진행된 원발성 간암 환자에서 방사선 치료 및 온열 요법에 따른 간 기능의 변화

연세대학교 의과대학 치료방사선과학교실, 연세암센터

오영택 · 성진실 · 신현수 · 김귀언

= Abstract =

Biochemical Changes of Liver Function in Patients with Hepatocellular Carcinoma Following Radiotherapy and Hyperthermia

Young Taek Oh, M.D., Jinsil Seong, M.D., Hyun Soo Shin, M.D. and Gwi Eon Kim, M.D.

Department of Radiation Oncology, Yonsei University College of Medicine, Yonsei Cancer Center

To analyze biochemical changes of liver function following combined radiotherapy and hyperthermia, we reviewed retrospectively 37 patients with hepatocellular carcinoma treated with radiotherapy and hyperthermia between July 1988 and December 1990 at Department of Radiation Oncology, Yonsei University College of Medicine.

Mean age was 52.7 years and male to female ratio was 11 : 1. The patients were classified as follows; to A and B group by Child's classification, to M and L group by irradiated volume, and subclassified into BM, BL, AM and AL group according to the combination of Child's classification and irradiated volume. Radiation dose to the primary tumor was 3060 cGy with daily 180 cGy, 5 fraction per week using 10 MV or 4 MV linear accelerator. Hyperthermia (Thermotron RF-8) was performed more than 4 times in all patients. Biochemical parameters including albumin (Alb), total bilirubin (T. Bil), aspartate aminotransferase (AST or SGOT), alanine aminotransferase (ALT or SGPT), and alkaline phosphatase (ALP) were regularly followed from 1 week before the treatment to 3 months after the treatment.

The results are summerized as follows; 1) In all the patient, mean ALP level peaked at 1 month, decreased at 2 months, slightly increased at 3 months after the treatment. Mean SGOT and SGPT levels peaked at 1 month after the treatment. Mean T. Bil level increased continuously and highest at 3 months after the treatment. Mean Alb level did not show significant changes.; 2) Mean ALP level retured to normal level at 3 month after the treatment in A but increased in B group and the differences were statistically significant ($p < 0.01$). Mean SGOT and SGPT levels peaked 1 month in A and 2 months after the treatment in B group. All the biochemical parameters did not show significant difference between M and L group. Mean ALP level increased at 3 months after the treatment in BM and BL groups and decreased in AM and AL groups. Mean SGOT level increased at 3 months after the treatment in BL groups.; 3) Hepatic failure occurred within 3 months after the treatment in 4 patients, all of whom were in BL group.

It is suggested that pre-treatment liver function and irradiated volume influence biochemical changes of liver in patients with hepatocellular carcinoma following combined radiotherapy and

hyperthermia, and this treatment modality appears generally to be safe but might cause hepatic failure particularly in patient with poor liver function and large treatment volume.

Key Words: Hepatocellular carcinoma, Biochemical changes, Radiotherapy, Hyperthermia

서 론

원발성 간암은 우리 나라를 포함하여 아프리카 및 아시아 일부 지역에서 빈발하는 악성종양의 하나이다[1~3]. 일반적으로 외과적 절제술이 근치적 목적의 치료 방법으로 알려져 있으나 질병의 진행 정도 및 간경화와 같은 간실질 질환의 동반 여부에 따라 많은 제한을 받고 있다[4,5]. 따라서 절제가 불가능한 원발성 간암에 대하여 외부 방사선 치료, 전신적 화학 요법, 간 동맥내 항암제 투여, 간 동맥 결찰술, 간 동맥 폐색법 및 I^{131} Lipiodol을 이용한 내부 방사선 치료 등의 많은 치료 방법들이 사용되고 있으나 뚜렷한 치료 성적의 개선을 보여주지는 못하고 있다.

1985년 이후부터는 새로운 암 치료 방법의 하나로서 소개된 온열 요법을 외부 방사선 치료와 병합하여 치료에 응용하고 있으며 그 결과를 보고한 바 있다[6,7]. 서 등[6]은 절제가 불가능한 진행된 원발성 간암 환자에서 방사선 치료와 온열 요법을 병합하여 47.4%의 비교적 높은 반응율을 보고하였으며 이 중에는 조직 병리학적으로 완전 관해를 보인 예도 포함되어 있었다. 대상 환자가 다른 치료 방법에 반응하지 않는 절제가 불가능한 진행된 경우였음을 고려할 때 상당히 고무적인 결과로 평가되었으며 성 등[7]은 이러한 병합 요법이 종양의 국소적 치료 및 고식적 치료 방법으로서 효과적임을 보고하였다. 한편 방사선 치료나 온열 요법에 의한 정상 간 조직의 병리학적 변화와 임상 및 여러 가지 생화학적인 변화등이 보고된 바 있고[8~16] 방사선 치료 및 온열 요법을 병합한 경우에 있어서는 그 세포 독성이 증강되는 것이 알려져 있으나[17,18] 이러한 병합 요법을 원발성 간암 환자에게 적용할 경우 간 기능에 미칠 영향에 대해서는 거의 알려진 바가 없는 실정이다. 따라서 이러한 치료 방법이 안전한 치료법인지에 대한 재고의 필요성이 대두되었다.

