

4. Klinische Studien und Literatur nach Tumorentitäten 06/21

Klinische Ergebnisse zu lokaler Hyperthermie:

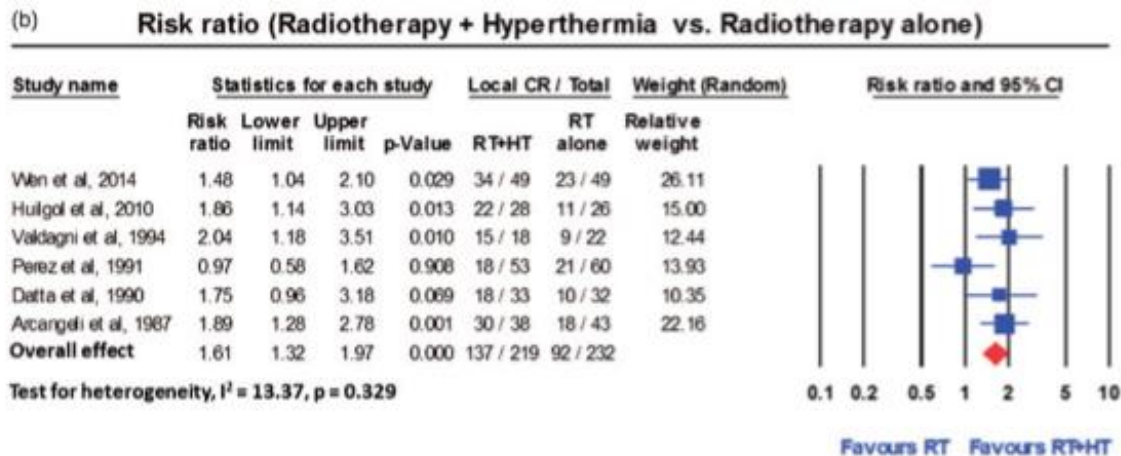
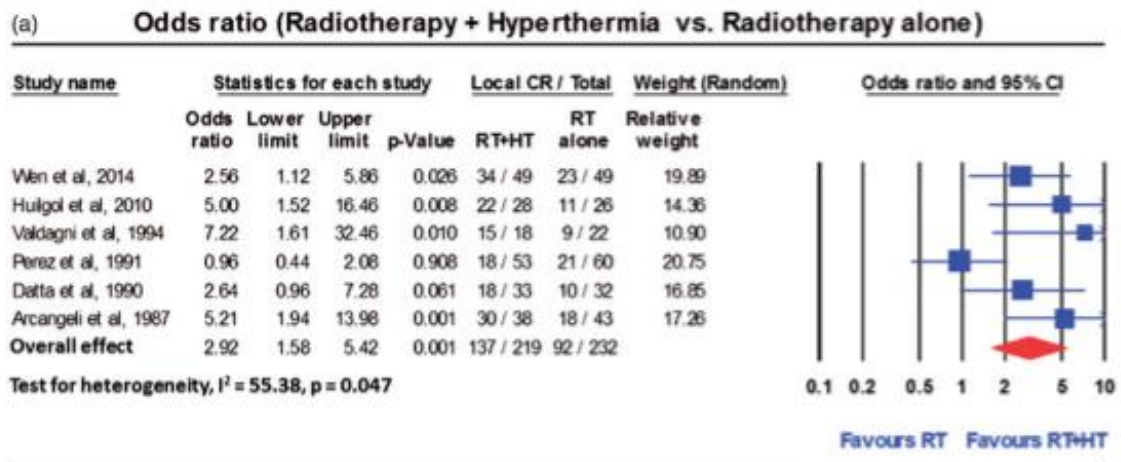
Untersuchungen zeigen übereinstimmend deutlich höhere Raten an kompletten Remissionen in der Kombination von Strahlentherapie mit Hyperthermie im Vergleich zur Strahlentherapie allein. In mehr als 28 randomisierten kontrollierten klinischen Studien wurde die Hinzunahme von Hyperthermie zur Radio- oder Chemotherapie untersucht. In 35 Studien wurden signifikant bessere Ergebnisse durch die Kombination mit Hyperthermie. Insbesondere bei der Behandlung von Patienten mit hochmalignen Tumoren wurden bei fortgeschrittenen, therapieresistenten Patienten komplette und lang anhaltende partielle Remissionsraten erzielt, die sehr viel versprechend und den bisherigen Methoden deutlich überlegen sind.

INDIKATIONEN mit klinischen Ergebnissen für die LOKALE-HYPERTHERMIE:

1. Gehirntumore und –metastasen
2. Kopf-Hals-Tumore
3. Ösophaguskarzinom/Magenkarzinom
4. Mammakarzinom /-rezidive
5. Bronchialkarzinome
6. Leber-Karzinome/-Metastasierung
7. Pankreaskarzinom
8. Kolorektale Tumore
9. Beckentumore
 - Cervix-Ovar-Karzinom
 - Blasenkarzinom
10. Sarkome
11. Peritonealkarzinome
12. Melanome
13. Knochenmetastasen

Auswahl klinischer randomisierter Studien zur lokalen kombinierten Hyperthermie:

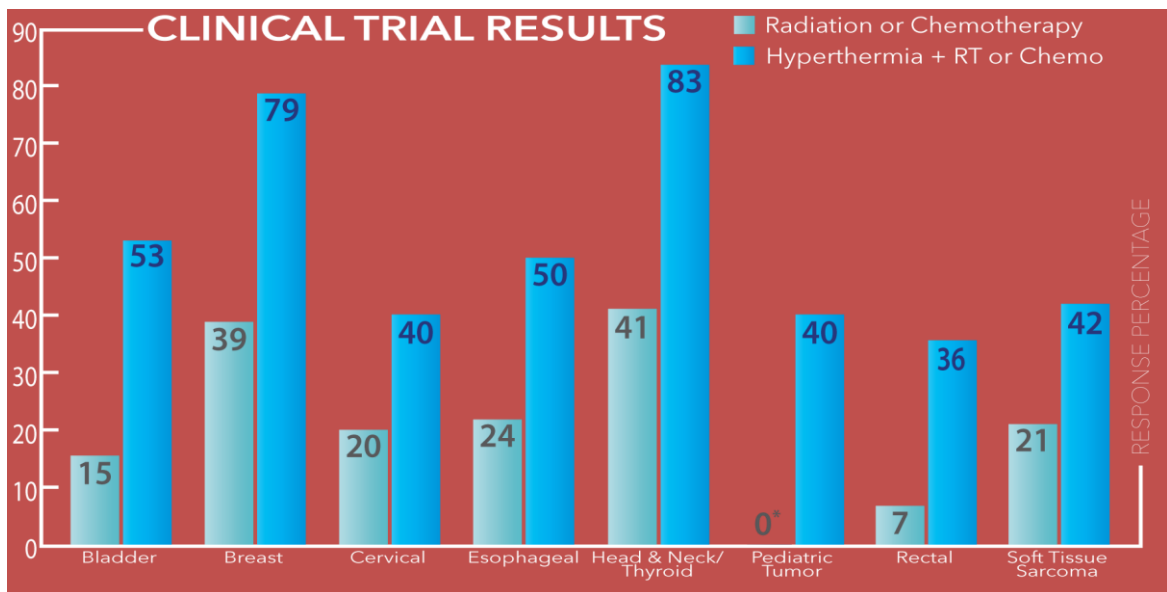
Review von Datta:



2

The overall CR with radiotherapy alone was 39.6% (92/232) and varied between 31.3% and 46.9% across the six trials. With thermoradiotherapy, the overall CR reported was 62.5% (137/219), (range 33.9–83.3%). The odds ratio was 2.92 (95% CI: 1.58–5.42, $p < 0.001$); the risk ratio was 1.61 (95% CI: 1.32–1.97, $p < 0.0001$) and the risk difference was 0.25 (95% CI: 0.12–0.39, $p < 0.0001$), all in favour of combined treatment with hyperthermia and radiotherapy over radiotherapy alone. Acute and late grade III/IV toxicities were reported to be similar in both the groups.

