

두경부암의 온열요법

- 국소적으로 진행 혹은 재발된 두경부암 치료에 있어서 8MHz 라디오파를 이용한
온열요법의 중간보고 -

연세대학교 의과대학 치료방사선과학교실, 연세암센터 *

박경란 · 이창걸 · 김수곤 · 조관호 · 서창옥 · 김귀언 · 노준규 · 김병수 *

연세대학교 의과대학 이비인후과학교실

홍 원 표

연세대학교 의과대학 외과학교실

박 정 수

=ABSTRACT=

Hyperthermia for Head and Neck Cancer

- Preliminary Result of Hyperthermia Using 8 MHz Radiofrequency in Treatment
of Advanced and Recurrent Head and Neck Cancer -

KR Park, M.D., CG Lee, M.D., SK Kim, M.D., KH Cho, M.D., CO Suh, M.D.,
GE Kim, M.D., JK Loh, M.D., BS Kim, M.D.*
WP Hong, M.D.,** CS Park, M.D.***

*Department of Radiation Oncology, Otolaryngology,** and General Surgery****

Yonsei University College of Medicine, Yonsei Cancer Center

Clinical application of hyperthermia using 8 MHz radiofrequency (capacitive type THERMOTRON RF-8) in cancer treatment was begun at Yonsei Cancer Center in 1985. From April 1985 to April 1986, 23 patients with loco-regionally advanced and persistent or recurrent carcinomas of the head and neck were treated with hyperthermia at the Department of Radiation Oncology, Yonsei University College of Medicine. Radiation therapy and/or chemotherapy were combined with hyperthermia to improve the tumor response. The response rate of 23 patients was 52%. 4 had complete response, and 7 had partial response. The factors affecting the tumor response were dose of irradiation ($P=0.009$). Complications related to treatment were found in 8 patients and all of them were self-limited. The result of this study indicates that localized hyperthermia as a combined modality has a significant role in palliation of advanced and recurrent head and neck cancer.

두경부암의 조기병기(1기와 2기)는 근치적 수술 및 방사선치료의 단독 혹은 병용요법으로 양호한 치료결과를 보이고 있지만 진행된 암(3기와 4기)에서는 완치율이 40~50% 미만으로 상당히 저조한 치료성적을 나타낸다. 또한 근치적 수술이나 방사선치료 후 국소부위에 재발한 암에서는 재치료의 어려움이 있고 치료 후에도 예후가 극히 불량하다. 이와같이 국소적으로 진행되었거나 재발된 두경부암의 치료성적의 향상을 꾀하고자 최근 많은 기관에서 기존의 치료법에 온열요법을 병행하는 치료를 시도해오고 있다.

특히 방사선치료와 온열요법을 병용하여 의의 있는 치료결과의 향상을 보인 임상결과가 많이 보고되고 있다.

연세암센터에서도 capacitive type의 8MHz 라디오파를 이용한 온열치료기(상품명: THERMOTRON RF-8)를 도입하여 암치료에 이용하고 있다. 저자들은 연세암센터에서 온열요법을 시행한 두경부암환자 23예를 대상으로 관해율을 중심으로한 치료성적 분석과 합병증 및 임상적용시의 문제점에 대한 저자들의 경험을 보고하고자 한다.

1) 온열치료기

본원에서 사용한 온열치료기는 8MHz radiofrequency capacitive type의 가온장치 (그림 1)로 ① radiofrequency generator와 열교환 시스템, ② 한 쌍의 전극이 부착되어 있는 rotational gantry, ③ movable couch, ④ computed control console의 4개 부분으로 되어있다.

2) 환자선택 및 특성

1985년 4월부터 1986년 4월까지 국소적으로 진행되었거나 근치적 치료 후 재발되어 수술이나 방사선치료로 결과가 극히 불량할 것으로 생각되었던 환자와 방사선에 반응하지 않는 암으로 알려진 환자중 온열요법을 받았던 두경부암환자 23예를 대상으로 하였다.

성별분포는 남자 18예, 여자 5예였고, 연령은 4~82세까지 이었으며 평균 연령은 53세였다.