이에 본 저자들은 진행된 원발성 간암으로 진단받고 연세대학교 의과대학 치료방사선과에 내원하여 방사선 치료 및 온열요법을 병합하여 치료한 37명의 환자를 대상으로 간의 생화학적인 지표를 이용하여 이에 따른 간기능의 변화를 알아보고, 이를 토대로 이러한 병합요법의 적절한 환자선정 기준을 세우는데 도움이 되고자 본 후향적 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상 및 치료 방법

1988년 7월부터 1990년 12월까지 연세대학교 의과대학 치료방사선과에 내원하여 진행된 원발성 간암으로 진단받고 방사선 치료와 온열 요법을 병합하여 치료한 50예의 환자들 중 순수하게 치료에 따른 간기능의 변화만을 관찰하기 위하여, 간절제시 간기능의 상태를 평가하는 지표로서 사용되고 있는 Child의 분류법[19]을 이용하여 (Table 1) Child의 분류 C에 속하는 간기능이 나쁜 경우와 치료에도 불구하고 방사선학적인 검사상 간병변이 진행하는 경우를 제외한 총 37명의 환자를 대

Table 1. Child's Classification

Class	A	B	C
Functional impairment	Minimal	Moderate	Severe
Serum bilirubin (mg%)	<2.0	2.0 to 3.0	>3.0
Serum albumin (gm%)	>3.5	3.0 to 3.5	<3.0
Ascites	None	Easily controlled	Poorly controlled
Neurologic disorders	None	Minimal	Moderate to severe
Nutrition	Excellent	Good	Poor, wasted
Operative motality	<1%	10%	>50%

상으로 하였다.

방사선 치료는 10 MV 및 4 MV 선형 가속기를 이용하였으며 일일선량 180 cGy씩 주당 5회 치료하여 총 3060 cGy를 조사하였다. 방사선 조사방법은 주로 전후 이문 조사법을 이용하였고 경우에 따라서 삼문 조사법을 사용하기도 하였으며 조사야는 종양으로부터 1 cm 범위까지를 포함하였다.

온열 요법은 고주파 온열 치료기인 Thermotron RF-8(Yamamoto Vinyter Co., 8 MHz capacitive type)을 사용하여 주당 2회씩 총 6회를 방사선 치료와 병합하여 시행하는 것을 원칙으로 하였으며, 방사선 치료 후 30분 이내에 30~60 분씩 가온하여 최소한 4회 이상 치료받은 환자만을 포함하였다.

Table 2. Patients Characteristics

	No		No
Sex		Child's Class	
Male	34	A	18
Female	3	B	19
Age		Tumor size (cm)	
<50	17	5–10	10
≥50	20	10–15	14
		15≤	13
Cirrhosis		Field Size (cm^2)	
Absent	12	<200	14
Present	25	≥200	23

대상 환자들의 남녀비는 11:1이었고 평균 나이는 52.7세였다. 이들 환자 중 간경화증을 동반한 경우가 25예였으며 Child의 분류법을 이용하여 A와 B군으로 구분하여 보면 A군이 18예, B군이 19예였다. 또한 종양의 크기는 모든 예에서 그 장경이 5 cm 이상으로서 평균 장경이 12.2 cm 이었고 15 cm 이상인 경우도 13예가 있었다. 또한 전후 조사야의 평균 면적은 220 cm^2으로 200 cm^2 이상인 경우가 23예 있었다(Table 2).

2. 간 기능 평가

간의 생화학적인 검사로서 혈청 albumin (Alb), alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin (T. Bil), aspartate aminotransferase (AST or SGOT), alanine aminotransferase (ALT or SGPT)를 분석하였으며 분석 자료로서 치료전, 치료 1주째 및 2주째 검사치와

Table 3. Summary of Patients with Hepatic Failure

Age/Sex	Child's Class	Tumor Size (cm^3)	Field Size (cm^2)
55/M	B	15×8×8	260 (13×20)
48/M	B	10×8×8	208 (13×16)
48/M	B	18×12×12	324 (18×18)
66/M	B	10×10×7	266 (19×14)

*All cases showed neurologic deficit and poorly controlled ascites

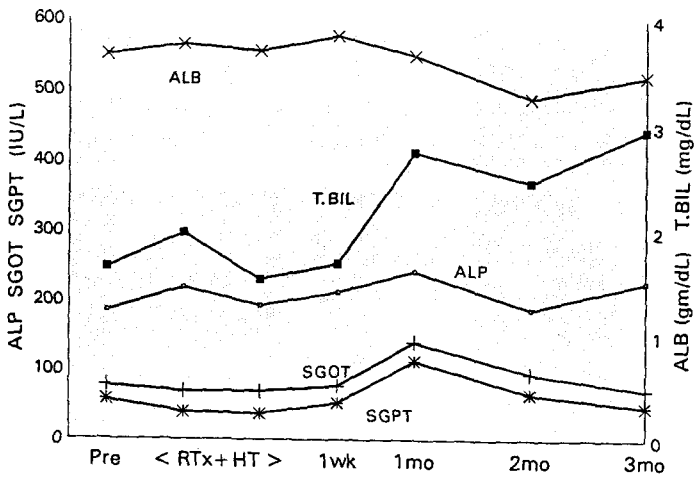

Fig. 1. Summary of biochemical changes in total patients.

