



Title	実験腫瘍における温熱とヒドララジンの併用による31P-MRSおよび組織血流からの抗腫瘍効果の検討
Author(s)	青木, 良純; 赤木, 清; 北田, 憲彦 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1995, 55(14), p. 987-992
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16610
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

実験腫瘍における温熱とヒドララジンの併用による³¹P-MRS および組織血流からの抗腫瘍効果の検討

青木 良純¹⁾ 赤木 清¹⁾ 北田 憲彦¹⁾
田中 敬正¹⁾ Bernhard Fritz-Zieroth²⁾

1) 関西医科大学放射線科学教室 2) 日本シエーリング(株)研究部

Study of Anti-tumor Effects of Hyperthermia Combined with Hydralazine on Experimental Tumor

Yoshizumi Aoki¹⁾, Kiyoshi Akagi¹⁾, Norihiko
Kitada¹⁾, Yoshimasa Tanaka¹⁾
and Bernhard Fritz-Zieroth²⁾

We analyzed tumor growth delay in experimental tumors after hyperthermia alone, hydralazine (HDZ) injection alone and the combination of these modalities. We also analyzed the energy parameter (ATP/Pi ratio) obtained by ³¹P-MRS (magnetic resonance spectroscopy). The purpose of this study was to evaluate the usefulness of ³¹P-MRS as an index of anti-tumor effect. FM3A tumor cells were transplanted subcutaneously in the hind legs of C3H/He mice. We dipped the tumors into a heated circulating water bath. ³¹P-MRS was performed with a CSI spectrometer. The anti-tumor effect obtained with HDZ alone was insignificant, but combined treatment with hyperthermia and HDZ had a significant synergistic effect. The ATP/Pi ratios for all groups treated separately with HDZ or hyperthermia were not different from the control, but the ATP/Pi ratio decreased after combined use of these agents. There was a significant correlation between the decrease in ATP/Pi ratio and tumor growth delay. We observed a direct relation between the delay in tumor growth and the decline in ATP/Pi ratio after combined treatment with HDZ and hyperthermia. The ATP/Pi ratio 24 hr after treatment may be useful in predicting the efficacy of the combined use of HDZ and hyperthermia.

Research Code No. : 400

Key words : ³¹P-MRS, Hyperthermia, Hydralazine,
Experimental tumor

Received Jun. 3, 1994 ; revision accepted Oct. 7, 1994

1) Department of Radiology, Kansai Medical University

2) Research Department, Nihon Schering Co. Ltd.

緒 言

われわれは、癌温熱療法において血管作動性物質 (Hydralazine : 以下HDZ) が増感剤として、腫瘍組織血流を修飾することで抗腫瘍効果を増強することについて報告してきた¹⁾。HDZの薬理作用は正常の血管平滑筋に直接作用して血管径を拡張させ、組織内血管抵抗の低下による正常の組織血量の増加を起こす。これに伴い、血管平滑筋の脆弱な腫瘍組織から血液を引き込むという、いわゆるStealing Effectによって腫瘍内血流が低下する。これによって、腫瘍部の熱拡散能を低下させ、腫瘍局所の温度を選択的に上昇させることによる抗腫瘍効果の増強が得られるという機序を考えていた。しかし、このHDZ併用による効果増強は、直接的な温度上昇による増強よりも、他の腫瘍血流量の改変に伴う二次的な腫瘍組織の環境の変化(低栄養、酸素分圧の低下、低pH)の方が大きな因子であると示唆される結果を得た²⁾。そこで今回、温熱処理時、およびHDZ併用時における腫瘍組織の血流変化をレーザードップラー血流計を用いて、また³¹P-MRSを用いて腫瘍組織の血流動態と高エネルギーリン酸代謝の経時的変化を測定した。そして、HDZによる温熱の抗腫瘍効果増強を機序を解明するために①HDZによる腫瘍組織血流への影響と②HDZによる腫瘍血流の低下および腫瘍部の高エネルギーリン酸代謝への影響について検討した。

実験方法

1. 実験腫瘍

C3H/Heマウス(雄, 4~6週齢, 体重20~25g)に移植可能なFM3A腫瘍を用いた。FM3A腫瘍は癌性腹水として継代維持されている。この腫瘍細胞を 1×10^6 個/mlの0.1mlをマウス大腿部皮下部に移植し、約1週間後直径9-10mmに成長した腫瘍を実験に用いた。

2. 温熱処理および薬剤投与

使用した血管作動性薬剤としてHDZを用いた。HDZ (Sigma社)はナカライ、テスク(株)から購入した。このHDZを生理食塩水で2.5mg/kg, 5.0mg/kgになるように希釈し、

尾静脈より注入した。温熱処理はマウスを自家製の固定具にて固定し、循環恒温水槽(AGE-80)で腫瘍部を浸すことで行った。加温温度を44℃に設定し、加温時間を10分、20分の2つの温熱量(Thermal Dose)で温熱処理を行った。併用処理におけるHDZの投与はすべて加温前20分に注入した。