이들 환자의 원발병소 및 조직병리학적 세포유형의 분류는 표 1과 같다. 종양의 크기는 가장 긴 지름이 3~11.5cm이었고 평균은 5.5cm 이었다.

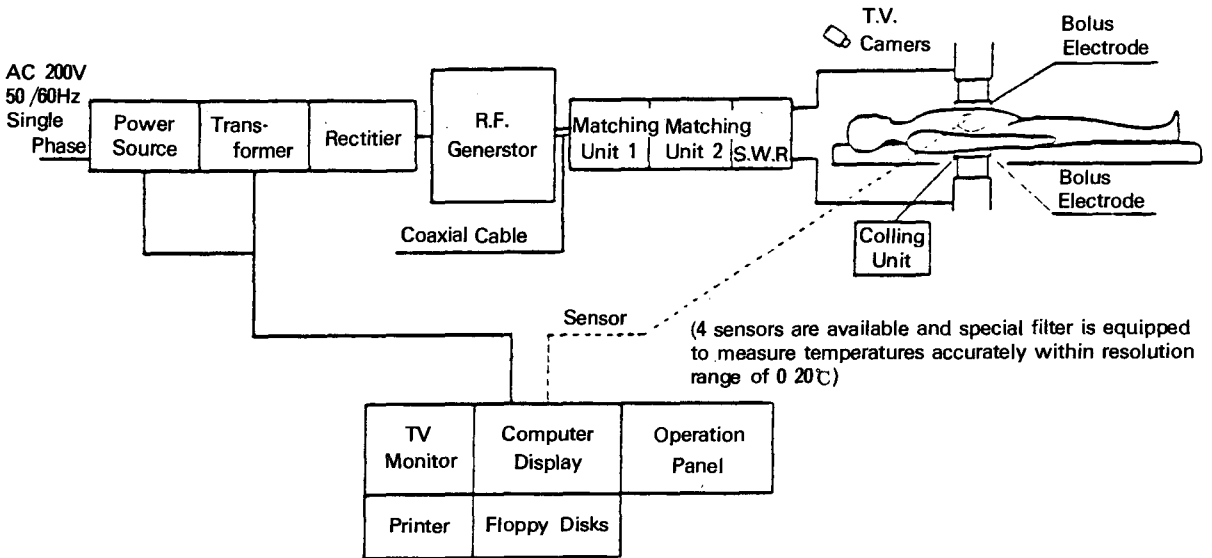


Fig. 1. The diagram of the Thermotron RF-8

Table 1. Histology and Origin of Primary Tumors

| Histology | Site of Origin | No. of Pts. |
|--------------------|----------------|-------------|
| Squamous cell | | 16 |
| | Lip | 1 |
| | Oral Cavity | 2 |
| | Tonsil | 2 |
| | Larynx | 8 |
| | Hypopharynx | 4 |
| Malignant Melanoma | | 4 |
| | Cutaneous | 3 |
| | Oral Cavity | 1 |
| Mucoepidermoid | Parotid | 1 |
| Papillary adenoca. | Thyroid | 1 |
| Chondrosarcoma | Maxilla | 1 |
| Total | | 23 |



Fig 2-b. PRb tumor regression following radiation therapy 5000cGy and hyperthermia 4 times. This patient showed complete response at 2-month follow up.



Fig 2-a. Malignant melanoma of face with extensive subdigastric lymph node metastasis. The three thermocouples encased in vinca needles inserted at the depth of tumor for intratumoral temperature monitoring.

과거 치료경력은 치료를 받지 않았던 환자가 6예, 근치적 수술후 재발한 환자가 9예, 방사선치료후 재발한 환자가 6예, 수술 및 방사선치료를 받았던 환자가 2예였다. 과거 방사선치료 경력에 있는 8예의 조사선량 및 조사기간은 5000~8000 cGy/4~8주였다.

3) 치료부위 및 방법

치료부위별로는 원발병소 6예, 경부 임과절 전이병소 12예, 원발 및 경부임과절 전이병소를 함께 치료한 환자가 5예였다.

