

Mit Wärme gegen Krebs

Hyperthermie im Rahmen von onkologischen Therapien

Die Applikation von Wärme im Bereich der Onkologie wird unter dem englischen Begriff «thermal medicine» zusammengefasst. Bei der Hyperthermie wird eine moderate Temperaturerhöhung von 39–43 °C erzeugt und in enger zeitlicher Beziehung mit einer Radio- oder Chemotherapie angewendet. Dieser Artikel vermittelt einen Überblick über die Wirkmechanismen und die therapeutische Anwendung der Hyperthermie.

Autoren | Dr. med. Emanuel Stutz, Dr. tech. Markus Fürstner, Prof. Dr. sc. nat. Peter Manser, Prof. Dr. med. Daniel M. Aebersold



Dr. med. Emanuel Stutz
Oberarzt Radio-Onkologie
Universitätsklinik für
Radio-Onkologie, Inselspital,
Universität Bern
Freiburgstrasse
CH-3010 Bern
emanuel.stutz@insel.ch



Dr. tech. Markus Fürstner
Abteilung für Medizinische
Strahlenphysik, Inselspital Bern,
Universität Bern



Prof. Dr. sc. nat. Peter Manser
Abteilung für Medizinische
Strahlenphysik, Inselspital Bern,
Universität Bern



**Prof. Dr. med.
Daniel M. Aebersold**
Universitätsklinik für
Radio-Onkologie, Inselspital, Bern,
Universität Bern

● Die Wärmeanwendung bei Tumoren gilt als eine der ältesten Formen der Krebstherapie. Sie wurde in Überlieferungen der Ägypter und später auch in der Antike von Hippokrates erwähnt, wobei es sich um das Entfernen von Tumormassen mit glühenden Instrumenten handelte. Anfang des 19. Jahrhunderts erzeugte William Coley bei Sarkompatienten Fieber, indem er Bakterienlysate injizierte und somit Tumorregressionen beobachten konnte. Unklar ist, ob der Effekt durch die Erhöhung der Körpertemperatur (Hyperthermie), durch Immunstimulation oder durch die Kombination erfolgte. William Coley wird einerseits als Begründer der Krebsimmuntherapie, andererseits auch gerne als erster Anwender der Hyperthermie in der Neuzeit angesehen^{1,2}.

Neue technologische Errungenschaften mit der Möglichkeit zur präziseren und sichereren Anwendung führten zu einem neuen Interesse an der HT in der Onkologie, was sich in der vermehrten Anzahl an registrierten klinischen Studien und der Bildung von nationalen Netzwerken widerspiegelt³⁻⁵.

Definition der Hyperthermie

Die Applikation von Wärme im Bereich der Onkologie wird unter dem englischen Begriff «thermal medicine» zusammengefasst und kann in die zwei Hauptgruppen Thermoablation und Hyperthermie unterteilt werden. Beide Gruppen haben die induzierte Temperaturerhöhung gemeinsam, unterscheiden sich aber massgeblich in der Höhe der Temperatur und dem damit erreichten Effekt auf das Tumorgewebe.

Bei der **Thermoablation** erfolgt eine einmalige Temperaturerhöhung über 50 °C für wenige Minuten. Diese exzessive Temperaturerhöhung führt via Koagulation und Proteindenaturation zu Nekrose und Apoptose und somit zum Zelltod. Thermoablation wird als alleinige onkologische Therapie eingesetzt und kann als minimal invasive Alternative zur chirurgischen Resektion gelten. In der klinischen Routine wird die Thermoablation für eine grosse Anzahl Indikationen angewendet, insbesondere beim hepatozellulären Karzinom und beim Prostatakarzinom⁶.