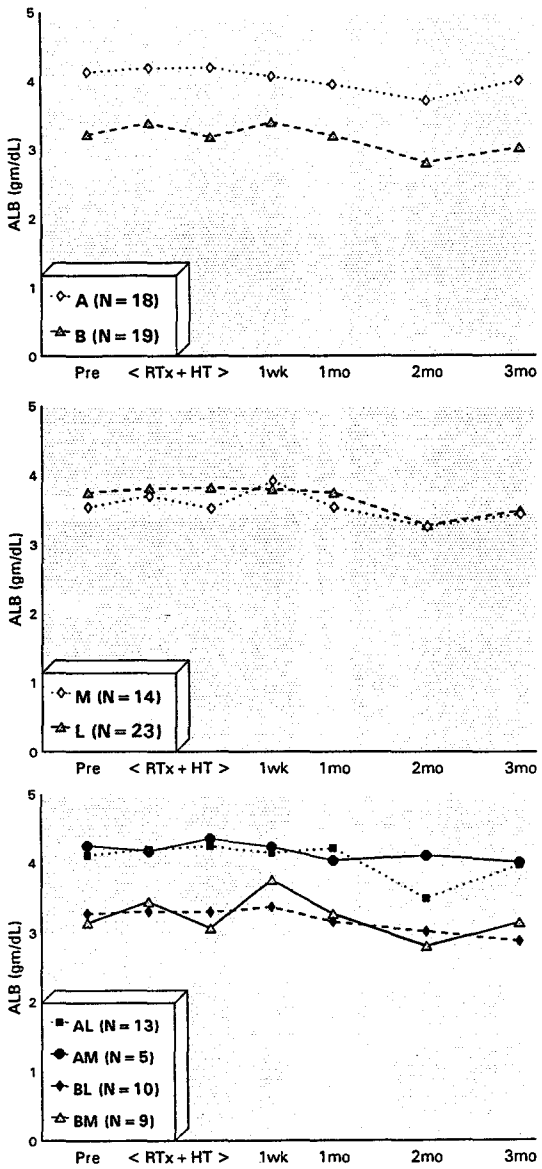

Fig. 2. Changes of serum albumin levels following combined radiotherapy and hyperthermia.

병합 치료후 1주, 1개월, 2개월 및 3개월 째의 검사치를 사용하였다. 전체 환자를 대상으로 Child의 분류법에 따라 A군과 B군으로 나누고, 조사야의 면적 200 cm^2를 기준으로 M군과 L군으로 나누어 분석하였으며, 이를 다시 조합하여 AM, AL, BM, BL 네 군으로 나누어 치료에 따른 검사치의 변화 양상을 분석하였다. 통계적 분석은 T 검정법을 사용하였다.

결 과

전체 환자군에서의 간기능 검사치의 변화 양상은 전반적으로 치료전에 비하여 치료 중에는 큰 변화를 보이지 않았으며 치료 후 1개월째에 증가하여 정점을 이룬 후 정상화되거나 안정화되는 양상을 보였다(Fig. 1).

1. Albumin

치료에 따른 간 기능 검사치의 변화를 보이지 않고 치료전의 수준을 유지하였으며 Child의 분류나 조사야 면적에 따른 의미있는 차이는 관찰되지 않았다(Fig. 2).

2. Total Bilirubin

전체 환자에서 치료후 1개월째에 증가하여 비교적 안정적인 양상을 유지하였는데 A군에서는 치료후 2개월째에, B군에서는 치료후 1개월째에 증가하였고 B군에서는 치료후 3개월째에 다시 증가하였으며 M군에서는 치료후 3개월째에 비교적 안정적인 양상을 보인 반면 L군에서는 증가하는 양상이었다. 환자군을 세분하여 보면 BL 군에서만 치료후 3개월째에 급격히 증가하는 양상을 보였다(Fig. 3).

3. Aspartate Aminotransferase

전체 환자에서 치료후 1개월째에 정점을 이루고 정상화되었으며 A군에서는 치료후 1개월째에, B군에서는 치료후 2개월째에 증가하는 양상을 보여주었고 L군에서는 치료후 1개월째에, M군에서는 치료후 2개월째에 최고치를 나타낸 후 정상화되었다. 환자군을 세분하여 보면 BL군에서만 치료후 3개월째에 증가하는 양상을 보였고 다른 환자군에서는 정상화되는 양상이었다(Fig. 4).