치료방법은 모든 환자에서 병용요법을 시행하였다. 과거 한계 방사선량이 조사되어 더 이상 방사선조사가 어려웠던 2예에서는 항암제와 병행하였고, 이 외에 모든 환자에서 방사선치료를 병행하였다. 과거 방사선치료 경력에 따라 정상 조직의 허용량에 준해 선량을 결정하였다.

치료의 순서는 최대한의 상승효과를 얻기 위하여 방사선치료 혹은 항암제 주사 후 1시간 이내에 열치료를 시작하였다¹⁾. 종양온도와 열치료시간은 가능한한 각 회에 42°C이상, 45~60분간 유지하도록 하였으며 각 치료간의 간격은 thermotolerance를 피하기 위하여²⁾ 72시간 이상으로 하여, 대부분 1주일에 2회 실시하였다.

4) 온도측정

열치료를 가능하면 전 환자에서 종양온도를 측

Table 2. Response Criteria

Complete response (CR): Complete disappearance of all objective evidence of disease

Partial response (PRa or b): Decrease of 50% or more in the sum of the products of the two greatest perpendicular diameters of all measurable lesions with no new lesions

PRa: Decrease of 80% or more in the sum of these measurements

PRb: Decrease of 50% or more in the sum of these measurements

No Response (NR): Decrease of less than 50% in the sum of these measurements, or evidence of disease progression

정하도록 하였다. vinca needle을 유도침 (guiding needle)로 사용하여 종양내로 천자하고 이를 통하여 온도측정기인 thermocouple(Teflon-coated probes of copper-constantan)을 삽입하여 종양내 온도 (intratumoral temperature)를 측정하였다(그림 2a). 종양내 온도측정이 어려웠던 3예에서는 종양의 인접부위인 구강내 온도를 측정하였고 그 외에 모든 환자에서는 종양내 온도를 측정하였다.

5) 치료결과 분석방법

치료효과는 치료 완료후 2개월 이내에 판정하였다. 판정 방법은 전산화 단층촬영(6예), 조직생검(1예) 및 이학적 소견상 종양소실의 실측치를 토대로 하였다.

관해율은 표 2를 기준으로 하였다.

온열요법 효과에 영향을 주는 인자로는 측정된 종양내 온도, 온열치료횟수, 방사선조사선량, 조직병리학적 세포유형, 종양의 용적들의 관해율을 비교하였고 통계학적 유의성 여부는 Fisher's 정확성 검정(Fisher's exact test)을 하였다.

결 과

치료결과의 분석은 일회이상 열치료를 받은 환자 23예를 대상으로 하였다.

종양내 온도를 측정하였던 20예 중 40℃와 41.5

Table 3. Tumor Response

| Treatment Modality | CR | PRa | PRb | NR | reponse rate(%) |
|---------------------------|----|-----|-----|----|-----------------|
| RT+hyperthermia | 4 | 6 | 1 | 10 | 52.3 |
| Chemotherapy+Hyperthermia | - | - | 1 | - | - |
| Total | 4 | 6 | 2 | 11 | 52.9 |

℃였던 2예를 제외한 모든 환자에서 42℃이상 45℃까지 온도가 상승되었다. 열치료의 횟수는 1~13회로 평균 7.2회였다.

방사선치료를 병행한 21예에서 조사선량은 750~8240CGy, 평균 5044CGy였다. 이들중 과거 방사선치료 경력이 있는 6예의 조사선량은 750~4400CGy, 평균 2905CGy였고 방사선치료 경력이 없는 환자 15예에서는 3400~8240CGy, 평균 5900CGy였다.

치료의 반응율은 부분관해(50%)를 기준으로 하여 그 이상의 종양소실을 보인 예로 산출하였다. 방사선치료와 병행한 21예의 반응율은 52.3%(11/21)였고 완전관해 4예, 부분관해 7예(PRa 6예, PRb 1예)였고 약물요법과 병행한 경우는 2예중 1예에서 PRb의 종양소실을 보였다(표 3). 완전관해를 보인 4예 모두 과거 방사선치료 경력이 없어 근치적 목적의 방사선량 조사가 가능했던 환자로 6000~8240CGy가 조사되었었다.

또한 통증을 주 증상으로 호소하였던 15예중 9예에서 중등정도 이상의 통증을 소실을 보였다.