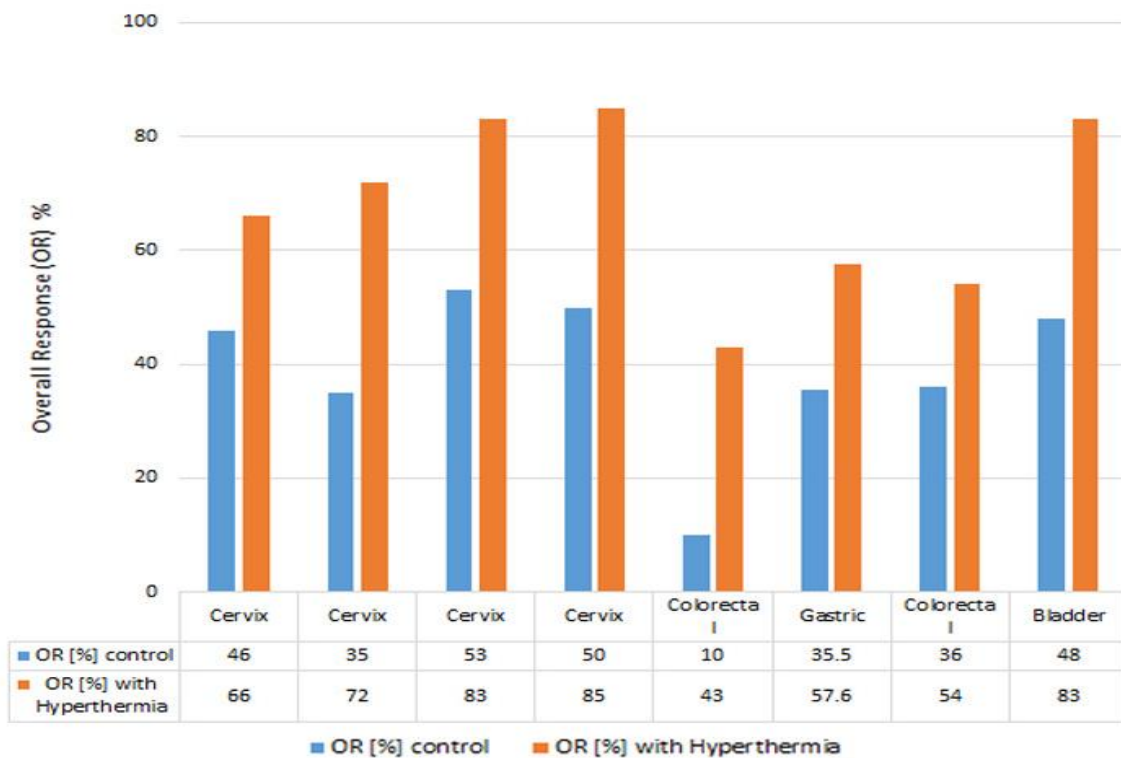
Auswahl klinischer randomisierter Studien zur lokalen kombinierten Hyperthermie:



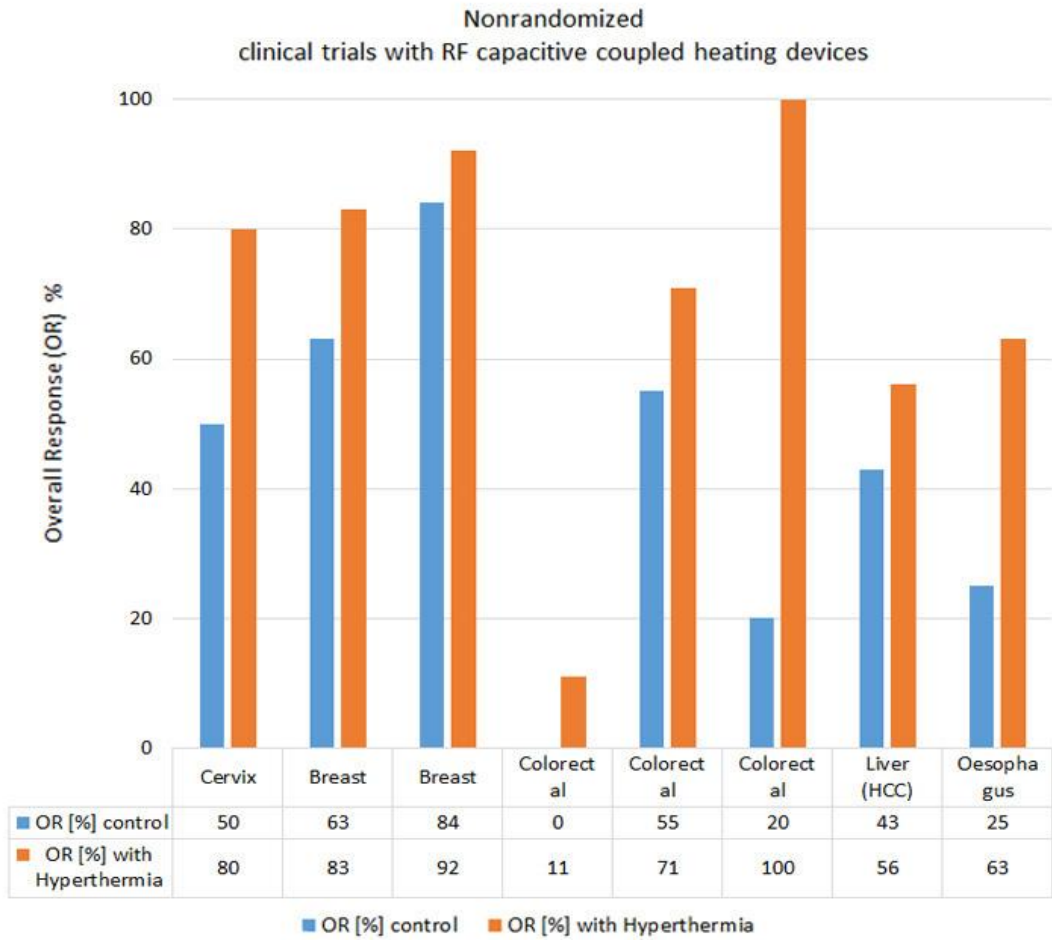
Auswahl klinischer randomisierter Studien zur lokalen kombinierten Hyperthermie mittels kapazitiver Kopplung (8 bzw. 13 MHz):

3

Randomized trials with RF capacitive coupled heating devices



Auswahl klinischer nicht randomisierter Studien zur lokalen kombinierten Hyperthermie



Literatur zu einzelnen Tumorentitäten:

1. Gehirntumore und –metastasen:

A. [Fiorentini G](#), et al, „A phase II clinical study on relapsed malignant gliomas treated with electro-hyperthermia” PMID: 17203754 [PubMed - indexed for MEDLINE]

B. Fiorentini G., Sarti D., Milandri C., Dentico P., Mambrini A., Guadagni S. (2018): Retrospective observational Clinical Study on Relapsed Malignant Gliomas Treated with Electro-hyperthermia *Oncothermia Journal* 22:32-45

C. Ryabova A.I., Novikov V.A., Choinzonov E.L., Gribova O.V., Startseva Zh.A.; „Local Hyperthermia in Multimodal Therapy of Malignant Glioma”, Tomsk Cancer Research Institute; 5th Russian-Japanese Neurosurgical Symposium (RJNS2016)

D. Hager, D., Sahinbas,H., Groenemeyer, D.H. 2008; Prospective phase II trial for recurrent high-grade gliomas with low radiofrequency (LRF) hyperthermia; *Journal of Clinical Oncology*, 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings, Vol. 26, No. 155, 2008: 247

E: Anastasiya I. Ryabova, Valery A. Novikov, Olga V. Gribova, et al; “Concurrent Thermochemoradiotherapy in Glioblastoma Treatment: Preliminary Results” 08/2017 <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.76264>

F: D. Hager, H. Dziambor, E. M. App et all. The treatment of patients with high-grade malignant gliomas with RF-hyperthermia. 39th ASCO Annual Meeting. May 31-June 3, 2003 (Abstract No. 470).

