

열소자 온열요법시 VX-2 hepatoma내의 온도 변화에 대한 연구

가톨릭대학교 의과대학 치료방사선과

최 일 봉 · 박 용 휘

= Abstract =

Temperature distribution in VX-2 hepatoma heated with thermoseed hyperthermia

Ihl Bohng Choi, M.D., Yong Whee Bahk, M.D.

*Department of radiation therapy, St. Mary's Hospital,
Catholic University Medical College, Seoul, Korea*

It was the purpose of present study to develop a new thermoseed for heating deep-seated tumors and assessment of the effect of magnetic control on thermoseeds. Aqueous suspension of iron micro spheres (Ferropolysaccharide) was injected directly into the VX-2 hepatoma and heated with 1.2 MHz inductive radiofrequency unit. Aqueous thermoseed suspension was delivered to the tumor by simple percutaneous injection. The limitation of the thermoseed heating method is the positional change of thermoseed particles in the tumor after implantation. The thermoseed particles could enter the systemic blood circulation and cause a severe embolization of a critical organ. To minimize this limitation, we have used the magnetic control after loading the thermoseed in the tumor. When ferropolysaccharides were exposed to a strong magnetic field, they magnetized and subsequently exerted a magnetic force on each other, forming larger aggregates of particles. The size of aggregated particles were too big to enter the systemic blood circulation. Thus, unlike other thermoseed method, we hold the thermoseed particles stationary in the tumor. The temperature of the injected site and immediate vicinity elevated by 4-5 °C. The temperature of the surrounding normal hepatic tissue elevated by 1-2 °C only. The heating effect within the tumor was variable depending on the density of ferromagnetic aqueous suspension. Our results suggest that inductive heating of tumor injected with ferropolysaccharide solution offers the possibility of effective heat delivery to the defined tumor volume, which is difficult to heat with other heating devices.

Key Words : Ferropolysaccharide, Magnetic control, Thermoseed, VX2 hepatoma, Hyperthermia

서 론

열에 의해 암세포가 살상된다는 것이 생물학적 실험으로 증명된 후¹⁾ 암 환자에 있어서 온열 치료의 많은 임상적인 시도가 있었다²⁻⁴⁾. 그러나 대부분의 임상에서의 온열치료의 성적은 기대하였던 것 보다 못 미치고 있다. 그 이유 중의 하나는 임상에서 사용하고 있는 온열치료 장비들이 종양을 적합한 온도로 균등하게 가온할 수 없었기 때문이다. 전극의 설치 위치에 따라 온열요법은 external hyperthermia와 interstitial hyperthermia로 구분할 수 있다. External hyperthermia을 사용할 경우에는 천부 종양(superficial tumor)은 어느 정도 가온이 가능하나 지금 까지 개발된 어느 external hyperthermia방법도 심부 종양(deep seated tumor)을 항상 균일하게 가온 할 수가 없다. Interstitial hyperthermia을 사용할 경우에는 이론적으로는 천부 종양과 마찬가지로 심부 종양을 균일하게 가온할 수 있으나 실제로 환자에게 시술할 경우에는 외과적인 처치가 필요하고 종양의 위치나 크기에 따라서 전극의 연결이나 천자 할 수 있는 전극의 수가 제한 되기 때문에 임상에서 적용하기가 어려울 때가 많다.

이러한 interstitial hyperthermia단점을 극복하기 위하여 개발된 열소자(thermoseed) 온열요법은 전극의 연결이 필요 없고 종양 내에 주입하거나 삽입하는 열소자의 수가 제한되지 않기 때문에 연구자들의 흥미를 끌어 왔으나⁵⁻⁷⁾ 기존의 개발된 열소자들은 중금속으로 제조된 합금 재료로서 열소자 자체의 독성이 문제가 되어 아직 임상에서의 사용이 제한되고 있다⁸⁾.

