

N3(AJCC-UICC)전이성 경부 임파절의 방사선 및 온열 병행요법

연세대학교 의과대학 치료방사선과학교실, 연세암센터*

연세대학교 원주의과대학 치료방사선과학교실**

연세대학교 의과대학 이비인후과학교실***

연세대학교 의과대학 외과학교실****

전주예수병원 치료방사선과*****

이창걸 · 김귀언 · 성진실 · 서창욱 · 노준규 · 김병수*
박경란** · 이종영** · 홍원표*** · 박정수**** · 김수곤*****

= Abstract =

Combined Radiation Therapy and Hyperthermia in Management of N3(AJCC-UICC) Metastatic Neck Nodes

Chang Geol Lee, M.D., Gwi Eon Kim, M.D., Jin Sil Seong, M.D.,
Chang Ok Suh, M.D., John Kyu Loh, M.D., Byung Soo Kim, M.D.*

Kyung Ran Park, M.D., Jong Young Lee, M.D.,**Won Pyo Hong, M.D.,***

Cheong Soo Park, M.D.,****Soo Kon Kim, M.D.*****

*Department of Radiation Oncology, Yonsei University College of Medicine,
Yonsei Cancer Center, Seoul, Korea**

*Department of Radiation Oncology, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea***

*Department of Otolaryngology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea****

*Department of General Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*****

*Department of Radiation Oncology, Cheonju Presbyterian Hospital, Cheonju, Korea******

In order to improve the control of large unresectable($>6\text{cm}$) and fixed N3(TNM-UICC) metastatic neck nodes, local hyperthermia(HT) has been combined with radiation therapy(RT) in Yonsei cancer center.

From april 1985 to april 1988, a total of 18 patients of head and neck cancer with metastatic large unresectable and fixed cervical neck nodes who underwent combined RT and HT were analyzed. Of 18 patients, complete response rate was 39% (7pt.), partial response 39% (7 pt.) and overall response rate was 78%. Acute side effects of these combined modalities were found in 8 patients and which were mainly cutaneous reaction such as erythema, dry and moist desquamation but recovered spontaneously in all patients after treatment. Factors of maximum tumor temperature above 43°C and MDF(multiple daily fractionation)

showed more favorable response rate but not statistically significant. Two year actuarial survival rate of all patients was 35.4%.

KEY WORDS : N3 · Neck node · Thermoradiotherapy.

서 론

대상 및 방법

두경부암 환자의 생존과 삶의 질은 경부 임파절의 전이여부에 의해 큰 영향을 받는다¹⁾. 비록 임상적으로 전이가 있는 임파절은 수술과 방사선 치료에 의해 비교적 제어가 잘 되는 편이나, 전이임파절의 크기가 크고 고정되어 있거나 capsule을 침범하여 벗어났거나, 연조직 혹은 경동맥으로 침윤이 있는 경우 국소제어가 매우 어려운 실정이다^{2~8)}.

1980년대부터 온열요법의 임상연구가 활발하게 진행되어 왔고 방사선 생물학적으로도 방사선치료의 효과를 높이고 또한 열 자체로도 직접적인 세포치사 효과를 입증함으로써 방사선치료와 병행치료를 상승적 치료 효과에 대한 많은 임상 보고가 있었다^{9~11)}. 세포 분열 주기에서 S-phase세포는 열에 매우 민감하고 온열치료시 방사선으로 인한 repair of sublethal or potentially lethal damage를 억제하여, 방사선 및 온열 병행치료시 방사선 단독 치료보다 높은 반응율을 보고하고 있다¹²⁾¹³⁾.

연세 암센터 치료방사선과에서는 1985년부터 capacitive type의 8MHz radiofrequency를 이용한 온열치료기 Thermotron RF-8(일본 Yamamoto사)과 Cancermia(연세 암센터 및 녹십자 의료공업 공동 제작)를 암치료에 이용하여 왔다. 두경부 암환자의 경우 국소적으로 진행되었거나 재발된 경우 방사선치료와 더불어 온열요법을 시행하여 왔고 그 치료 성적의 중간보고를 이미 발표한 바 있다¹⁴⁾.

