

Lokoregionäre Hyperthermie: Standards und neue Entwicklungen

Bert Hildebrandt¹, Beate Rau², Johanna Gellermann³, Thoralf Kerner⁴, Annett Nicolaou¹, Jens-Uwe Blohmer⁵, Ralf Ulrich Trappe¹, Hanno Riess¹ und Peter Wust³

¹ Medizinische Klinik für Hämatologie und Onkologie, Campus Virchow Klinikum, ² Klinik für Chirurgie und Chirurgische Onkologie, Campus Charité Buch, ³ Strahlenklinik und Poliklinik, Campus Virchow Klinikum, ⁴ Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Campus Virchow Klinikum und ⁵ Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Campus Charité Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

(Eingegangen am 9. Dezember 2003, angenommen am 2. Februar 2004)

Standards and perspectives in locoregional hyperthermia

Summary. The term “hyperthermia” summarises different procedures of raising the temperature of a tumour-loaded tissue to a temperature of 40–43° C. In this context, locoregional procedures (radiative / capacitive local, interstitial and regional hyperthermia; endoluminal hyperthermia), hyperthermic perfusion techniques (hyperthermic peritoneal and isolated limb perfusion), and whole-body hyperthermia differ with regard to their indication, expenditure of application, and evidence of efficacy. All hyperthermia techniques have in common that they have no sufficient antineoplastic activity alone in the temperature range below 43–45° C, but act in a synergistic way with radiotherapy and certain cytotoxic drugs. 14 out of 18 published randomised trials on hyperthermia as an adjunct to standard radio- or chemotherapy refer to locoregional approaches. Particular progress has been made in regional radiofrequency hyperthermia, where novel multiantenna-applicators and their integration into MR-applicators (“hybrid-systems”) have recently been introduced into clinical practice. In addition, combinations of hyperthermia with novel technologies (magnetic fluid hyperthermia, thermo-sensitive liposomes, immunotherapy, gene targeting) are imminent. We here give a critical update on the proven indications of the different locoregional hyperthermia approaches and on the current clinical and technological progress in this field.

Key words: Hyperthermia, induced, heat, review, academic, colorectal neoplasms, cervix neoplasm, breast neoplasm, lymph node metastases, soft-tissue sarcoma, malignant melanoma, glioblastoma.

Korrespondenz: Dr. Bert Hildebrandt, Medizinische Klinik für Hämatologie und Onkologie, Campus Virchow Klinikum, Charité Universitätsmedizin Berlin, 13353 Berlin, Deutschland.

Fax: ++49/30/4505-53996

E-Mail: bert.hildebrandt@charite.de

Zusammenfassung. Unter dem Begriff der Hyperthermie werden unterschiedliche Formen der Wärmeapplikation im Temperaturzielbereich von 40–43° C zusammengefasst. Dabei unterscheiden sich die lokoregionären Verfahren (lokale, interstitielle, regionale sowie endokavitäre Hyperthermie), die hyperthermen Perfusionstechniken (hypertherme peritoneale und Extremitätenperfusion) und die Ganzkörperhyperthermie zum Teil erheblich in ihrer Indikation, im Aufwand ihrer Applikation, und der Datenlage bezüglich ihrer Wirksamkeit. Allen Modalitäten gemeinsam ist, dass sie im Temperaturbereich unter 43–45° C für sich alleine keine ausreichende antineoplastische Wirksamkeit besitzen, jedoch über einen Synergismus mit Radiotherapie und bestimmten Zytostatika verfügen. 14 von 18 randomisierten Studien, in denen eine hypertherme Radio- oder Chemotherapie mit einer Standardtherapie verglichen wurden, beziehen sich auf die lokoregionäre Hyperthermie. Im Bereich der regionalen Radiofrequenz-Hyperthermie wurden in jüngerer Zeit wesentliche Fortschritte durch die Einführung neuer Multiantennen-Applikatoren und deren Integration in MR-Systeme („Hybrid-Systeme“) erzielt. In naher Zukunft ist die Weiterentwicklung der Magnetfeld-induzierten Hyperthermie, die Anwendung thermolabiler Liposomen und hyperthermer Antikörpertherapien, sowie die Kombination von Hyperthermie mit gentherapeutischen Ansätzen zu erwarten. Wir geben hier einen kritischen Überblick über die gesicherten Indikationen der lokoregionären Hyperthermieverfahren sowie über die aktuellen klinischen und technologischen Fortschritte auf diesem Gebiet.

Schlüsselwörter: Hyperthermie, Wärme, Review, kolorektale Karzinome, Zervixkarzinome, Mammakarzinome, Lymphknotenmetastasen, Weichteilsarkome, malignes Melanom.

Einführung

Unter dem Begriff „Hyperthermie“ werden verschiedene Applikationsformen von Wärme im Temperaturzielbereich von 41–43° C zusammengefasst. Dabei werden die

lokalen und regionalen Verfahren (lokale, interstitielle, endokavitäre und regionale Hyperthermie) von den hyperthermen Perfusionstechniken (hypertherme peritoneale Perfusion, isolierte Extremitätenperfusion) und der Ganzkörperhyperthermie abgegrenzt. Die verschiedenen Modalitäten unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Indikation (lokalisierte / lokal fortgeschrittene / systemische Erkrankung), dem technischen Aufwand ihrer Applikation, sowie der Datenlage für die Wirksamkeit. Ihnen allen ist gemeinsam, dass sie eigenständig von nur fraglicher Wirksamkeit sind, so dass sie keine der etablierten Therapiemodalitäten Chirurgie, Zytostatikatherapie und Bestrahlung ersetzen können. Vielmehr zielen sie innerhalb multimodaler Behandlungskonzepte auf eine Verbesserung der Ergebnisse der etablierten Therapiestrategien durch Wirksamkeitsverstärkung von Zytostatika- und/oder Strahlentherapie ab („thermal chemosensitization / thermal radiosensitization“) [7, 12, 17, 60, 73].

Die Wirksamkeit einer zusätzlich zu einer Strahlen- und/oder Chemotherapie applizierten lokoregionären Hyperthermie konnte durch insgesamt 14 Phase III-Studien belegt werden. Für die hyperthermen Perfusionstechniken liegen einzelne positive prospektiv randomisierte Studien vor. Hingegen lassen die klinischen Daten bezüglich der vergleichsweise aufwendigen (radiativen) Ganzkörperhyperthermie bislang im Wesentlichen nur Aussagen über deren Machbarkeit im Rahmen klinischer Studien zu [7, 26, 60, 73].

In den vergangenen 5 Jahren hat in der klinischen Anwendung und technologischen Weiterentwicklung der lokoregionären Hyperthermie ein wesentlicher Erkenntniszuwachs stattgefunden, der zu einer Neubewertung dieser Modalität geführt hat. Ziel der vorliegenden Übersicht ist es, diese aktuellen Entwicklungen auf dem Boden der gesicherten Erkenntnisse darzustellen und zu bewerten. Eine vollständige Übersicht über die präklinischen und klinischen Daten zur Hyperthermie würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Wir verweisen hierzu auf die bereits zitierten aktuellen Übersichten zu den jeweiligen Teilaspekten des Verfahrens [7, 12, 17, 60, 73].

Standards der lokoregionären Hyperthermie

Ein wichtiges gemeinsames Prinzip der lokoregionären Hyperthermieverfahren (*lokale, interstitielle, und regionale Hyperthermie*) stellt der klar nachgewiesene Zusammenhang zwischen applizierter thermischer Dosis und dem klinischen Ansprechen im Sinne einer lokalen Tumorkontrolle dar. Eine solche *Dosis-Wirkungs-Beziehung* konnte für alle geprüften lokoregionären Modalitäten nachvollzogen werden (d. h. sowohl für die hypertherme Radiotherapie [15, 39], als auch die regionale hypertherme Chemotherapie [21] und Radiochemotherapie [47, 58]), nicht jedoch für andere Hyperthermieverfahren, insbesondere die Ganzkörperhyperthermie [73, 74]. Diese Tatsache deutet auf unterschiedliche Wirkprinzipien hin.