이에 본 저자들은 비독성 물질인 ferropolysaccharide를 VX-2 hepatoma에 주입하여 이 ferropolysaccharide가 열소자로서 작용하는지를 살펴보고 가온된 종양 내의 온도를 측정하여 종양 내 가온 온도의 균일성을 관찰하였다.

방법과 재료

1. 재 료

실험 동물로는 36마리의 뉴질랜드 토끼를 사용하였다. VX-2간암 종양 조직을 간의 좌전엽에 이식하였

으며 이식 14일이 경과하여 종양의 직경이 1.5-2.0cm이 되면 실험에 사용 하였다. 열소자로 사용된 ferropolysaccharide용액은 철 성분이 포함된 용액으로서 현재 임상에서 혈관 전색제로서 사용하고 있다⁹⁾. 이 용액 내의 철 제제의 크기는 10-20micrometer이며 표면에 많은 구멍을 가지고 있다(Wako pure chemical industries, LTD. Japan).

2. 방 법

종양 이식 14일이 경과 후 토끼를 마취하여 복부를 절개한 후 간의 좌엽을 노출하여 ferropolysaccharide을 종양 내에 주입하였다. 실험군은 ferropolysaccharide을 종양 내에 투여하지 않은 대조군과 1cc당 철 입자의 농도가 0.25g, 0.5g, 1g인 세 종류의 ferropolysaccharide열소자 용액을 각각 투여하여 농도에 따라 A군과 B군 그리고 C군으로 구분 하였다. 열감지점이 1cm 간격으로 1개씩 3개인 thermocouple을 사용하여 종양 중심부의 온도와 종양 중심부로부터 1cm 떨어진 종양 내 온도(종양 주변부 온도) 그리고 그 지점으로 부터 1cm 떨어진 종양 외부의 정상 간 조직의 온도를 측정 하였다. 그 외 종양 주변의 복강 내 온도를 측정하기 위하여 종양과 가장 가까운 복강 내에 thermocouple을 삽입하였다. 가온 장치는 1.2MHz유도성 전자파 가온기(1.2MHz inductive radiofrequency unit, Samheung LTD. Seoul, Korea)을 사용하였다. 가온은 모든 군에서 30분 시행하였으며 전자파의 출력은 80W이었다. 4주후에 실험한 토끼를 부검하여 종양, 정상 간 조직, 신장, 비장, 폐, 심장, 그리고 뇌조직을 얻어 hemacyline과 iron염색을 하여 관찰 하였다.

결 과

유도전자파를 사용하여 80W출력으로 30분 가온 후 종양 중심 온도, 종양 주변부 온도, 종양 외부의 정상 간 조직온도 그리고 복강 내 온도를 측정하였다 (Table 1). 대조군의 종양 중심부 온도는 $38.9 \pm 2.38^\circ\text{C}$ 이었다. A군, B군 C군의 종양 중심부 온도는 각각 $41.1 \pm 2.56^\circ\text{C}$, $45.3 \pm 1.20^\circ\text{C}$ 그리고 $45.2 \pm 1.87^\circ\text{C}$ 이었다. B군과 C군의 종양 중심부 온도는 A군과 대조군의 종양 중심부 온도보다 $4-5^\circ\text{C}$ 더 높았

Table 1. Average temperature of tumor, normal liver and regional peritoneal cavity

	Temp. of Tumor(°C)		Temp. of Normal Tissue(°C)	
	Tumor Center	Tumor Periphery	Normal Liver	Peritoneal Cavity
Control	39.8±2.38	39.5±2.60	38.2±2.25	38.5±2.31
Group A	40.1±2.56	39.2±1.97	38.4±3.26	38.7±1.78
Group B	45.3±1.20	44.9±2.21	40.9±1.42	38.7±2.53
Group C	45.2±1.87	44.5±3.90	40.6±1.07	38.9±2.09

Average±S.D. are shown.