[BOX 1] Temperaturabhängige Effekte der Hyperthermie (HT) in Kombination mit Radio- und Chemotherapie

	Temperatur >39 °C (bis ca. 42 °C)	Temperatur >41 °C	Temperatur >43 °C	Unterschiedliche Temperaturen
HT in Kombination mit Radiotherapie	Perfusion ↑ mit: - Reoxygenierung ↑ - Tumorphoxie ↓ - Tumorazidose ↓ Immunaktivierung	Hemmung von DNA-Reparaturmechanismen ↑ (z. B. homologe Rekombination-Reparatur durch Degradierung von BRCA2 und nicht-homologer Endverknüpfung)	Direkte Zytotoxizität (v. a. bei chronischer Hypoxie und intrazellulärer Azidose)	
HT in Kombination mit Chemotherapie	Intrazelluläre Chemotherapeutika(CT)-Konzentration ↑ durch: - Perfusion ↑ mit höherer intravasaler CT-Konzentration - Gefäßpermeabilität ↑ - Interstitieller Gewebedruck ↓ Immunaktivierung	Hemmung von DNA-Reparaturmechanismen ↑	Direkte Zytotoxizität (v. a. bei chronischer Hypoxie und intrazellulärer Azidose)	Direkte Interaktion mit Chemotherapeutika, unterteilt in unabhängige, additive und synergistische Mechanismen

Bei der **Hyperthermie** (HT) wird eine moderate Temperaturerhöhung von 39–43 °C, maximal 45 °C, erzeugt und in enger zeitlicher Beziehung mit einer Radiotherapie (RT) oder Chemotherapie (ChT) angewendet. Die HT wirkt im Gegensatz zur Thermoablation nicht primär direkt zytotoxisch, sondern sensibilisiert die Krebszellen für die Angriffspunkte der RT oder ChT (Radio- resp. Chemosensitizer)⁷. Die zugrundeliegenden Effekte sind in **[BOX 1]** zusammengestellt. In diesem Artikel liegt der Fokus auf der HT.

HT in Kombination mit Radiotherapie

Meist werden Tumoren durch ein insuffizientes, chaotisches Gefäßsystem versorgt, was häufig mit Tumorphoxie und intrazellulärer Azidose einhergeht. Dies führt zu einer erhöhten Resistenz der Krebszellen gegenüber der RT. Bereits bei Temperaturen ab 39 °C erfolgt eine Vasodilatation mit besserer Perfusion des Tumors, erhöhter Sauerstoffkonzentration und Reduktion der Azidose. Einer der wichtigsten Effekte der RT auf die Tumorzelle ist die Induktion von DNA-Doppelstrangschäden. Dies gelingt besser, wenn genügend Sauerstoff im Tumorgewebe vorhanden ist (Sauerstoffeffekt). Die DNA-Schäden werden von den Krebszellen aber grösstenteils innerhalb einer Stunde nach RT durch Reparaturmechanismen repariert, zum Beispiel homologe Rekombination (HR) und nicht-homologe Endverknüpfung (NHEJ). Tägliche RT oder höhere Einzeldosen führen zu einer Sätti-

gung der Reparaturmechanismen und zur Induktion des Zelltods.

Eine Temperatur ab 41 °C kurz nach der RT hemmt die HR durch Degradierung von BRCA2 und die NHEJ, was die RT effektiver macht (Radiosensibilisierung)^{8,9}. Ab 43 °C kommt die direkte Zytotoxizität der HT ins Spiel. Vor allem Krebszellen in chronischer Hypoxie und mit einem tiefen intrazellulären pH-Wert haben sich als thermosensibel erwiesen. Dieser Effekt ist besonders in Kombination mit RT interessant, da die HT direkt die strahlenresistenten Tumorzellen angreift¹⁰.

HT in Kombination mit Chemotherapie

Bei Temperaturen ab 39 °C erfolgt eine Vasodilatation mit besserer Perfusion des Tumors. Durch die lokale Wärme sinkt der interstitielle Gewebedruck und erhöht sich die Permeabilität der Gefässwände, was die Diffusion der ChT vom Gefäßlumen in das Tumorzellinnere vereinfacht und intrazellulär die ChT-Konzentration erhöht¹¹⁻¹⁵. Zusätzlich interagiert die lokale Wärme auch direkt mit der ChT (Chemosensibilisierung). Diese Interaktion wird in (A) unabhängig, (B) additiv und (C) synergistisch unterteilt und deren Temperaturabhängigkeit ist je nach ChT unterschiedlich. Typische Vertreter der Gruppe A sind 5-FU und Taxane, der Gruppe B Doxorubicin, Cyclophosphamid, Ifosfamid und Gemcitabin, der Gruppe C Cis-/Carboplatin und Mitomycin C¹²⁻¹⁴.