G: Tanaka R, Kim CH, ,et all. Radiofrequency hyperthermia for malignant brain tumors: preliminary results of clinical trials. *Neurosurgery*. 1987 Oct;21(4):478-83.

H: Sahinbas H, Groenemeyer DHW. Boecher E, Lange S. Hyperthermia treatment of advanced relapsed glioma and astrocytoma. 9th ICHO 2004.page;85.

I: Stahl H, Wust P, Maier-Hauff K et all. The use of an early postoperative interstitial-hyperthermia combination therapy in malignant gliomas. *Strahlenther Onkol*. 1995 Sep;171(9):510-24.

J: H. Bühler, P. Nguemgo-Kouam, H. Sahinbas [...] I.A. Adamietz, Article: 610 Clonogenic survival as well as motility of malignant cells is reduced by hyperthermia alone or in combination with irradiation , Article, Sep 2015

K: Sahinbas H. Retrospective clinical study for advanced brain-gliomas by adjuvant electro-hyperthermia treatment, Review Article, *Cancer Therapy* Vol 8, 139-149, 2012

L: Sneed PK, Stauffer PR, et al.: „Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost +/-hyperthermia for glioblastoma multiforme., *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 Jan 15;40(2):287-295

u.v.m.

2. Kopf-Hals-Tumore:

Review von Datta et al.-Schweiz, Huilgol in Mumbai:

Niloy R. Datta, Susanne Rogers, Silvia Gómez Ordóñez, Emsad Puric & Stephan Bodis (2015): Hyperthermia and radiotherapy in the management of head and neck cancers: A systematic review and meta-analysis, International Journal of Hyperthermia, DOI: 10.3109/02656736.2015.1099746

Non resectable Head & Neck Cancer (Huilgol, Mumbai Indien. USA 2004)
60 patients; combining radiation therapy with hyperthermia (1x/week 45 – 90 Min.)
initial results: 46 patients CR complete remission ; 14 patients PR partial remission.
Overall Survival (OS) after 6 months 84 % after 24 months 66 %.

Non resectable Head & Neck Cancer (Huilgol, Mumbai Indien; ESHO 2007)
23 patients; after common treatment with radiation (70 Gy) and chemo
(either 60 mgs Paclitaxel or 50 mg Cisplatin/week) combining radiation with HT
applied after radiation (30-50 min). This three base treatment concept was accepted
well by all patients. Initial Results: 10 patients CR; 13 patients PR.

Nagraj G. Huilgol, et al; „Chemoradiation with hyperthermia in treatment of head and neck cancer“; Inter. J. hyperthermia Febr. 2010; 26(1): 21-25

- 6 Valdagni R, Amichetti M. Report of a long-term follow-up in a randomised trial comparing radiation therapy and radiation plus hyperthermia to metastatic lymph nodes in stage IV head and neck cancer patients. Int J Radiat Oncol 1993; 28:163-69
„Nonresectable head/neck tumors Stage IV with metastasis in lymphnodes randomized phase III trial (Valdagni und Amichelli, Italy)“
Radiotherapy (RT) + regional Deep Location Hyperthermia (HT); n= 41 Patients
RESULTS: Complete Remission : 41 % in solo arm RT
83 % in arm of combining RT + HT
5-years Survival Rate: 0 % in solo arm RT
53 % in combining RT + HT

Datta NR, Bose Ak, Kapoor HK, et al. Head and neck cancers: results of thermoradiotherapy versus radiotherapy. Int J Hyperthermia 1990; 6:479-86

u.v.m.

3. Ösophaguskarzinom/Magenkarzinom

Tumor site	Experimental	Control	No. of Pts-	OR [%] Control	OR [%] with HT	Survival benefit	Remarks	Ref.
Oesophagus	CT + HT	CT	40	19	41	No	RCT	28
Oesophagus	RT + HT		53	8	70		RCT	29
Oesophagus	RT + CT + HT		53	8	27		RCT	30
Oesophagus	RT + HT	RT	313	25	63	Yes	RCT	31
Oesophagus	RT + CT + HT	Rt+ CT	66	59	81,2	Yes	RCT	47
Oesophagus	Ext. RT MW + HT	ext. RT	66			Yes	OT	32

Abbreviations: RT: radiotherapy; CT: chemotherapy; MW: microwaves; RCT: randomised controlled trial- OT: open-label observational study; CR: complete response; Rec: recurrence after adjuvant treatment; neoadj.: neoadjuvant; adj.: adjuvant

Sugimachi K, Kuwano H, Ide H et al. Chemotherapy combined with or without hyperthermia for patients with oesophageal carcinoma: a prospective randomised trial. *Int J Hyperthermia* 1994, 4:485-493

7

Sugimachi K, Kitamura K, Baba K: Hyperthermia combined with chemotherapy and irradiation for patients with carcinoma of the oesophagus: a prospective randomised trial. *Int J Hyperthermia* 1992, 8:289-295

Sugimachi K, Kitamura K, Baba K, Ikebe M, Morita M, Matsuda H, Kuwano H: Hyperthermia combined with chemotherapy and irradiation for patients with carcinoma of the oesophagus - A prospective randomised trial. *Int J Hyperthermia* 1992, 8:289-295

Muratkhodzhaev NK, Svetitsky PV, Kochegarov AA, Alimnazarov SA, Kuznetsov VN, Shek BA: Hyperthermia in therapy of cancer patients. *Med. Radiol. (Russian)* 1987, 32:30-36

Wang J, Li D, Chen N.: Intracavitary microwave hyperthermia combined with external irradiation in the treatment of esophageal cancer [Article in Chinese] *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1996 Jan, 18(1):51-54

Shchepotin IB, Evans SR, Chorny V, Osinsky S, Buras RR, Maligonov P, Shabahang M, Nauta RJ.: „Intensive preoperative radiotherapy with local hyperthermia for the treatment of gastric carcinoma“. *Surg Oncol* 1994 Feb;3(1):37-44

Fang H, Zhang Y, Wu Z, Wang X, Wang H, Wang Y, et al. Regional hyperthermia combined with chemotherapy in advanced gastric cancer. *Open medicine (poland)* 2019;14(1):85-90.

Lu C, Li L, Luo Z, Cui Y, Fu P, Zhou J, et al. Clinical efficacy of type-B ultrasound- guided intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with systemic chemotherapy in advanced gastric cancer patients with malignant ascites. *Neoplasma* 2016;63(2):299-303.

4. Mammakarzinom /-rezidive

Das National Comprehensive Cancer Network. (**NCCN**) hat 2007 erstmals die Kombinationsbehandlung Radiotherapie und Hyperthermie in ihre Leitlinien für Brustkrebs (-Rezidive) aufgenommen, seit 2012 und 2013 in den Guidelines breast cancer der Kategorie 1b B aufgelistet.

Auch von der **AGO** (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.) ist es als Rezidivtherapie sowohl als Kombinationstherapie mit Strahlentherapie und/oder Chemotherapie aufgenommen worden. In manchen Ländern gehört es zum primären Therapiekonzept.

1. Markus Notter, H. Piazena, P. Vaupel (2016): Hypofractionated re-irradiation of large-sized recurrent breast cancer with thermography-controlled, contactfree water-filtered infra-red-A hyperthermia: a retrospective study of 73 patients, International Journal of Hyperthermia, DOI: 10.1080/02656736.2016.1235731

2. Sherar M, van der Zee J, Gonzalez DG et al: Relationship between thermal dose and outcome in thermoradiotherapy treatments for superficial recurrences of breast cancer: data from a phase III trial., Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997 Sep 1;39(2):371-380

9 3. Vernon CC, Hand JW, Field SB et al. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 35: 731-744.

4. En cuirasse Brustkrebs (Oidenburg et al, Ams.terdam, Holland, ESHO Verona 2009), 80 Patienten re-RT+HT; davon 17 nacherfassbar 32Gy/8 Fraktionen gemeinsam mit HT; Ansprechrate 76,5% ; wenn Tumorgrosse deckungsgleich zu Elektrode sogar 88,2% bei einem progressionsfreien Intervall von 6 Monaten. Keine schweren Nebenwirkungen.