저자들은 두경부 종양의 경부 임파절 전이시 방사선 혹은 수술단독으로만으로는 국소제어가 어려운, 6cm 이상의 크기를 가졌거나 주위 조직에 고정된 N3(AJCC-UICC)¹⁵⁾¹⁶⁾ 임파절에 대하여 방사선 및 온열요법을 병행하여 국소제어율을 높이고자 하였는데, 본 연구에서는 이들 환자들의 치료에 대한 반응율을 중심으로 치료에 따르는 급성 부작용 및 치료결과에 영향을 미치는 요인들을 분석하여 보고 나아가 이들 환자들의 생존율을 알아보고자 하였다.

1985년 4월부터 1988년 4월까지 연세암센터 치료방사선과에 내원하여 두경부 종양으로 인한 경부임파절 전이가 있거나 혹은 원발 부위를 알 수 없는 경부임파절 전이가 있는 편평상피세포암 환자로 임파절의 크기가 6cm이상 혹은 주위조직에 고정된 N3임파절(AJCC-UICC)로 인해 방사선 및 온열요법을 병행치료하였던 환자들을 대상으로 하였다. 단 과거에 경부에 방사선치료를 받았던 환자와 방사선량이 6000cGy이하로 조사된 경우 그리고 원격 전이가 있었던 경우는 제외하여 총 18명을 대상으로 하였다.

환자들의 특성을 보면(Table 1), 연령은 23세에서 73세로 중앙치가 60세였고 성별 분포는 남녀비가 14 : 4였다. 원발병소를 부위별로 보면 후두 7예, 구인두 3예, 하인두 3예, 비인강 2예, 구강 1예,

Table 1. Patients characteristics

No. of Patients	18
Age(years)	
Range	23-73
Median	60
Sex : M/F	14/4
Sites of Primary Tumors	
Larynx	7
Hypopharynx	4
Oropharynx	3
Nasopharynx	2
Oral Cavity	1
Unknown	1
T Stage(AJCC)	
T2	6
T3	4
T4	7
Size of Node(Maximum Diameter)	
Range	3~10cm
Mean	6cm
Previous Treatment	
No	15
Yes	3*

* : Regional recurrence after surgery of primary site

그리고 원발 병소를 알 수 없었던 1예 등 이었다. 원발병소의 T 병기는 T2 6예, T3 4예, T4 7예 였다. 임파절의 크기는 최대 지름이 3cm 에서 10cm까지 였고 평균 6cm 이었다. 과거력상 두경부에 수술을 받고 임파절 재발을 보인 환자가 3명 있었고 나머지 15명은 특별한 과거치료력이 없었다.

방사선치료는 4MV X-ray, Co-60치료기를 사용하여 양측 대칭으로 이문 조사를 하였고, 4500 cGy이후는 척수를 피해 전자선으로 boost하였고 쇄골상부 임파절은 전측에서 1문으로 조사하였다. 방사선 분할조사 방법은 11예에서 하루 180~200 cGy씩 conventional fraction으로 치료 받았고, 7예에서는 하루 2회 6시간 간격으로 방사선치료를 하는 MDF(Multiple Daily Fractionation) 방법으로 치료하였는데 이중 4예는 hyperfractionation으로 110~120cGy씩 1일 2회 치료하였고, 1예에서는 accelerated fractionation으로 160cGy씩 1일 2회 치료하였고, concomitant boost방법으로는 2예에서 오전에 180cGy 오후에는 병소부위에만 boost field로 120cGy 조사하였고, 총 방사선량은 7~10주에 걸쳐 6500~8240cGy조사되었고 평균 7186cGy가 조사되었다.

온열치료는 8MHz radiofrequency capacitive type의 Thermotron(일본 Yamamoto사 제작)과 Cancermia(연세암센터 및 녹십자 의료공업 공동제작) 기기를 이용하였다. 방사선치료후 한시간 이내에 온열치료를 시작하였고 온도는 가능한 42°C이상으로 45~60분간 유지하도록 하였고, 각 치료 간격은 열내성(thermotolerance)을 피하기 위해 72시간으로 일주일에 2회 시행하였다. 온열 치료의 시행 횟수는 1회에서 12회로 평균 7회였다.

