

국소 진행된 간암의 방사선 온열치료성적

가톨릭 대학교 의과대학 강남성모병원 치료방사선과, 내과*

장홍석 · 윤세철 · 강기문 · 유미령 · 김성환
백남종* · 윤승규* · 김부성* · 신경섭

= Abstract =

The Clinical Results of Thermo-Irradiation on the Locally Advanced Hepatoma with or without Hepatic Arterial Chemo-Embolization

Hong Seok Jang, M.D., Sei Chul Yoon, M.D., Ki Mun Kang, M.D., Mi Ryeong Ryu, M.D.
Sung Hwan Kim, M.D., Nam Jong Baek M.D.,* Seung Kyoo Yoon, M.D.*
Boo Sung Kim, M.D.,* and Kyung Sub Shinn, M.D.

Department of Therapeutic Radiology & Internal Medicine, Catholic
University Medical College, Seoul, Korea*

Purpose : The aim of this study is to analyze the clinical results of thermo-irradiation treatment for surgically unresectable advanced hepatoma with or without hepatic arterial chemo-embolization (HACE), chemotherapy (CT) and interferon (IFN) therapy.
Materials and Methods : Between February 1990 and December 1992, 45 patients with surgically unresectable advanced hepatomas were treated by thermo-irradiation with or without hepatic arterial chemo-embolization and other treatment modalities. Among them, We analyzed retrospectively 25 patients who received more than three times of hyperthermias. Mean age was 50 years (range : 18-71 years) and male to female ratio was 20 : 5. In the study, treatment was administered as follows : 3 patients received radiation therapy(RT) and hyperthermia (HT). 3 received RT+HT+CT. 3 received RT+HT+HACE. 1 received RT+HT+CT+HACE. 2 received RT+HT+CT+IFN. 10 received RT+HT+HACE+IFN. 3 received RT+HT+CT+HACE+IFN. Radiation therapy was done by a 6 MV linear accelerator. Patients were treated with daily fractions of 180 cGy to doses of 11Gy-50Gy (median 30Gy). Local hyperthermia was done by HEH-500C(Omrøn Co. Japan), 30-45 min/session, 2 sessions/wk and the number of HT sessions ranged from 3 to 17 (median 7 times). 15 patients of 25 were followed by abdominal CT scan or abdominal ultra-sonogram. The following factors were analyzed : Age, histologic grade, sex, number of hyperthermia, total RT dose, hepatic arterial chemo-embolization.
Results : Of 25 patients, there were observed tumor regression (partial response and minimal response) in 6 (24%), no response in 8 (32%), progression in 1 (4%) and not evaluable ones in 10 (40%) radiographically. The over all 1-year survival was 25%, with a mean survival of 33 weeks. The treatment modes of partial and minimal responsive patients (PR+MR) were as follows : Two were treated with RT+HT+

HACE, 2 were done with RT+HT+HACE+IFN Remaining 2 were treated with RT+HT+CT+HACE+IFN. The significant factor affecting the survival rate were RT dose (more than 25 Gy), HACE, number of HT (above 6 times), responsiveness after treatment (PR+MR). Age, sex, histologic differentiation, chemotherapy, interferon therapy were not statistically significant factors affecting the survival rate.

Conclusion : Although follow-up duration was short, the thermo-irradiation with/without hepatic arterial chemo-embolization was well tolerated and there were no serious complications. In future, it is considered the longer follow up and prospective, well controlled trials should be followed to evaluate the efficacies of survival advantage.

Key Words : Hepatoma, Hyperthermia, Radiotherapy, Hepatic arterial chemo-embolization. This paper was supported by 1994 CUMC Clinical Medical Research Fund and Catholic Cancer Center Fund.

서 론

간암은 전세계적으로볼때 흔한 악성 종양 중의 하나로서, 연간 국제적인 발생율은 약 100만명에 이르며, 남녀비는 약 4 : 1이다¹⁾. 세계적으로 간암의 발생율은 지역에 따라 크게 차이가 나서, 미국과 같은 저발생 지역에는 연간 10만명당 1.9명이고, 오스트리아나 남아프리카와 같은 중등도 발생지역은 5.1-20.0명이며, 한국 및 중국과같은 고발생지역은 23.1-150명이다²⁾. 간암의 생존율은 매우 낮으며, 일반적으로 외과적 절제술이 근치적 목적의 치료방법으로 알려져 있으나 간의 절제가능한 부위에 국소화되어있는 일부환자에서만 시행할 수 있으며, 종양의 진행정도나 간경변과 같은 간질환의 동반여부에 따라 많은 제한을 받고 있다³⁻⁵⁾. 따라서 절제가 불가능한 간암에 대하여 외부방사선치료, 전신적 화학요법, 간동맥 색전술 및 간동맥내 화학요법, 온열치료등이 각각 단독요법으로 또는 병합요법으로 응용되고 있다. 국내에서도 1985년 이후부터 간암치료를 외부방사선치료와 온열요법을 병합하여 치료에 응용한 보고가 있으며, 절제불가능한 진행된 간암의 경우에 종양의 국소적 치료 및 고식적 치료방법으로서 상당히 고무적인 결과를 보여 주었다^{6,7)}. 이에 저자들은 외과적으로 절제 불가능한 진행된 간암으로 진단받고, 1990년 2월부터 1992년 12월 사이에 가톨릭 의과대학 강남성모병원 치료방사선과에서 외부방사선치료 및 온열치료와 함께 다른 병합요법을 받은 환자 25명에 대하여 치료예후에 영향을 주는 인자들을 알아보고자, 후향적 분석을 시도하였다.