4. Alanine Aminotransferase

전체 환자에서 치료후 1개월째에 정점을 이루고 정상화되었는데 A군에서는 치료후 1개월째에, B군에서는 치료후 2개월째에 증가하는 양상이었고 특히 A군에서의 증가폭이 컸으며 L군에서도 치료후 1개월째에 큰 증가폭을 보여주었다. 환자군을 세분하여 보았을 때 AL군에서 치료후 1개월째에 큰 정점을 보였으며 치료

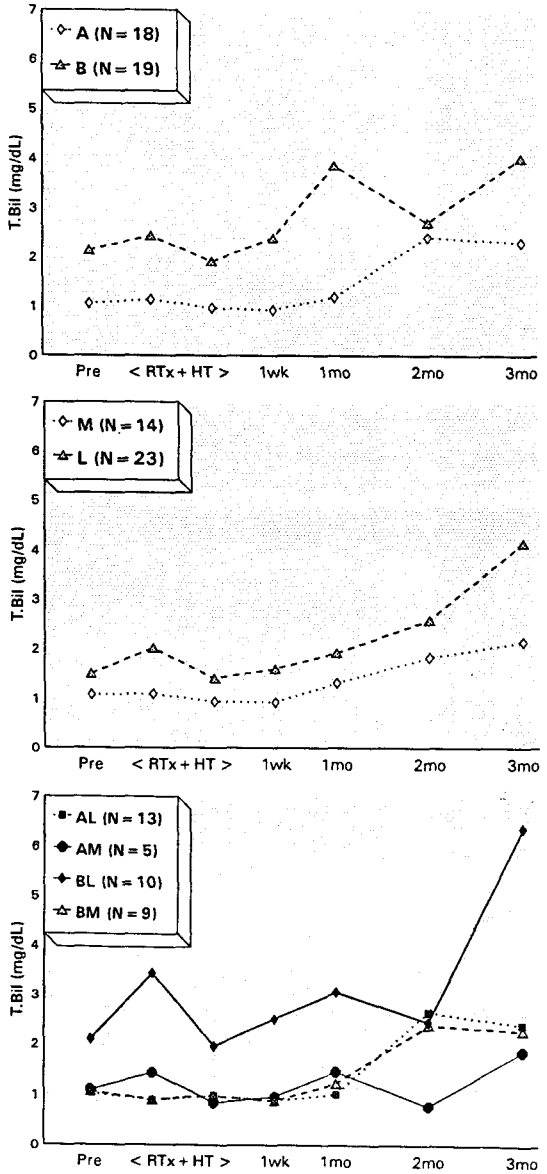

Fig. 3. Changes of serum total bilirubin levels following combined radiotherapy and hyperthermia.

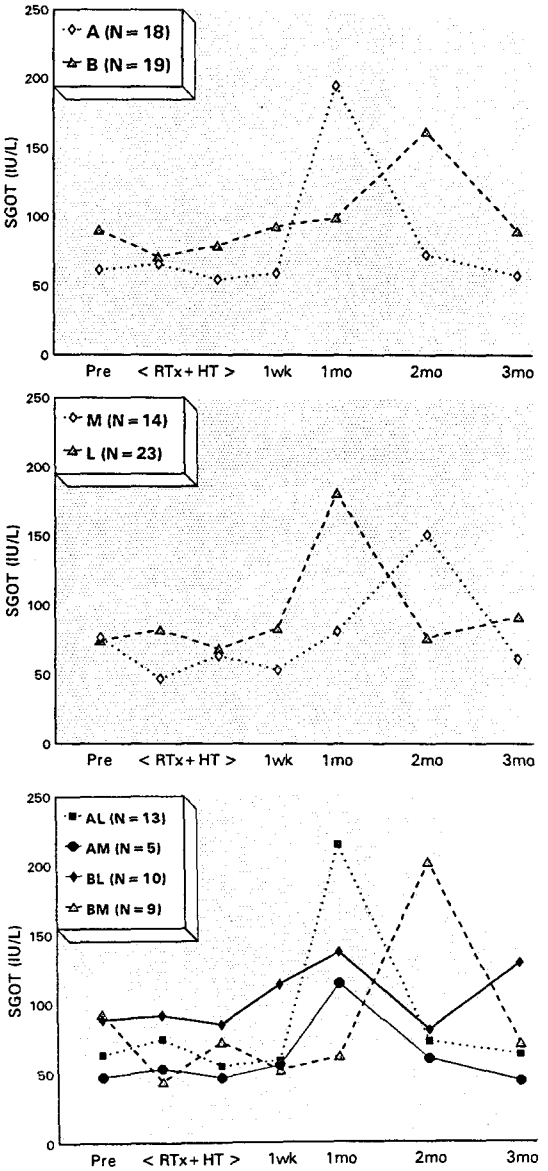

Fig. 4. Changes of serum SGOT levels following combined radiotherapy and hyperthermia.

후 3개월째에는 모두 정상화되었다(Fig. 5).

5. Alkaline Phosphatase

치료후 1개월째에 정점을 이룬 후 감소하다가 3개월째에 다시 증가하는 양상을 보였다. 이를 A, B 군으로 나누어 보면 A군에서는 치료후 3개월째에 정상화되는 반면 B군에서는 증가하는 양상을 보였으며 이러한 두 군 간의 차이는 통계적으로 유의하였다($p<0.01$). M 군과 L군 간에는 의미있는 차이를 발견할 수 없었으나 세분하여 보면 BL 군에서 치료후 3개월째의 증가 폭이 가장 큰 것을 알수 있었다(Fig. 6).