온도 측정은 1~3개의 thermal probe(thermocouple)를 guide needle을 통해 중앙 내로 직접 삽입하였고 이것은 컴퓨터에 연결되어 치료 중 중앙내 온도를 추적 측정하였다. 중앙내 최고 온도는 41.2~45°C였고 평균 43.2°C였다(Fig. 1).

치료에 대한 반응율의 판정은 치료후 2개월 후 이학적 검사와 경부 전산화 단층 촬영을 시행하여 결정하였고, 판정의 기준은 Table 2의 기준에 따랐다.

14예에서 유도 화학 요법을 시행받았는데 cis-Platinum, 5FU에 vinblastine을 추가하거나 또는 cis-Pla-

tinum, vincristine에 bleomycin을 추가하는 방법으로 1~3회 시행받았다. 화학 요법에 사용된 약제들이 다양하고 시행횟수도 다르고 그리고 화학 요법에도 불구하고 여전히 N3 병기였던 환자들 이었기 때문에 치료결과 분석에서 화학요법의 영향을 배제하고 연구하였다.

결 과

전체 18명의 환자중 완전 관해를 보인 예는 7예로 39%, 부분 관해를 보인 예는 7예로 39% 그리고 종괴의 50%미만의 소실을 보인 무반응 4예 22%로, 전체 환자의 반응율은 78%였다(Table 3).

온열치료로 인한 급성 부작용은 Table 4의 기준에 의해 측정하였는데 피부반응 치수 2가 1예, 그리고 치수 3이 7예로 가장 많았고 이중 5예에서는 1~4 주간의 회복기간이 필요하였다. 1예에서 온도측정

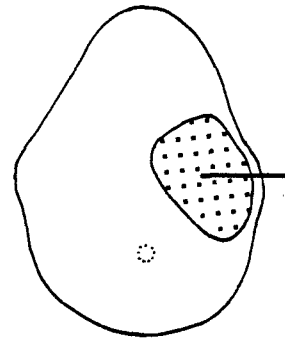


Fig. 1. Temperature measurement.

Insertion of single or several thermal probes(thermocouple) in intratumoral location along the guide needle(Angiocath). Maximum temperature : 41.2-45°C (mean : 43.2°C)

Table 2. Tumor response(WHO criteria)

Complete Response(CR)	: disappearance of all known nodal disease
Partial Response(PR)	: reduction in total nodal volume of greater than 50%
No Change(NC)	: reduction of less than 50% or as a 25% increases in nodal size
Progressive Disease(PD)	: 25% or more increase in nodal dimension

Table 3. Tumor response

Response	Rate(No. of Pts)
CR	39% (7)
PR	39% (7)
NC	22% (4)
PD	0
Total	100% (18)

Table 4. Cutaneous reaction scoring system

Modified from miller et al	
0	None
1	Erythema
2	Dry desquamation, vesiculation, pruritis
3	Moist desquamation, ulceration, blister
4	Exfoliative dermatitis, necrosis requiring surgical intervention

Table 5. Acute side effects

Cutaneous reaction score	No. of patients(18)
2	1
3	7(5*)
4	-
Abscess	1*

* : Need interruption of treatment for 1-4 weeks (mean 2 weeks)

을 위한 thermocouple 삽입 부위에 화농이 형성되었다. 그러나 이들 부작용은 치료후 모두 소실되었고 이들로 인해 치료를 끝마치지 못한예는 없었다 (Table 5).

치료에 대한 종양의 반응도에 영향을 주는 인자들은 조사해 보았는데 종양의 크기, 온열 치료의 횟수, 방사선량, 급성 부작용으로 인한 휴식기간의 유무 그리고 화학요법의 시행 여부의 비교에서는 모두 차이를 보이지 않았다. 다만 종양내 최고온도가 43°C 이상 이었던 군에서 그리고 방사선치료로 MDF(multiple daily fractionation)를 시행한 군에서 좀 더 높은 반응율을 보였으나 통계적인 유의성은 없었다(Table 6). 전체 환자의 생존율은 1년 45.5% 그리고 2년 생존율은 35.4%였다(Fig. 2).