대상 및 방법

1. 대상환자 및 환자 특성

1990년 2월부터 1992년 12월 사이에 가톨릭 의과대학 강남성모병원 치료방사선과에서, 간암환자 43명이 외부방사선치료, 온열치료 및 다른 병합요법을 받았다. 국소진행된 간암의 방사선치료기준은 Child 간기능 분류법 C에 해당되거나, 간암외에 다른 간질환이 합병된 경우, 또 광범위하게 암이 침습되어 외과적으로 절제가 불가능한 경우로서, 이들 43명 중 적어도 온열치료를 3회 이상 받은 환자 25명을 대상으로 후향적 분석을 하였다.

대상환자의 연령분포는 18-71세(중앙값 50세)였고, 남녀비율은 20 : 5였다. 전체환자 25명중 14명은 조직학적으로 진단되었으며, 이중 2명은 전이성 간암이었다 (Table 1).

Table 1. Patient Characteristics (n=25)

Age : 18-71 years (median : 51 years)	
Sex : Male : Female = 20 : 5	
Pathology	
Hepatocellular ca	
Grade 1	2
Grade 2	4
Grade 3	4
Grade 4	2
Metastatic ca	
Adeno ca	2
Not proven	11
Total	25

2. 방사선 치료

방사선치료는 6MV 선형가속기를 사용하여 하루 160-180cGy씩 주 5회, 전체간을 20 Gy까지 치료한후 병소부위로 국한하여 조사하였다. 총방사선량은 11 Gy에서 50 Gy까지 다양하였으며, 조사선량에 따른 환자분포는 Table 2와 같다.

3. 온열치료

온열치료는 일본 Omron사 제품인 HEH-500C형 고주파 유전형 온열치료기로서, 일회에 30-45분간 주당 2회 실시하여 총 3-17회 (중앙값 7회) 실시하였다 (Table 3). 본과에서 조직등가 팬텀 및 동물실험을 통하여 알고 있는, 전극판직경 크기와 고주파출력의 변화에 따른 온도분포를 이용하여, 적정온도를 비침습적으로 측정 감시하였다^{8,9)}.

4. 간동맥 색전술 및 화학요법

25명중 간문정맥 폐쇄가 있거나, 간동맥 색전술을 거부한 환자 8명을 제외한 17명(68%)에서 간동맥색전술 및 간동맥내 화학요법을 실시하였으며, 1-5회 실시하였다 (Table 4). 25명중 9명(36%)에서 전신적 화학요법을 (FAM : 5FU, Adriamycin, Mitoycin-C) 실시하였고, 15명(60%)에서 Interferon을 병행하여 치료하였다 (Fig. 1).

5. 추적관찰 및 통계분석

25명의 환자중 15명에서 복부 CT나 초음파를 이용한 추적관찰이 가능하였다. 치료후 국소반응에 대한 평가는 치

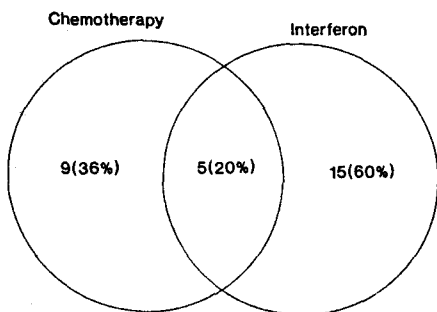


Fig. 1. Number of Chemotherapy & Interferon administered. Chemotherapy : FAM(5-FU, Adriamycin, Mitomycin-C)

Table 2. Radiation dose Delivered

Radiation dose	Pt.	No.
20Gy>	5	(20%)
20<-<30Gy	4	(16%)
30<-<40Gy	7	(28%)
40Gy<	9	(36%)
Total	25	(100%)

Table 3. No. of HT Delivered

HT No.	Pt. No.
3- 5	12(48%)
6-10	8(32%)
	5(20%)
Total	25(100%)

HT : Hyperthermia

Table 4. No. of HACE Delivered

HACE No.	Pt. No
0	8(32%)
1-2	13(52%)
3-5	4(16%)
Total	25(100)