6. 간기능 부전

추적 조사 중 4명의 환자가 컴퓨터 단층 촬영 등의

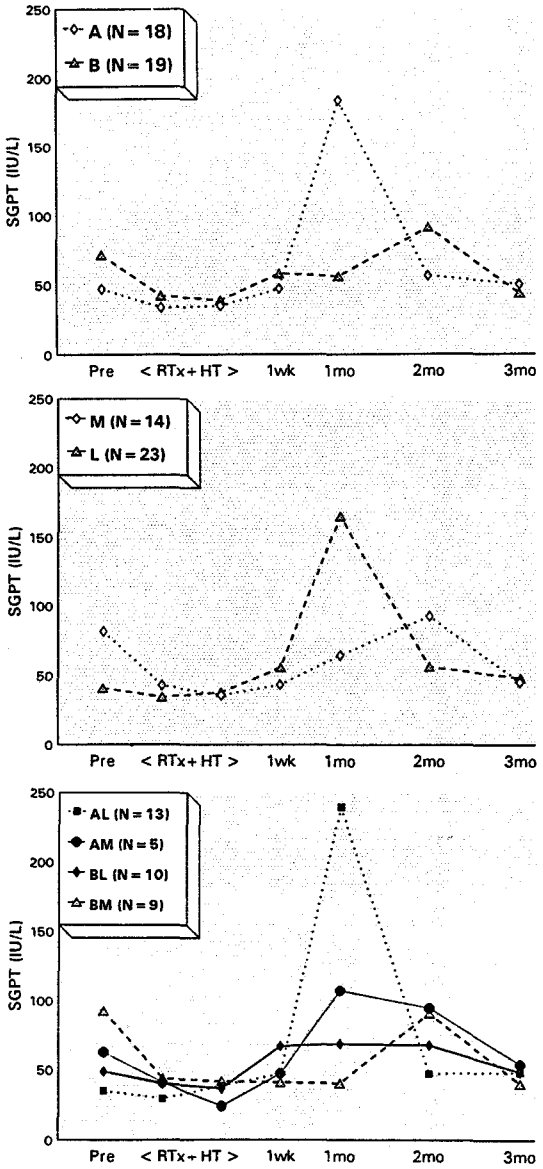

Fig. 5. Changes of serum SGPT levels following combined radiotherapy and hyperthermia.

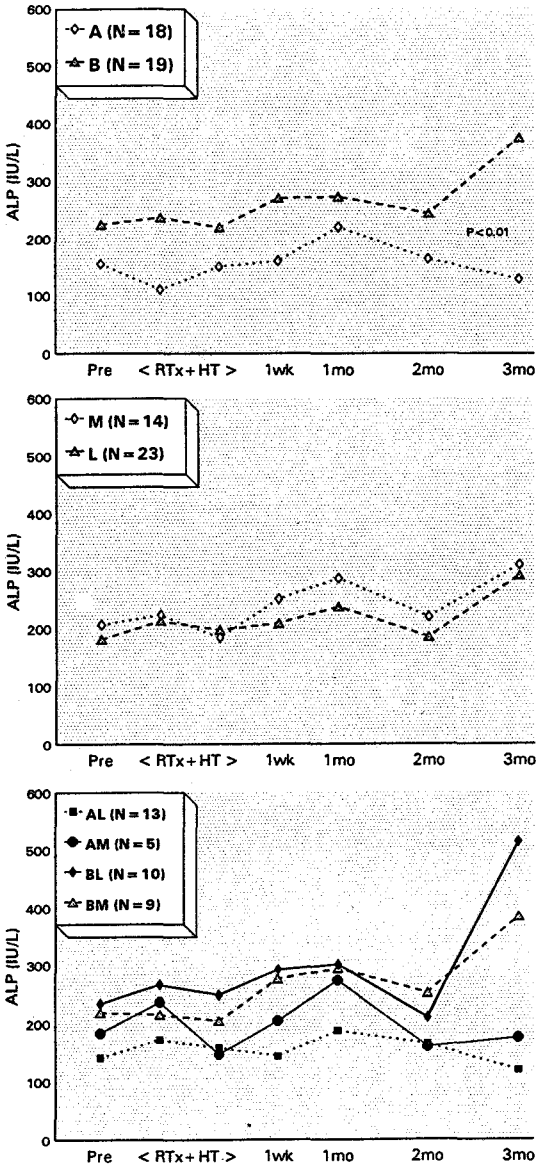

Fig. 6. Changes of serum ALP levels following combined radiotherapy and hyperthermia.

방사선학적 검사상 치료에 반응을 보였음에도 불구하고 치료후 간기능의 저하, 약물로써 조절되지 않는 복수 및 간성 혼수의 소견을 보여 간기능 부전으로 진단되었으며 이들은 모두 BL 군에 속하였다(Table 3).