3. MRS装置

GE社製CSIスペクトロメーター(静磁場強度4.7T)を用いた。表面コイルは2ターンコイルで測定条件は共鳴周波数は81.0MHz, TR = 1.1sec, RFパルス幅は35 μ secである。信号強度の測定はピーク高を用いて β -ATP/Pi比で腫瘍細胞のエネルギー代謝活性の指標とした。

4. 腫瘍血流の測定

レーザードップラーの原理を用いた血流測定器(ユニークメディカル社製, ALF-80)で測定した。

処理直後から1時間までの血流の経時変化は、プローブを腫瘍表面から1mmの深さの一点に固定し、経時変化を観察した。また、処理12, 24, 48時間後の血流変化の計測については、腫瘍表面から1mmの深さにレーザードップラーのプローブを腫瘍組織内に任意の10点刺入固定し、5分間測定した。これを処理前の平均血流値とした。次に、処理後12, 24, 48時間後に、同様に10点の血流を測定し処理後の腫瘍の平均血流とした。そして、処理前の平均血流を1.0として処理後の血流比を求めた。

5. 抗腫瘍効果の評価

各処理での抗腫瘍効果は処理時の腫瘍容積が2倍に成長するのに必要な日数すなわち倍加日数(Doubling Time)で評価した。腫瘍容積の評価は腫瘍の長径(a)短径(b)を隔日にノギスで測定し $\pi/6 \cdot a \cdot b^2$ で算出した。

結 果

1. 温熱, HDZの腫瘍血流に対する影響

Fig.1に温熱単独, HDZ5.0mg/kg単独, および温熱44℃, 20分にHDZ5.0mg/kg併用したときの腫瘍組織の血流の経時変化を示す。加温単独, およびHDZ単独でも処理直後から処理前の40%近くまでの急激な低下を認め、少なくとも1時間持続した。処理後12時間では、温熱単独群, HDZ単独群において80-90%回復を認めた。しかし、温熱・HDZ併用群では、処理後24時間でも回復を認めず、48時間で68%の回復にとどまった。このことから、HDZ温熱併用は血流の回復を阻害し、塞栓術的な抗腫瘍効果が期待されることが分かる。

また、処理24時間後の二者併用の血流は、HDZ単独, 温熱単独, に比較して、著明な差を認めている。このことから、24時間経過後の各パラメーターが、HDZの温熱増感効果の解析に有用であると考え、以下主として処理24時間後の測定値について検討を加えた。

2. 温熱, HDZの腫瘍組織のエネルギー代謝への影響

Fig.2に、HDZ 5.0mg/kg単独, 温熱処理44℃20分単独, および併用処理の各群での処理後1時間および24時間後の³¹P-

MRSを示す。下図に示す対象群の各ピークからATP/Piを算出し、腫瘍部の高エネルギーリン酸代謝の変化とした。処理後1時間では温熱単独でもPiピーク以外のピークすなわちPcr, α , β , γ , -ATPがNoise Levelまで低下を示した。しかし、24時間後では併用群を除いて各ピークは、ほぼコントロールレベルまで回復を認めた。この³¹P-MRSでの高エネルギーリン酸代謝の経時変化は、腫瘍組織の血流の低下の変化と関係していることが示唆された。

3. 腫瘍成長遅延効果

Fig.3に実験腫瘍におけるHDZ・温熱併用による倍加日数(Doubling time)を指標とした抗腫瘍効果を示す。対照群のこの腫瘍の倍加日数は2.89日 \pm 0.75日であるものが温熱単独44℃10分, 20分で4.40日 \pm 0.90日, 5.23 \pm 1.22日である。この温熱にHDZ 5mg/kg併用することで7.50 \pm 2.23日, 8.14 \pm 2.12日と増加し、著明なHDZの温熱増感効果を認めた。

4. 各処理における24時間後のATP/Pi比

Fig.4にHDZ, 温熱単独および併用での処理後24時間に存在する³¹P-MRSから求めたATP/Pi比を示す。HDZの投与量の増大とATP/Pi比との関係を示したもので、HDZ単独では24時間後には処理前のATP/Piとなり、変化は認められないが、温熱を併用することで処理後24時間でもHDZの投与量に伴って、ATP/Pi比の減少を認めた。

5. 温熱, HDZ併用処理による24時間後の腫瘍組織血流の処理前後の変化(Fig.5)