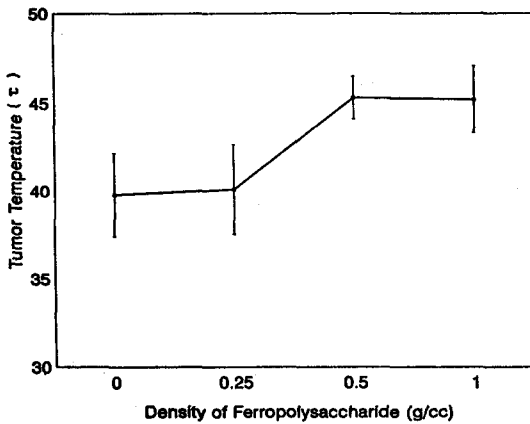


Fig. 1. Influence of the ferropolysaccharide density on the distribution of temperature in the tumor center during heating. Each symbol represents the mean value from 7-10 rabbit±S.D.

다($P<0.05$). B군과 C군의 종양 주변부 온도는 43.5°C - 44.9°C 까지 상승하였으나 대조군과 A군의 종양 주변부 온도는 40°C 이하로 유지 되었다. 열소자의 농도가 0.5g/cc 이상이 되면 A군보다 B군과 C군에서 종양 내 온도가 갑자기 상승하는 것이 관찰되어 가온 온도 상승에 대해 열소자의 역치 농도가 존재함을 추정할 수 있었다(Fig. 1). 모든 실험 군에서 종양 중심 온도는 종양 주변부 온도에 비해 높았으나 통계학적 유의차는 없는 것으로 봐서 종양은 균일 하게 가온됨을 알 수 있었다(Fig. 2). 종양 주변의 정상 간 조직(종양 주변부로부터 약 1cm 떨어진 부위)의 온도는 38.2 - 40.6°C 까지 상승하였으며 B군과 C군의 정상 간 조직온도는 대조군과 A군보다 높았으나 통계학적 유의차는 없었다. 모든 실험 군에서 복강 내 온도 변화는 가온 전과 가온 후를 비교하여 보면 측정 온도차가 평균 0.4°C 이어서 가온시 유의 할만한 복강 내

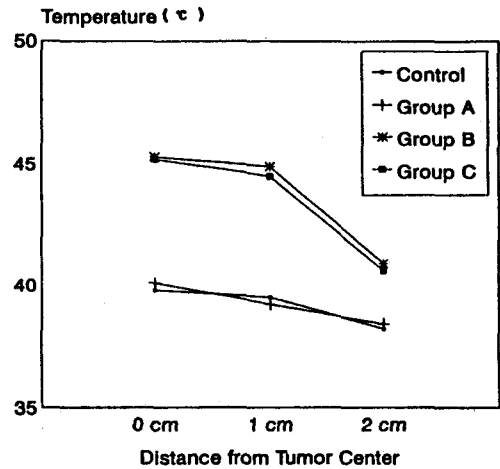


Fig. 2. The heating pattern achieved in the tumor and normal hepatic tissue measured in the three sensor thermocouple (1cm between the sensors) which was inserted into the catheter placed in the tumor for monitoring of the central and peripheral tumor temperature (1cm from the tumor center) and the temperature of the regional normal hepatic tissue (2cm from the tumor center).

온도 증가는 관찰되지 않았다.

조직 검사에서는 종양 조직 내에 많은 철이 침착되어 있는 것이 관찰 되었으며 정상 간 조직과 비장 조직에 약간의 철이 발견된 것을 제외하고는 정상 장기 내에서는 유의할 만큼의 철의 침착이 없었다.