고 찰

원발성 간암환자에서 방사선 조사 및 온열 요법을 병합하여 치료할 때의 간기능의 변화에 대해서는 거의 알려진 바가 없으나 각각의 치료방법이 정상 간조직에 미치는 영향에 대해서는 여러 연구를 통해 비교적 널리

알려져 있다.

Ingold 등은 방사선 조사에 따른 방사선 간염의 발생에 대한 보고에서 3000 cGy 이상에서 방사선 간염이 발생하며 3500 cGy 이하에서는 가역적임을 보고하였다[8]. 또한 방사선 조사에 따른 정상 간조직의 조직병리학적인 변화를 보고한 바에 따르면 방사선 조사후 2주에서 6개월까지의 급성기에는 엽 중심성의 출혈 및 정맥동의 울혈과 이와 동반된 주변 간세포의 위축 및 변성 소견을 보이며 이때 염증세포의 침윤이 없는 것이 특징적이라 하였고 만성기에는 급성기의 변화가 더욱 진행되어 간엽구조의 변형이 초래되며 정맥 폐쇄성질환의 형태를 나타낸다고 하였다[8~10]. 임상적으로는 간기능 검사치의 의의있는 변화가 관찰되고 이전에는 관찰되지 않던 간비대와 복수가 나타나며[8] 가장 의미 있는 간의 생화학적인 지표로 ALP가 제시되었고 황달의 발생등도 보고되고 있다[8,11,22,23]. Poussin-Rossillo 등은 방사선 조사후 3~12개월에 ALP가 증가하여 3~23개월간 지속됨을 보고하였고[22] Kraut 등은 외부 방사선 치료와 방사선 활성 금(Radio-active gold)을 병합하여 전체 간을 치료한 결과 ALP가 방사선 조사후 6~9개월에 정점을 이루고 12~18개월후에 정상화됨을 보고하였다[23]. Elias 등은 항암요법과 방사선치료를 병합하여 치료한 임파종 환자를 대상으로 한 연구에서 방사선 조사후 6주경에 ALP 수치가 증가하여 정점을 이루고 점차 감소하여 수개월 후에 정상화되는 양상을 보고하였다[11].

Kew 등은 열사병 환자를 대상으로 생검 소견을 보고하였는데 열 손상에 따른 간의 조직 병리학적인 소견으로 초기에는 말단 간세정맥과 주변 정맥동의 확장 및 울혈, 간세포의 괴사 및 변성과 이에 따르는 염증세포의 침윤이 관찰되고 4~5주후에는 이러한 소견이 사라지거나 더욱 진행된 경우에는 소엽 중심성 괴사와 담즙울체(Cholestasis)의 소견을 보였다[12]. 열사병 환자를 대상으로 한 여러 연구에서 간의 생화학적인 지표들은 열 손상후 24시간 이내에 상승하는 것으로 알려져 있는데 Kew 등은 SGOT, SGPT, LDH 등이 상승하며 SGOT의 상승의 정도가 간 손상의 정도를 대변한다고 주장하였고[12,24] Shibolet 등은 경미한 간 손상시에는 혈청 Bil 수치의 변화가 없으나 심한 간 손상시에는 급격히 상승하여 2~3일후에 최고치에 도달함을 보고하였다[25]. Ries 등은 개에서 가열후 SGOT, SGPT, LDH 및 ALP 등이 변화를 관찰하였는데 SGOT는 처치후 2시간후에 정점을 우리고 7일 이내에 정상으로 회복되었으며 LDH는 1일 후에 정점을 이루고 4주 후에는 정상으로 회복되었고 SGPT도 상승되는 등 열사병 환자를 대상으로 한 보고와 비슷한 양상을 보였다[15]. 서 등[26]은 개를 대상으로 한 동물 실험에서 SGOT와 SGPT는 가열후 급격히 상승하여 1~3일간 지속되고 ALP는 가열에 따른 변화가 없음을 보고하였다. 그 외에도 Creatinine Phosphokinase 등이 효용성이 있는 검사로 제시되었으며 대부분이 가열후 24~72시간내에 최대 상승치를 보이고 정상화되는 양상을 보이는 것으로 보고되고 있다[12~16,24~26].

그러나 대개 방사선 조사와 온열요법 각각의 정상 간조직에 대한 변화만을 보고하였기 때문에 이러한 병합 요법시 직접적으로 임상에 적용하기는 어려움이 있다. Dewey 등과 Bichel 등은 방사선 치료와 온열요법을 병합할 경우 그 세포독성이 증가함을 보고하였고[17,18] 이러한 효과는 종양 세포뿐 아니라 정상세포에 있어서도 마찬가지일 것으로 생각되며, 서[27]는 가토를 이용한 연구에서 방사선 조사와 온열요법 후에 간손상이 더욱 증강됨을 관찰하였다. 따라서 본 연구에서는 이러한 병합요법이 시행된 원발성 간암환자를 대상으로 하여, 간의 생화학적인 지표들을 이전의 보고들을 토대로 분석하여 간기능의 전반적인 변화 양상을 알아보고자 하였다.