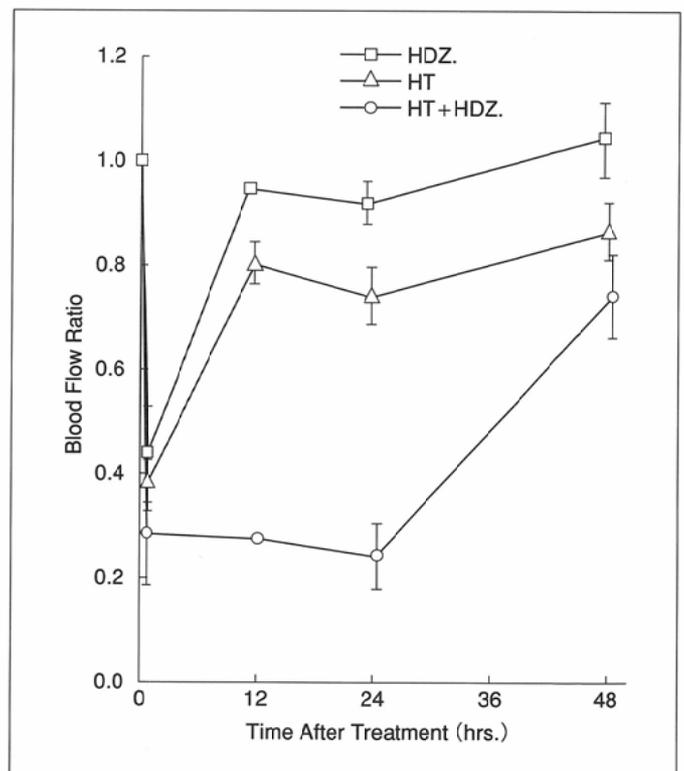


Fig.1 Averaged blood flow ratio 12, 24, 48 hours after/before treatment. The number of mice for each measurement was 5 and bars mean S.D. Each treatment was HDZ, 5mg/kg alone (○), Heat 44℃ 20 min. alone (△) and combined treatment (□). These data were expressed from FM3A tumors implanted to the right legs of each C3H/He mice.

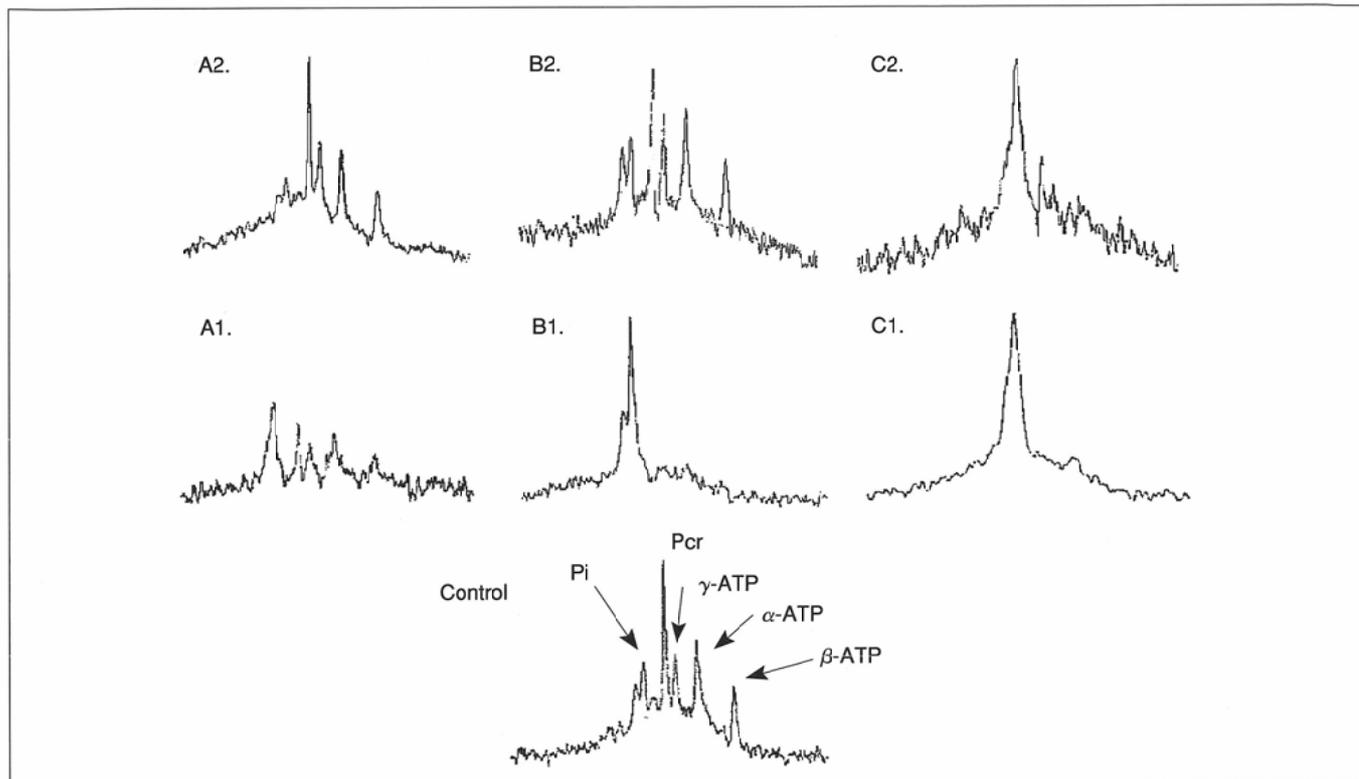


Fig.2 *In vivo* ^{31}P -MR Spectra before treatment (Control on the bottom), one hour after (A1 : HDZ. 5mg/kg alone, B1 : heat 44°C 20 min. alone and C1 : combined treatment.) and 24 hours after each treatment (A2 : HDZ. 5mg/kg alone, B2 : heat 44°C 20 min. alone and C2 : combined treatment). These data were expressed from FM3A tumors implanted to the right legs of each C3H/He mice.