HACE : Hepatic arterial chemo-embolization
No : Number

료전후의 종양 체적을 비교하여 종양이 완전히 사라졌을 경우 완전관해 (complete response), 50% 이상의 체적감소가 있을 때 부분관해 (partial response), 25-50%의 체적감소일 때 소관해 (minimal response)로 하였으며, 생존기간은 방사선치료를 시작한 날을 기준으로 하여 25명 전원에서 추적조사가 가능하였다. 예후 인자로 생각되는 각 항목들에 대하여서는 단변량 분석을 시행하였고, 생존율은 Kaplan-Meier법으로 산출하였으며, 생존율간의 차이의 비교는 Log-rank test를 이용하였다.

결 과

총 25명의 환자중 완전관해는 한명도 없었으며, 부분관해 3명, 소관해 3명, 변화가 없는 경우가 8명, 진행된 경우가 1명이었고, 임상적으로 추적관찰만 실시한 경우가 10명이었다 (Table 5).

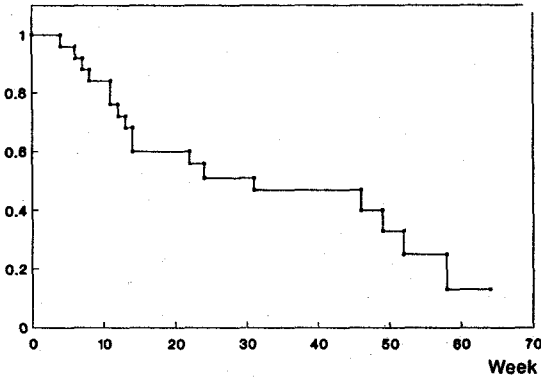


Fig. 2. Overall survival rate (Kaplan-Meier methods).

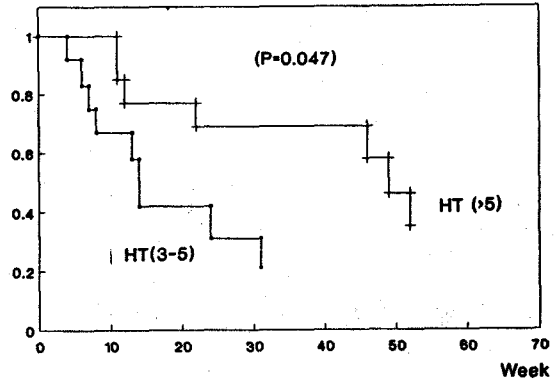


Fig. 5. Survival rate by hyperthermia (HT) (Kaplan-Meier methods).

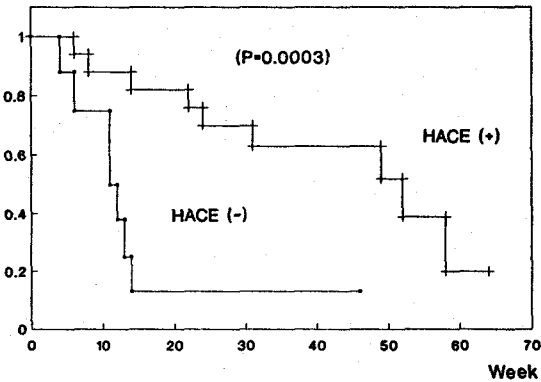


Fig. 3. Survival rate by hepatic arterial chemoembolization (HACE) (Kaplan-Meier methods).

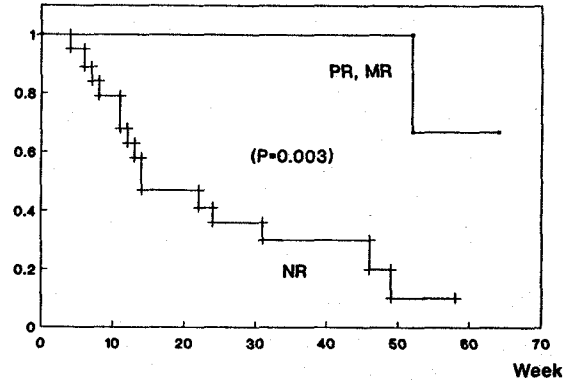


Fig. 6. Survival rate by response after treatment (Kaplan-Meier methods).
PR : Partial response
MR : Minimal response
NR : No response

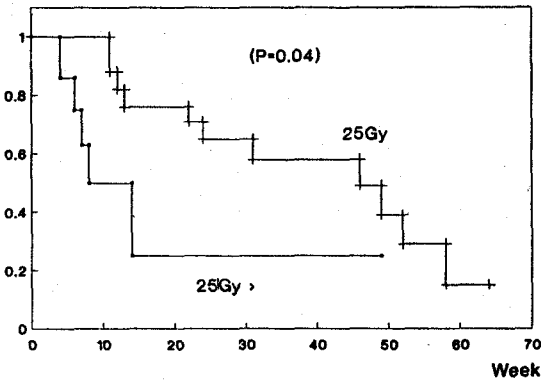


Fig. 4. Survival rate by radiation dose (Kaplan-Meier methods).