방사선치료와 병용한 예에서, 종양소실에 영향을 주는 인자로는 방사선조사선량으로 5000CGy 이상과 미만에서 관해율이 83%와 11%로 유의한 차이를 보였다(P=0.009). 이외에 최소종양온도(43℃이상과 미만), 열치료 횟수(1~3회, 4~7회, 8회 이상), 종양의 용적 및 조직병리학적 세포유형은 종양소실에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.

열치료를 의한 합병증은 피부화상을 입은 환자가 8예(1도 5예, 2도 3예), 종양내 온도측정기 삽입부위에 감염으로 인한 농양이 1예, 일시적으로 이명을 호소한 환자가 1예 있었으나 모두 보존적 요법으로 2개월이내 자연 소실되었다.

고찰

상부 소화기 및 호흡기(upper aerodigestive tract)에서 생기는 두경부암의 조기병기는 근치적 수술 및 방사선치료의 단독 혹은 병용요법으로 양호한 치료성적을 보이나 병기Ⅲ기 이상의 국소적으로 진행된 암에서는 저조한 치료성적을 나타낸다. RTOG(radiation therapy oncology group)의 보고에 의하면 T₄N₃의 진행된 암에서 근치적 방사선 치료에 의한 완전관해율이 29%로 극히 저조한 치료결과를 보이고 있다³⁾. 또한 근치적 수술이나 방사선치료 후 재발하여 재발 부위가 광범위한 경우는 수술이나 방사선치료의 재치료의 제한이 있어 양호한 치료결과를 기대할 수 없다.

이러한 국소적으로 진행되었거나 재발된 두경부암의 완치율의 향상과 증상완화를 위한 노력으로 high LET방사선, 방사선감작제, 강력한 항암요법, 1일 2회 이상의 방사선조사(multiple fractions per day), 온열요법등을 이용한 암치료법이 개발, 시도되고 있다. 이들 중 온열요법은 임상연구에서 방사선치료와 병행하여 고무적인 치료결과를 보이고 있다⁴⁾⁵⁾⁶⁾.

온열요법이란 열을 이용한 악성종양 치료의 한 방법으로서 100년이상 임상에 이용되어 왔지만 20년전부터 이에 대한 관심이 고조되어, 최근 열의 세포독작용에 대한 생물학적 연구와 가온 방법 및 온도측정에 대한 기술적인 면에서의 연구 뿐 아니라 임상에서도 활발하게 이용되고 있다.

열은 직접적인 세포독작용이 있고 산소 및 영양 결핍된 세포와 pH가 저하된 세포에서 열에 대한 감수성이 증가하게 된다. 종양내의 혈관분포는 비정상적이고 불충분하여 열을 가하게 되면 종양내 온도 상승으로 혈관이 파괴되어 혈관 분포가 더욱 감소하고 산소 및 영양 결핍상태와 pH가 저하되는 환경을 만들게 됨으로 정상세포에서보다 종양세포에서 더욱 열에 민감한 세포독작용을 보이게 된다⁷⁾⁸⁾. 종양세포에 대한 이러한 선택적인 반응은 42~45℃에서 나타나게 되고 45℃이상의 고온에서는 정상조직과 암세포에서 열에 의해 같은

반응을 보이며 43℃를 전후로 세포독작용의 정도가 현저한 차이를 보이고 있어 이 온도가 온열요법의 결정적인 온도(critical temperature)로 되어 있지만⁹⁾ 실제 임상에서 방사선치료나 약물요법과 병행하게 되면 39~40℃에서도 이들 치료의 세포독작용이 효과적으로 상승되어 이 이상의 온도에서 보이는 것과 비슷한 치료결과를 나타낸다¹⁰⁾.

온열요법을 위한 가열장치중 현재 치료방법이 용이하고 효과가 현저한 국소가열용으로 초음파, 라디오파, 마이크로웨이브를 이용한 가열장치가 사용되고 있다. 본원에서 사용하고 있는 8MHz 라디오파를 이용한 온열치료기는 Song¹¹⁾, Abe 등¹²⁾과 본원에서 시행하였던 한천 팬텀 실험 결과 및 임상연구에서 비교적 용이하게 심부 종양의 온도가 상승되었고 표재성암에서는 극판(electrode)의 크기와 위치를 조정하여 종양부위에 열이 축적되는 것을 보여 주고 있다.