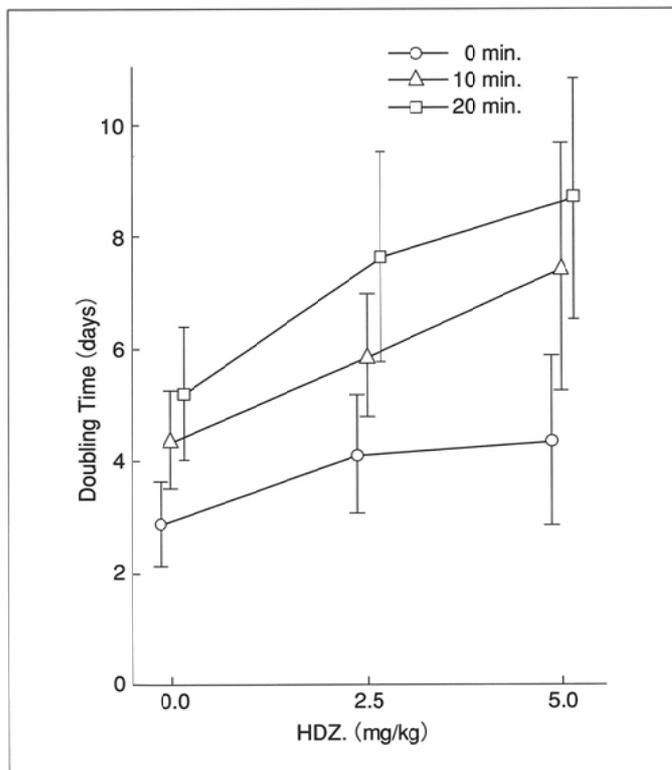


Fig.3 Doubling time after each treatment as anti-tumor effect in various dose of HDZ. Without heat (○), 10 min. heating (△), and 20 min. heating (□). These data was expressed from FM3A tumors implanted to the right legs of each C3H/He mice. The number of mice for each measurement was 5 and bars mean S.D.

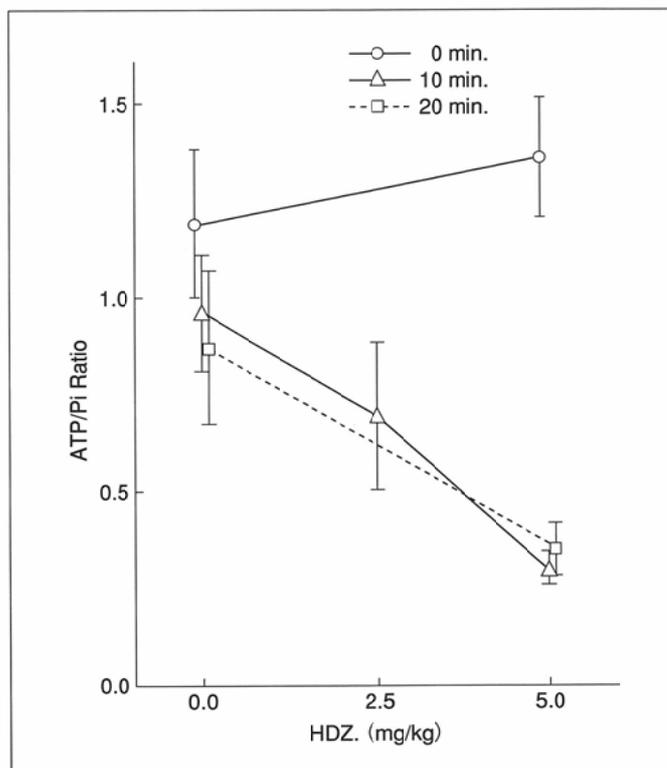


Fig.4 ATP/Pi ratio obtained from ^{31}P -MRS 24 hours after treatment in various dose of HDZ. Without heat (○), 10 min. heating (△), and 20 min. heating (□). These data were expressed from FM3A tumors implanted to the right legs of each C3H/He mice. The number of mice for each measurement was 5 and bars mean S.D.