5. Jones et al. (Jones et. al., Journal of Clinical Oncology Vol. 23, No 13, May 1, 2005.), 109 Patients with **breast CA** close to skinsurface compr. response rate of 68,1 % (radiation + HT) vs. 42,3% (radiation alone), most significant difference with patients previously radiated: **68,2% in radiation+ HT vs. 23,5 % radiation alone**

u.v.m.

5. Bronchialkarzinome

Tumorentität	RT	CxT	OR%	OR% mit HT	N	Ref.
Lungenkarzinom; (Wholebody HT)	nein	ja	36	68	44	[¹]
Lungenkarzinom (nicht kleinzellig)	ja	nein	20	73	49	[²]
Lungenkarzinom (nicht kleinzellig)	ja	nein	-	100	13	[³]

Engelhardt R, Neumann H, M-ller U, L0hr GW. Clinical studies in whole body hyperthermia. In Sugahara T, Saito M (eds): Hyperthermic Oncology Volume 2. London: Taylor and Francis 1989;509-51

Karasawa K, Muta N, Nakagawa K, Hasezawa K, Terahara A, Onogi Y, Sakata K I, Aoki Y, Sasaki Y, Akanuma A: Thermoradiotherapy in the treatment of locally advanced nonsmall cell lung cancer, Int. J. Radiol. Oncol. Biol. Phys, Vol. 30., 1994, pp. 1171-1177

Imada H, Nomoto S, Tomimatsu A, Kosaka K, Kusano S, Ostapenko VV, Terashima H: Local control of Nonsmall cell lung cancer by radiotherapy combined with high power hyperthermia using an 8MHz RF capacitive device, Japn. J. Hyperthermic Onco 1999, 15:19-24

S. Sakao, Y. Takiguchi, K. Nemoto, et al; Japan; "Thermoradiotherapy for local control of chest wall invasion in patients with advanced non-small cell lung cancer"

6. Leber-Karzinome/-Metastasierung

Maeta M et al: a case-matched control study of intrahepatoarterial chemotherapy in combination with or without regional hyperthermia for treatment of primary and metastatic hepatic tumors. *Int J Hyperthermia* 1994; 10 (1):51-58

Sugiyama A. et al: Hepatic arterial infusion chemotherapy combined with hyperthermia for metastatic liver tumors of colorectal cancer. *Semin Oncol* 1997; 24 (2 Suppl 6): S6-135-8

Kurpeshhey O. et al: Immeadiate results of loco-regional hyperthermia and chemotherapy for liver metastases of colo-rectal cancer. Presentation at ESHO conference 2010 Rotterdam, May 22, 2010

Hager ED et al: Deep hyperthermia with radiofrequencies in patients with liver metastases from colorectal cancer. *Anticancer Research* 1999; 19 (4C):3403-8

Kim BS et al: Phase II trial for combined external radiotherapy and hyperthermia for unresectable hepatoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 31 (Suppl):S119-27

Moffat FL et al: effect of radiofrequency hyperthermia and chemotherapy on primary and secondary hepatic malignancies when used with metronidazole. *Surgery* 1983; 94 (4): 536-42

11

Moffat FL et al: further experience with regional radiofrequency hyperthermia and cytotoxic chemotherapy for unresectable hepatic neoplasia. *Cancer* 1985; 55 (6): 1291-5, (n =178patients)

Nagata Y, Hiraoka M, Nishimura Y et al: Clinical results of radiofrequency hyperthermia for malignant liver tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1997) 38:359-365

Nagata Y, Hiraoka M, Akuta K et al: Radiofrequency thermotherapy for malignant liver tumors, *Cancer* 65(8) 1990: 1730-1736

Alexander HR, Libutti SK, Pingpank JF et al:Hyperthermic isolated hepatic perfusion using melpha- tan for patients with ocular melanoma metastatic to liver. *Clin Cancer Res* (2003) 9: 6343-6349

Kasianenko IV, Osinsky SP, Pivnyuk VM et al: Thermochemotherapy for liver matastases in patients with mammary carcinoma and gastrointestinal tumors. *Oncol UKR* (2000) 2:34-36

Yamamoto K, Tanaka Y: Radiofrequency capacitive hyperthermia for unresectable hepatic cancers. *J Gastroenterol* 1997; 32:361-366

Seong J, Lee HS, Han KH et al: Combined Treatment of Radiotherapy and Hyperthermia for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Yonsei Med J* 35(3) (1994):252-259

Ohguri T, Imada H, Yahara K et al: Effect of 8-MHz radiofrequency-capacitive regional hyperthermia with strong superficial cooling for unresectable or recurrent colorectal cancer. *Int J Hyperthermia* 2004; 20(5):465-475

Nishimura Y, Hiraoka M, Abe M: Thermoradiotherapy of locally advanced colorectal cancer. In: Matsuda T (ed) *Cancer Treatment by Hyperthermia, Radiation and Drugs*. Taylor Francis, London, 1993. 278-289

Nishimura Y, Hiraoka M, Akuta K et al: Hyperthermia combined with radiation therapy for primarily unresectable and recurrent colorectal cancer. *Int. J Rad Onc Biol* (1992) 23(4):759-768

Berdov BA, Menteshashvili GZ: Thermoradiotherapy of patients with locally advanced carcinoma of the rectum. *Int J Hyperthermia* (1990) 6(5):881-890

u.v.m.

7. Pankreaskarzinom

Review: Astrid van der Horst, Eva Versteijne, Marc G. H. Besselink, Joost G. Daams, Esther B. Bulle, Maarten F. Bijlsma, Johanna W. Wilmink, Otto M. van Delden, Jeanin E. van Hooff, Nicolaas A. P. Franken, Hanneke W. M. van Laarhoven, Johannes Crezee & Geertjan van Tienhoven (2017): The clinical benefit of hyperthermia in pancreatic cancer: a systematic review, International Journal of Hyperthermia, DOI: 10.1080/02656736.2017.1401126. –

Link to this article: <https://doi.org/10.1080/02656736.2017.1401126>

Table 1. Patient characteristics. Number of patients, median age, disease stage per study, fraction of adenocarcinomas and whether histological confirmation was obtained.

Study	n	Median age (year) Total (HT/control)	Locally advanced disease (stage III)		Metastatic disease (stage IV)		PDAC	Histology Confirmation
			HT	Control	HT	Control		
Kouloulis et al. 2002 [57]	37	62 (62/60)	6/10 (60%)	19/27 (70%)	4/10 (40%)	8/27 (30%)	37/37	Yes
Ohguri et al. 2008 [60]	29	64 (62/65)	20/20 (100%)	9/9 (100%)	0/20 (0%)	0/9 (0%)	29/29	14/29
Yamada et al. 1992 [54]	73	60.6 ^b (NR/NR)	11/17 (65%) ^d	32/56 (57%) ^d	6/17 (35%)	24/56 (43%)	43	52/73
Maluta et al. 2011 [62]	68	64.3 (66.6/65.7)	34/40 (85%)	26/28 (93%)	6/40 (15%) ^f	2/28 (7%) ^f	68/68	Yes
Ashayeri et al. 1993 [55]	24	NR (62/61)	5/5 (100%)	19/19 (100%) ^e	0/5 (0%)	0/19 (0%)	24/24	NR
Maebayashi et al. 2017 [66]	13	78 (62/NR)	5/5 (100%)	8/8 (100%)	0/5 (0%)	0/8 (0%)	4/13	4/13
Douwes 2006 [58]	30	59.8 (59.8/-)	5/30 (17%) ^g	–	25/30 (83%)	–	NR	NR
Tschoep-Lechner et al. 2013 [64]	23	60 (60/-)	2/23 (9%)	–	21/23 (91%)	–	22/23	Yes
Volovat et al. 2014 [65]	19	NR (NR/-)	0/19 (0%)	–	19/19 (100%)	–	11/19	Yes
Ishikawa et al. 2012 [63]	18	64 (64/-)	6/18 (33%)	–	12/18 (67%)	–	18/18	Yes
Bakshandeh-Bath et al. 2009 [61]	13	57 (57/-)	0/13 (0%)	–	13/13 (100%)	–	13/13	Yes
Kouloulis et al. 2001 [56]	7	65 (65/-)	7/7 (100%)	–	0/7 (0%)	–	7/7	Yes
Takehi et al. 1990 [53] ^a	34	NR (NR/-)	6/34 (18%)	–	28/34 (82%)	–	23/34	23
Bull et al. 2008 [59] ^a	7	62 (62/-)	0/7 (0%)	–	7/7 (100%)	–	NR	Yes
Overall	395	57–78 ^c	107 (43%)	113 (77%)	141 (57%)	34 (23%)		

n: number of patients; -: not applicable; NR: not reported.