Lokale und interstitielle Hyperthermie (radiative Verfahren)

Grundlagen

Aufgrund ihres ähnlichen Indikationsspektrums werden die radiative (d. h. durch Einstrahlung von Radiowellen

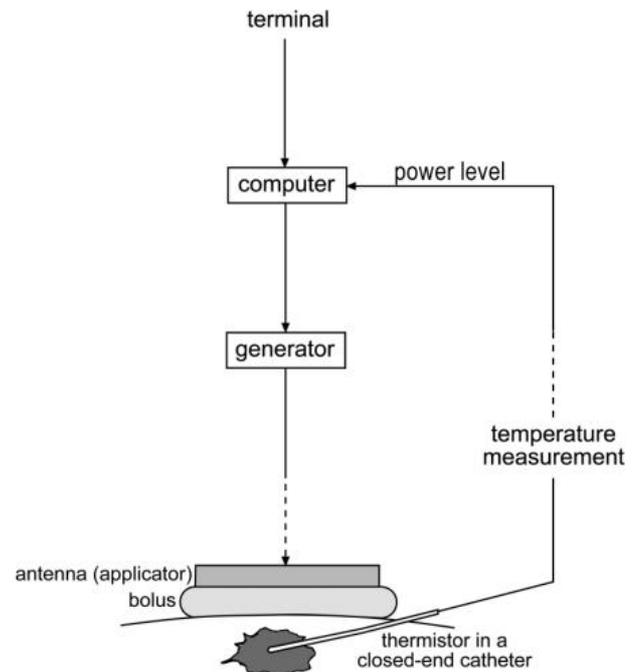


Abb. 1. Schematische Darstellung eines Applikators für die lokale Hyperthermie

oder Mikrowellen induzierte) *lokale Hyperthermie* (LHT) und *interstitielle Hyperthermie* (IHT) hier zusammen besprochen. Beide Techniken sind vergleichsweise einfach zu applizieren, und eignen sich aufgrund der geringen Eindringtiefe perkutan eingebrachter Radiowellen bzw. Mikrowellen am besten zur Behandlung von Tumoren mit begrenztem Zielvolumen, d. h. 3–6 cm Durchmesser und im Falle der LHT 2–3 cm Tiefe. Die Verabreichung der LHT erfolgt perkutan mit Hilfe spezieller Applikatoren (Antennen), von denen die meisten kommerziell erhältlichen Systeme mit der zugelassenen ISM-Frequenz („Industry / Science / Medicine“) von 434 MHz arbeiten.

Hingegen wird die IHT unter den gleichen Bedingungen wie die Brachytherapie durchgeführt, wofür ebenfalls kommerziell erhältliche Mikrowellen- und Radiowellen-Antennen zur Verfügung stehen. Sowohl LHT als auch IHT werden in der Regel mit einer perkutanen bzw. interstitiellen Radiotherapie kombiniert. Therapieziel beider Verfahren stellt die Verbesserung der lokalen Kontrolle oberflächlicher bzw. begrenzt ausgedehnter Tumormanifestationen dar [12, 60, 73]. Im Falle der IHT kommen bei geeigneten Implantationstechniken auch tiefer gelegene Läsionen in Betracht.

Klinische Studien

Lokale und interstitielle hypertherme Radiotherapie wurden in zahlreichen klinischen Prüfungen systematisch untersucht. Neben zahlreichen Phase II-Studien wurden bis heute sechs *randomisierte Studien* publiziert (LHT: $n = 4$; IHT: $n = 2$), in denen in Europa und Nordamerika verfügbare Hyperthermiesysteme (hochfrequenz-gespeiste Antennen) zur Anwendung kamen, und in denen jeweils ein Kontrollarm mit alleiniger Radiotherapie mit einem Prüfarm mit hyperthermer Radiotherapie verglichen wurde [11, 40, 43, 55, 59, 66].

Tabelle 1. Randomisierte Studien zur radiativen lokalen, interstitiellen und regionalen Hyperthermie

Ref.	Autor	Jahr	Modalität	Tumorentität	Kontrollarm	Anzahl Patienten	Primärer Endpunkt	HT besser ? (P = 0,05) ?
[11]	Emami	1996	interstitielle HT	oberflächliche Tumoren	Brachytherapie	184	bestes Ansprechen	(x)
[40]	Overgaard	1996	lokale HT	malignes Melanom	Radiatio	68	CR nach 3 Monaten	x
[43]	Perez	1991	lokale HT	oberflächliche Tumoren	Radiatio	245	Initiales Ansprechen	(x)
[55]	Sneed	1998	interstitielle HT	Glioblastom	Brachytherapie	79	medianes Überleben	(x)
[59]	Valdagni	1993	lokale HT	Kopf/Hals-Tumoren (N3)	Radiatio	44	Response nach 3 Mon.	x
[66]	Vernon	1996	lokale HT	Mammakarzinom	Radiatio	307	initiales Ansprechen	x
[62]	Zee	2000	regionale HT	Zervix-Ca, Rektum-Ca, Blasen-Ca	Radiatio	361	CR-Rate	x

Mit einer Ausnahme [55] beziehen sich alle diese randomisierten Studien auf die Behandlung von Patienten mit oberflächlichen Tumoren bzw. mit Lymphknotenmetastasen. Im einzelnen wurden Patienten mit Lymphknotenmetastasen bzw. Brustwandrezidiven von Mammakarzinomen, Lymphknotenmetastasen von Kopf-Hals-Tumoren sowie malignen Melanomen behandelt. In zwei Studien (mit insgesamt 429 Patienten) konnte bei Patienten mit kleineren (< 3 bzw. < 4 cm), d. h. einer Hyperthermiebehandlung besser zugänglichen, Läsionen und vorteilhaften thermometrischen Parametern ein Benefit im Hyperthermiearm nachgewiesen werden [11, 43]. In einer weiteren Studie zur interstitiellen Hyperthermie beim voroperierten Glioblastom wurde eine Signifikanz bezüglich des primären Zielkriteriums („Verdoppelung des medianen Überlebens mit einer Power von 90 %“) nicht erreicht. In einer multivariaten Analyse zeigte sich aber ein signifikanter Vorteil für die Hyperthermie bezüglich verschiedener Parameter der lokalen Tumorkontrolle [55].

In einer von der „European Society for Hyperthermic Oncology“ (ESHO) zertifizierten multizentrischen Phase III-Studie mit 307 – meist vorbestrahlten – Patientinnen mit *Mammakarzinom-Rezidiv* (Brustwand und Lymphknoten) wurde im Prüfarm (lokale hypertherme Radiotherapie) ein signifikant besseres Ergebnis beobachtet, als bei den mit alleiniger Radiotherapie behandelten Patienten (59 % vs. 41 % komplette Remissionen) [66]. In einer weiteren ESHO-Studie ließen sich durch zusätzliche LHT sowohl die Rate kompletter Remissionen (62 vs. 35 %) als auch die lokalen 2-Jahres -Kontrollraten (46 vs. 28 %) an 60 Patienten mit oberflächlich rezidiviertem *malignen Melanom* (in-Transit Metastasen und Lokalrezidive) deutlich und signifikant verbessern [40]. Eine kleinere italienische Phase-III Studie an 43 Patienten mit *primär fortgeschrittenen Lymphknotenmetastasen von Kopf-Hals-Karzinomen* (Patienten mit N3-Lymphknotenmetastasen in der Primärsituation) zeigte mit 83 vs. 41 % kompletten Remissionsraten nach 3 Monaten ebenfalls einen deutlichen Vorteil zugunsten der hyperthermen Radiotherapie. In einer Langzeitnachsbeobachtung der Studienpatienten konnte sogar gezeigt werden, dass sich dieser Vorteil nach 5-Jahren in verbes-

serten lokalen Kontroll- und Gesamtüberlebensraten niederschlug [59].

Insgesamt liegen somit eine Reihe randomisierter Phase III-Studien zu verschiedenen Indikationen vor, in denen die lokale hypertherme Radiotherapie effektiver war die alleinige Radiotherapie [40, 59, 66]. Die positiven Resultate dieser Studien sowie die vielfach bestätigten Daten über den Zusammenhang zwischen thermischer Dosis und Tumorsprechen belegen die Effektivität der lokalen Hyperthermie unter der Voraussetzung, dass sie technisch suffizient durchgeführt wird.

Empfehlungen für die Anwendung

Während für die lokale hypertherme Radiotherapie insgesamt eine überzeugende Studienlage besteht, trifft dies für die interstitielle hypertherme Radiotherapie nur mit Einschränkungen zu. Die LHT besitzt ein günstigeres „Kosten-Nutzen“ Verhältnis als die IHT, sowohl vom Aufwand als auch vom Toxizitätsspektrum – bei insgesamt moderatem Toxizitätsprofil beider Techniken. Trotz der Verfügbarkeit einer Reihe kommerziell erhältlicher Systeme sind allerdings beide Verfahren im deutschsprachigen Raum nach wie vor recht wenig verbreitet.