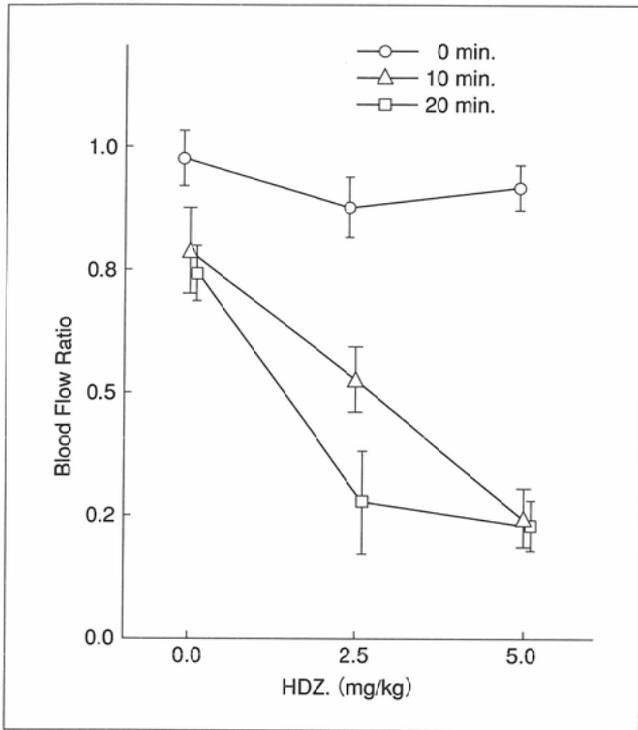


Fig.5 Averaged blood flow ratio 24 hours after/before treatments in various dose of HDZ. Without heat(○), 10 min. heating(△), and 20 min. heating(□).These data were expressed from FM3A tumors implanted to the right legs of each 4 weeks old and male C3H/He mice. All bars mean S.D.

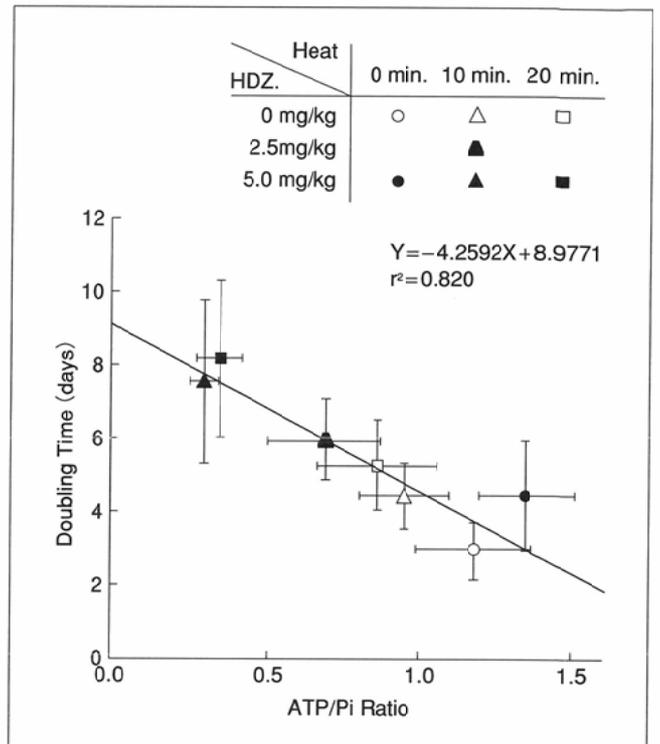


Fig.6 Correlation between doubling time and ATP/Pi ratio 24 hours after treatment. Without heat(○-Without HDZ. ●-With HDZ. 5.0mg/kg), 10 min. heating(△-Without HDZ. ▲-With HDZ. 2.5mg/kg ▲-With HDZ. 5.0mg/kg), and 20 min. heating(□-Without HDZ. ■-With HDZ. 5.0mg/kg).These data were expressed from FM3A tumors implanted to the right legs of each 4 weeks old and male C3H/He mice. All bars mean S.D.

HDZ単独では、処理後24時間ではほぼ処理前の値に回復し、温熱を併用することで44℃10分ではHDZの投与量の増加に従って血流量の低下を認めた。

しかし、44℃20分の加温におけるHDZの影響は、2.5mg/kgにおいてすでに5.0mg/kgを投与したときとほぼ同等の効果を示しているが、10分加温においては2.5mg/kgと5.0mg/kgの間に有意差を認める。よって、20分加温は、血流の低下度に関する影響において、HDZの投与の影響よりも温熱による効果の方が大きく反映していた。

6. ATP/Pi比と抗腫瘍効果の相関

Fig.6に横軸に温熱、HDZ処理後24時間のATP/Pi比を縦軸に腫瘍倍加日数での相関関係を示す。HDZ単独ではATP/Pi比、倍加日数で有意な差異を認めないが、温熱量の増加に従って腫瘍の倍加日数の増大はATP/Piの減少と直線的な相関($\gamma = 0.964$)を示した。

7. 腫瘍血流とATP/Pi比の相関

Fig.7に横軸に温熱、HDZ処理後24時間でのATP/Pi比を縦軸に腫瘍組織の血流低下を示す。HDZ単独ではATP/Pi比および腫瘍組織血流への影響は認められないが、各処理24時間後に示されるATP/Pi比の低下は腫瘍血流の低下と高い相関($\gamma = 0.986$)が認められた。個々のマウスについての血流測定とATP/Pi比の同時測定ができれば、腫瘍ごとのデータを得てより精確な検定が行えるのだが、今回の測定値は各処理のデータの平均値を元にして得た相関でも上記のごと