고 찰

열소자의 종류로는 ferromagnetic alloy, 스테인레스, 금속성 불, ferromagnetic particle등이 있다. Gilchrist가⁶⁾ 전이성 암에서 ferromagnetic parti-

cle을 처음 사용한 이래 ferromagnetic particle은 열소자의 적합한 제재로 간주되고 있다. 열소자가 발열 되는 기전은 eddy current loss와 hysteresis loss라는 두 기전이 있는데 본 연구에서 사용한 열소자와 같이 작은 열소자들은 hysteresis loss라는 기전으로 발열 된다¹⁰⁾. 대개 큰 크기의 열소자보다 본 연구에서 사용한 것과 같은 작은 크기의 열소자가 잘 발열 되며 또한 이러한 발열성은 그 열소자의 표면의 모양이나 specific absorption rate(SAR)에 의하여 결정 된다고 하였다¹⁰⁾. 본 연구 에서 사용한 ferromagnetic particle는 수 많은 작은 구멍이 표면에 있는데 이에 대한 SAR의 측정이나 물리적 의미에 대한 연구가 되어 있지 않아 이에 대한 자세한 연구가 기대 된다.

최근에 와서 ferromagnetic alloy는 Curie point라는 특수한 물리적 성질¹¹⁾ 때문에 열소자의 재질로서 가장 많이 연구 되고 있다. ferromagnetic alloy는 유도 전자파로 가열 시 열소자가 일정한 온도(Curie point)에 도달하면 자동적으로 발열 기능을 잃으며 시간이 경과되어 열소자의 온도가 일정한 온도 이하로 떨어지면 다시 발열을 하여 주위 조직을 가열함으로써 자동적으로 열소자의 주위 조직을 일정한 온도로 가온할 수 있다. 이를 적절히 임상에서 이용하게 되면 온열치료시 인위적으로 가온 온도를 외부에서 조절하지 않더라도 종양을 일정한 온도로 가온시킬 수 있을 것으로 기대 되었다. 그러나 이론과는 달리 실제적으로 사용하였을 경우에는 항상 일정한 온도를 정확하게 유지하는 것이 어려우며 그 오차 폭이 임상에서 사용하기에는 크다. 또한 이러한 ferromagnetic alloy은 독성이 강한 중금속으로 제조되기 때문에¹²⁾ 아직까지 인체에서 사용하기가 어렵다.

대부분의 ferromagnetic용액은 비독성이며 혈관 전색제로서 임상에서 사용되고 있다. 본 연구에서 사용한 ferropolysaccharide용액은 검은 색의 점액질의 용액으로서 평균 20micrometer 정도의 아주 미세한 철 입자로 구성되어 있다. 이 재료도 ferromagnetic alloy와는 달리 비독성 물질이며 혈관 촬영 시 사용되는 혈관 전색제로서 이미 임상에서 사용되고 있다^{9,12,14)}. 그리고 ferropolysaccharide용액은 종양에 삽입 시 간단하게 주사기로 주입할 수 있으므로 다른 열소자보다도 적용 대상이 많을 수 있으며 암 조직에

대한 손상도 극소화 시킬 수 있다. 열소자 온열요법시 본 저자가 사용한 것과 같이 열소자 크기가 아주 작을 경우에는 열소자가 혈류 등을 따라 주입 후 종양 밖으로 이동되어 혈관이나 장기 등에 혈관 폐색 등을 일으킬 가능성이 있다⁸⁾. Sako등은¹¹⁾ ferropolysaccharide의 자장 내 영김 효과를 발표하였는데 이는 ferropolysaccharide에 강한 자기장 가하면 ferropolysaccharide 자체가 자장을 띄게 되며 서로 엉기게 되어 큰 덩어리를 이루는 현상이다. 이렇게 큰 덩어리를 형성한 ferropolysaccharide는 그 크기가 커서 종양 혈관을 따라 종양 밖으로 빠져 나갈 수가 없게 된다. 본 저자들에서도 이 방법을 사용하여 ferropolysaccharide용액을 주입한 후 자기장을 가한 결과 조직 검사에서 종양 내 이외에는 주변의 간 조직이나 정상 장기에서 우려할 만큼의 철 입자를 발견하지 못하였다.