고 찰

원발성 두경부 암에 있어서 경부 임파절전이 여부는 예후에 중요한 요인으로 작용한다. 특히 전이된 임파절의 크기가 6cm이상 이거나 고정되어

Table 6. Variables in tumor response

Variables	Response Rate(No.)
Tumor size	
<6cm	37.5% (3/8)
≥6cm	40% (4/10)
Maximum temperature	
<43°C	25% (2/8)
≥43°C	50% (5/10)
No. of HT	
<6	44.4% (4/9)
≥6	33.3% (3/9)
RT Dose(cGy)	
<7000	33.3% (2/6)
≥7000	41.7% (5/12)
Fractionation	
Conventional	27.3% (3/11)
MDF*	57.1% (4/7)
Interruption of treatment	
No	50% (2/4)
Yes	35.7% (5/14)
Chemotherapy	
No	75% (3/4)
Yes	28.6% (4/14)

* : Multiple daily fractionation

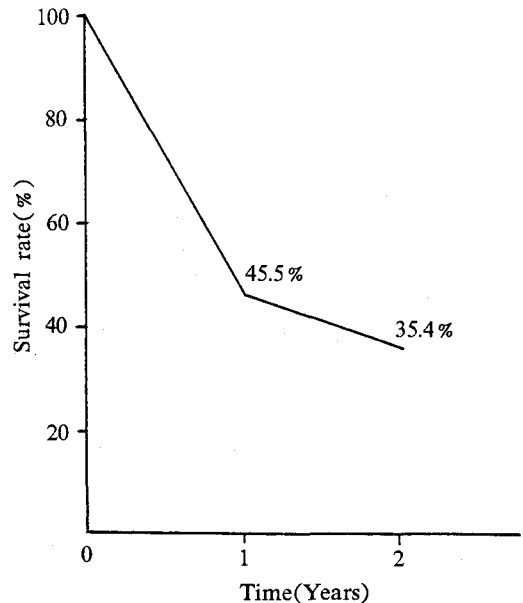


Fig. 2. Actuarial survival rate in 18 patients.

(fixed node) 있거나 경동맥에 유착되어 있는 경우, 수술이 불가능하거나 방사선치료에도 반응을 잘 보이지 않는 경우가 많다. Griffin등은 N3 경부 임파절의 방사선 치료결과 53%의 제어율을⁷⁾ 그리고

Million and Cassisi등도 41%의 제어율을 보고하였다¹⁾. 또한 Mendenhall등에 의하면 임파절의 크기가 3.5~6.0cm일 때 제어율이 63%이나 7cm이상에서는 제어된 예가 없었음을 보고하여 N병기가 진행된 경우 방사선 치료 단독으로는 국소제어에 어려움이 있다고 하였다⁸⁾. 그리고 근치적 경부 절제술(radical neck dissection)과 병행치료해도 그 결과는 저조한 편이다. Goffinet등에 의하면 수술과 방사선 치료를 병행하였을 때 임파절 크기가 6cm미만인 경우 75%의 높은 제어율을 보이지만 6cm이상의 경우 44%로 보고하였는데, N3 임파절로 수술 당시 연조직 침범이 있었던 5예는 근치적 절제술, 방사선치료 그리고 2예에서 근접치료까지 시행했음에도 모두 재발하였다고 하였다⁶⁾. Fazekas등도 N3임파절에서 방사선치료후 수술적 구조(surgical salvage)까지 포함하여 구강암에서 46% 그리고 구인두 암에서 62%의 제어율을 보고하였다¹⁷⁾.