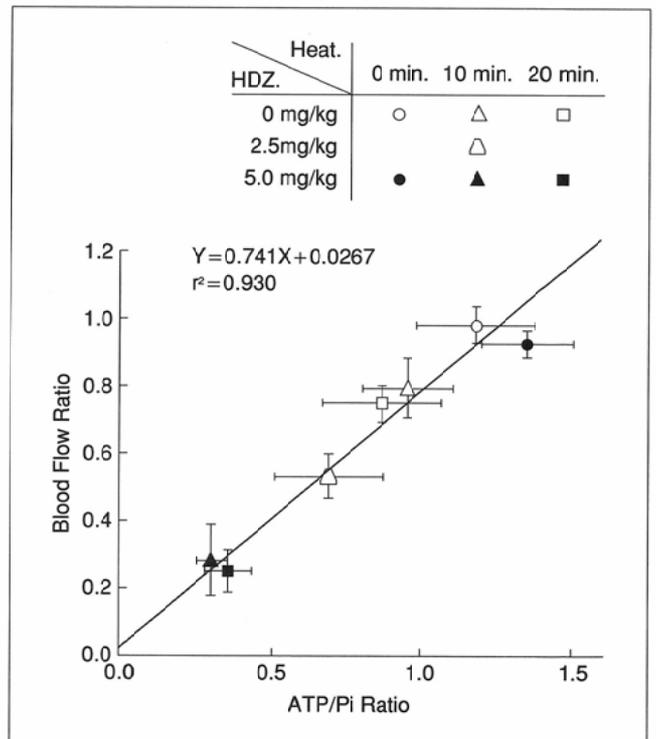


Fig.7 Correlation between averaged tumor blood flow ratio 24 hours after/before treatment and ATP/Pi ratio.Without heat(○-Without HDZ. ●-HDZ. 5.0 mg/kg), 10 min. heating(△-Without HDZ. ▲-HDZ. 2.5mg/kg ▲-HDZ. 5.0mg/kg), and 20 min. heating(□-Without HDZ. ■-HDZ. 5.0 mg/kg). These data were expressed from FM3A tumors implanted to the right legs of each 4 weeks old and male C3H/He mice. All bars mean S.D.

く高い相関が得られた。

考 察

温熱による腫瘍内温度上昇が腫瘍内血流量に依存していることは、熱拡散の原理から自明のことである。腫瘍局所の温度が直接的な抗腫瘍効果に影響し、治療効果は Gerwick らが提案している(加温温度 -43°C)と加温時間の積で定義される温熱量に依存する。したがって、腫瘍血流を薬剤を用いて修飾、改変することで腫瘍組織の局所の温度上昇を得、これにより抗腫瘍効果を増感させることは可能である。

今回、われわれが用いた血管作動性物質(HDZ)は平滑筋のある正常組織血管と腫瘍血管への作用の差異を利用し、腫瘍組織の血流低下、すなわち、熱拡散の障害による選択的な腫瘍組織の温度上昇を期待したものである。

しかし、以前の大嶋らの結果では、恒温槽での加温方法では比熱の影響で期待するほど選択的腫瘍局所の加温はできなかった²⁾。しかし、この温度上昇のみによる抗腫瘍効果の増強よりも温熱、HDZ併用による増強効果が大きいことはすでに報告されている。HorsmanらはC3H/TiF mammary carcinomaを用いた実験において、HDZ併用による抗腫瘍効果は 1°C の温度上昇分と同じであるが、実際の温度測定では 0.2°C 上昇したにすぎず、直接の温度上昇による温熱の抗腫瘍効果よりもHDZによる腫瘍組織環境の変化による影響が大きい可能性があると報告している³⁾。

またHDZ単独処理による腫瘍組織内の低栄養、低酸素、低pHなど組織環境に対する影響に関する報告が数多くある⁴⁾⁻⁶⁾。

今回の報告は、特に温熱とHDZ併用による腫瘍組織の血流の低下と腫瘍組織の高エネルギーリン酸代謝および抗腫瘍効果、腫瘍成長遅延を示唆する倍加日数との関係について検討したものである。

われわれの結果において、温熱にHDZ併用することは温熱の腫瘍組織の血流低下をより持続させ、それに伴う腫瘍細胞の高エネルギーリン酸代謝の低下が起ることから、HDZ併用による温熱増感効果は、単に腫瘍局所の温度上昇のみによるものではないとするHorsmanらの報告と一致する。