Effekte auf das Immunsystem

Ab 39 °C wird das Immunsystem über mehrere Interaktionspunkte aktiviert. Die HT führt zur Ausschüttung von Hitzeschock-Proteinen. Diese aktivieren unter anderem die natürlichen Killerzellen (NK) des angeborenen Immunsystems und die Tumorantigen-Präsentation der dendritischen Zellen, womit die CD8+-T-Zellen als eine Gruppe der Effektorzellen des adaptiven Immunsystems aktiviert werden. Zudem werden vermehrt Zytokinen im Tumor ausgeschüttet. Die erhöhte lokale Gefäßpermeabilität mit Expressierung von Adhäsionsmolekülen verbessert die Rückkehr von Effektorzellen des Immunsystems in den Tumor (Homing)^{2,14-16}.

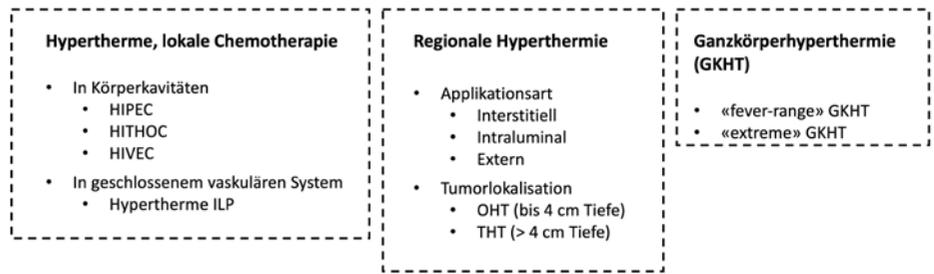
Untergruppen der Hyperthermie

Die HT kann in drei Untergruppen eingeteilt werden: hypertherme, lokale Chemotherapie, regionale Hyperthermie und Ganzkörperhyperthermie **[BOX 2]**.

Hypertherme, lokale Chemotherapie

Bei der hyperthermen, lokalen Chemotherapie wird die ChT entweder als erwärmtes Perfusat direkt in ein vaskuläres System infundiert (z. B. isolierte Perfusion der Extremitäten, ILP) oder mittels einer hyperthermen ChT-Trägerlösung in Körperkavitäten eingebracht, etwa bei der hyperthermen intraperitonealen ChT (HIPEC), der hyperthermen intravesikalen ChT (HIVEC) oder der hyperthermen, intrathorakalen ChT (HITHOC). →

[BOX2] Drei Untergruppen der Hyperthermie



Bei der **ILP** werden die in die Extremität zu- und abführenden Gefäße eröffnet und mittels eines vaskulären Katheters über einen extrakorporalen Kreislauf kurzgeschlossen, womit ein eigener Blutkreislauf entsteht. Dies hat den Vorteil, dass höhere ChT-Konzentrationen ohne systemische Nebeneffekte verwendet werden können. Zudem wird durch die Erwärmung des verwendeten Perfusats eine isolierte Überwärmung der Extremität ermöglicht. Meist wird Melphalan mit TNF-alpha kombiniert. Die Zieltemperatur liegt bei 38–40,5°C, die Perfusion wird für 60–90 Minuten beibehalten. Diese Therapieform kommt hauptsächlich bei Melanomen und Weichteilsarkomen an den unteren Extremitäten zum Einsatz^{6,17}.

Die **HIPEC** basiert auf dem Konzept der peritonealen Dialyse und kommt bei Tumorsituationen mit Peritonealkarzinose zur Anwendung. ChT wie Carbo-, Cis- oder Oxaliplatin, Mitomycin C etc. kommen zum Zug¹¹. Es erfolgt ein maximales chirurgisches Debulking der Makrotumoranteile mit anschließender HIPEC. Die Plasma-Peritoneum-Barriere limitiert die Aufnahme von effektiven ChT-Konzentrationen nach intravenöser Gabe. Bei intraperitonealer Applikation können höhere Konzentrationen mit einer längeren Verweildauer (30–90 Min.) angewendet werden, was zu einer besseren Medikamentenaufnahme in die Krebszellen führt. Die 40–42°C warme ChT-Lösung erwärmt das Peritoneum über Konvektion, was die Permeabilität der Tumor-Zellmembran

erhöht und die Wirkung der ChT verstärkt^{6,11}. Die klinische Bedeutung der HIPEC bei Peritonealkarzinose wurde von Silvio Däster in der Ausgabe 3/22 von OncoMag zusammengefasst. Ergänzend ist noch die randomisierte Phase-III-Studie bei Ovarialkarzinom im Stadium III mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens im HIPEC-Arm zu erwähnen¹⁸.