전체 환자군의 1년생존율은 25%이었고, 평균 생존기간은 33주였다(Fig. 2). 생존에 영향을 미치는 요인은

로서 연령, 성별, 조직학적 분화도, 방사선량, 간동맥 색전술 및 간동맥내 화학요법, 온열치료회수, 전신적 화학요법, interferon 투여, 치료후 반응정도등을 분석해보았다. 이중 간동맥색전술 및 간동맥내 화학요법을 받은 군과 받지 않은 군에서 1년 생존율은 각각 38%와 0%였다($P=0.0003$) (Fig. 3). 간에 조사된 방사선량에 따른 1년 생존율은 25 Gy이하를 받은 군과, 25 Gy이상을 받은 군에서 각각 25%와 29%이었다($P=0.04$) (Fig. 4). 방사선량은 치료후 반응에 영향을 미치는 중요한 요인이었다(Table 6, 7). 온열치료를 3-5회까지 받은 군과 6회 이상 받은 군에서의 1년 생존율은 각각 21%와 35%였다($P=0.047$) (Fig. 5). 또한 치료후 방사선단층 촬영이나 초음파를 이용하여 추적관찰한 15예에서 치

Table 5. Degree of Response by Treatment Administered

Treatment	Not evaluable	Progression	NR	MR	PR	CR	Total
RT+HT	2		1				3
RT+HT+CT	3						3
RT+HT+HACE			1	2			3
RT+HT+CT+HACE	1						1
RT+HT+CT+IFN	2						2
RT+HT+HACE+IFN	2	1	5	1	1		10
RT+HT+CT+HACE+IFN			1		2		3
Total	10	1	8	3	3		25

RT : Radiation therapy

HT : Hyperthermia

CT : Chemotherapy

HACE : Hepatic arterial chemo-embolization

IFN : Interferon

CR : Complete response

PR : Partial response

MR : Minimal response

NR : No response

Table 6. The Influence of Radiation dose on Response

Radiation dose	Progression	NR	MR	PR	CR	Not evaluable	Total
20Gy>	1					4	5
20<-<30Gy		1	1			2	4
30<-<40Gy		2	1	1		3	7
40Gy<		5	1	2		1	9
Total	1	8	3	3		10	25

CR : Complete response

MR : Minimal response

PR : Partial response

NR : No response

Table 7. The Influence of Radiation dose on Response

Radiation dose	Response (PR+MR)	%	Total
20Gy>		0	5
20<-<30Gy	1	25	4
30<-<40Gy	2	29	7
40Gy<	3	33	9
Total	6	24	25

PR : Partial response

MR : Minimal response

Table 8. Survival by Response

Survival(weeks)	Progression	NR	MR	PR	CR	Not evaluable	Total
Alive at last F-U		3	3	2			8
< 26	1	3				8	12
26-52		1		1		2	4
> 52		1					1
Total	1	8	3	3		10	25

CR : Complete response

MR : Minimal response

PR : Partial response

NR : No response

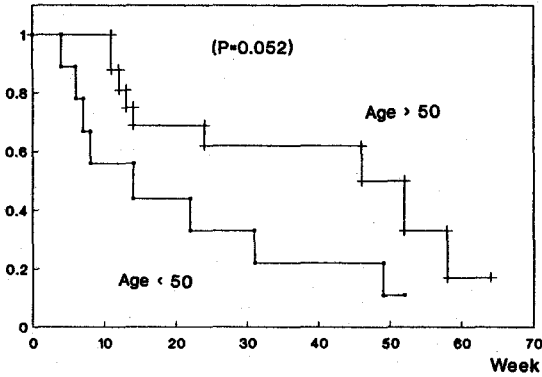


Fig. 7. Survival Rate by Age (Kaplan-Meier methods).

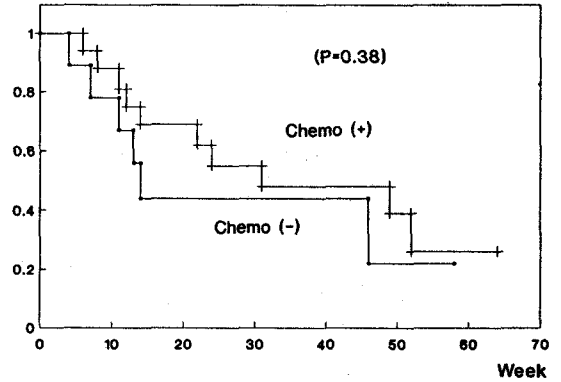


Fig. 10. Survival Rate by Chemotherapy(Kaplan-Meier methkds).