また、HDZによる腫瘍組織血流の低下の機序についてはHDZの降圧作用により腫瘍部の血管内圧が低下し、血管を囲む腫瘍間質組織圧以下となり、腫瘍血管の虚脱が起り、血流が途絶するためとの報告もある⁷⁾。HirstらによるCBAマウスでのNT carcinomaやHorsmanらによるC3H mammary carcinomaによる塩化ルビジウム(RbCl)を用いた実験でHDZ 5.0mg/kg の腹腔内投与で腫瘍血流はそれぞれ10%、30%減少すると報告している^{3), 8)}。ChaplinらはSCC VII腫瘍においてレーザードップラー組織血流計による測定で約10%の減少を報告している⁹⁾。従来、温熱による抗腫瘍効果を知るために³¹P-MRSによる高エネルギーリン酸代謝への影響

について検討し、 β -ATP/Pi比が抗腫瘍効果と相関するので、 β -ATP/Pi比が指標として有用であるとの報告が数多い^{10), 11)}。

本研究において、高エネルギーリン酸代謝活性の指標として用いたATP/Pi比は、ATPのピークとして、 β -ATPのピーク高を用いて算出した。 α -ATPのピークにはATP分子の α 位のP原子からの信号とADP分子の α 位のP原子からの信号およびNADからの信号を混合してピークを形成している。また、 γ -ATPのピークには、ATP分子の γ 位のP原子からの信号とADP分子の β 位のP原子からの信号を混合してピークを形成しており、ともに精度に欠ける。以上の理由から、本研究ではATPのピークとして β -ATPのピークを用いた。

今回、温熱にHDZを併用することで血流への影響とATP/Pi比および抗腫瘍効果の関係を検討することで、HDZの温熱増感効果の機序を高エネルギーリン酸代謝の面から解明を試みた。以前の研究で、³¹P-MRSによるATP/Pi比への影響については温熱処理後、直後に著明な低下を示し、温熱処理中でもATP/Pi比の低下を認めた。しかし、処理後、温熱量に比例して回復時期、および回復程度が示され、処理後24時間に示されるATP/Pi比の値が抗腫瘍効果とよく相関することはわれわれも以前報告した¹²⁾。LillyらはRIF-1腫瘍を用いて同じ温熱量をIn Vitro、In Vivoで与えたときのATP/Pi比の変化を比較し、In Vivoの方がATP/Pi比がより低下することを示し、このATP/Pi比の低下は直接の腫瘍細胞の細胞障害だけでなく、温熱の血管床への損傷の関与を示唆している¹³⁾。また、SijensらはNU-82実験腫瘍を用いて温熱による細胞障害をATP/Pi比の変化と腫瘍組織内血流の変化で検討し、 43°C 、 44°C 10分~60分の温熱処理では処理後早期の変化には細胞障害と腫瘍血流の両者が関与し、ATP/Pi比が一定の状態になる時期では腫瘍の血流が回復しており、細胞障害が主に関与していると報告している¹⁴⁾。

したがってこのことは、温熱にHDZを併用することによる腫瘍血流の低下の維持がATP/Pi比の低下および抗腫瘍効果を増強させるというわれわれの今回の結果を支持するものである。また温熱単独での正常組織、腫瘍組織内血流への影響については大嶋らはレーザードップラー組織血流計を用いて報告している²⁾。これによると加温直後から血流の低下を認め、これは高エネルギーリン酸代謝活性(ATP/Pi比)の低下と相似している。この回復過程も血流と同様であった。

今回、温熱にHDZを併用することで起る血流、ATP/Pi比への影響、および抗腫瘍効果との関係について検討した。まず、HDZ単独処理では直接的抗腫瘍効果や血流およびATPへの影響は認められなかった。温熱単独でも、一時的な腫瘍組織のエネルギー活性の低下を認め、また回復時間も早かった。温熱量の増加に従ってATP/Pi比の低下量、および回復時期の遅延を認めた。われわれも以前に温熱処理後24時間に示されるATP/Pi比は抗腫瘍効果と高い相関があることを報告した¹²⁾。温熱、HDZ併用による抗腫瘍効果の増大の機序は、血流低下に伴う腫瘍組織環境の変化、た

たとえば酸素分圧の低下、栄養の不足、腫瘍組織内pHの低下等とともに、腫瘍細胞の高エネルギーリン酸代謝活性(ATP/Pi比)の低下が示唆された。本研究において腫瘍組織の血流低下、およびATP活性の低下が抗腫瘍効果を示唆する倍加日数と高い相関があった。

したがって、本研究において容易かつ、非侵襲的な測定可能な³¹P-MRSによるATP/Pi比が抗腫瘍効果の指標となることが示唆された。このATP/Pi比が抗腫瘍効果の指標となることはすでに多くの報告がある。放射線による抗腫瘍効果についてSijensらはNU-82マウス腫瘍で10Gy照射で10時間後で増加、47時間後で低下を示すことを報告している¹⁵⁾。同様にKrifjansenらは、低線量ではATP/Pi比の上昇、20Gyの高線量ではPCr/Pi比の上昇を報告している¹⁶⁾。制癌剤処理でも同様にATP/Pi比の低下を報告し、このATP/Pi比が抗腫瘍効果の指標となり得たとの報告が多い¹⁷⁾。