Die **HITHOC** wird analog der HIPEC nach Tumordebulking bei thorakalen Tumormanifestationen hauptsächlich beim malignen Pleuramesotheliom angewendet, ist aber wesentlich weniger verbreitet¹⁹.

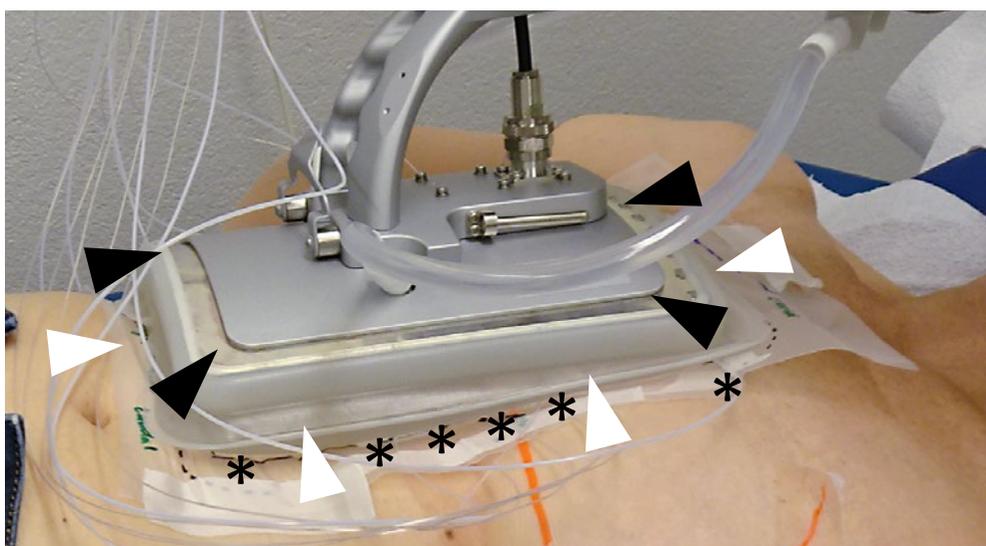
Die **HIVEC** kommt beim nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom zur Anwendung. Grundsätzlich wird diese Tumorentität mittels transurethraler Tumorsektion und einer risikoadaptierten adjuvanten Behandlung therapiert, beispielsweise intravesikale Bacillus-Calmette-Guérin(BCG)-Instillationen oder intravesikale Chemotherapien mit Mytomycin C, Epirubicin, Doxorubicin oder Gemcitabin²⁰. Die Kombination mit HT verbesserte in einer randomisierten Studie die ChT-Effektivität²¹.

Die HT kann mit hyperthermen intravesikalen ChT induziert werden, wobei je nach Technik zwischen 42–45°C warme Lösung über einen urethralen Zugang in die Blase geleitet und dort zirkuliert. Die Wärme wird an die Blasenwand abgegeben und bewirkt eine homogene HT bis auf eine Gewebetiefe von max. 5 mm mit entsprechenden wärmeinduzierten Effekten.