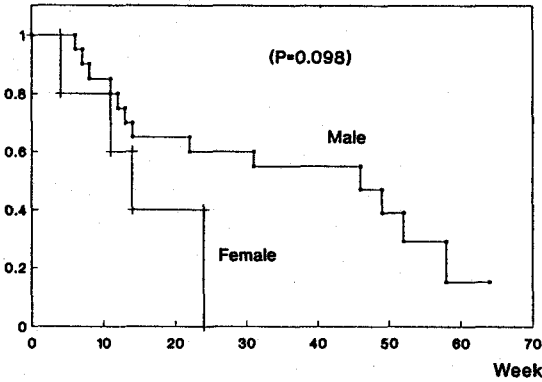


Fig. 8. Survival Rate by Sex (Kaplan-Meier methods).

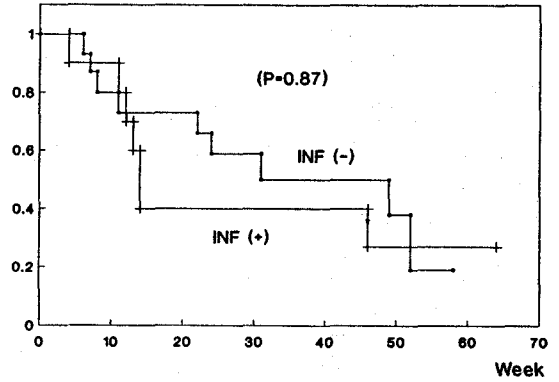


Fig. 11. Survival Rate by Interferon (IFN) (Kaplan-meier methods).

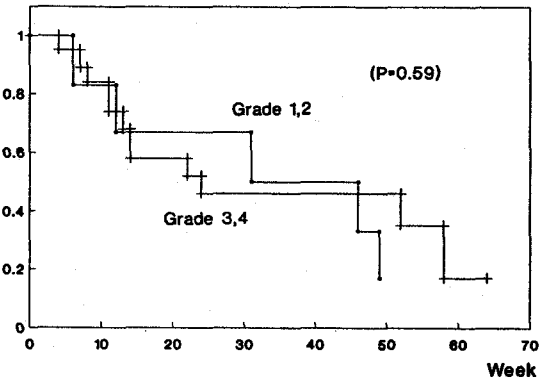


Fig. 9. Survival Rate by Histologic Grade(Kaplan-Meier methods).

료에 반응을 보인 군과 무반응 및 병의 진행을 보인 군에서의 1년 생존율은 각각 67%와 10%($P=0.003$)였

으며, 평균 생존기간은 각각 53주와 25주였다(Fig. 6) (Table 8). 연령, 성별, 조직분화도, 화학요법, interferon 투여등은 생존율에 관련된 인자로는 통계학적으로 유의하지 않았다(Fig. 7-11).

치료후 반응을 보인(복분관해 및 소관해) 6명의 환자에 대한 치료가 Table 9에 요약되어 있다. 2명의 환자는 방사선-온열치료와 간동맥색전술및 간동맥내 화학요법을 받았고, 2명은 방사선-온열치료, 관동맥색전술및 간동맥내화학요법과 Interferon을 받았다. 나머지 2명은 방사선-온열치료, 전신화학 요법, 간동맥 색전술 및 간동맥내 화학요법, 그리고 Interferon을 받았다.

방사선-온열치료 및 다른 병합요법과 관련된 부작용으로는 뜨거움, 오심-구토가 가장 많았으며, 그밖에 경미한 화상 및 지방조직괴사, 미열, 복부통등의 순으로 나타났다(Table 10).

Table 9. Important Characteristics of Patients with PR and MR

Case	Sex	Age	Treatment	RT dose(Gy)	Response	survival(weeks)
1	M	71	RT+HT(9)+HACE(2)	35Gy	MR	64*
2	M	49	RT+HT(9)+HACE(3)	40Gy	MR	62*
3	M	59	RT+HT(11)+HACE(3)+IFN	41Gy	PR	52*
4	M	64	RT+HT(3)+HACE(2)+IFN	20Gy	MR	50*
5	M	51	RT+HT(13)+CT+HACE(2)+IFN	50Gy	PR	34*
6	M	50	RT+HT(6)+CT+HACE(2)+IFN	30Gy	PR	28*

RT : Radiation therapy

HT : Hyperthermia

CT : Chemotherapy

HACE : Hepatic artery chemo-embolization

IFN : Interferon

() : Number of treatment

PR : Partial response

MR : Minimal response

* : Patients survived

Table 10. Side Effects Relating to the Treatment

Side effects	Pt. No (%)
Hot spot	13(52%)
Nausea and vomiting	10(40%)
1° burn or fat necrosis	6(24%)
Fever	2(8%)
Abdominal pain	1(4%)
Total	25(100%)