두경부암은 대부분 표재성암으로 microwave를 이용한 가온장치로 효과적인 열축적이 용이하여 진행성 및 재발한 두경부암의 치료방법으로 많이 이용되어 왔다. 두경부암을 포함한 진행성암에서 방사선치료와 여러 유형의 온열요법을 병행하여 완전관해율이 30~85%로 방사선치료 단독에서보다 더 높은 반응율을 보이고 있다⁴⁾⁵⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾. 약물요법과 온열요법을 병행한 경우¹⁷⁾¹⁸⁾는 아직까지 의의있는 결과를 얻지 못하였으나 임상경험이 부족하여 확실한 결론을 내릴 수는 없고 앞으로 임상연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 전 23예중 12예가 부분관해 이상의 종양소실을 보여 관해율은 52.1%였다. 방사선치료와 온열요법을 병행한 예에서는 완전관해율이 19%(4/21), 부분관해율이 33%(7/21)였고 약물요법과 병행한 2예중 1예에서 PRb의 종양소실을 보였다. 또한 통증을 주증상으로 호소하였던 15예중 9예에서 중등정도 이상의 통증소실을 보였다. 이러한 결과들은 다른 기관의 보고에서와는 환자의 특성 및 치료방법이 다르기 때문에 비교할 수는 없지만, 방사선치료나 약물요법과 온열요법을 병행하므로써 고무적인 반응율을 나타내고 증상완화와 전신상태가 호전되는 것으로 보아 완치가 불

가능한 진행성 및 재발한 두경부암 환자들의 삶의 질적 향상을 위한 고식적 치료방법으로서는 의의가 있는 것으로 생각되나 완치율과 생존율의 향상을 위한 근치적 목적의 치료로서는 그 효과가 아직까지 확실치 않으며 앞으로 더욱 많은 환자를 대상으로 전향성 연구와 추적조사가 필요할 것으로 생각된다.

온열치료 효과에 영향을 주는 인자로는 최저종양온도와 치료방법(treatment modality), 방사선조사선량 및 종양의 용적이 있으며, 그외에 온열치료 횟수, 조직병리학적 세포유형 및 종양의 부위등이 있으나 이들은 반응율과 무관한 것으로 되어있다. 반응율과 관계가 있는 인자중에서 최저종양온도는 특히 첫 회 열치료시의 온도가 치료에 가장 큰 영향을 주는 것으로 알려져 있다¹⁹⁾. 온열요법 단독으로 시행할 때는 43°C 이상과 이하에서 치료결과의 현저한 차이를 보이지만⁹⁾ 병용요법의 경우는 40~45°C 사이에서 비슷한 반응율을 보이므로¹⁴⁾ 실제 임상에서 종양온도가 40°C 이상되면 그 이상의 온도에서와 비슷한 효과적인 상승작용을 나타낼 것으로 생각된다. 열치료의 횟수는 치료효과에 영향을 주지 않는 것으로 보고되고 있다. 즉 외부방사선 치료와 3~8회의 온열요법을 병행한 예에서 비슷한 결과를 보인다고 되어있다⁶⁾¹³⁾²⁰⁾. 온열요법의 횟수가 반응율에 영향을 주지 않는 것과 여러차례의 열치료 중 첫 회의 종양온도가 치료효과에 가장 큰 기여를 하는 이유는 thermotolerance로 설명하고 있다¹⁹⁾²¹⁾²²⁾²³⁾. 열치료 후 열에 대한 세포의 감수성이 감소하는 thermotolerance는 48~72시간동안 지속되기 때문에 최소한 72시간의 간격으로 열 치료를 시행하는 것이 최근의 경향이다.