Im einzelnen ergeben sich aus unserer Sicht folgende Indikationen, für die ein Stellenwert der LHT gesichert erscheint, und in denen das Verfahren in Kombination mit perkutaner Radiatio auch außerhalb klinischer Studien eingesetzt werden kann:

- 1) Lymphknotenmetastasen bei primär inoperablen, fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen (Level of Evidence (LOE): Ib)
- 2) oberflächliche Lymphknotenmetastasen oder Lokalrezidive des malignen Melanoms (LOE: Ib)
- 3) primär inoperable T4-Primärtumoren oder vorbestrahlte Lymphknotenmetastasen sowie Brustwandrezidiven des Mammakarzinoms (LOE: Ib).

Die Tatsache, dass in den meisten der oben genannten Studien ein hoher Anteil oder ausschließlich rezidierte und/oder bereits vorbestrahlte Patienten eingeschlossen wurden, unterstreicht die Effektivität der hyperthermen Radiotherapie bei diesen Indikationen.

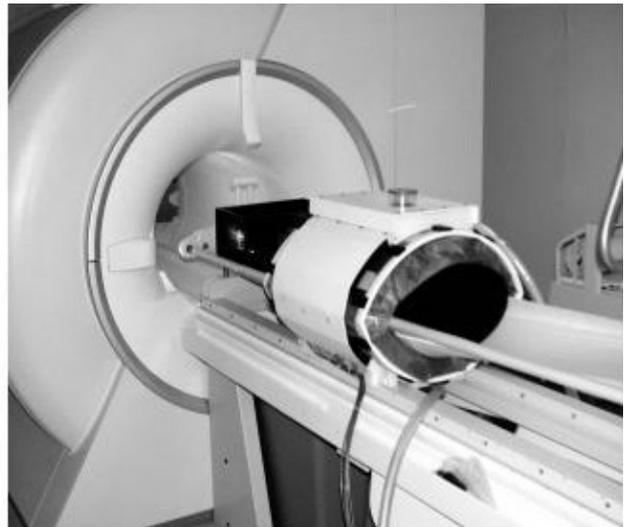


Abb. 2. „Sigma 60“ (links) und in das Berliner Hybrid-System implementierter „Sigma Eye“-Applikator für die regionale Hyperthermie

Regionale Hyperthermie (radiative Techniken)

Grundlagen

Die bei der *regionalen Hyperthermie (RHT)* realisierte Applikation von Radiowellen (70–100 Mhz) mittels omnidirektional angeordneter phasengesteuerter Antennen ermöglicht die Erwärmung größerer tumortragender Körperregionen. Die meisten Erfahrungen mit dieser Technologie (> 10.000 Behandlungen) liegen mit dem seit 1987 verfügbaren RHT-System „BSD-2000“ der Fa. BSD Inc., Salt Lake City, USA, vor, für das im Laufe der Zeit hohe Qualitätsstandards etabliert werden konnten [32, 70].

Da die Effektivität der RHT proportional mit den erreichten Temperaturen korreliert, ist ihr Einsatz in Körperregionen mit hoher Durchblutung (z. B. oberes Abdo-

men) und abgeschirmten Bereichen (Brustraum, Knochen) prinzipiell problematisch. Somit eignet sie sich besonders für die Behandlung von pelvinen Tumoren oder Weichteiltumoren der (proximalen) unteren Extremitäten [58]. Ein spezifisches Problem der RHT stellen die an den Grenzflächen zwischen Geweben unterschiedlicher Dichte, Wärmespeicherkapazität und Impedanz – typischerweise zwischen Knochen und angrenzenden Weichteilen – auftretenden Temperaturerhöhungen dar, die sich als schmerzhafte Sensationen bemerkbar machen und den Leistungseintrag limitieren können (sog. „Hot spots“).

Klinische Studien

Nach Durchführung zahlreicher Phase I und II-Studien zur hyperthermen Radiotherapie, Radiochemotherapie und Chemotherapie wurde im Jahre 2000 die bislang

Complete response/patients

Cancer	Radiotherapy plus hyperthermia	Radiotherapy	Statistics (0-E)	Variance	Odds ratio (95% CI)	Mean decrease in odds (SD)
Rectal	15/72	11/71	2.0	5.3		
Cervical	48/59	32/56	7.3	6.1		
Bladder	38/52	25/49	5.6	5.4		
Total	101/182 (55%)	68/176 (39%)	15.0	16.7		59% risk reduction p = 0.0009

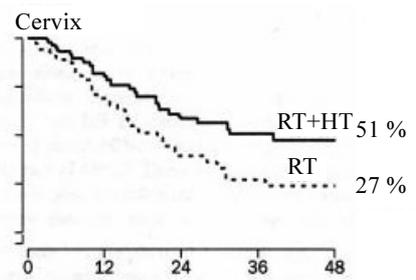
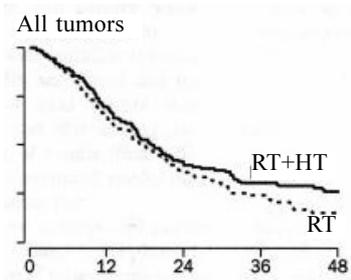


Abb. 3. Übersicht über die wichtigsten Ergebnisse der „Deep Dutch Hyperthermia Trial“. (Nachdruck aus van der Zee et al. [62], mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlages, Amsterdam)

3-JAHRES GESAMTÜBERLEBEN

wichtigste Studie zur regionalen Hyperthermie veröffentlicht („Deep Dutch Hyperthermia Trial“, DDHT [62]). Primäres Ziel dieser multizentrischen Untersuchung war es, den Effekt einer zusätzlich zur Radiotherapie applizierten regionalen Hyperthermie des Beckens zu untersuchen. Insgesamt wurden 358 Patienten mit Karzinomen des Rektums, der Blase, und der Cervix uteri in diese klinische Prüfung eingeschlossen. Die Auswertung bezüglich des primären Zielkriteriums (Erreichen einer kompletten Remission) ergab eine signifikante ($p = 0,0003$) und eindrucksvolle Risikoreduktion von 59 % im Hyperthermiearm. In entsprechenden Subgruppenanalysen erreichte der positive Effekt der Hyperthermie bei Patienten mit Blasenkarzinom und bei Patientinnen mit Zervixkarzinom eine eigenständige Signifikanz. Weiterhin übertrug sich die verbesserte lokale Kontrollrate im Hyperthermiearm in einen Trend zur Verbesserung der 3-Jahresüberlebensraten (69 vs. 63 %). Besonders eindrucksvoll ist die Verdopplung der 3-Jahresüberlebensrate in der Subgruppe der Patientinnen mit Zervixkarzinom (51 vs. 27 %, $p = 0,009$).

Die Ergebnisse der holländischen Studie sind aus verschiedenen Perspektiven detailliert diskutiert worden [8, 19, 44, 45, 61, 63, 64]. Neben der Tatsache, dass die Resultate die prinzipielle Effektivität einer regionalen hyperthermen Radiotherapie eindrucksvoll belegen, ist vor allem das unterschiedliche Abschneiden der einzelnen Subgruppen bemerkenswert [61, 64]. Die hervorragenden Resultate beim Zervixkarzinom konnten 2001 in einer kleineren japanischen Studie bestätigt werden, wobei dort – wie weiter unten besprochen – ein kapazitives Hyperthermie-System zur Anwendung kam [16, 63]. Das schlechte Abschneiden der Patienten mit Rektumkarzinom ist einerseits auf einen klaren Selektionsbias zuungunsten der Hyperthermiegruppe zurückzuführen, andererseits auf eine prognostisch ungünstige Gruppe von Rektumkarzinom-Patienten. Etwa zwei Drittel der Studienpatienten mit Rektumkarzinom hatten Lokalrezidive, bei fast einem Fünftel lagen Fernmetastasen vor. Darüber hinaus gilt das im Vergleich zum Zervixkarzinom ohnehin weniger strahlensensible Rektumkarzinom als „difficult to heat“, da es quasi im „Schatten“ des Kreuzbeins gelegen und somit insbesondere bei proximaler Lage einer effektiven Hyperthermiebehandlung weniger gut zugänglich ist [19]. Dennoch zeigten thermometrische Studien auch für die RHT von Patienten mit Rektumkarzinom eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung, was für die prinzipielle Effektivität der RHT bei dieser Entität spricht. Darüber ist hervorzuheben, dass die holländische Studie auch für Patienten mit Rektumkarzinom einen Trend zugunsten einer verbesserten lokalen Kontrolle im Hyperthermiearm zeigte, ungeachtet der Dysbalancen zwischen den Therapiearmen. Eine weitere Verbesserung der Therapieergebnisse bei dieser Erkrankung kann in Zukunft möglicherweise durch technologische Verbesserungen oder Hinzunahme einer zytostatischen Therapie erreicht werden [46, 73].