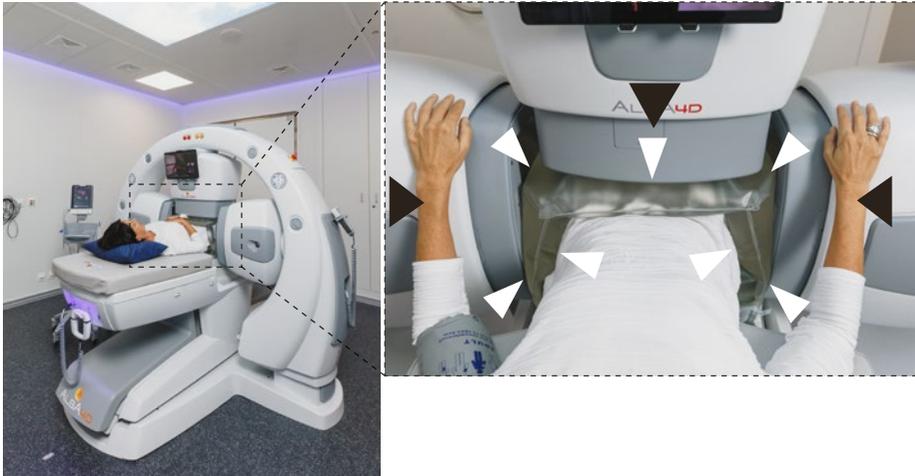
Eine weitere Technik besteht in der Einführung einer intrakavitären 915-MHz-Mikrowellen-Antenne in einem Foley-Katheter, womit die Blasenwand von innen erwärmt wird. Damit wird eine bessere Eindringtiefe erreicht, allerdings auf Kosten der Erwärmungshomogenität mit dem Risiko für Hot- oder Coldspots. Bei tieferliegenden Tumoren gelingt die Erwärmung mit externen radiativen Systemen (siehe regionale HT)^{6,20,22}.

Regionale Hyperthermie

Bei der moderaten, regionalen HT wird die Wärme im Gewebe mittels elektromagnetischen (EM) Wechselfeldern appliziert. Je nach Frequenz der EM-Wellen wird zwischen Radiofrequenz (3 Hz bis 300 MHz), Mikrowellen (300 MHz bis 300 GHz) und Infrarot (300 GHz–430 THz) differenziert, die sich vor allem durch die Eindringtiefe ins Gewebe unterscheiden⁶. Die Wärme wird interstitiell (z. B. Prostata, Cervix) oder intraluminal (Cervix, Vagina) appliziert. Diese Verfahren werden klinisch aber



[ABB. 1] Oberflächenhyperthermie-Gerät, Behandlung einer Patientin mit Mammakarzinom und Brustwandrezidiv;
 ► Mikrowellen-Applikator;
 ▷ Wasserbolus;
 (*) Temperatursonden, die zur Temperaturüberwachung zwischen Wasserbolus und Körperoberfläche der Patientin angeordnet sind
 (Quelle: Insel Gruppe AG/UKRO)



[ABB. 2] Behandlung eines Tumors im Becken mit Tiefenhyperthermie;
 ► drei Radiofrequenz-Antennen, die vierte ist direkt in den Tisch unter der Patientin eingelassen;
 ▷ Wasserbolus zwischen Patientin und Radiofrequenz-Antennen
 (Quelle: Insel Gruppe AG/UKRO)

äußerst selten verwendet. Hauptsächlich wird die regionale HT von extern appliziert und basierend auf der Tumortiefe unterteilt in Oberflächen-HT (OHT, bis 4 cm ab Hautoberfläche) und Tiefen-HT (THT, > 4 cm ab Hautoberfläche).

Bei der **OHT** wird ein der Tumorsituation angepasster Mikrowellen-Applikator auf die Tumorregion positioniert. Zwischen dem Applikator und der Hautoberfläche befindet sich ein Wasserbolus, der einerseits die Kopplung der Mikrowellen in das Gewebe garantiert und mit dem sich andererseits individuell die Temperatur auf der Haut steuern lässt. Mit Temperaturmesssonden wird die Temperatur auf der Haut überwacht [ABB. 1]. Je nach Tumorsituation ist zudem eine intratumorale Temperaturmessung vonnöten.

Bei der **THT** wird der Patient auf eine von Radiofrequenzantennen umgebene Behandlungsliege gelagert. Auch hier wird zur Kühlung der Haut und zur Verbesserung der Kopplung ein Wasserbolus angelegt [ABB. 2]. Mit einem dezidierten Planungssystem wird das zu erwärmende Tumorareal festgelegt. Die Phasen der Radiofrequenzwellen werden so errechnet, dass ein Wärmefokus im Tumorzentrum entsteht. Sowohl bei der OHT als auch bei der THT wird die Tumorregion ein- bis zweimal pro Woche für 60–90 Minuten auf 41–43 °C erwärmt. In Kombination mit der RT geschieht dies entweder vor- oder nachher mit möglichst kurzem Zeitintervall, in Kombination mit der intravenösen ChT meist simultan.