본 연구에서 치료효과에 가장 큰 영향을 주었던 인자는 방사선조사선량이었다. 5000CGy 이상과 미만에서 반응율이 83%와 11%로 유의한 차이를 보였고 종양온도 43°C 이상과 미만에서 반응율의 차이는 없었다. 또한 열치료 횟수에 따른 반응율은 1~3회, 4~7회, 8~13회에서 각각 33%(1/3), 44.4%(4/9), 66.7%(6/9)로 유의한 차이가 없었다. 본 예에서는 최대의 치료효과를 얻기 위하여 가능한

한 많은 선량을 조사했기 때문에 21예중 13예에서 5000CGy 이상이 조사되었고 치료결과도 주로 방사선선량에 의해 영향을 받는 것으로 생각이 되고 온열요법이 치료결과에 어떠한 영향을 주는 지에 대해서는 알 수 없는 결과를 보였다. 병용요법의 경우 치료효과에 영향을 주는 온열요법의 인자를 알아내기 위해서는 5000CGy 미만으로 방사선량을 제한하여 적은 선량의 방사선효과가 온열요법을 병행하므로써 어느 정도 상승하는지를 관찰하여야 할 것으로 생각된다⁵⁾¹⁰⁾¹⁴⁾.

온열치료와 관련된 부작용은 9개 기관이 공통으로 14,807명의 환자에서 관찰한 바에 의하면 치료로 인하여 사망한 예는 없었고 피부반응이 0.04%, 전신 합병증이 0.01%로 부작용이 비교적 드문 것으로 되어있다. 본 연구에서도 치료의 상승효과를 최대한 높이기 위하여 방사선치료 직후 혹은 1시간 이내에 열 치료를 시행하였기 때문에 정상 조직에도 손상이 많을 것으로 예상되었으나 문제가 되었던 피부반응은 없었다. 즉 온열 치료를 받게 되는 환자의 대부분은 과거 방사선 치료나 수술로 인하여 피부 및 피하조직에 손상이 쉽게 올 것으로 예상되나 온열요법을 병행하므로 피부의 손상이 증가되지는 않으며, 또한 전신상태가 불량한 환자에서도 비교적 잘 견디어 냄으로써 시행해 볼 수 있는 치료방법이라고 생각된다.

Storm 등¹⁴⁾은 ① 치료부위의 순환장애 ② 종양루 ③ 감각기능의 장애 ④ cardiac pace maker나 large ferrous metal prosthesis 등을 온열요법의 금기사항으로 제시하고 있다.

저자들의 경험한 바로 현재까지 임상적용시 문제가 되고 있는 것은 열투여량(thermal dose)에 대한 척도가 미흡하다는 것이다. 최적의 치료효과를 얻기 위해서는 종양 전체 용적에 적절한 시간 동안 충분한 열량을 투여하여야 하므로 종양 전체의 온도 분포를 알 수 있는 온도 측정방법이 필요하나 현재 사용하고 있는 온도 측정방법은 종양 내로 온도 측정기를 삽입해야 하는 침습적인 방법(invasive technique)임으로 환자에게 부담을 주고 있으며 측정된 온도는 삽입된 종양내의 한 지점의 온도일 뿐 종양 전체를 대표하는 온도가 아니기 때

문에 측정된 온도로 치료의 반응을 예견 및 평가하는 것은 무의미한 것으로 생각되었다.