^aThe pancreatic cancer patients are part of a larger cohort [53,59].

^bAverage age.

^cRange of median age.

^dThis includes 12 patients (4 HT, 8 control) with stage I and II.

^eControl cohort is a comparable group treated a decade earlier than the HT cohort.

^fNote: for the overall survival analysis, the 8 patients with metastatic disease were excluded [62].

^gFour patients had stage II disease.

13

Weitere review Arbeiten zu Pankreaskarzinomen:

- Martin Roesch & Boris Mueller-Huebenthal; Indian Journal of Surgical Oncology; ISSN 0975-7651; Indian J Surg Oncol; DOI 10.1007/s13193-014-0316-5

Table 1 Survey trials on pancreatic cancer treatments including hyperthermia

Trials on advanced pancreatic cancer	Center	Hyperthermia method	No of patients	Control arm (%)	Arm adding hyperthermia (%)	Overall Survival (OS) benefit in arm including hyperthermia	Benefit OS odds ratio	Benefit quality of life
Kouloulis et al. 2002 [6]	Athens, Greece	Intrasurgery surface heating	65	85 %	15 %	11 months (SE 2.4 months)	$p=0.029$	Better: $p=0.031$
Yamada et al. 1992 [5]	Sendai, Japan	Intrasurgery surface heating	69	80 %	20 %	1 year OS: plus 6.9 % 2. year plus 4.2 %		Only marginally better
Mi et al. 2013 [10]	Meta-analysis for adv. gastric cancers	Intraoperative HIPEC-thermoenhanced Chemotherapy	1906 in 16 rand. trials			1. year OS	2.99 (95 % CI) 2.21 to 4.05; $p<0.00001$	No higher risks; but increase incidences of abdominal pain
Hager et al. 2006 [24]	Bad Bergzabern, Germany	Non-invasive loco-reg. heating	46		100 %	Median OS: 10.8 months 1. year OS: 41 %		QoL improvement & pain decrease (56 %)
Zhang et al. (2008) [30]	China	Non-invasive loco-reg. heating	75	49 %	51 %	1. year OS plus 13 % 2. year OS plus 50 %		No serious complicat.
Mueller-Huebenthal 2010 [25]	Stuttgart, Germany	Non-invasive loco-reg. heating	25		100 %	Median OS 12.2 months 1. year OS: 51 %		Pain reduction observed
Maluta et al. 2011 [31]	Verona, Italy	Non-invasive loco-reg. heating	60	50 %	50 %	OS plus 4 months=+36 %	$p=0.025$	No increased toxicity
Ishikawa et al. 2012 [32]	Multicentre Japan	Non-invasive loco-reg. heating	18		100 %	Median OS: 8 months; 1 year OS: 33 %		No added toxicity except mild pain & skin rash
Tschoep-Lechner 2013 [33]	Munich, Germany	Non-invasive loco-reg. heating	23		100 %	Median OS 12.9 months		

- K. E. TSCHOEP-LECHNER¹, V. MILANI¹, & R.-D. ISSELS¹; Gemcitabine and cisplatin combined with regional hyperthermia as second-line treatment in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer“; Klinikum Grosshadern Munich, Germany, Int. J. Hyperthermia, February 2013; 29(1): 8–16; (Received 30 July 2012; Revised 8 October 2012; Accepted 13 October 2012)

8. Kolorektale Tumore

1. Fang H, Zhang Y, Wu Z, Wang X, Wang H, Wang Y, et al. Regional hyperthermia combined with chemotherapy in advanced gastric cancer. *Open medicine (poland)* 2019;14(1):85-90.

2. Sun JJ, Fan GL, Wang XG, Xu K. The research on the influences of hyperthermal perfusion chemotherapy combined with immunologic therapy on the immunologic function and levels of circulating tumor cells of the advanced colorectal cancer patients with liver metastasis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(13):3139-3145.

3. Min Kyu Kang, MD1*, Myung Se Kim1, Jae Hwang Kim2 ; "Clinical outcomes of mild hyperthermia for locally advanced rectal cancer (235 patients) treated with preoperative radiochemotherapy"; large prospective randomised trial; 2011, Vol. 27, No. 5 , Pages 482-490 (doi:10.3109/02656736.2011.563769)

4. De Haas-Kock DF, Buijsen J, Pijls-Johannesma M, Lutgens L, Lammering G, van Mastrigt GA, De Ruyscher DK, Lambin P, van der Zee J. Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD006269

14 5. Furuta K, Konishi F, Kanazawa K, Saito K, Sugawara T. Synergistic effects of hyperthermia in preoperative radiochemotherapy for rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1303–1312

6. Rau B, Wust P, Hohenberger P, Loffel J, Hunerbein M, Below C, Gellermann J, Speidel A, Vogl T, Riess H, et al. Preoperative hyperthermia combined with radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: A phase II clinical trial. *Ann Surg* 1998; 227: 380–389

7. Wust P, Rau B, Gellerman J, Pegios W, Loffel J, Riess H, Felix R, Schlag PM. Radiochemotherapy and hyperthermia in the treatment of rectal cancer. *Recent Results Cancer Res* 1998; 146: 175–191

8. Anscher MS, Lee C, Hurwitz H, Tyler D, Prosnitz LR, Jowell P, Rosner G, Samulski T, Dewhirst MW. A pilot study of preoperative continuous infusion 5-fluorouracil, external microwave hyperthermia, and external beam radiotherapy for treatment of locally advanced, unresectable, or recurrent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 719–724

9. Maluta S, Romano M, Dall'oglio S, Genna M, Oliani C, Pioli F, Gabbani M, Marciai N, Palazzi M. Regional hyperthermia added to intensified preoperative chemoradiation in locally advanced adenocarcinoma of middle and lower rectum. *Int J Hyperthermia* 2010; 26: 108–117

Die **meisten aktuell laufenden Studien** betreffen Kolorektalekarzinome

u.v.m.,

9. Beckentumore

• Cervix- / Ovar-Karzinom:

1. Niloy R. Datta, E. Stutz, S. Gomez, et al; Radiation Oncology, University Hospital Zurich, Switzerland; Review: Efficacy and Safety Evaluation of the Various Therapeutic Options in Locally Advanced Cervix Cancer: "A Systematic Review and Network: Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials"; Radiation Oncology, International Journal of biology physics; Received May 29, 2018, and in revised form Sep 21, 2018. Accepted for publication Sep 25, 2018.

2. Niloy R. Datta, Susanne Rogers, Silvia Gómez & Stephan Bodis (2016) Hyperthermia and radiotherapy with or without chemotherapy in locally advanced cervical cancer: a systematic review with conventional and network meta-analyses"; International Journal of Hyperthermia, 32:7, 809-821, DOI: 10.1080/02656736.2016.1195924

Link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/02656736.2016.1195924>

3. Yoko Harima, Takayuki Ohguri, et al (2016); „A multicentre randomised clinical trial of chemoradiotherapy plus hyperthermia versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer“, International Journal of Hyperthermia, 32:7, 801-808, DOI: 10.1080/02656736.2016.1213430

Link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/02656736.2016.1213430>

4. He L, Wang J, Chen H, Wu X, Tang L, Wang X, et al. Hyperthermia as an adjuvant therapy to chemotherapy for the treatment of advanced ovarian cancer complicated by ascites. Biomedical research (india) 2017;28(18):8115-8120.