Empfehlungen für die Anwendung

Seit Publikation der holländischen Studie zur radiativen RHT pelviner Tumoren gilt die hypertherme Radiotherapie in den Niederlanden als Standardbehandlung für Patientinnen mit Zervixkarzinom (LOE Ib). Aus unserer

Sicht kann diese Behandlung derzeit außerhalb von Studien nur für solche Patienten mit inoperablem Zervix- oder Blasenkarzinom empfohlen werden, bei denen Kontraindikationen gegen die Durchführung einer Cisplatinhaltigen Therapie bestehen. Weitere in Phase II-Studien geprüfte Anwendungsmöglichkeiten der regionalen Hyperthermie können sich für den individuellen Patienten aus denjenigen Indikationen ableiten, die den etablierten Therapieverfahren erfahrungsgemäß nicht ausreichend zugänglich sind (LOE IIB). Dazu zählen aus unserer Sicht vor allem die weit fortgeschrittenen primären oder rezidierten Tumoren des Beckens wie das Rektumkarzinom (T4-Primärtumoren, vorbestrahltes und nicht-vorbestrahltes Lokalrezidiv [18, 46, 48, 49]), das Hochrisiko-Weichteilsarkom und dessen viszerale Rezidive [21, 22, 68] sowie u.U. auch das T3/T4-Prostatakarzinom [1, 65]. Um den Stellenwert der RHT weiter zu definieren, wird empfohlen, Patienten in eine der weiter unten im Abschnitt „Klinische Entwicklungen“ genannten randomisierten Studien einzuschließen.

Kapazitive Hyperthermieverfahren

Grundlagen

Bei der kapazitiven HT wird – ähnlich wie bei einem Kondensator – ein Stromfluss zwischen zwei Elektroden erzeugt, der bei ausreichender Leistungsdichte zur Erwärmung des zwischengelegenen Gewebes führt. Da der Leistungseintrag bei diesem quasi statischen Verfahren durch die Entstehung niederfrequenter Radiowellen (z. B. 13 MHz) zwischen den Elektroden entsteht, unterscheidet sich die KHT physikalisch von den oben beschriebenen radiativen Verfahren. Die kapazitive HT eignet sich sowohl zur Applikation einer lokalen als auch einer regionalen Hyperthermie. Im Gegensatz zu den gut untersuchten radiativen Techniken wurde diese Technologie aber – trotz breiter Anwendung – technologisch nie ausreichend evaluiert. Daher wird die kapazitive HT hier separat besprochen.

Klinische Studien

Insgesamt liegen sieben randomisierte Studien vor, in denen eine perkutane Radiotherapie bzw. systemische Chemotherapie in einer geeigneten Kombination mit kapazitiver Hyperthermie verglichen wurde [3, 9, 10, 16, 28, 54, 57]. Die Untersuchungen beziehen sich auf die hypertherme Radiotherapie von Patienten mit Lymphknotenmetastasen von Kopf-Hals Tumoren [10], von Patienten mit Rektum- [3] und Zervixkarzinomen [9, 16, 54] sowie auf die hypertherme Chemotherapie bei Patienten mit Ösophaguskarzinomen [28, 57]. Die Hyperthermieapplikation erfolgte dabei in der Studie zur Behandlung oberflächlicher Lymphknotenmetastasen oberflächlich, ansonsten endoluminal oder intrakavitär. Zwei dieser Untersuchungen sind nicht über „Medline“ zugänglich [9, 54], die wichtigsten Resultate sind bei van der Zee et al. [63] zusammengefasst. Bemerkenswert ist, dass alle genannten randomisierten Studien zur kapazitiven Hyperthermie bezüglich ihres primären Endpunktes einen Vorteil für die zusätzliche Anwendung der Hyperthermie zeigten, wengleich vor allem die Methodik der älteren Studien nicht den heutigen Anforderungen entsprechen dürfte.

Tabelle 2. Randomisierte Studien zur kapazitiven lokalen, interstitiellen und regionalen Hyperthermie

Ref.	Autor	Jahr	Modalität	Tumorentität	Kontrollarm	Anzahl Patienten	Primärer Endpunkt	HT besser ? ($P < 0,05$) ?
[3]	Berdov	1996	endokavitäre HT	T4-Rektumkarzinom	Radiatio	115	initiales Ansprechen	x
[9]	Datta	1989	regionale HT	Zervixkarzinom	Radiatio	52	initiales Ansprechen	x
[10]	Datta	1990	lokale HT	Kopf/Hals-Tumoren	Brachytherapie	65	Response nach 8 Wo.	x
[16]	Harima	2001	regionale HT	Zervixkarzinom	Radiatio	40	Rate initiale CR	x
[28]	Kitamura	1991	endokavitäre HT	Ösophagus-Ca	Radiochemotherapie	66	Rate histol. ges. CR	x
[54]	Sharma	1987	regionale HT	Zervixkarzinom	Radiatio	50	lokale Kontrolle	x
[57]	Sugimachi	1998	endokavitäre HT	Glioblastom	Chemotherapie	40	initiales Ansprechen	x

Empfehlungen für die Anwendung

Die Übertragbarkeit der überwiegend im asiatischen Sprachraum durchgeführten Studien zur Hyperthermie mittels kapazitiver HT auf europäische Verhältnisse ist trotz der durchaus überzeugenden Ergebnisse aus zweierlei Gründen eingeschränkt: Zum einen wurden alle Studien mit hierzulande nicht verfügbaren Applikatoren durchgeführt, deren Effektivität bezüglich der Hyperthermieinduktion nicht ausreichend evaluiert wurde. Andererseits nimmt die Leistungsdichte bei der kapazitiven HT umgekehrt proportional zum Elektrodenabstand ab. Um eine effektive Hyperthermie innerhalb eines Zielvolumens durchzuführen, sollten dessen Abmessungen und Tiefe den Durchmesser der einzelnen Elektroden nicht überschreiten. Wegen des im Durchschnitt deutlich geringeren Body-Mass-Index und der dünneren subkutanen Fettschicht der asiatischen Studienpopulationen dürften demnach die Voraussetzungen für die Hyperthermie günstiger sein, und daher nicht ohne weiteres auf den Großteil der europäischen Bevölkerung übertragbar [31]. Darüber hinaus beinhalten einige Studien für Indikationen, in denen es klare Therapieempfehlungen außerhalb der Hyperthermieanwendung gibt, z.T. deutliche methodische Mängel (LOE: IIB). Daher kann die Anwendung dieser Technologie nicht empfohlen werden, wenngleich einzelne kapazitive Applikatoren auch hierzulande kommerziell erhältlich sind.

Neue Entwicklungen in der lokoregionären Hyperthermie

Klinische Entwicklung

Einsatz „trimodaler“ Behandlungsschemata

Der Großteil der Studien zur lokoregionären Hyperthermie bezieht sich auf die Anwendung der Hyperthermie als Ergänzung zur Radiotherapie. Entsprechend stellen lokale Parameter den primären Endpunkt dieser Untersuchungen dar, mit Ausnahme der adjuvanten Glioblastomstudie von Sneed et al. [55]. Es ist heute jedoch unzweifelhaft, dass die Prognose vieler lokal fortgeschrittener Tumorerkrankungen durch eine Kombination einer suffizienten Lokalthherapie in Verbindung mit einer systemischen Behandlung verbessert werden kann. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn die systemische Behandlung

neben der Vermeidung des Auftretens von Fernmetastasen zusätzlich synergistisch mit der lokalen Behandlung wirkt. Daher gilt die Anwendung einer synchronen Radiochemotherapie mit den Substanzen Cisplatin, 5-Fluorouracil oder Mitomycin heute bei einer Reihe onkologischer Erkrankungen als Standard [2]. Die Tatsache, dass die genannten Zytostatika (mit Ausnahme des 5-FU) ebenfalls einen deutlichen Synergismus mit Hyperthermie zeigen [17], macht die Applikation trimodaler Schemata aus Radiotherapie, Chemotherapie und Hyperthermie attraktiv. Dies hat zur Initiierung der in den folgenden Abschnitten näher erläuterten randomisierten Studien geführt.