온열치료의 결과에 영향을 미치는 요소는 많으나 그 중 에서 가장 중요한 것은 가온 시의 종양 내 온도이다^{1,16,17)}. Rand등은⁵⁾ VX2 간암에서 ferrosilicone을 열소자로 사용하여 가온 한 결과 50℃까지 온도를 올릴 수 있었다고 보고 하였는데 본 실험의 B군과 C군에서도 VX2간암의 중심부를 50℃가까이 가온시킬 수 있었다. 이러한 종양 내 온도와 관련된 또 하나의 중요한 요소는 가온 시 종양 내에 균일한 가온 온도를 유지하는 것이다. 그러나 임상에서 온열 치료 시에는 종괴 부위의 혈류량 등의 차이에 따라 가온 정도가 각각 다르므로 종양 내 한 지점에서 측정된 온도는 종양 전체의 가온 온도를 반영하는 것이 아니다¹⁸⁾. 즉 온열치료 시 종양 내 온도를 한 지점에서만 측정하였을 경우에는 종양 내 온도가 41℃-47℃로 가온되더라도 이러한 가온 범위에서는 온열치료의 성적은 종양 내 가온 온도와 밀접하다는 이론적 근거와는 달리 가온 온도가 높고 낮음에 따라서 치료 성적이 달라지지 않는다³⁾. 가온 시 종양 내의 온도를 한곳이 아니라 여러 곳에서 측정하였을 경우에는 온열요법후 환자의 치료 성적은 종양 내 평균 온도나 종양 내 최고 온도와는 관계가 없고 측정된 온도 중 가장 낮은 최저 온도와 관련이 있었다고 보고 되고 있다¹⁶⁾. 그러므로 온열치료 시 종양 전체를 균일하게 가온 하는 것은 좋은 치료 결과를 얻는 데에 있어서 매우 중요한 요소가 된다.

지금까지 많은 온열치료 장비들이 개발되어 왔으나

아직 까지도 임상적으로 만족할 만큼 종양 전체를 균일하게 가온 하는 장비는 없는 실정이다¹⁸⁾. 특히 심부 종양을 external hyperthermia로 가온 할 경우에는 종양 조직 내의 열전도성이 일정하지 않기 때문에 종양 전체를 일정한 온도로 균일하게 가온 한다는 것은 매우 어렵다. Interstitial hyperthermia는 이론적으로는 심부 종양이더라도 전극을 심부 종양에 충분한 양의 전극을 삽입할 수 있다면 심부 종양을 균일하게 가온할 수 있으나 실제적으로 임상에서 시술할 경우에는 전극을 삽입하기 어렵고 전극에 연결된 전선의 수술 후 처리가 어려워져서 그 대상이 매우 제한되고 있으며 또는 삽입하더라도 삽입 전극 수가 제한되어 가온 시 종양 내의 균일한 온도 분포를 얻기가 어렵다. 기존의 온열 치료법이 이러한 단점이 있는 반면 열소자 온열 요법은 열소자를 외부에서 전자파 등으로 가열하기 때문에 전선을 연결할 필요가 없으며 대개의 열소자는 주사바늘이나 카테타를 통하여 종양 내 주입하거나 절개를 하여 삽입하더라도 그 크기가 interstitial hyperthermia에서 사용하는 전극보다 훨씬 적기 때문에 삽입이 용이 하여 충분한 양의 열소자를 삽입할 수 있어 종양 내의 균일한 온도 분포를 얻을 수 있다^{5,19,20)}. 본 연구에서도 ferropolysaccharide을 열소자로 사용하여 열소자 온열요법을 한 결과 종양 중심부 온도와 종양 내 주변부 온도를 비교한 결과 통계학적으로 유의차가 없어서 종양을 균등하게 가온할 수 있음을 알 수 있었다(Fig. 2). 그러나 Brezovich는²¹⁾ 열소자 온열 요법을 한 결과 종양의 크기가 큰 경우에는 종양을 균등하게 가온할 수 있었는데 본 저자들과 비슷한 크기의 작은 종양에서는 종양을 균일하게 가온할 수 없었다고 저자들과 다른 보고를 하고 있는데 그들이 사용한 열소자는 직경이 0.9mm로서 직경이 2cm인 종양에 비해서 너무 크기 때문에 균일한 종양 내 온도를 얻지 못하였을 것으로 추정된다. 열소자 요법에서 열소자간의 거리는 중요하다. 왜냐하면 열소자에 발열 된 열은 단순한 조직 내 전도에 따라 열이 확산 되기 때문에 열소자간의 거리가 너무 떨어져 있으면 열소자 사이의 종양 조직은 잘 가온 되지 않아 종양을 균일하게 가온할 수 없게 된다. 열소자 온열 요법 시는 열소자의 크기가 작을수록 일정한 용적 내에 많은 수의 열소자를 주입할 수 있고 그에 따라 열소자간의 거리가 짧아지므로 쉽게 종양을 균일한 온도로