온열치료를 방사선 치료와 병행하여 표재성암에서 높은 반응율을 보고한 이래 전이성 경부임파절의 치료에도 시도가 되었고^{11,18~22)} 특히 기존의 수술 및 방사선치료로는 국소 제어가 어려운 N3 임파절에서 국소 제어율을 높이기 위해 최근 많이 연구되고 있다. Arcangeli등은 N2~3 임파절에서 방사선 및 온열요법을 병행하였을 때 85%의 높은 제어율을 보고하였고¹¹⁾ Perez등도 55%의 완전 관해율을 보고하였다²³⁾. Luk등도 N3임파절에서 56%의 완전관해율을, Valdagni등도 59%의 완전 관해율을 보고하였다²⁴⁾²⁵⁾. Scott등은 임파절의 크기가 4cm미만인 경우, 보다 높은 관해율을 보인다고 하였다²⁶⁾. 본 연구에서는 완전 관해율이 39%로 다른 연구 결과보다 비교적 낮은 반응율을 보였다. 저자들의 연구에서 사용된 온열 치료기는 radiofrequency hyperthermia machine으로 다른 연구에서 사용한 microwave hyperthermia와는 물리학적으로 달라서 비교적 심부가온이 용이한 장점이 있으나 3cm이하의 천부 가온은 microwave를 이용한 것이 더욱 용이하다.

또한 경부 임파절을 RF hyperthermia machine으로 가온하는데는 기술적으로 어려움이 있었다. parallel opposing으로 치료하도록 되어 있는 두 electrodes를 universal joint를 이용하여 90℃로 치료하였는데 종양내 온도 분포가 균등하지 못한 것이

치료의 효과가 낮게 나온 한 요인으로 생각되었다.

치료에 대한 종괴의 감소는 치료후 수개월까지 지속적으로 나타나서 Valdagni등은 방사선 및 온열 병행치료시 방사선치료 단독군에 비해 반응도의 차이가 2개월까지는 크지 않으나 3개월째에는 통계적으로 유의하게 병행치료군에서 높다고 하였다²⁵⁾. Luk등도 병행치료후 28일과 84일 사이에서 완전관해를 관찰할 수 있었고 일부 환자에 있어서는 180일이 넘어서 완전히 소실됨을 보았다고 하였다²⁴⁾. Perez등도 완전관해에 도달되는 기간이 3~36개월까지 다양하였다고 하였고²³⁾ Scott등은 추적기간이 길어질수록 방사선치료 단독군에 비해 제어율의 차이는 커진다고 하였다²⁶⁾.

방사선 및 온열 병행치료에 대한 반응도에 있어 가장 중요한 인자는 역시 종양의 크기이다²⁵⁾²⁷⁾. 온열치료시 microwave를 이용하는 경우 심부까지 종양의 온도를 용이하게 올릴수 없는 단점이 있다. 실제 Valdagni등의 보고에서도 단파를 이용한 온열치료에서 임파절의 심부에서 종양이 커지고 있었던 3예를 경험하고 이는 단파 온열장치의 특성상 3cm이상의 심부 가온이 용이하지 않은 것이 원인 중의 하나로 생각하였다²⁵⁾. 본 연구에서는 종양의 크기를 6cm기준으로 보았을 때 치료에 대한 반응율은 차이가 없었다. 6cm이하라고 하더라도 주위 조직에 고정된 임파절이어서 비교적 반응율이 낮았을 것으로 생각되었다.

또 다른 인자로 Oleson등은 종양내 최소 온도의 평균치(minimal average intratumoral temperature)가 완전관해율에 큰 영향을 미치고²⁷⁾ 이를 위해서는 종양내 온도분포도(thermal mapping)와 정확한 온도측정이 필요하다고 하였다²⁸⁾. 그러나 Valdagni등의 보고에서는 최소 종양온도가 통계적으로 유의한 인자로 나타나지 않았다²⁵⁾. 본 연구에서는 최대 온도를 측정하였는데 치료 환자들에 있어 그 범위는 41.2~45℃였고 평균값은 43.2℃였다. 43℃를 기준으로 그 이상의 온도를 유지한 군에서 치료의 반응도가 높았으나 통계적인 유효성은 없었다. 비록 thermal probe(thermocouple)를 종양내에 삽입하여 온도를 측정하나 그 값이 전체 종양의 온도를 대표하는 값은 아니기 때문에 앞으로 정확한 온도 측정 장치의 개발이 필요하고 현재 연구중에 있다.