본 연구에서는 T. Bil은 B 환자군 특히 BL 환자군에서 다른 환자군에 비해 치료중에 일시적 증가를 보이며 비교적 높은 수치를 유지하다가 치료 후 3개월 째에 급격히 증가하는 양상을 보여 주었는데 이러한 증가는 간손상이 진행되고 있는 몇몇 환자에 의해 주도된 것으로 생각되며 비록 비특이적 이었으나 간기능이 감소되어 있는 군에서 넓은 조사 면적으로 치료할 경우 이에 따른 간 기능의 저하를 보여주는 가장 확실한 지표로 생각되었다. SGOT는 이전의 보고에서 보면 방사선 간염시에나 열 손상시에 모두 증가하며 특히 열 손상시에 급격히 증가하는 것으로 알려져 있으며 본 연구에서는 BL 환자군에서 치료후 3개월째에 증가하여 다른 환자군가 차이를 보였는데, 가열에 따른 SGOT의 변화는 대부분 가열후 수일내에 급격한 변화를 보인 후 정상화되므로 BL 군에서의 이러한 변화는 온열 요법에 의한 것이라기 보다는 병합 치료에 의한 간기능의 변화를 반

영하는 것으로 생각된다. ALP는 B군 특히 BL 환자군에서 치료후 1개월째에 정점을 이루고 감소하다가 3개월째에 다시 증가하는 양상을 보여주어 다른 환자군과 의미있는 차이를 보여주었는데 이러한 변화 양상은 다른 연구들과 비교해 볼 때 방사선 조사에 의한 변하가 주도적으로 작용했으리라 생각된다. 또한 SGPT는 AL 환자군에서 치료후 1개월째에 일시적 증가를 보인 후 정상화되는 양상을 보였는데 이러한 변화는 간암환자에서 비교적 기능을 유지하고 있는 간조직의 변화를 나타낸 것으로 생각되며 정상적인 간기능을 갖고 있는 조직인 경우라 하더라도 조사야 면적이 넓을 경우에는 치료에 따른 영향을 받는다는 것을 의미하며 이는 치료후 2개월째부터 모두 정상화되는 것으로 보아 SGPT가 치료전 간기능 상태를 알수 있는 지표가 될수 있음을 간접적으로 유추할 수 있다.

일반적으로 원발성 간암 환자의 평균 수명이 6개월 미만인 점을 고려하여[20,21] 본 연구에서는 치료후 3개월까지의 검사치를 이용하여 분석하였으며 따라서 치료후 단기간에 걸친 간기능의 변화양상만을 알수 있었고, 방사선치료 및 온열요법의 병합치료 전에 다른 치료방법의 사용여부를 고려하지 않았기 때문에 간기능의 평가에 한계성을 지니고 있다. 그리고 간기능 검사가 치료중에는 1주일 간격으로, 치료 후에는 1개월 간격으로 시행되어 치료에 따른 급성변화를 정확하게 관찰할 수는 없었으나 대개 치료후 1개월째의 간기능 검사치에서 증가를 보인 후 정상화되거나 안정적인 양상을 보여주어 방사선치료 및 온열요법의 병합치료가 전반적으로 안전한 치료방법임을 알수 있었다.

또한 본 연구의 결과에서 BL 환자군의 40% (4/10)에서 간기능 부전을 보였기 때문에 이 환자군에서의 간기능 검사치의 변화양상을 간기능 부전의 조기 지표로 삼는다면 간기능변화 및 간조직의 변화를 추정하는데 도움이 될수 있으리라 생각되었다. 그러나 이러한 치료방법이 적용되고 있는 진행된 원발성 간암환자들은 대개 간경화와 같은 간실질의 질환을 동반하고 있거나 그렇지 않다 하더라도 간암의 진행에 따라 간기능이 떨어져 있는 경우가 흔하고 종양 자체의 크기로 인해 넓은 조사야 면적이 불가피한 경우가 많기 때문에, 치료에 따른 간기능의 저하를 정확히 구별하기는 어려우며, 현재까지는 간의 생화학적인 지표들이 가장 효율적인 것으로 알려져 있고 본 연구에서도 이러한 검사들이 효용성이 있음을 제시하였으나 그 감수성과 특이성에는 한계가 있다. 따라서 이러한 병합요법을 시행함에 있어 대상 환자의 선정부터 신중을 기할 필요가 있으며, 치료에 따른 심각한 부작용을 보인 4명의 환자들이 모두 간기능이 감소되 있는 Child의 분류 B군에 속하고 비교적 넓은 조사야 면적으로 치료했던 사실에 미루어 보았을 때 간기능이 감소되어 있고 조사야 면적이 큰 경우에는 방사선치료 및 온열요법의 병합치료시 간기능 부전의 가능성을 고려하여야 할 것으로 생각되었다.

결 론

1) 방사선 및 온열 요법의 병합 치료는 비교적 안전한 치료이나 치료에 따른 간기능 부전 등의 심각한 부작용을 초래할 수 있다.