가온 할 수 있다¹⁰⁾. 즉 용액성 열소자는 다른 열소자 형태보다 종양 내에 밀도가 높게 주입할 수 있으므로 종양을 균일하게 가온하는데 이점이 있다.

열소자 농도가 높은 B군과 C군에서 종양 내 온도가 A군이나 대조군에 비하여 4-5°C 높는데(Fig. 1) 이러한 현상은 ferropolysaccharide용액의 발열 능력에 대한 역치 농도의 존재 가능성을 생각하여 볼 수 있다. 즉 Curie point를 이용하지 않고 열소자 농도를 조정함으로 인위적으로 외부에서 전자파의 출력 등을 조정하지 않더라도 자동적으로 종양 내 온도를 일정하게 유지 시킬 수 있게 되는 것이다. 그러나, 종양에 가해지는 가온 열량이 일정할 경우, 종양이 가온되는 정도는 종양 내에서 부터 외부로 방출되는 열량에 의해 좌우되는데 작은 크기의 종양과 큰 크기의 종양과는 그 열 방출 기전의 차이점에 의해 열 방출 양이 같지 않으므로 본 실험에서 사용한 작은 크기의 종양이 아니라 임상에서 흔히 접하는 큰 종양에서도 이러한 농도에서 이 현상이 관찰될 수 있는지는 의문이다. 즉 작은 종양의 열 방출의 방식은 종양 내 혈류량과 밀접한 관계를 가지나 큰 종양에서는 그 중심부가 괴사에 빠져 혈류량이 나쁘기 때문에 혈류량에 의한 열 방출보다는 단순한 조직 내 열 전도에 의하여 열이 종양 외부로 방출될 수 있어 임상에서 흔히 접하는 괴사 부위가 넓은 종양에 있어서는 그 가온 정도가 본 실험에서 사용한 괴사 부위가 적으며 혈류량이 높은 작은 종양과는 매우 다를 수 있다. 그러므로 이러한 자동 온도 조절 효과의 임상적 의의에 대한 성급한 결론은 피하는 것이 좋을 것으로 사료 되며 이에 대한 in vivo에서의 지속적인 연구가 필요하리라고 사료된다.

REFERENCES

1. Song CW: Effect of hyperthermia on vascular function of normal tissue and experimental tumors. *J Natl Cancer Inst* 60:711-713, 1978
2. Overgaard J: Fractionated radiation and hyperthermia, Experimental and clinical studies, *Cancer* 48:1116-1123, 1981
3. Perez, CA, Nussbaum, G, Emami, B, and VonGierichten, D: Clinical results of irradiation combined with local hyperthermia. *Cancer* 52: 1597-1603, 1983