Randomisierte Studien zum primären Zervixkarzinom

Unmittelbar vor Publikation der holländischen Hyperthermiestudie wurden insgesamt vier unabhängige randomisierte Studien zum Zervixkarzinom veröffentlicht, die die cisplatinhaltigen Chemotherapien in Kombination mit einer definitiven Radiotherapie als neuen Standard in der Therapie dieser Erkrankung definierten [37, 50, 69]. Detaillierte Analysen dieser Studien erbrachten, dass vorzugsweise Frauen mit niedrigeren Stadien der Erkrankung von einer solchen Radiochemotherapie profitieren, während solche mit paraaortalem Lymphknotenbefall von der Studienteilnahme ausgeschlossen werden wurden [50, 69]. Hingegen wurde das Ergebnis der holländischen Studie in einem Kollektiv weit fortgeschrittener Tumoren erzielt (Stadium IIIB: 70 %. Stadium IVA: 9,6 % der Studienpatientinnen), wobei explizit auch ältere Patientinnen von der hyperthermen Radiotherapie profitierten [61–64]. Aus diesem Grund erscheint eine Kombination von Radiochemotherapie und regionaler Hyperthermie zur weiteren Verbesserung der Ergebnisse in den inoperablen Stadien der Erkrankung nahe liegend.

Ausgehend von den vielversprechenden Ergebnissen erster Phase II-Studien zur definitiven hyperthermen Radiochemotherapie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom [23, 52] sollen daher in den Jahren 2003/2004 zwei unterschiedliche randomisierte Studien zur Anwendung der RHT in dieser Indikation initiiert werden. In einer multinationalen Untersuchung (Studienleitung: Prof. L. Prosnitz, Duke University, Durham, USA) wird dabei die Ra-

Tabelle 3. Laufende randomisierte Studien zur regionalen Hyperthermie

Tumorentität	Stadium	Prüfarm	Kontrollarm	Studienzentrale
Zervixkarzinom	Primär, St. IIa-IVa	RHT & Radiochemotherapie	Radiochemotherapie	Prof. Dr. L. Prosnitz Duke University, Durham, USA
Zervixkarzinom	Primär, St. IIa-IVa	RHT & Radiochemotherapie	RHT & Radiotherapie	Dr. J. van der Zee, Erasmus MC, Rotterdam, Niederlande
Rektumkarzinom	Primär, uT3/uT4	RHT & Radiochemotherapie	Präop. Radiochemotherapie	Prof. Dr. P. M. Schlag / PD Dr. Rau; Prof. Dr. H. Riess Charité, Berlin
Rektumkarzinom	Lokalrezidiv	RHT Chemotherapie	Chemotherapie	Prof. Dr. P. M. Schlag / PD Dr. Rau; Dr. B. Hildebrandt / Prof. Dr. H. Riess Charité, Berlin
Weichteilsarkom	„high-risk“	RHT & Chemotherapie	Chemotherapie	Prof. Dr. R. Issels Klinikum Großhadern, LMU, München

diochemotherapie mit einer hyperthermen Radiochemotherapie verglichen [44]. In einer parallel initiierten holländische Studie (Studienleitung: Dr. J. van der Zee, Erasmus MC, Rotterdam, Niederlande) wird der nationale Standard hypertherme Radiotherapie mit Radiochemotherapie verglichen. Eine Einigung über die Durchführung einer weltweiten dreiarmligen Studie gelang in mehreren gemeinsamen Sitzungen der ESHO und der „North-American Society of Hyperthermic Oncology“ vor allem deshalb nicht, weil befürchtet wurde, die hierfür erforderliche Patientenzahl nicht innerhalb eines vertretbaren Zeitrahmens rekrutieren zu können [8]. Es ist daher vorgesehen, die Resultate beider Studien nach deren Abschluss zu poolen, um so indirekt einen Vergleich zwischen den drei Armen zu ermöglichen.

Patientinnen mit neoadjuvanter Indikation zur hyperthermen Radiochemotherapie, d. h. solche, bei denen im Falle einer Tumorreduktion eine Hysterektomie vorgesehen ist, können in keine der oben genannten randomisierten Studien eingeschlossen werden. Sie können in Deutschland in eine entsprechende Phase II-Studie eingebracht werden, die seit dem Jahr 2000 an unserem Standort läuft.

Weitere laufende randomisierte Studien (Rektumkarzinom, Weichteilsarkom)

Um den Stellenwert der Hyperthermie bei Patienten mit primärem, nicht-metastasierten Rektumkarzinom herauszuarbeiten, führen wir an unserer Klinik seit 1994 eine randomisierte Studie zur Primärbehandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen (uT3/uT4; Nx; M0) durch. Es wird geprüft, ob sich die Lokalrezidivrate unter einer präoperativen Radio-Chemotherapie (Standardarm) durch zusätzliche Anwendung einer regionalen Hyperthermie des Beckens (Prüfarm) verbessern lässt. Bereits in einer Interimsanalyse dieser Studie im Jahr 2000 wurde anhand der Analyse der Daten von 113 Patienten ein verbessertes Ansprechen im Hyperthermiearm dokumentiert sowie eine geringere Raten an Progressionen unter der neoadjuvanter Therapie (0 vs. 6 %). Bezüglich des primären Endpunktes (lokale Kontrolle) konnte hier allerdings noch kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen beobachtet wer-

den. Bei einer lokalen Kontrollrate von nahezu 90 % war die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs im Hyperthermiearm relevant länger (28 Monate vs. 20 Monate). Das endgültige Ergebnis der Studie wird für 2005 erwartet.

Zusätzlich zu dieser präoperativen Kombinationstherapie in der Primärsituation führen wir seit 2001 eine sequentielle randomisierte Phase II/III-Studie zur hyperthermen Chemotherapie mit Capecitabin und Oxaliplatin bei vorbestrahlten Patienten mit lokal rezidiviertem Rektumkarzinom durch [18].

Eine weitere Phase III-Studie („ESHO RHT-95“) untersucht die Anwendung der RHT als neoadjuvante hypertherme Chemotherapie mit Etoposid, Ifosfamid und Doxorubicin („EIA“) beim Hochrisiko-Weichteilsarkom des Erwachsenen (Studienleitung: Prof. Issels, Klinikum Großhadern der LMU, München). Diese seit 1998 aktivierte klinische Prüfung basiert auf den Resultaten vorangegangener Phase II-Studien, in denen die hypertherme Chemotherapien im Vergleich zu historischen Kontrollen viel versprechende lokale Kontroll- und Gesamtüberlebensraten erbrachte [21, 22, 68]. Der Abschluss der Untersuchung wird innerhalb der nächsten 3 Jahre erwartet.

Technologische Entwicklung

Neue Applikatoren für die regionale Hyperthermie

Eine wesentliche Weiterentwicklung in der regionalen Hyperthermie stellt die Erweiterung des Hyperthermie-systems BSD-2000 von vier auf 12 Kanäle durch Entwicklung des 12-Kanal Verstärkersystems DODEC und des SIGMA-Eye Applikators dar. Während sein Vorgänger, der ringförmige SIGMA 60-Applikator, mit vier phasengesteuerten Dipol-Antennenpaaren von etwa 45 cm Länge ausgestattet war, besitzt der elliptische Multi-Antennenapplikator SIGMA-Eye drei Ringe mit vier verkürzten Antennenpaaren [71] (Tabelle 2). Die dreidimensionale Anordnung der Antennen ermöglicht eine verbesserte Steuerbarkeit der Leistungsdichteverteilung (insbesondere in longitudinaler Richtung) und somit die prinzipielle Optimierbarkeit der Hyperthermiebehandlung für den individuellen Patienten [53], die durch ein Planungssystem unterstützt wird [14]. Für den Routinegebrauch wurden darüber hinaus Standardeinstellungen formuliert,

die entsprechend adaptiert werden können. Die Einführung weiterer verbesserter Applikatoren ist bereits abzusehen [38].

Einführung von Hybridsystemen / Radiative Teilkörperhyperthermie

Als Hybridsystem wird die Integration eines regionalen Multiantennenapplikators in einen Magnetresonanztomographen bezeichnet. Entsprechende Systeme wurden bereits für den SIGMA-Eye Applikator realisiert (BSD 2000–3D/MR) und erfolgreich in München (in einem offenen 0,2 T-MRT [41]) und Berlin (in einem 1,5 T-MRT [72]) installiert. In einem solchen Hybridsystem kann eine radiative Radiowellenhyperthermie unter MR-Monitoring durchgeführt werden, um so die Ansteuerung der Applikatoren unter Sicht zu verbessern und damit eine höhere Effektivität der Hyperthermieapplikation zu gewährleisten. Die während der Behandlung generierten MR-Datensätze und deren Weiterverarbeitung dienen primär der Überwachung von Temperatur und Perfusion im Zielvolumen. Darüber hinaus können aber auch andere behandlungsrelevante Informationen extrahiert werden (z. B. Gewebealterationen wie Ödembildung und Nekrose) [42]. Zur Zeit werden verschiedene MR-Verfahren bzw. deren Kombination für die klinisch relevante Datenerfassung geprüft, um die Effektivität der Hyperthermie zu beschreiben und, im Idealfall, mit dem klinischen Verlauf zu korrelieren. Die nichtinvasive MR-Thermographie im Bereich des Beckens und der unteren Extremitäten ist bereits heute möglich.