本研究で抗腫瘍効果は腫瘍組織血流の低下、およびATP/Pi比と同様に高い相関のあることが認められた。温熱とHDZ併用による抗腫瘍効果増強については、HDZを温熱前

に投与することで加温中の血流増加は抑制され、温熱終了後の血流はいつそう減少すること、この加温終了後にも続く血流減少が塞栓術の効果として温熱増感の因子であることを、高エネルギーリン酸代謝の低下から示した。HDZは温熱療法の血管障害の回復を阻害すること、およびHDZによる血流減少は温熱による血管障害をより増強することによって、長期間の血流障害を起こすことが、腫瘍細胞の高エネルギーリン酸代謝の低下からも示唆された。本研究において温熱、HDZ併用による抗腫瘍効果の増強が³¹P-MRSでの高エネルギーリン酸代謝の活性の低下から解明できた。

謝辞

稿を終えるに当たり、当研究の³¹P-MRSの測定およびデータ解析において、日本シエリング研究部(株)の山中氏、高橋氏のご協力、ご指導に感謝いたします。

本稿の要旨は、第52回日本医学放射線学会(横浜)にて発表した。

文 献

- 1) 大嶋太一, 赤木 清, 長谷川武夫, 他: 実験腫瘍(In vivo)に対する血管作働性物質(Hydralazine)併用による温熱増感効果の検討. 日本医放会誌 52: 1582-1588, 1992
- 2) 大嶋太一, 田中敬正: 温熱処理におけるHydralazineの腫瘍および正常組織血流への影響. 日本医放会誌 53: 960-969, 1993
- 3) Horsman MR, Christensen KL, Overgaard J: Hydralazine induced enhancement of hyperthermic damage in a C3H mammary carcinoma in vivo. Int J Hyperthermia 5: 123-136, 1989
- 4) Brown JM, Fielden EM, Fowler JF, et al: Exploitation of bioreductive agents with vasoactive drugs. Proc eighth Int Cong Radiation Research 2: 719-724, 1987
- 5) Trotter MJ, Acker BD, Chaplin DJ: Histological evidence for nonperfused vasculature in a murine tumor following hydralazine administration. Int J Radiation Oncology Biol Phys 17: 785-789, 1989
- 6) Tobari C, Van Kersen I, Hahn GM: Modification of pH of normal and malignant mouse tissue by hydralazine and glucose with and without breathing of 5% CO₂ and 95% air. Cancer Res 48: 1543-1547, 1988
- 7) Jain RK: Determinants of tumor blood flow: A review. Cancer Res 48: 2641-2658, 1988
- 8) Hirst DG, Hirst VK, Shaffi KM, et al: The influence of vasoactive agents on the perfusion of tumor growing in three sites in the mouse. Int J of Radiat Biol 60: 211-218, 1991
- 9) Chaplin DJ, Trotter MJ: Chemical modifiers of tumor blood flow. Funktion sanalyse biologischer System 20: 65-85, 1991
- 10) Evanochko WT, Ng TC, Lilly MB, et al: In Vivo ³¹P-NMR study of the metabolism of murine mammary 16/C adenocarcinoma and its response to chemotherapy, X-radiation and hyperthermia. Proc Natl Acad Sci USA 80: 334-338, 1983
- 11) Vaupel P, Okunieff P, Neuringer LJ: In vivo ³¹P-NMR spectroscopy of murine tumors before and after localized hyperthermia. Int J of Hyperthermia 6: 15-31, 1990
- 12) 北田憲彦, 赤木 清, 宇田光伸, 他: マウス実験腫瘍における³¹P-MRSを用いた温熱効果の評価. 日本医放会誌 52: 669-673, 1992
- 13) Lilly MB, Katholi CR, Ng TC: Direct relationship between high-energy phosphate content and blood flow in thermally treated murine tumors. JNCL 75: 885-889, 1985
- 14) Sijens PE, Bovee WMMJ, Koole P, et al: Phosphorus NMR study of a murine tumor to hyperthermia as a function of treatment time and temperature. Int J Hyperthermia 5: 351-357, 1989
- 15) Sijens PE, Bovee WMMJ, Sijens D, et al: In Vivo ³¹P NMR study of the response of a murine mammary carcinoma tumor to different doses of radiation. Cancer Res 46: 1427-1432, 1986
- 16) Kristjansen PEG, Peterson EJ, Quistorff B, et al: Early effects of radiotherapy in small cell lung cancer xenografts monitored by ³¹P magnetic resonance spectroscopy and biochemical analysis. Cancer Res 50: 4880-4884, 1990
- 17) Steen RG, Graham MM: ³¹P magnetic resonance spectroscopy is sensitive to tumor hypoxia; perfusion and oxygenation of rat 9L gliosarcoma after treatment with BCNU. NMR Biomed 4: 117-124, 1991