Die evidenzbasierte regionale HT wird somit nicht als Monotherapie, sondern immer in Kombination mit einer RT

oder ChT verwendet. Die umfassendste Datenlage besteht für die Kombination mit RT. In einer Tumorentitäten-übergreifenden Metaanalyse wurde die Rate von komplettem Ansprechen (CR) bei 3400 Patient:innen in 38 randomisierten und nicht-randomisierten Zweiarmsstudien analysiert. Die Kombination RT+HT verbesserte die CR-Rate im Vergleich zur alleinigen RT signifikant (54,9% vs. 39,8%; $p < 0,001$)¹⁵. Es zeigten sich keine zusätzlichen Grad-3/4-Nebenwirkungen. Weiter wurde mittels Metaanalysen beim Zervixkarzinom (Endpunkt Gesamtüberleben), bei nicht operablen Mammakarzinom-Rezidiven (Endpunkt CR) und bei Hals-Nasen-Ohren-Tumoren (Endpunkt CR) die Überlegenheit der konkurrenzierenden RT+HT im Vergleich zur alleinigen RT gezeigt^{23–25}. Beim rezidierten oder metastasierten Melanom erreichte man mit RT+HT eine bessere CR und Lokalkontrolle im Vergleich zur alleinigen RT²⁶. Bei schmerzhaften Knochenmetastasen mit grossem Weichteilplus bewirkte die RT+HT im Vergleich zur alleinigen RT ein besseres Schmerzansprechen²⁷. Beim Hochrisiko-Weichteilsarkom (retroperitoneal oder in Extremitäten) ergab sich mit ChT+HT ein signifikant besseres Gesamtüberleben als mit ChT²⁸.

Ganzkörperhyperthermie

Die Beobachtungen von William Coley zu Beginn des 19. Jahrhunderts und die Effekte von regionaler HT resp. lokaler, hyperthermer ChT lassen den Schluss zu, dass eine systemische HT mittels Ganzkörperhyperthermie (GKHT), kombiniert mit Systemtherapie, in lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorstadien einen vergleichbaren Effekt bringen könnten. Bei der GKHT wird die Körperkern-

temperatur auf 39–40 °C («fever range») resp. 41–42 °C (extreme GKHT) erhöht. Die Patient:innen werden meist mit *water-filtred* Infrarotlicht (wIRA) unter kardiopulmonaler Überwachung erwärmt. Die Zieltemperatur wird mittels wärmeisolierender Bedeckung und intermittierender Aktivierung des wIRA aufrechterhalten. Zur GKHT gibt es einige Phase-I- und -II-Studien mit teilweise vielversprechenden Resultaten, es wird aber auch über relevante Nebenwirkungen berichtet. Wegen der unklaren Datenlage hat die GKHT in der evidenzbasierten Onkologie (noch) keinen Stellenwert²⁹.

Fazit

- Die evidenzbasierte HT wird immer in Kombination mit ChT oder RT angewendet.
- In Kombination wirkt HT als Radio- und Chemosensitizer mit einem geringen Nebenwirkungsprofil.
- Die Effekte beruhen auf der verbesserten Perfusion des Tumors mit erhöhter Konzentration und der direkten Interaktion mit den Chemotherapeutika und verbesserter RT-Wirkung durch den Sauerstoffeffekt. Zudem werden DNA-Reparaturmechanismen der Krebszellen durch die Wärme gehemmt.
- Klinisch wird die HT als hypertherme, lokale ChT oder als externe, regionale HT angewendet, letztere vor allem in Kombination mit RT. ○

Bibliografie

¹Hornback NB: Historical aspects of hyperthermia in cancer therapy. *Radiol Clin North Am* 1989; 27(3): 481–488.
²Toraya-Brown S, Fiering S: Local tumour hyperthermia as immunotherapy for metastatic cancer. *Int J Hyperthermia* 2014; 30(8): 531–539.
³Cihoric N, et al.: Hyperthermia-related clinical trials on cancer treatment within the ClinicalTrials.gov registry. *Int J Hyperthermia* 2015; 31(6): 609–614.
⁴Stutz ED, et al.: Stellenwert der regionären Hyperthermie in der Krebstherapie. *Swiss Med Forum [German]* 2017; 17(48): 1074–1076.
⁵Stutz E, et al.: Present Practice of Radiative Deep Hyperthermia in Combination with Radiotherapy in Switzerland. *Cancers (Basel)* 2022; 14(5).