5.. Van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. New England journal of medicine 2018;378(3):230-240.

u.v.m.

• Harnblasenkarzinom

1. Ba M, Cui S, Wang B, Long H, Yan Z, Wang S, et al. Bladder intracavitary hyperthermic perfusion chemotherapy for the prevention of recurrence of non-muscle invasive bladder cancer after transurethral resection. Oncology reports 2017;37(5):2761-2770.

2. Colombo R, Salonia A, Leib Z, Pavone-Macaluso M, Engelstein D. Long-term outcomes of a randomized controlled trial comparing thermochemotherapy with mitomycin-C alone as adjuvant treatment for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). BJU Int 2011;107(6):912-918.

3. Wittlinger M, Rödel CM, Weiss C, Krause SF, Kühn R, Fietkau R, Sauer R, Ott OJ.: Quadrimodal treatment of high-risk T1 and T2 bladder cancer: transurethral tumor resection followed by concurrent radiochemotherapy and regional deep hyperthermia. In: Radiotherapy and Oncology 2009 Nov;93(2):35

10. Sarkome

- Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wessalowski R, Reichardt P, Wust P, et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Regional Hyperthermia on Long-term Outcomes Among Patients With Localized High-Risk **Soft Tissue Sarcoma**: the EORTC 62961-ESHO 95 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology* 2018;4(4):483-492.
- [Lindner LH¹](#), [Angele M](#), [Dürr HR](#), [Rauch J](#), [Bruns C](#).; „**Systemic therapy and hyperthermia for locally advanced soft tissue sarcoma**“; [Chirurg.](#) 2014 May;85(5):398-403. doi: 10.1007/s00104-013-2687-5; PMID: 24740176 --; Medizinische Klinik III, Klinikum der Universität München - Campus Grosshadern, Marchioninistr. 15, 81377, München, Deutschland,

11. Peritonealkarzinome:

hier richten sich die meisten Studien auf einzelne organbezogene peritoneale Metastasierungen, meist im Rahmen eines invasiv chirurgischen Settings (z.B.: HIPEC und PIPAC) und werden hier nicht weiter beschrieben.

16 12. Melanome

Durch den Einsatz moderne Immuntherapeutika ist der Stellenwert der Hyperthermie eher in den Hintergrund getreten.

Frühere Studien:

1. Dewhirst MW, Pronitz L, Thrall D, Prescott D, Clegg S, Charles C, MacFall J, Rosner G, Samulski T, Gillette E, LaRue S. Hyperthermic treatment of malignant diseases: current status and view toward the future. *Semin Oncol.* 1997; 24: 616-25.
2. Gonzalez Gonzalez D, van Dijk JD, Blank LE, Rumke p. Combined treatment with radiation and hyperthermia in metastatic malignant melanoma. *Radiother Oncol.* 1986; 6: 105-13.
3. Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MCCM, Arcangeli G, Dahl O, Mella O, Bentzen SM, Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. *Lancet.* 1995; 345: 540-43.
4. Richtig E, Hoff M, Rehak P, Kapp K, Hofmann-Wellenhof R, Zalaudek I, Poschauko J, Uggowitzer M, Kohek P, Smolle J. Efficacy of superficial and deep regional hyperthermia combined with systemic chemotherapy and radiotherapy in metastatic melanoma. *JDDG.* 2003; 1: 635-42.

13. Knochenmetastasen

- Kong F, Nie Z, Liu Z, Hou S, Ji J. Effects of thermal therapy combined with pamidronate disodium on pain associated with **bone metastases**: a randomized control trial (RCT) study. Biomedical research (india) 2017;28(21):9286-9290.
- Chi MS, Yang KL, Chang YC, Ko HL, Lin YH, Huang SC, et al.; Department of Radiation Therapy and Oncology, Shin Kong Wu Ho-Su Memorial Hospital, Taipei, Taiwan; Biomedical Science and Engineering, National Chiao-Tung University, HsinChu, Taiwan; 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. International journal of radiation oncology, biology, physics 2018;100(1):78-87.
- Pirus Ghadjar, Peter Wust, Volker Budach, Wilfried Budach; Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Charité, Universitätsmedizin Berlin; „Die kapazitive Hyperthermie scheint das Schmerzansprechen bei der palliativen Bestrahlung von **schmerzhaften Knochenmetastasen** zu verbessern“; Strahlenther Onkol; <https://doi.org/10.1007/s00066-018-1376-1>; Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 09/2018

17

- Chow E, Harris K, Fan G et al (2007) Palliative radiotherapy trials for bone metastases: A systematic review. J Clin Oncol 25:1423–1436
- Agarawal JP, Swangsilpa T, van der Linden Y et al (2006) The role of external beam radiotherapy in the management of bone metastases. Clin Oncol 18:747–760
- Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, Felix R, Schlag PM (2002) Hyperthermia in combined treatment of cancer. Lancet Oncol 3:487–497
- Wust P (2016) Thermotherapy in Oncology. UNI-MED Science, Bremen, London, Boston

Ganzkörperhyperthermie (GKHT): siehe Leitlinien der DGHT 10/2018

Die Ganzkörperhyperthermie Allgemeine Definition

Die GKHT ist die kontrollierte Erhöhung der Körperkerntemperatur durch Energiezufuhr von außen, entsprechend der derzeit favorisierten oben angegebenen Einteilung. Sie wird auch als "passive Hyperthermie" bezeichnet.

Stufen der Ganzkörperhyperthermie (GKHT):

	Milde GKHT		Moderate GKHT		Extreme GKHT
Zieltemperatur Körperkern, T _(rektal)	< 38,5 °C ^{x)}		38,5 °C - 40,5 °C ^{x)}		> 40,5 °C ^{x)}
Anwendungsdauer im angegebenen Temperaturbereich	≤ 30 min	> 30 min	≤ 180 min	> 180 min	i.d.R. ≥ 60 min
Patientenbelastung	Schwitzen, kein thermoregulatorischer Streß	Schwitzen, kein thermoregulatorischer Streß	thermoregulatorischer Streß, unsediert / leicht sediert	thermoregulatorischer Streß, leicht / stark sediert	thermoregulatorischer Streß, tiefe intravenöse Anästhesie oder Vollnarkose
Patientenüberwachung	ohne Betreuung,	pflegerische Betreuung T(axillär) oder T(rektal) oder T(sublingual) oder T(tympanal)	pflegerische Betreuung mit ärztlicher Aufsicht ^{xx)} kontinuierlich T(rektal) ⁺⁾ ± T(axill / tymp) + HF/SpO2 ± EKG sporadisch ± NIBP („±“ bedeutet wahlweise)	pflegerische Betreuung mit ärztlicher Aufsicht kontinuierlich T(rektal) ⁺⁾ + T(axill) + HF/SpO2 + EKG/RESP sporadisch + NIBP	ärztlich geleitete Behandlung Intensiv-Überwachung
Indikationsbereich (Auswahl)	Entspannung, Wellness	Rehabilitation, Physiotherapie, Rheumatologie, Orthopädie	Rheumatol., Dermatol., Onkologie, Psychiatrie, Immunologie, Umweltmedizin	Onkologie chronische Infektion	Onkologie, chronische Infektion
Pflichten des Geräteherstellers	CE-Kennzeichnung als Medizinprodukt unter Mitwirkung einer „Benannten Stelle“ und behördlicher Überwachung				

^{x)} Die Temperaturgrenzen zwischen den Stufen der GKHT haben nur orientierenden Charakter, da sie individuellen Schwankungen unterliegen

^{xx)} In Deutschland auch unter Aufsicht von Heilpraktikern

^{+) Falls rektale Temperaturmessung nicht möglich ist, kann die Körperkerntemperatur auch vesikal oder vaginal gemessen werden}

18

Abb.: Drei Stufen der Ganzkörperhyperthermie (GKHT) 10/2018 (DGHT-Leitlinien)

1. Milde und moderate Ganzkörperhyperthermie

1.1. Definition

Die **milde GKHT** umfasst die Erhöhung der Körperkerntemperatur auf Zieltemperaturen bis 38,5 °C. Die Anwendungsdauer teilt sich in zwei zeitliche Intensitätsstufen, kurze Dauer < 30 min und längere Dauer > 30 min-(Abb.).