Das verbesserte Monitoring der Therapie im SIGMA-Eye Applikator ermöglicht wegen der besseren Steuerbarkeit auch die Behandlung größerer anatomischer Regionen, als dies mit der konventionellen RHT möglich ist (z. B. Oberbauch). Dieses als *Teilkörperhyperthermie* (PBHT) bezeichnete und bereits am Phantom evaluierte neue Verfahren wird bereits in klinischen Prüfungen untersucht [72].

Neue interstitielle („korpuskuläre“) Hyperthermieverfahren

Magnetfeldhyperthermie

Bei der „Magnetfeldhyperthermie“ (MFH) wird ein tumortragendes Zielgebiet mittels magnetischer Seeds oder einer magnetischen Flüssigkeit infiltriert und anschließend in einem externen Wechselfeld (z. B. 100 kHz) erwärmt. Entsprechende Technologien wurden erstmals Ende der 50er Jahre des vergangenen Jahrhunderts entwickelt und auch erfolgreich im Tierversuch angewendet. Trotz der überzeugenden Rationale für die MFH ist es aufgrund der technischen Hürden und des beträchtlichen Investitionsbedarfs erst in jüngster Vergangenheit gelungen, erste Therapiesysteme bis zur Serienreife und klinischen Anwendbarkeit zu bringen [25, 36]. Am weitesten entwickelt ist heute die Anwendung ferromagnetischer Nanopartikel, die mittels interventionell-radiologischer Verfahren in den Tumor appliziert werden können. Durch anschließende Behandlung in einem eigens entwickelten Magnetfeld-Applikator kommt es zum Leistungseintrag in die Magnetflüssigkeit, der durch die Magnetfeldhöhe (bis zu 15 kA/m) gut steuerbar ist. Im Kopf-Hals-Bereich

kann der gesamte therapeutische Bereich der Magnetfeldstärke eingestellt werden, um eine gewünschte Temperatur im infiltrierten Zielgebiet zu erhalten. In anderen Körperbereichen sind spezielle Maßnahmen für die Leitung der induzierten Wirbelströme erforderlich, um den vollen Magnetfeldbereich zu nutzen. Das beschriebene Therapieverfahren ist in Deutschland inzwischen für die klinische Anwendung zugelassen und wurde bereits in ersten klinischen Pilotuntersuchungen erfolgreich eingesetzt [24].

Thermolabile Liposomen

Liposomen sind aus Phospholipid-Doppelschichten zusammengesetzte Vesikel, die als Arzneimittelträger entwickelt wurden, um eine zielgerichtete Medikamentenapplikation zu ermöglichen und die Verträglichkeit zu verbessern. Die wärmeabhängige Freisetzung von Arzneimitteln aus Liposomen sowie die Tatsache, dass Hyperthermie die Extravasation solcher Vesikel aus den Tumorkapillaren ins Interstitium fördert, sind lange bekannt [13, 29]. In jüngerer Zeit wurden vermehrt Anstrengungen unternommen, Liposomen mit definierter Schwellentemperatur gezielt für die Kombinationsbehandlung mit Hyperthermie zu entwickeln. Erste Phase I/II-Studien, in denen die Anwendbarkeit thermosensitiver Liposomen in Kombination mit lokaler oder regionaler Hyperthermie geprüft wurde, belegen die prinzipielle Machbarkeit einer solchen Strategie, die in Zukunft die lokale Dosisescalation einer systemischen Therapie im Sinne eines „hyperthermic drug targeting“ ermöglichen könnte [4, 30, 33].

Immunologische und genetische Targets

Kombination von Hyperthermie und Antikörpertherapie

Aus zahlreichen Untersuchungen zur Wirkweise „konventioneller“ Zytostatika unter hyperthermen Bedingungen ist bekannt, dass Wärmeapplikation die Pharmakologie gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auf verschiedenen Ebenen verändern kann. Diese Veränderungen beziehen sich sowohl auf die Pharmakodynamik (Akzeleration des primären Wirkmechanismus, Veränderung der zellulären Medikamentenkonzentration), als auch auf die Verteilung eines Medikamentes im Organismus, seinen zellulären Uptake, seinen Metabolismus und seine Ausscheidung [17].

Die Therapie mittels therapeutisch applizierter monoklonaler Antikörper ist seit einigen Jahren fester Bestandteil onkologischer Konzepte (z. B. bei malignen Lymphomen und Mammakarzinomen). Wenig bekannt ist bislang über die Interaktionen von Hyperthermie mit einer solchen Antikörpertherapie. Anhand präklinischer Resultate wurde vermutet, dass Hyperthermie hier zusätzlich zu den oben genannten pharmakologischen Interaktionen auch die Expression des immunologischen Targets (Rezeptordichte etc.) beeinflussen kann, und im Falle der Radioimmuntherapie sowohl die Anreicherung der Antikörper im Tumor als auch dessen Empfindlichkeit gegenüber dem applizierten Radioisotop erhöhen kann [27, 51]. Allerdings gehen die bislang vorliegenden Daten zu dieser sehr interessanten und vielleicht auch zukunftsweisenden Behandlungsform bislang nicht über eine Anwendung in Tiermodellen hinaus.

Hyperthermieinduzierte Gentherapie (HIGT)

Die HIGT beruht auf dem Prinzip, dass zellulärer Stress im Allgemeinen und Wärmeeapplikation im Speziellen die Expression einer Reihe hochkonservierter ubiquitärer zellulärer Gene induziert. In der jüngeren Vergangenheit wurden mehrere experimentelle Modelle entwickelt, in denen eine hyperthermieinduzierbare Gentherapie durch Kopplung eines wärmeinduzierbaren Promotors an ein entsprechendes Effektorgen (z. B. TNF- α ; IL-12) gelang. Am besten untersucht sind dabei adenovirale Vektoren unter der Kontrolle des Promotors „hsp-70b“ des gleichnamigen Hitzeschockproteins (HSP) [5, 6, 20, 67].

Von der HIGT abzugrenzen sind die ebenfalls noch als experimentell anzusehenden Vakzinierungsstrategien, die sich die immunogenen Eigenschaften tumoreigener Heat-Shock-Proteine zunutze machen. Die HSP-vermittelten Vakzinierungen basieren auf der Fähigkeit von HSP-Peptidkomplexen zur Cross-Präsentation von humanen Tumorantigenen, die eine spezifische T-Zell-Antwort auslösen können [34, 35, 56]. Dies erfolgt prinzipiell unabhängig von der Applikation von Wärme. Aus heutiger Sicht bleibt abzuwarten, inwieweit diese vielversprechenden Ergebnisse in naher Zukunft in die klinische Anwendung übertragen werden können.

Organisation der wissenschaftlich arbeitenden Hyperthermiezentren im deutschsprachigen Raum

Aus Sicht der Autoren ist die Abgrenzung der schulmedizinischen Hyperthermie von nicht schulmedizinisch arbeitenden Anwendern nicht nur wünschenswert, sondern unter Aspekten der Qualitätssicherung auch unbedingt erforderlich. Daher haben sich die – meist mit universitärer Anbindung – wissenschaftlich arbeitenden Hyperthermiezentren in Deutschland als „Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hyperthermie“ (IAH) unter dem Dach der Deutschen Krebsgesellschaft konstituiert. Während die Hyperthermie in Deutschland recht weit verbreitet ist, existieren unseres Wissens nur wenige Anwender in Österreich und der Schweiz. Alle in der IAH vertretenen aktiven Zentren (n = 14) setzen eine oder mehrere der verschiedenen Hyperthermiemodalitäten (lokoregional, Perfusionstechniken, Ganzkörperhyperthermie) unter schulmedizinischen Kriterien ein und beteiligen sich an der Evaluation im Rahmen klinischer Studien. Die Integration weiterer Anwender als sog. probatorische Zentren spiegelt das Bemühen wider, Qualitätsstandards zu etablieren. Zur weiteren Information verweisen wir auf die Homepage der IAH, die im Internet unter www.hyperthermie.org abrufbar ist.