고 찰

간암은 치료받지않는 환자에서는 매우 치사율이 높은 암으로서, 평균 생존 기간은 약 4개월에 달한다⁵⁾. 간암의 근치는 간절제를 시행하여, 암종을 완전히 제거함으로써 비로소 기대할 수 있으며, 2cm이하의 단일 원발성 간암을 가진 환자에서 성공적인 근치적 절제술을 시행할 경우 5년 생존율은 16-46%로 보고되고 있다¹⁰⁻²¹⁾. 그동안 진단 및 수술방법의 개선에 따라 간암의 조기진단과 절제가 보다 많이 가능해졌으나, 아직도 외과적절제율은 그리 높지 않다^{3,4)}. 절제 불능의 원인으로 첫째 암이 매우 광범위하게 진행되어 이미 절제 범위를 벗어났거나, 둘째 합병되어 있는 간질환으로 인한 간기능 예비력 저하로 간절제를 견디어내지 못하는 데 있다. 간경화나 문정맥 고혈압이 있는 경우에 수술 치사율은 종양이외의 간부위가 정상인 환자의 수술 치사율이 10%인데 반하여 30%로 높다¹⁰⁾.

절제가 불가능한 간암환자에서 전신적 화학요법이나

간동맥 색전술 및 간동맥내 화학요법등은 생존을 연장시키거나, 증세완화를 목적으로 사용되고 있다. 전신적 화학요법의 경우, 현재까지 수많은 화학요법이 시도되었으나, 만족할 만한 치료효과가 입증된 화학요법은 없는 실정이다²²⁻²⁴⁾. 간동맥색전술이 사용되게된 배경으로는 간조직과 간암의 혈류 공급상의 특징을 들 수 있다. 정상간이 문정맥에 의하여 혈류 공급을 받는데 반하여, 간암은 간동맥에 의하여 혈류공급을 받기 때문에 간동맥 폐색시 허혈성 괴사를 초래할 수 있는 것이다. 또한 간동맥색전술은 간동맥내 항암제 투여와 병용할 경우에 더욱효과적일 수 있다³⁰⁾. 간동맥내 항암제 투여시, 이론적으로는 전신부작용을 줄이고 국소부위에 약제의 공급을 증가시켜주는 이점이 있다²⁴⁻²⁹⁾. 본 연구에서도 간동맥색전술 및 간동맥내 화학요법은 1년 생존율에 유의한 것으로 보였으나, 전신화학요법은 생존율의 차이를 보이지 않았다.

원발성 간암은 방사선에 잘 반응하지 않을 뿐만 아니라, 방사선은 정상 간실질에 손상을 줄 수 있기 때문에 방사선 단독요법에 의한 치료효과는 기대하기 힘들다. 간전체에 방사선을 하루 200cGy씩 조사할 경우에, 25 Gy이상에서 방사선으로 인한 간염이 보고된 바 있으며, 35 Gy이상일 경우에는 발생율이 급격히 상승한다^{31,32)}. 방사선에 의한 간의 내성은 분할방사선량의 크기에 의존하며, α/β 비가 150cGy이다³³⁾. Austin-Seymour 등은 간의 30%이상일 일일선량 200cGy씩 받을 경우, 30-35 Gy이상 조사하지 않을 것을 권하고 있다³⁴⁾. 그러나 본 연구에서 방사선 온열치료 및 다른 병합요법시에, 간에 조사되는 방사선은 치료후 반응에 영향을 미치는 중요한 요인이었으며(Table 6, 7), 저자들은 20 Gy

까지는 전체간을 방사선 조사야에 포함시키지만 그 이후에는 병소에만 국한하여 치료하였다. 총 방사선량에 따른 1년 생존율은 25 Gy를 기준으로 하여, 그 이상을 줄때 1년 생존율이 더 높았다.