Die **moderate GKHT** umfasst die Erhöhung der Körperkerntemperatur auf Zieltemperaturen von 38,5 °C bis 40,5 °C. Die Anwendungsdauer im Bereich der angegebenen Zieltemperaturen teilt sich ebenfalls in zwei zeitliche Intensitätsstufen, kurze Dauer < 120 min und längere Dauer > 120 min (siehe oben).

1.2. Technische Anforderungen

1.2.1. Hyperthermietechnik

Im Rahmen der GKHT im milden und moderaten Temperaturbereich kommen die Kontaktwärme, z.B. im Wasserbad, und die radiative Erwärmung durch Infrarotstrahlung zur Anwendung. Als besonders verträgliches Verfahren hat sich die Nutzung von wassergefiltertem Infrarot-A aus physikalischer und physiologischer Sicht durchgesetzt, bei der ein erheblicher Anteil der Infrarotstrahlung erst in jener Tiefe absorbiert wird, in der das zirkulierende Blut die absorbierte Wärmeenergie mit dem Blutfluss in alle Regionen des Körpers transportiert. Derzeit in Deutschland am meisten verbreitet sind die Hyperthermie-Techniken nach Heckel (in früheren Systemen mit Infrarot-A+B-Strahlung, im aktuellen System regional mit wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung und C-Strahlung), und die Anwendung der IRATHERM®-Technik nach von Ardenne (ausschließlich mit wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung).

1.2.2. Temperaturkontrolle / Monitoring

Bei der milden GKHT ist eine Temperaturkontrolle ab einer Anwendungsdauer > 30 min. obligatorisch. Diese kann axillär, rektal, sublingual, tympanal und zeitlich punktuell erfolgen, wobei die gemessenen Werte einschließlich der angewandten Messtechnik zu dokumentieren sind. Zu bevorzugen sind allerdings Messsysteme mit permanenter Temperaturerfassung, welche PC-dokumentiert erfolgen kann.

19

Ab dem Temperaturniveau der moderaten GKHT entsteht mit zunehmender Temperaturhöhe für den Patienten ein thermoregulatorischer Stress, der eine pflegerische Betreuung mit ärztlicher Aufsicht, wie in Abb. 1 vermerkt, notwendig macht. Ab Temperaturen von 38,5 °C sind als Mindestanforderung eine kontinuierliche rektale Temperaturmessung sowie die Erfassung von Herzfrequenz und SpO₂ erforderlich. Es besteht weitgehend Konsens, daß die rektal gemessene Temperatur als Körperkerntemperatur betrachtet wird. Bei zeitlicher Ausdehnung der Anwendungsdauer auf > 120 min. über 38,5°C, werden zusätzlich eine kontinuierliche zweite Temperaturmessung, axillär oder tympanal, eine EKG/RESP Messung sowie eine sporadische Messung des Blutdruckes gefordert. Sollte eine rektale Messung nicht möglich sein (z.B. bei Anus praeter), kann alternativ eine vesikale oder vaginale Temperaturerfassung in Betracht gezogen werden. Es ist zu beachten, daß die axilläre und stärker noch die tympanal gemessene Temperatur in der späten Aufwärmphase um etwa 0,5 - 1 Grad Celsius von der rektal gemessenen Temperatur abweichen können.

Über die Ganzkörperhyperthermie liegen bisher Phase-I- und Phase-II-Studien vor, die eine Durchführbarkeit der Methode belegen und ein besseres Ansprechen insbesondere bei therapierrefraktären und -resistenten Tumoren erwarten lassen (Pankreas-, Kolon-, und Ovarialkarzinome, Sarkome).

Evidenzgrade:

Evidenzgrad	
1a	Wenigstens eine Metaanalyse auf der Basis methodisch hochwertiger randomisierter, kontrollierter Studien (RCT's)
1b	wenigstens eine ausreichend große RCT
2a	wenigstens eine Studie ohne Randomisierung CT
2b	wenigstens eine Studie eines anderen Typs, quasi- experimentelle Studie
3	mehr als eine nichtexperimentelle Studie wie etwa Vergleichsstudien, Korrelationsstudien, Fall-Kontroll-Studien oder klinische Pilotstudien
4	Stellungnahmen von Expertenkommissionen; beschreibende Studien
5	Fallserie oder eine oder mehrere Expertenmeinungen

Nachfolgend sind Indikationen bzw. Indikationsbereiche in drei Hauptgruppen aufgeführt:

- A** hoher Evidenz (Level 1 + 2),
- B** mittlerer bis geringer Evidenz (Level 3 + 4) und
- C** niedriger Evidenz (Level 5)

CT Controlled Trial - kontrollierte Studie

RCT Randomized Controlled Trial - randomisiert-kontrollierte Studie

20

A Indikationen, basierend auf mindestens **CT** oder **RCT** (Evidenzgrade 1 + 2)⁴

Indikation	Studie	Literatur
• Fibromyalgiesyndrom	RCT+CT+CT+Pilot	[11, 12, 13, 14]
• Chronische Rückenschmerzen	RCT+Pilotstudie	[15, 16]
• Ankylosierende Spondylitis	RCT+Pilotstudie	[17, 18, 19]
• Axiale Spondyloarthritis	CT	[20]
• Psoriasisarthritis	RCT	[21]
• Arterielle Hypertonie	RCT+Pilotstudie	[22, 23]
• Depressive Störung schwere Depression	RCT+RCT+Pilot	[24, 25, 26]

B Indikationen, basierend auf Vergleichsstudien, Fall-Kontroll-Studien, klinischen Pilotstudien (Evidenzgrade 3 + 4)

• Immunaktivierung Pilotstudie		[27, 28, 29, 30, 31]
• Krebserkrankung Wirkverstärkung von Standardtherapien Pilotstudie		[32]
• Krebserkrankung im Palliativstadium Linderung Pilotstudie von Schmerzen und Fatigue Syndrom		[32]
• Asthma bronchiale Pilotstudie		[33]
• Osteoarthritis Pilotstudie		[34]
• Systemische Sklerodermie Pilotstudie+Pilotst.		[23, 35, 36]
• Reizdarm RC Pilotstudie		[37]

⁴ Zu den in der höchsten Evidenzgruppe **A** aufgeführten Indikationen sind in Anlage 1 die zugehörigen Behandlungsschemata der durchgeführten GKHT jener Publikation mit der höchsten Evidenz angegeben.

C Indikationen und Indikationsbereiche, basierend auf Fallserien oder Expertenmeinungen (Evidenzgrad 5)

- Erhaltungstherapie nach kurativer Krebstherapie [38, 39]
- Rhinitis allergica/Heuschnupfen [40]
- Chronische Prostatitis [40]
- Arthrosen [34]
- Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn Fallserie [41]
- Borreliose [42, 43]
- Posttraumatische Regeneration [40]
- Detoxifikation [44]

Zusammenfassung der INDIKATIONEN für die GANZKÖRPER-HYPERTHERMIE:

1. Darmkrebs mit Metastasierung
2. Kopf-Halstumore
3. Pankreaskarzinome im fortgeschrittenen Stadium

→ Krebserkrankungen in **Metastasierter /fortgeschrittener Erkrankungen**, die mit Chemotherapie behandelt werden.