2) 원발성 간암 환자에서 이러한 병합치료에 따른 간기능의 변화를 나타내는 지표로서 T. Bil, SGOT, ALP가 유용하리라 생각되며 SGPT는 치료전 간기능의 상태를 파악할 수 있는 지표로서 사용할 수 있으리라 생각된다.

3) 치료에 따른 간기능 부전은 치료전 간기능의 상태가 나쁠수록, 치료 면적이 클수록 유의하여야 한다.

참 고 문 헌

1. **Kew MC, Gedds EW:** Hepatocellular carcinoma in rural Southern African blacks. Medicine 61:98-108, 1982
2. **Kim IS, Kim HJ, Oh HC, et al:** The cancer registry program in Kangwha county, the first report. Korean J Epidemiol 6:100-105, 1984
3. **Li FP, Shiang EL:** Cancer modality in China. J Natl Caoncer Inst 65:217-221, 1980
4. **Knematsu T, Takenaka K, Matsumata T, et al:** Limited hepatic resection effective for selected cirrhotic patients with primary liver cancer. Ann Surg 199:51, 1984
5. **Tomas-de la Vega JE, Donahue EJ, Doolas A, et al:** A 10-year experience with hepatic resection. Surg Gynecol Obstet 159:223, 1984
6. **Suh CO, Loh JJK, Seong JS, et al:** Effect of radiofrequency hyperthermia on hepatocellular carcinoma. J Korean Cancer Association 20:117-125, 1988

7. **Seong JS, Loh JJK, Suh CO, et al:** Combined radiotherapy and hyperthemia for nonresectable hepatocellular carcinoma. J Korean Soc Ther Radiol 7:247-257, 1989
8. **Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, et al:** Radiation hepatitis. Am J Roentgenol 93:200-208, 1965
9. **Reed GB, Cox AJ:** The human liver after radiation injury: A form of venoocclusive disease. Am J Pathol 48:597-612, 1966
10. **Kaplan HS, Bagshow MA:** Radiation hepatitis: Possible prevention by combined isotopic and external radiation therapy. Radiology 91:1214-1220, 1968
11. **Elias H, Jean Paul LB, Mathieu K, et al:** Liver complication in lymphomas treated with a combination of chemotherapy and radiotheray: Preliminary result. Int J Radiat Oncol Biol Phys 9:1313-1319, 1983
12. **Kew M, Bershon I, Softel H, et al:** Liver damage in heat stroke. Am J Med 49:192-202, 1970
13. **Pettigrew RT, Galt JM, Ludgate CM, et al:** Circulatory and biochemical effects of whole body hyperthermia. Br J Surg 61:727-730, 1974
14. **Daly JM, Smith G, Frazier H, et al:** Effects of systemic hyperthermia and intrahepatic infusion with 5-fluorouracil. Cancer 49:1112-1115, 1982
15. **Ries MC, Milligan AJ, Merrick HW, et al:** Biochemical and cellular effects of radiofrequency induced interstitial hyperthermia on normal canine liver. Int J Radiat Oncol Biol Phys 14:529-536, 1988
16. **Wills EJ, Findlay JM, McManus JPA, et al:** Effect of hyperthermia therapy on the liver: Morphological obsevations. J Clin Pathol 29:1-10, 1976
17. **Dewey WC, Hopewood LE, Sapareto SA, et al:** Cellular response to combination of hyperthermia and radiation. Radiology 123:463, 1977
18. **Bichel P, Overgaard J, Nielsen ES, et al:** Synergistic cell cycle kinetic effect of low doses of hyperthermia and radiation on tumor cells. Eur J Cancer 15: 1191-1196, 1979
19. **Child CG III:** The Liver and Portal Hypertension. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1967, pp. 48-77.
20. **Nagasue N, Yukaya H, Hamata T, et al:** The natural history of hepatocellular carcinoma. Cancer 54: 1461-1465, 1984
21. **Okuda K, Obtsuki J, Obata H, et al:** Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Cancer 56:918-928, 1985
22. **Poussin-Rosillo H, Nisce LZ, D'Angio GJ, et al:** Heptic radiation tolerance in Hodgkin's disease patients. Radiology 121:461-464, 1976
23. **Kraut JW, Kaplan HS, Bagshaw MA:** Combined fractionated isotopic and external irradiation of the liver in Hodgkin's disease. Cancer 30:39-46, 1972
24. **Kew M, bersohn I, Softel H, et al:** The diagnostic and prognostic significance of the serum enzyme changes in heatstroke. Trans R Soc Trop Med Hyg 65:325, 1971
25. **Shibolet S, Coll R, Gilat T, et al:** Heatstroke; Its clinical picture and mechanism in 36 cases. Quart J med 36:525, 1967
26. **Suh CO, Loh JJK, Seong JS, et al:** Effect of Radiofrequency induced local hyperthermia on normal canine liver. J Korean Soc Ther Radiol 9:37-45, 1991
27. **Suh CO:** Effects of radiofrequency induced local hyperthermia and radiation on normal rabbit liver. (Thesis). Yonsei University: 2-14, 1989