Kurz zusammengefasst wird die Hyperthermie im Temperaturbereich 40–43 °C zur Wirkungsverstärkung der Radiotherapie und verschiedener zytotoxischer Substanzen eingesetzt. Als gesicherte Indikationen gelten heute die lokale hypertherme Radiotherapie oberflächlicher Tumoren (Lymphknotenmetastasen bzw. oberflächliche Lokalrezidive von Kopf-/Hals und Mammakarzinomen sowie malignen Melanomen, auch bei vorbestrahlten Patienten) sowie die regionale hypertherme Radiotherapie des Zervixkarzinoms. In Deutschland aktivierte ran-

domisierte Studien beziehen sich auf die Evaluation einer hyperthermen Radiochemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem primärem Rektumkarzinom und auf die hypertherme Chemotherapie bei vorbestrahlten Patienten mit Rektumkarzinom-Rezidiv (PD Dr. B. Rau, Prof. Dr. P. M. Schlag, Prof. Dr. P. Wust, Dr. B. Hildebrandt / Prof. Dr. H. Riess, Berlin) sowie auf die neoadjuvante Chemotherapie bei Patienten mit Hochrisiko-Weichteilsarkom (Prof. Dr. R. Issels, München). Neue Anwendungen für die Hyperthermie ergeben sich aus der Einführung neuer Technologien bei den interstitiellen Verfahren (Magnetfeldhyperthermie, thermosensitive Liposomen) sowie Kombinationen der Hyperthermie mit Immuntherapie und Gentherapie.

Literatur

1. Anscher MS, Samulski TV, Dodge R, Prosnitz LR, Dewhirst MW (1997) Combined external beam irradiation and external regional hyperthermia for locally advanced adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 1059–1065
2. Bartelink H, Schellens JH, Verheij M (2002) The combined use of radiotherapy and chemotherapy in the treatment of solid tumours. *Eur J Cancer* 38: 216–222
3. Berdov BA, Menteshashvili GZ (1990) Thermoradiotherapy of patients with locally advanced carcinoma of the rectum. *Int J Hyperthermia* 6: 881–890
4. Blackwell K, Vajaskovic Z, Rosen E, et al (2003) A phase I dose-escalation study of liposomal doxorubicin, paclitaxel and hyperthermia in locally advanced breast carcinoma. In: 21st Annual Meeting of the European Society for Hyperthermic Oncology, München
5. Brade AM, Ngo D, Szmítko P, Li PX, Liu FF, Klamut HJ (2000) Heat-directed gene targeting of adenoviral vectors to tumor cells. *Cancer Gene Ther* 7: 1566–1574
6. Brade AM, Szmítko P, Ngo D, Liu FF, Klamut HJ (2003) Heat-directed suicide gene therapy for breast cancer. *Cancer Gene Ther* 10: 294–301
7. Dahl O, Dalene R, Schem BC, Mella O (1999) Status of Clinical Hyperthermia. *Acta Oncologica* 38: 863–873
8. Dahl O, Mella O (2002) Referee: hyperthermia alone or combined with cisplatin in addition to radiotherapy for advanced uterine cervical cancer. *Int J Hyperthermia* 18: 25–30
9. Datta NR, Bose AK, Kapoor HK (1987) Thermoradiotherapy in the management of carcinoma of the cervix (stage IIb): a controlled clinical study. *Indian Med Gazette* 121: 68–71
10. Datta NR, Bose AK, Kapoor HK, Gupta S (1990) Head and neck cancers: results of thermoradiotherapy versus radiotherapy. *Int J Hyperthermia* 6: 479–486
11. Emami B, Scott C, Perez CA, Asbell S, Swift P, Gringsby P, et al (1996) Phase III study of interstitial thermoradiotherapy compared with interstitial radiotherapy alone in the treatment of recurrent or persistent human tumors. A prospectively controlled randomized study by the Radiation Therapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34: 1097–1104
12. Falk MH, Issels RD (2001) Hyperthermia in oncology. *Int J Hyperthermia* 17: 1–18
13. Gabizon AA (2001) Pegylated liposomal doxorubicin: metamorphosis of an old drug into a new form of chemotherapy. *Cancer Invest* 19: 424–436

14. Gellermann J, Wust P, Stalling D, Seebass M, Nadobny J, Beck R, et al (2000) Clinical evaluation and verification of the hyperthermia treatment planning system hyperplan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 1145–1156
15. Hand JW, Machin D, Vernon CC, Whaley JB (1997) Analysis of thermal parameters obtained during phase III trials of hyperthermia as an adjunct to radiotherapy in the treatment of breast carcinoma. *Int J Hyperthermia* 13: 343–364
16. Harima Y, Nagata K, Harinma K, Ostapenko VV, Tanaka Y, Sawada S (2001) A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage III cervical carcinoma. *Int J Hyperthermia* 17: 97–105
17. Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, Dieing A, Sreenivasa G, Kerner T, et al, (2002) The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hematol* 43: 33–56
18. Hildebrandt B, Wust P, Dräger J, Lüdemann L, Sreenivasa G, Amthauer H, et al (2004) Regional pelvic hyperthermia as an adjunct to chemotherapy (oxaliplatin, folinic acid, 5-fluorouracil) in pre-irradiated patients with locally recurrent rectal cancer – a pilot study. *Int J Hyperthermia* (in press)
19. Hildebrandt B, Wust P, Rau B, Schlag PM, Riess H (2000) Regional hyperthermia in rectal cancer. *Lancet* 356: 771–772
20. Huang Q, Hu JK, Lohr F, Zhang L, Braun R, Lanzen J, et al (2000) Heat-induced gene expression as a novel targeted cancer gene therapy strategy. *Cancer Res* 60: 3435–3439
21. Issels R, Prenninger SW, Nagele A, Boehm E, Sauer H, Jauch K-W, et al (1990) Ifosfamide plus etoposide combined with regional hyperthermia in patients with locally advanced sarcomas. *J Clin Oncol* 11: 1818–1829
22. Issels RD, Abdel-Rahman S, Wendtner C, Falk MH, Kurze V, Sauer H, et al (2001) Neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia (RHT) for locally advanced primary or recurrent high-risk adult soft-tissue sarcomas (STS) of adults: long-term results of a phase II study. *Eur J Cancer* 37: 1599–1608
23. Jones EL, Samulski TV, Dewhirst MW, Alvarez-Secord A, Berchuck A, Clarke-Pearson D, et al (2003) A pilot phase II trial of concurrent radiotherapy, chemotherapy, and hyperthermia for locally advanced cervical carcinoma. *Cancer* 98: 277–282
24. Jordan A, Schulz R, Maier-Hauff K, Johannsen M, Wust P, Nadobny J, et al (2001) Presentation of a new magnetic field system for the treatment of human solid tumors with magnetic fluid hyperthermia. *J Magnetism Magnetic Materials* 2001: 118–126
25. Jordan A, Wust P, Fahling H, John W, Hinz A, Felix R (1993) Inductive heating of ferromagnetic particles and magnetic fluids: physical evaluation of their potential for hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 1993: 51–68
26. Kerner T, Hildebrandt B, Ahlers O, Deja M, Riess H, Draeger J, et al (2003) Anaesthesiological experiences with whole body hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 19: 1–12
27. Kinuya S, Yokoyama K, Hiramatsu T, Konishi S, Watanabe N, Shukei N, et al (2000) Optimal timing of hyperthermia in combined radioimmunotherapy. *Cancer Biother Radiopharm* 15: 373–379
28. Kitamura K, Kuwano H, Watanabe M, Nozoe T, Yasuda M, Sumiyoshi K, et al (1995) Prospective randomized study of hyperthermia combines with chemoradiotherapy for esophageal carcinoma. *J Surg Oncology* 60: 55–58
29. Kong G, Dewhirst MW (1999) Hyperthermia and liposomes. *Int J Hyperthermia* 15: 345–370
30. Kouloulialis VE, Dardoufas CE, Kouvaris JR, et al (2002) Liposomal doxorubicin in conjunction with reirradiation and local hyperthermia treatment in recurrent breast cancer: a phase I/II-trial. *Clin Cancer Res* 8: 374–382
31. Kroeze H, van de Kamer JB, de Leeuw AA, Kikuchi M, Lagendijk JJ (2003) Treatment planning for capacitive regional hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 19: 58–73
32. Lagendijk JJ, Van Rhoon GC, Hornsleth SN, Wust P, De Leeuw AC, Schneider CJ, et al. (1998) ESHO quality assurance guidelines for regional hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 14: 125–133
33. Lindner LH, Dreyling M, Wendtner CM, Sauer H, Hildebrandt W (2003) PEG-liposomal doxorubicin, etoposide, ifosfamide and regional hyperthermia (EILA+RHT) in the treatment of high risk soft-tissue sarcomas: A phase I/II-study. In: 21st Annual Meeting of the European Society for Hyperthermic Oncology, München
34. Manjili MH, Wang XY, Park J, Macdonald IJ, Li Y, Van Schie RC, et al (2002) Cancer immunotherapy: stress proteins and hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 18: 506–520
35. Milani V, Noessner E, Ghose S, Kuppper M, Ahrens B, Scharner A, et al (2002) Heat shock protein 70: role in antigen presentation and immune stimulation. *Int J Hyperthermia* 18: 563–575
36. Moroz P, Jones SK, Gray BN (2002) Magnetically mediated hyperthermia: current status and future directions. *Int J Hyperthermia* 18: 267–284
37. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al (1999) Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 340: 1137–1143
38. Nadobny J, Wlodarczyk W, Westhoff L, Gellermann J, Rau B, Monich G, et al (2003) Development and evaluation of a three-dimensional hyperthermia applicator with Water-COated Antennas (WACO). *Med Phys* 30: 2052–2064
39. Oleson JR, Samulski TV, Leopold KA, Clegg ST, Dewhirst MW, Dodge RK, et al (1993) Sensitivity of hyperthermia trial outcomes to temperature and time: implications for thermal goals of treatment. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 25: 289–297
40. Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Husl Hof MCCH, et al (1996) Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology. *Int J Hyperthermia* 12: 3–20
41. Peller M, Löffler R, Baur A, Turner P, Abdel-Rahman S, Futschik G, et al (1999) [MRI-controlled regional hyperthermia]. *Radiologe* 39: 756–763
42. Peller M, Reintl HM, Weigel A, Meininger M, Issels RD, Reiser M (2002) T1 relaxation time at 0.2 Tesla for monitoring regional hyperthermia: feasibility study in muscle and adipose tissue. *Magn Reson Med* 47: 1194–1201
43. Perez CA, Pajak T, Emami B, Hornback NB, Tupchong L, Rubin P (1991) Randomized phase III study comparing irradiation and hyperthermia with irradiation alone in superficial measurable tumors. Final report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 14: 133–141
44. Prosnitz L (2002) A new phase III trial for treatment of carcinoma of the cervix. *Int J Hyperthermia* 18: 31–32
45. Prosnitz L, Jones E (2002) Counterpoint: test the value of hyperthermia in patients with carcinoma of the cervix being treated with concurrent chemotherapy and radiation. *Int J Hyperthermia* 18: 13–18