- ⁶Kok HP, et al.: Heating technology for malignant tumors: a review. *Int J Hyperthermia* 2020; 37(1): 711–741.
- ⁷van der Zee J, et al.: The Kadota Fund International Forum 2004 – clinical group consensus. *Int J Hyperthermia* 2008; 24(2): 111–122.
- ⁸Krawczyk PM, et al.: Mild hyperthermia inhibits homologous recombination, induces BRCA2 degradation, and sensitizes cancer cells to poly (ADP-ribose) polymerase-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(24): 9851–9856.
- ⁹Oei AL, et al.: Effects of hyperthermia on DNA repair pathways: one treatment to inhibit them all. *Radiat Oncol* 2015; 10: 165.
- ¹⁰Overgaard J, Bichel P: The influence of hypoxia and acidity on the hyperthermic response of malignant cells in vitro. *Radiology* 1977; 123(2): 511–514.
- ¹¹van Stein RM, et al.: Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Ovarian and Colorectal Cancer: A Review. *JAMA Oncol* 2021; 7(8): 1231–1238.
- ¹²Issels R: Hyperthermia adds to chemotherapy. *Eur J Cancer* 2008; 44(17): 2546–2554.
- ¹³Issels R: Hyperthermia Combined with Chemotherapy – Biological Rationale, Clinical Application, and Treatment Results. *Oncol Research Treatment* 1999; 22(5): 374–381.
- ¹⁴Datta NR, et al.: Integrating Loco-Regional Hyperthermia Into the Current Oncology Practice: SWOT and TOWS Analyses. *Front Oncol* 2020; 10: 819.
- ¹⁵Datta NR, et al.: Local hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: recent advances and promises for the future. *Cancer Treat Rev* 2015; 41(9): 742–753.
- ¹⁶van den Tempel N, et al.: Improving efficacy of hyperthermia in oncology by exploiting biological mechanisms. *Int J Hyperthermia* 2016; 32(4): 446–454.
- ¹⁷Schellerer VS, et al.: Results of isolated limb perfusion for metastasized malignant melanoma. *Surg Oncol* 2021; 38: 101603.
- ¹⁸van Driel WJ, et al.: Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(3): 230–240.
- ¹⁹Järvinen T, et al.: Hyperthermic Intrathoracic Chemoperfusion for Malignant Pleural Mesothelioma: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2021; 13(14): 3637.
- ²⁰Vartolomei MD, et al.: Device-assisted intravesical chemotherapy treatment for nonmuscle invasive bladder cancer: 2022 update. *Curr Opin Urol* 2022; 32(5): 575–583.
- ²¹Colombo R, et al.: Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21(23): 4270–4276.
- ²²Schooneveldt G, et al.: Thermal dosimetry for bladder hyperthermia treatment. An overview. *Int J Hyperthermia* 2016; 32(4): 417–433.
- ²³Datta NR, et al.: Hyperthermia and radiotherapy with or without chemotherapy in locally advanced cervical cancer: a systematic review with conventional and network meta-analyses. *Int J Hyperthermia* 2016; 32(7): 809–821.
- ²⁴Datta NR, et al.: Hyperthermia and Radiation Therapy in Locoregional Recurrent Breast Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94(5): 1073–1087.
- ²⁵Datta NR, et al.: Hyperthermia and radiotherapy in the management of head and neck cancers: A systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia* 2016; 32(1): 31–40.
- ²⁶Overgaard J, et al.: Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. *Lancet* 1995; 345(8949): 540–543.
- ²⁷Chi MS, et al.: Comparing the Effectiveness of Combined External Beam Radiation and Hyperthermia Versus External Beam Radiation Alone in Treating Patients With Painful Bony Metastases: A Phase 3 Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 100(1): 78–87.
- ²⁸Issels RD, et al.: Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multi-centre study. *Lancet Oncol* 2010; 11(6): 561–570.
- ²⁹Lassche G, et al.: Whole-body hyperthermia in combination with systemic therapy in advanced solid malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 139: 67–74.