온열치료로 인한 급성부작용은 대부분의 보고에

서 부작용으로 인해 치료를 중단한 예는 거의 없었고, 발진(erythema), dry desquamation and moist desquamation 등은 치료 후 소실되었다고 하였다²³⁾ 24)27). 본 연구에서도 피부반응 치수 3의 예가 7예 있었는데 이 중 5예는 평균 2주간 쉬어야 했으나 치료 종결후 모두 자연 회복 되었다. 1예에서 thermal probe 삽입부에 농양이 형성되었는데 배농과 항생제 투여로 회복 되었다.

만성부작용으로는 심한 경부 섬유화(fibrosis)의 예가 보고 되었는데²⁵⁾, Meshorer 등은 동물 실험에서 46°C 이상에서 심부 연조직의 심한 섬유화를 관찰하였다고 하였다²⁹⁾. 본 예에서는 45°C 이상 가온된 예가 없었고 연부조직의 섬유화는 관찰 되지 않았다.

이상으로 보아 전이된 경부 임파절에 있어 기존의 방사선 치료와 수술적 방법으로는 제어가 어려운 6cm 이상의 임파절 그리고 고정된 N3 임파절의 경우, 보다 높은 제어율을 얻기 위해 방사선 및 온열요법은 큰 부작용없이 시도될 수 있으리라 생각된다. 또한 균일한 가온을 위해 조직내 근접 온열치료(interstitial hyperthermia)에 대한 연구도 필요한 것으로 보이며, 또한 종양 전체의 정확한 온도측정을 위한, 아울러 환자에게 무리를 주지않은 측정장치의 개발이 필요하리라 본다.

결 론

1985년 4월부터 1988년 4월까지 연세 암센터 치료방사선과에 내원하여 두경부 종양으로 인한 경부 임파절의 전이가 있는 편평상피세포암 환자로, 임파절의 크기가 6cm 이상이거나 고정된 N3 (AJCC-UICC) 임파절로 인하여 방사선 및 온열요법을 병행하여 치료받았던 환자 18명을 대상으로 후향적 분석을 통하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 방사선 및 온열 병행요법의 반응율은 완전 관해 39%, 부분관해 39%로 전체 반응율은 78%였다.

2) 치료에 대한 급성 부작용은 주로 피부반응으로 발진, dry or moist desquamation이 18명중 8명에서 관찰되었으나 치료후 모두 자가 회복 되었다.

3) 치료반응에 영향을 주는 요인으로 종양내 최고온도를 43°C 이상 유지한 군과 방사선치료 방

법으로 MDF(multiple daily fractionation)으로 치료 하였던 군에서 좀더 높은 반응율을 보였으나 통계적인 유의성은 없었다.

4) 전체 환자의 1년 생존율은 45.5%, 2년 생존율은 35.4%였다.

References

- 1) Million RR and Cassisi NJ : *General principles for treatment of cancers in the head and neck : radiation therapy, management of head and neck cancer : A multidisciplinary approach, 1st ed. Philadelphia, Lippincott, pp77-90*
- 2) Lindberg R and Jesse RH : *Treatment of cervical lymph node metastasis from primary lesions of the oropharynx, supraglottic larynx and hypopharynx. Am J Roent 102 : 132-137, 1968*
- 3) Hanks GE, Bagshaw MA and Kaplan HS : *The management of cervical lymph node metastasis by megavoltage radiotherapy. Am J Roent 105 : 74-82, 1969*
- 4) Jesse RH and Fletcher GH : *Treatment of neck in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 39 : 868-872, 1977*
- 5) Olcott C, Fee WE, Enzmann DR, et al : *Planned approach to the management of malignant invasion of the carotid artery. Am J Surg 142 : 123-125, 1981*
- 6) Goffinet DR, Willard EF and Goode RL : *Combined surgery and postoperative irradiation in the treatment of cervical lymph nodes. Arch Otolaryn 110 : 736-738, 1983*
- 7) Griffin TW, Davis R, Laramore GE, et al : *Mixed beam radiationtherapy for unresectable squamous cell carcinomas of the head and neck : The results of a randomized RTOG study. Int J Rad Onc Biol Phys 10 : 2211-2215, 1984*
- 8) Mendenhall WM, Million RR and Bova FJ : *Analysis of time-dose factors in clinically positive neck nodes treated with irradiation alone in squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Rad Onc Biol Phys 10 : 639-643, 1984*
- 9) Li GC, Evans R and Hahn GM : *Modification and inhibition of repair of potentially lethal X-ray damage by hyperthermia. Radiation Research 67 : 491-501, 1976*
- 10) Field SB and Bleehen NM : *Hyperthermia in the*