46. Rau B, Wust P, Hohenberger P, Löffel J, Hunerbein M, Below C, et al (1998) Preoperative hyperthermia combined with radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a phase II clinical trial. *Ann Surg* 227: 380–389
47. Rau B, Wust P, Tilly W, Gellermann J, Harder C, Riess H, et al (2000) Preoperative radiochemotherapy in locally advanced or recurrent rectal cancer: regional radiofrequency hyperthermia correlates with clinical parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 381–391
48. Riess H, Löffel J, Wust P, Rau B, Gremmler M, Speidel A, et al (1995) A pilot study of a new therapeutic approach in the treatment of locally advanced stages of rectal cancer: neoadjuvant radiation, chemotherapy and regional hyperthermia. *Eur J Cancer*: 1356–1360
49. Romano M, Maluta S, Cordiano C, Delaini GG, Genna M, Oliani C, et al (2003) Pre-operative radio-chemotherapy plus regional hyperthermia in the treatment of advanced rectal cancer: experience with radiation dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57: 386–387
50. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al (1999) Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 340: 1144–1153
51. Saga T, Sakahara H, Nakamoto Y, Sato N, Ishimori T, Mamede M, et al (2001) Enhancement of the therapeutic outcome of radio-immunotherapy by combination with whole-body mild hyperthermia. *Eur J Cancer* 37: 1429–1434
52. Schem B, Froystein T, Hjertaker B, Dahl O, Mella O (2001) Regional hyperthermia as part of trimodality treatment of locally advanced / locally recurrent cervical and primarily advanced / recurrent rectal carcinoma. In: 19th Annual Meeting of the European Society for Hyperthermic Oncology, Verona, Italy
53. Seebass M, Beck R, Gellermann J, Nadobny J, Wust P (2001) Electromagnetic phased arrays for regional hyperthermia: optimal frequency and antenna arrangement. *Int J Hyperthermia* 17: 321–336
54. Sharma S, Patel FD, Sandhu APS, Gupta BD, Yadav NS (1989) A prospective randomised study of local hyperthermia as a supplement to and radiosensitiser in the treatment of carcinoma of the cervix with radiotherapy. *Endocurietherapy/Hypertherm Oncol* 5: 151–159
55. Sneed PK, Stauffer PR, McDermott MW, et al (1998) Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomised trial of brachytherapy boost +/- hyperthermia for glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40: 287–295
56. Srivastava P (2002) Roles of heat-shock proteins in innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2: 185–194
57. Sugimachi K, Kuwano H, Ide T, Toge T, Saku M, Oshiumi Y (1994) Chemotherapy combined with or without hyperthermia for patients with oesophageal carcinoma: a prospective randomized trial. *Int J Hyperthermia* 10: 485–493
58. Tilly W, Wust P, Rau B, Harder C, Gellermann J, Schlag P, et al (2001) Temperature data and specific absorption rates in pelvic tumors: predictive factors and correlations. *Int J Hyperthermia* 17: 172–188
59. Valdagni R, Amichetti M (1993) Report of a long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation plus hyperthermia to metastatic lymph nodes in stage IV head and neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol* 28: 163–169
60. van Der Zee J (2002) Heating the patient: a promising approach? *Ann Oncol* 13: 1173–1184
61. van der Zee J, Gonzalez GD (2002) The Dutch Deep Hyperthermia Trial: results in cervical cancer. *Int J Hyperthermia* 18: 1–12
62. van der Zee J, Gonzalez D, van Rhooen GC, van Dijk JD, van Putten WL, Hart AA (2000) Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. *Lancet* 355: 1119–1125
63. van der Zee J, Koper PC, Lutgens LC, Burger CW (2002) Point-counterpoint: what is the optimal trial design to test hyperthermia for carcinoma of the cervix? Point: addition of hyperthermia or cisplatin to radiotherapy for patients with cervical cancer; two promising combinations – no definite conclusions. *Int J Hyperthermia* 18: 19–24
64. van der Zee J, Koper PC, Lutgens LC, Burger CW (2002) Treatment of cervical cancer. *Lancet* 359: 357; author reply 358
65. van Vulpen M, A. A. DL, Raaymakers BW, van Moorseelaar JR, Hofman P, Lagendijk J, et al (2003) Radiotherapy and hyperthermia in the treatment of patients with locally advanced prostate cancer, results of follow-up. *Br J Urol* (in press)
66. Vernon C, Hand JW, Field SB, et al (1996) Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35: 731–744
67. Walther W, Stein U, Schlag PM (2002) Use of the human MDR1 promoter for heat-inducible expression of therapeutic genes. *Int J Cancer* 98: 291–296
68. Wendtner CM, Abdel-Rahman S, Krych M, Baumert J, Lindner LH, Baur A, et al (2002) Response to neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia predicts long-term survival for adult patients with retroperitoneal and visceral high-risk soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 20: 3156–3164
69. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hanigan EF, Fowler WC, et al (1999) Randomized comparison of 5-fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIb-IVa carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph-nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 17: 1339–1348
70. Wust P, Föhling H, Felix R, Rahman S, Issels R, Feldmann HJ, et al (1995) Quality control of the SIGMA applicator using a lamp phantom: a 4-center comparison. *Int J Hyperthermia* 11: 755–767
71. Wust P, Föhling H, Wlodarczyk W, Seebass M, Gellermann J, Deuffhard P, et al (2001) Antenna arrays in the SIGMA-eye applicator: interactions and transforming networks. *Med Phys* 28: 1793–1805
72. Wust P, Gellermann J, Seebass M, Föhling H, Turner P, Nadobny J, et al (2004) Teilkörperhyperthermie in einem Radiofrequenz-Multiantennen-Applikator unter Online-Kontrolle in einem 1,5 T M-Tomographen. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* (in Druck)
73. Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, et al (2002) Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol* 3: 487–497
74. Wust P, Riess H, Hildebrandt B, Löffel J, Deja M, Ahlers O, et al (2000) Feasibility and analysis of thermal parameters for the whole-body-hyperthermia system IRA-THERM-2000. *Int J Hyperthermia* 16: 325–339