온열요법이 악성종양 치료에 효과가 있음이 Busch (1886)에 의하여 보고된 후에 최근 10년간 큰 관심을 끌어왔다³⁵⁾. 온열요법은 방사선치료나, 항암제 치료와 병합사용시, 상호보완적으로 국소치유율을 높일 수 있음이 방사선 생물학적 실험 및 관찰에서 알려져왔고, 최근들어 이를 실제 임상에서 이용하고 있다³⁶⁻⁴⁴⁾. 국내에서 서등은 절제가 불가능한 진행된 원발성 간암환자에서 방사선 치료와 온열 치료를 병용하여 높은 반응율을 보고한 바 있으며⁶⁾, 성등은 절제가 불가능한 진행된 원발성 간암환자에서 방사선 치료와 온열 치료의 병합요법이 간종양의 국소적 치료 및 고식적 치료방법으로서 효과적임을 보고하였다⁷⁾. 본 연구에서도 국소적 심부 가온이 가능한 고주파 유전형 가온장치를 사용하여 가온한 결과, 온열 치료를 5회 까지 받은 군에 비하여 6회이상받은 군에서의 1년 생존율이 더 좋은 것으로 나타났다. 결과적으로 진행된 간암의 방사선온열치료시 환자의 전신상태가 문제이기는 하지만, 방사선치료는 총조사량 25 Gy 이상 온열치료는 1회 39-42°C로 30-45분간 주 2회씩 총 6회 이상을 각각 병행 실시할 것을 권장하는 바이다. 또한 간동맥 색전술을 실시한 군에서의 방사선-온열치료가 더 효과적임을 알 수 있었고, 이는 정등이 보고한 바와 같이 간동맥색전술과 방사선조사를 병행할 경우 남아있는 정산 간에 미치는 방사선 손상정도는 두드러지지 않을 것이라는 보고와도 일치하였다⁴⁴⁾.

대부분의 방사선-온열치료 및 다른병합요법에서의 부작용은 경미하거나 중등도로 전과정의 치료를 받는데 문제가 없었으며, 성등도 중등도 이하의 부작용을 보고하였다⁷⁾. 본연구에서도 치료와 관련된 부작용으로는 뜨거움, 오심-구토가 가장 많았으며, 그밖에 경미한 화상 및 지방조직괴사, 미열, 복부통등이 있었으며, 이들은 경미하거나 중등도였고, 치명적인 부작용은 없었다.

저자들은 외과적으로 절제가 불가능한 암환자를 대상으로 방사선-온열치료, 간동맥색전술 및 화학요법에 의한 병합요법을 시행한 결과 단기간의 생존율에 고무적인 결과를 보여주었고, 이때 외부 방사선량, 간동맥 색전술과 간동맥내 화학요법여부, 온열치료의 횟수, 치료후 반응정도 등이 생존에 관련된 중요한 인자로 나타났다.

따라서 간암의 치료에는 위에서 언급한 바와 같은 여러 가지 병합치료가 필수적으로 생각되며, 이러한 병합치료시에 간손상 정도 및 부작용에 대한 연구가 더욱 필요하고, 간암 치료에 있어서 온열 치료의 역할을 알기 위한 잘 계획된 연구와, 아울러 종양감작제나 방사선보호제와 함께 변형된 방사선치료등이 향후 연구되어야 할 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Boring CC, Squires TS, Tong T : Cancer Statistics. 42, CA 1992, pp. 19-38.
2. Simonetti RG, Camma C, Fiorella F, et al : Hepatocellular carcinoma. Dig Dis Sc 36 : 962-972, 1991
3. 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
4. Tomas-de la Vaga JE, Donahue EJ, Doolas A, et al : A 10 year experience with hepatic resection. Surg Gynecol Obstet 159 : 223, 1984
5. Nagasue N, Yukaya H, Hamada T, et al : The natural history of hepatocellular carcinoma. A study of 100 untreated cases. Cancer 54 : 1461, 1984
6. 서창욱, 노준규, 성진실 등 : 원발성 간암에서 온열요법의 치료효과. J Korean Cancer Association 20 : 117-125, 1988
7. 성진실, 노준규, 서창욱 등 : 절제불가능한 원발성 간암의 온열 및 방사선 병용요법, J Korean Soc Ther Radiol 7 : 247-257, 1989
8. 정수미, 김종우 : 유전자온시 각종 한천팬텀내에서의 온도 분포. J Catholic Med Coll 43 : 1025-1035, 1990
9. 김학준, 김춘열 : 고주파를 이용한 국소온열이 토끼 정상 간의 기능 및 조직에 미치는 영향. J Catholic Med Coll : 319-330, 1990
10. Kairaluoma MI, Leinonen A, Niemela R, et al : Superselective intra-arterial chemotherapy with mitomycin-C in liver and gall bladder cancer. Eur J Surg Oncol 14 : 45, 1988
11. Adson MA, Sheedy PF : Resection of primary hepatic malignant lesions. Arch Surg 108(4) : 599, 1974
12. Franco D, Capussotti L, Smadja C, et al : Resection of hepatocellular carcinomas. Results