결 론

본 연구와 여러 문헌의 결과를 종합해보면 온열요법은 방사선치료 및 약물요법과 병행하여 국소적으로 진행되었거나 혹은 재발한 두경부암의 고식적 목적의 치료로서의 역할은 인정되고 있으나 근치적인 치료로서 완치를 및 생존율의 향상을 가져오는데 대해서는 앞으로 더 많은 임상경험을 통해서 밝혀질 것으로 생각된다. 또한 환자에게 비침습적이면서 종양 전체의 온도분포를 알 수 있는 온도측정방법에 대한 기술개발이 더욱 진행되어야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Overgaard J: *Simultaneous and sequential hyperthermia in radiation treatment of on experimental tumor and its surrounding tissue in vivo.* *Int J radiat Oncol Biol Phys* 6: 1507-1517, 1980.
- 2) Overgaard J, Nielson OS: *The importance of thermotolerance for the clinical treatment with hyperthermia.* *Radiother Oncol* 1: 167-178, 1983.
- 3) Marcial VA, Pajak TF: *Radiation therapy alone or in combination with surgery in head and neck cancer.* *Cancer* 55: 2259-2269, 1985.
- 4) Hornback NB, Shupe RE, Shidnia H, et al: *Preliminary clinical results of combined 433 megahertz microwave therapy and radiation therapy on patients with advanced cancer.* *Cancer* 40: 2854-2863, 1977.
- 5) Manning MR, Cetas TC, Miller RC, et al: *Clinical hyperthermia: results of a phase I trial employing hyperthermia alone or in combination with external beam or interstitial radiotherapy.* *Cancer* 49: 205-216, 1982.
- 6) UR, Noell T, Woodward KT, et al: *Microwave-induced local hyperthermia in combination with radiotherapy human malignant tumors.* *Cancer* 45: 638-646, 1980.
- 7) Deway WC, Hopwood LE, Sapareto SA, et al: *Cellular response to combination of hyperthermia and radiation.* *Radiology* 123: 463-474, 1977.
- 8) Hahn GM: *Potential for therapy of drug and hyperthermia.* *Cancer Res* 39: 2264-2268, 1979.
- 9) Sapareto SA, Deway WC: *Thermal dose determination in cancer therapy.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10: 787-800, 1984.
- 10) Irish CE, Brown J, Galen WP, et al: *Thermoradiotherapy for persistent cancer in previously irradiated fields.* *Cancer* 57: 2275-2279, 1986.
- 11) Song CW, Rhee JG, Lee CKK, et al: *Capacitive heating of phantom and human tumors with an 8 MHz radiofrequency applicator (Thermotron RF-8).* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 365-377, 1986.
- 12) Abe M, Hiraoka M, Takahashi M, et al: *Multi-institutional studies on hyperthermia using 8 MHz radiofrequency capacitive heating device (Thermotron RF-8) in combination with radiation with radiation for cancer therapy.* *Cancer* 58: 1589-1595, 1986.
- 13) Arcangeli G, Barni E, Cividalli A, et al: *Effectiveness of microwave hyperthermia combined with ionizing radiation: clinical results on neck node metastasis.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6: 143-148, 1980.
- 14) Storm FK, Baker HW, Scanlon EF, et al: *Magnetic-induction hyperthermia: Results of 5-year multi-institutional national cooperative trial in advanced cancer patients.* *Cancer* 55: 2677-2687, 1985.
- 15) Arcangeli G, Cividalli A, Nervi C, et al: *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.
- 16) Kim JH, Hahn EW, Ahmed SA: *Combined hyperthermia and radiation therapy for malignant melanoma.* *Cancer* 50: 478-482, 1982.
- 17) Fairman HD: *The treatment of head and neck carcinoma with adriamycin and bleomycin using adjuvant hyperthermia.* *J Laryngol Otol* 96: 251-263, 1982.
- 18) Moffat FL, Rotstein LE, Rotstein LE, Galhoun K, et al: *Palliation of advanced head and neck cancer with radiofrequency hyperthermia and cytotoxic chemotherapy.* *Canada J Surg* 27: 38

-41, 1984.

- 19) Dewhirst MW, Sim DA, Sapareto S, et al: *Importance of minimum tumor temperature in determining early and long-term responses of spontaneous canine and feline tumors of heat and radiation. Cancer Res 44: 43-50, 1984.*
- 20) Kim JH, Hahn EW: *Clinical and biological studies of localized hyperthermia. Cancer Res 39: 2258-2261, 1979.*
- 21) Kamura T, Nielsen OS, Overgaard J, et al: *Development of thermotolerance during fractionated hyperthermia in a solid tumor in vivo. Cancer Res 42:1744-1748, 1982.*
- 22) Law MP, Ahier RG, Somaia S, et al: *The induction of thermotolerance in the ear of the mouse by fractionated hyperthermia. Int J Radiat Oncol Biol Phys 10:865-873, 1984.*
- 23) Li GC, Hahn GM: *A proposed operational model of thermotolerance based on effects of nutrients and the initial treatment temperature. Cancer Res 40: 4501-4508, 1980.*