4. **Emami, B, Marks, JE, Perez, CA, Nussbaum, GH, Leybovich, L, and Von Gericchten, D:** Interstitial thermoradiotherapy in the treatment of recurrent, residual malignant tumors. *American Journal of Clinical Oncology* 7:699-704, 1984
5. **Rand, WR Snow, HD, Brown, WJ:** Thermomagnetic surgery for cancer. *J Surgical Research* 33: 177-183, 1982
6. **Gilchrist, RK, Medal, R, Shorey, WD, Hanselman, RC, Parrot, JC, and Taylor, CB:** Selective inductive heating of lymph nodes. *Ann Surg* 146:595-606, 1957
7. **Gilchrist, RK:** Potential treatment of cancer by electromagnetic heating. *Surg Gynecol Obstet* 110:499-506, 1960
8. **Partington, BP, Steeves, RA, Su, SL, Paliwal, BR, Dubielzig, DP, Wilson, GW, and Brezovich, IA:** Temperature distributions, microangiographic and histopathologic correlations in normal tissue heated by ferromagnetic needles. *International Journal of hyperthermia* 5:319-327, 1989
9. **Sako M, Ohtsuki S, Aria M:** Cancer therapy by ferromagnetic microembolization: studies on a new electromagnetic device. *J Jpn Soc Cancer Ther* 18:92-95, 1983
10. **Jordan A, Wust P, Fahling H, John W Hinz A, Ferlix R:** Inductive heating of ferromagnetic particles and magnetic fluids: Physical evaluation of their potential for hyperthermia. *International Journal of Hyperthermia*, 9:51-68, 1993
11. **Brezovich, IA and Atkinson, WJ:** Temperature distributions in tumor models heated by self-regulating nickel-copper alloy thermoseeds. *Medical Physics* 11:145-152, 1984
12. **Barry JW, Brookstein JJ and Alksne JF:** Ferromagnetic embolization. *Radiology* 138:341-349, 1981
13. **Turner, RD, Rand, RW, Bentson, JR, and Mosso, JA:** Ferromagnetic silicone necrosis of hypernephromas by selective vascular occlusion to the tumor: A new technique. *J Urol* 113:455-562, 1975
14. **Sako M, Yokogawa S, Sakamoto K:** Transcatheter microembolization with ferropolysaccharide: a new approach to ferromagnetic embolization of tumors (Preliminary report). *Invest Radiol* 17:573-578, 1982
15. **Yuri H, Sako M:** Ferromagnetic microembolization in the treatment of metastatic tumors of the liver. *J Jpn Soc Cancer Ther* 19:50-55, 1984
16. **Dewhirst, MW, Sim, DA, Sapaareto, S, and Connor, WG:** importance of minimum tumor temperature in determining early and long term responses of spontaneous canine and feline tumors to heat and radiation. *Cancer Research* 44: 43-50, 1984
17. **Endrich B, Zweifach BW, Reinhold HS:** Quantitative studies of microcirculatory function in malignant tissue: Influence of temperature on microvascular hemodynamics during the early growth of the BA-1112 rat sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5:2021-2030, 1979
18. **Cheung AY and Neyzari A:** Deep local hyperthermia for cancer therapy: External electromagnetic and Ultrasound techniques. *Cancer research(SUPPL)* 44:4736-4744, 1984
19. **Rand, WR Mosso JA:** Ferromagnetic silicone vascular occlusion in a super-conducting magnetic field: Preliminary report. *Bull. Los Angeles Neurol Soc* 37:67-73, 1976
20. **Rand, WR Synder, M, Elliot, D, and Snow, HD:** Selective radiofrequency heating of ferrosilicone: A preliminary report. *magnetic surgery for cancer. Bull Los Angeles Neurol Soc* 41(4):154-161, 1972
21. **Brezovich IA, Lilly MB, Meredith RF, Wepelmann B, Hendeerson RA, Brawner W, Jr and Salter MM:** Hyperthermia of pet animal tumours with self-regulating ferromagnetic thermoseeds. *Int J Hyperthermia* 6:117-130, 1990