- in 72 European patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 98(3) : 733, 1990
13. **Gozzetti G, Mazziotti A Cavallari, et al** : Clinical experience with hepatic resections for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis *Surg Gynecol Obstet* 166(6) : 503, 1988
 14. **Iwatsuki S, Starzl TE** : Experience with resection of primary hepatic malignancy. *Surg Clin North Am* 69(2) : 315, 1989
 15. **Lee CS, sung JL, Hwang LY, et al** : Surgical treatment of 109 patients with symptomatic and asymptomatic hepatocellular carcinoma, *Surgery* 99(4) : 839, 1987
 16. **Lin TY, Lee CS, Chen KM, et al** : Role of surgery in the treatment of primary carcinoma of the liver : A 31-year experience. *Br J Surg* 74(9) : 839, 1987
 17. **Nagao T, Inoue S, Goto S, et al** : Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Clinical features and long-term prognosis. *Ann Surg* 205 (1) : 33, 1987
 18. **Nagasue N, Yukaya H** : Liver resection for hepatocellular carcinoma : Results from 150 consecutive patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 23 Suppl : S78, 1989
 19. **Ong GB, Chan PK** : Primary carcinoma of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 143 : 31, 1976
 20. **Tang ZY, Yu YQ, Zhou XD, et al** : Surgery of small hepatocellular carcinoma, Analysis of 144 cases. *Cancer* 64(2) : 536, 1989
 21. **Wu MC** : Resection of primary hepatic carcinoma during a period of eighteen years. Reprint from the First Affiliated Hospital of the Second Military Medical College. Shanghai, China, 1978
 22. **Falkson G, Moertel CG, Lavin P, et al** : Chemotherapy studies in primary liver cancer : A prospective randomized clinical trial. *Cancer*, 42 : 2149, 1978
 23. **Falkson G, Ryan LM, Johnson LA, et al** : A random phase II study of mitoxantrone and cisplatin in patients with hepatocellular carcinoma in the ECOG study. *Cancer*, 60 : 2141, 1978
 24. **Nerenstone S, Friedman M** : Medical treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am*. 16 : 603, 1987
 25. **Dibisceglie AM, Rustgi VK, Hoffnagle JH, et al** : NIH conference. Hepatocellular carcinoma. *ANN Intern Med* 108 : 390, 1988
 26. **Epirubicin Study Group for Hepatocellular Carcinoma** : Intra-arterial administration of epirubicin in the treatment of non-resectable hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 19 : 183, 1987
 27. **Kajanti M, Rissanen P, Virkkunen P, et al** : Regional intra-arterial infusion of cisplatin in primary hepatocellular carcinoma. *Cancer* 58 : 2386, 1986
 28. **Kassianides C, Kew MC** : The clinical manifestations and natural history of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 16 : 553, 1987
 29. **Popper H, Roth L, Purcell RH, et al** : Hepatocarcinogenicity of the woodchuck hepatitis virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 84 : 866, 1987
 30. **Yamada R, Sato M, Kawabata M, et al** : Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 148 : 397, 1978
 31. **Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, et al** : Radiation hepatitis. *AJR* 93 : 200-208, 1965
 32. **Phillips R, et al** : Roentgen therapy of hepatic metastases. *Am J Roentgenol Radiat Ther Nucl Med* 71 : 826-834, 1954
 33. **Hendry JH** : Response of human organs to single (or fractionated equivalent) doses of irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*(56)5 : 691-700, 1989
 34. **Austin-Seymour MM, Chen GT, Castro JR, et al** : Dose volume histogram analysis of liver radiation tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*(12)1 : 31-35, 1986
 35. **Busch W** : Cited from an experimental study on the effect of tourniquet ischemia and hyperthermia on irradiation. *Park JH & Han MC. J Korean Radiol Soc* 18 : 1-13, 1981
 36. **Kim JH, Hahn EW** : Clinical and biological studies of localized hyperthermia. *Cancer Res* 39 : 2258-2261, 1979
 37. **Arcangeni C, Cividalli A, Nervi C, Creton G** : Tumor control and therapeutic gain with different schedules of combined radiotherapy and local external hyperthermia in human cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9 : 1125-1134, 1983
 38. **Kim SH, Kim JH, Hahn EW** : Enhanced killing of hypoxic tumor cells by hyperthermia. *Br J Radiol* : 872-874, 1975

39. 백성모, 김춘열 : 온열요법시 증온과 감온이 생쥐의 피부에 미치는 영향. J Catholic Med Coll 41 : 723-733, 1988
40. 윤세철, 오윤경, 길학준, 정수미 등 : 극초단파를 이용한 국소온열 치료 효과. J Korean soc Ther Radiol 5 : 31-36, 1987
41. 정수교, 박용휘 : 극초단파에 의한 국소가온이 마우스 sarcoma-180고형종양 성장에 미치는 영향. J Catholic Med Coll 39 : 1305-1318, 1986
42. 윤세철, 길학준, 박용휘 등 : 2,450MHz 온열치료기의 온도 분포실험. J Korean Radiolo Soc 4 : 173-177, 1986
43. 장홍석, 김종우 : 고주파 유전형 가온에 의한 가토펙의 온도 변화. J Catholic Med Coll : 337-344, 1992
44. 정은석, 박용휘 : 간동맥결찰 및 방사선조사가 흰쥐 간에 미치는 영향. J Catholic Med Coll : 1457-1470, 1992