- treatment of cancer. Cancer Treatment Review* 6 : 63-94, 1979
- 11) Arcangeli G, Barni E, Cividally A, et al : *Effectiveness of microwave hyperthermia combined with ionizing radiation : Clinical results on neck node metastases. Int J Rad Onc Biol Phys* 6 : 143-148, 1980
 - 12) Hahn GM : *Metabolic aspects of the role of hyperthermia in mammalian cell inactivation and their possible relevance to cancer treatment. Cancer Research* 34 : 3117-3123, 1974
 - 13) Kim SH, Kim JH and Hahn EW : *The enhanced killing of irradiated HeLa cells in synchronous culture by hyperthermia. Radiation Research* 66 : 337-345, 1976
 - 14) 박경란 · 이창걸 · 김수곤 외 : 두경부 암의 온열요법. 대한 두경부 종양 학술지 3권 제1호 : 107-114, 1987
 - 15) American Joint Committee on Cancer : *Manual for staging of cancer 3rd ed., Philadelphia, Lippincott, 1988*
 - 16) U.I.C.C. : *T.N.M. Classification of malignant tumors, 1st ed., Geneva. International Union Against Cancer, 1973*
 - 17) Fazekas JT, Sommer C and Kramer S : *Tumour regression and other prognosticators in advanced head and neck cancer : A sequel to the RTOG methotrexate study. Int J Rad Onc Biol Phys* 9 : 957-964, 1983
 - 18) Nawalkha PL, Jain KC, Punia DP, et al : *Treatment of cervical metastases of combined application of hyperthermia and irradiation. Indian J Radiology* 33 : 321-325, 1979
 - 19) UR, Noell KT, Woodward KT, et al : *Microwave-induced local hyperthermia in combination with radiotherapy of human malignant tumours. Cancer* 45 : 638-646, 1980
 - 20) Corry PM, Spanos WJ, Tilchen EJ, et al : *Combined ultrasound and radiation therapy treatment of human superficial tumours. Radiology* 145 : 165-169, 1982
 - 21) Kim JH, Hahn EW and Antich PP : *Radiofrequency hyperthermia for clinical cancer therapy. National Cancer Institute Monograph* 61 : 339-342, 1982
 - 22) Meyer JL : *Clinical efficacy of localized hyperthermia, Cancer Research. Suppl* 44 : 4745s-1751s, 1984
 - 23) Perez CA, Nussbaum G, Emami B, et al : *Clinical results of irradiation combined with local hyperthermia. Cancer* 52 : 1597-1603, 1983
 - 24) Luk KH, Francis ME, Perez CA, et al : *Combined radiation and hyperthermia : Comparison of two treatment schedules based on data from a registry established by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Int J Rad Onc Biol Phys* 10 : 801-809, 1984
 - 25) Valdagni R, Kapp DS, Valdagni C : *N3(TNM-UICC) metastatic neck nodes managed by combined radiation therapy and hyperthermia : Clinical results and analysis of treatment parameters. Int J Hyperthermia* 2(2) : 189-200, 1986
 - 26) Scott RS, Johnson RJR, Story KK, et al : *Local hyperthermia in combination with definitive radiotherapy : Increased tumour clearance, reduced recurrence rate in extended follow up. Int J Rad Onc Biol Phys* 10 : 2119-2123, 1984
 - 27) Oleson JR, Sim DA and Manning MR : *Analysis of prognostic variables in hyperthermia treatment of 161 patients. Int J Rad Onc Biol Phys* 10 : 2231-2239, 1984
 - 28) Gibbs FA : *Thermal mapping in experimental cancer treatment with hyperthermia : Description and use of a semiautomatic system. Int J Rad Onc Biol Phys* 9 : 1057-1063, 1983
 - 29) Meshores A, Prionas SD, Fajado LF, et al : *The effects of hyperthermia on normal mesenchymal tissues. Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 107 : 328-334, 1983