21

Literatur zur GKHT:

- 11 Brockow T, Wagner A, Franke A, Offenbächer M, Resch KL. A Randomized Controlled Trial on the Effectiveness of Mild Water-Filtered Near Infrared Whole-body Hyperthermia as an Adjunct to a Standard Multimodal Rehabilitation in the Treatment of Fibromyalgia. Clin J Pain 2007; 1:67-75
- 12 Walz J, Hinzmann J, Haase I, Witte T. Ganzkörperhyperthermie in der Schmerztherapie - eine kontrollierte Studie an Patienten mit Fibromyalgiesyndrom. Schmerz 2013; 1:38-45
- 13 Romeyke T, Stummer H. Multi-modal pain therapy of fibromyalgia syndrome with integration of systemic whole-body hyperthermia – effects on pain intensity and mental state: A non-randomised controlled study. J Musculoskel Pain 2014; 4:341-55
- 14 Schleenbecker HG, Schmidt KL. Zur Wirkung einer iterativen milden Ganzkörperhyperthermie auf den Fibromyalgieschmerz. Phys. Rehab. Kur Med 1998; 8:113-117
- 15 Etrich U, Konrad B, Prate K, Seifert J, Krummenauer F. Milde Ganzkörperhyperthermie in Kombination mit stationärer multimodal orientierter Schmerztherapie - Evaluation bei Patienten mit chronischem unspezifischem lumbalem Rückenschmerz. Orthopäde 2014; 2:165-74
- 16 Weller E, Ullrich D. Infrarot-A-Hyperthermie-Anwendung bei Patienten mit Analgetica-Abusus wegen chronischer Rückenschmerzen. Vortrag auf dem 95. Kongress der Gesellschaft für Phys Med und Rehab 5.10.1990
- 17 Lange U, Müller-Ladner U, Dischereit G. Wirkung iterativer Ganzkörperhyperthermie mit wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung bei ankylosierender Spondylitis – eine kontrollierte, randomisierte, prospektive Studie. Akt Rheumatol 2017; 2:122-28
- 18 Zauner D, Quehenberger F, Hermann J, Dejaco C, Stradner MH, Stojakovic T, Angerer H, Rinner B, Graninger WB. Whole body hyperthermia treatment increases interleukin 10 and toll-like receptor 4 expression in patients with ankylosing spondylitis: A pilot study. Int J Hyperthermia 2014; 6:393-401
- 19 Tarner IH, Ladner UM, Uhlemann C, Lange U. The effect of mild whole-body hyperthermia on systemic levels of TNF-alpha, IL-1 beta and IL-6 in patients with ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol 2009; 4:397-402
- 20 Stegemann I, Hinzmann J, Haase I, Witte T. Ganzkörperhyperthermie mit wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung bei Patienten mit axialer Spodyloarthritis. Orthopäd & Unfallchirurg Praxis 2013; 10:458-63
- 21 Lange U, Schwab F, Müller-Ladner U, Dischereit G. Wirkung iterativer Ganzkörperhyperthermie mit wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung bei Arthritis psoriatica – eine kontrollierte, randomisierte, prospektive Studie. Akt Rheumatol 2014; 5:310-16
- 22 Mischke M. Wirkungen einer einmaligen bzw. seriellen Infrarot-A-Hyperthermie bei Patienten mit arterieller Hypertonie der WHO-Stadien I und II. Diss. Humboldt-Universität Berlin 18.07.1991

- 23 Meffert H, Scherf HP, Meffert B. Milde Infrarot-A-Hyperthermie: Auswirkungen von Serienbestrahlungen mit wassergefilterter Infrarotstrahlung auf Gesunde und Kranke mit arterieller Hypertonie bzw. systemischer Sklerodermie. *Akt Dermatol* 1993; 19:142-48
- 24 Janssen CW, Lowry CA, Mehl MR, Allen JJB, Kelly KL, Gartner DE, Medrano A, Begay TK, Rentscher K, White JJ, Fridman A, Roberts LJ, Robbins ML, Hanusch KU, Cole SP, Raison CL. Whole-Body Hyperthermia for the Treatment of Major Depressive Disorder – A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2016; 8:789-95
- 25 Naumann J, Grebe J, Kaifel S, Weinert T, Sadaghiani C, Huber R: Effects of hyperthermic baths on depression, sleep and heart rate variability in patients with depressive disorder: a randomized clinical pilot trial *BMC Complement Altern Med* 2017; 17:172
- 26 Hanusch KU, Janssen CH, Billheimer D, Jenkins I, Spurgeon E, Lowry CA, Raison CL. Whole-Body Hyperthermia for the Treatment of Major Depression: Associations With Thermoregulatory Cooling. *Am J Psychiatry* 2013, 170:7
- 27 Kobayashi Y, Ito Y, Ostapenko VV, Sakai M, Matsushita N, Imai K, Shimizu K, Aruga A, Tanigawa K. Fever-range whole-body heat treatment stimulates antigen-specific T-cell responses in humans. *Immunology Letters* 2014; 162:256-61
- 28 Mace TA, Zhong L, Kokolus KM, Repasky EA. Effector CD8+T cell IFN- γ production and cytotoxicity are enhanced by mild hyperthermia. *Int J of Hyperthermia* 2012; 1:9-18
- 29 Gaipf U. Immunologische Wirkungsmechanismen der Hyperthermie. 22. Jahrestag der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie 16.06.2016. Mannheim
- 30 Weigelin B. Activating serial killers of cancer cells with artificial fever: Hyperthermia as supporting strategy for immunotherapy of cancer. Symposium - Modern Hyperthermia 14.11.2015. Krakow
- 31 Skitzki JJ, Repasky EA, Evans SS. Hyperthermia as an immunotherapy strategy for cancer. *Curr Opin Investig Drugs* 2009; 6: 550-58
- 32 Bull JMC, Scott GL, Strebel FR, Nagle VL, Oliver D, Redwine M, Rowe RW, Ahn CW, Koch SM. Fever-range whole-body thermal therapy combined with cisplatin, gemcitabine and daily interferon- α : A description of a phase I-II protocol. *Int J Hyperthermia* 2008; 8:649-62
- 33 Zaltenbach G. Erfahrungen bei Asthma bronchiale und anderen Atemwegserkrankungen mit Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie und Hyperthermie. *Erfahrungsheilkunde* 1988; 2:79-82
- 34 Brockow T, Beck I, Müller H, Resch KL: Applicability auf effectiveness of mild infrared whole body hyperthermia in symptomatic osteoarthritis - a pilot study. Abstract, 9th Annual Symposium on Complementary Health Care, 4th - 6th December 2002 Exeter, UK
- 35 Förster J, Fleischanderl S, Wittstock S, Storch A, Meffert H. Letter to the Editor: Infrared-Mediated Hyperthermia is Effective in the Treatment of Scleroderma-Associated Raynaud's Phenomenon. *J Invest Dermatol* 2005; 6:1313-16
- 36 Förster J, Storch A, Fleischanderl S, Wittstock S, Pfeiffer S, Riemekasten G, Worm M. Neutrophil respiratory burst is decreased in scleroderma and normalized by near-infrared mediated hyperthermia. *Clin Exp Dermatol* 2006; 6:799-806
- 37 Sachse C. Studie der Charité Berlin: Ganzkörperhyperthermie bei Reizdarmsyndrom. VII. Hyperthermie-Kongress der Deutschen Gesellschaft für Hyperthermie, Berlin Sept 2016:11
- 38 Wey S: Mammakarzinom - komplementäre Praxis. *EHK* 2017; 66:302-14
- 39 Wey S: 14 Jahre Fiebertherapie / Ganzkörperhyperthermie in der onkologischen Rezidivprophylaxe. Abstract
VII. Hyperthermie-Kongress der Deutschen Gesellschaft für Hyperthermie, Berlin Sept 2016
- 40 Heckel M, Heckel I: Beobachtungen an 479 Infrarothyperthermiebehandlungen - Beitrag zur Methode der Ganzkörperüberwärmung. *Med Welt* 1979; 30:971-75
- 41 Lexer G: Hyperthermie bei entzündlichen Darmerkrankungen. Abstract "Hyperthermie einst und heute – Symposium aus Anlass des 80. Jahrestages der Verleihung des Nobelpreises für Medizin an Julius Wagner-Jauregg. *GAMED Wien*, 2007
- 42 Zais ODA. Hyperthermie und Borreliose – Verschiedene Therapiestrategien. Abstract VIII. Hyperthermie-Symposium der Deutschen Gesellschaft für Hyperthermie, Berlin Sept 2017:6
- 43 Douwes F: Augmentierte Thermo-Eradikation der chronischen Borreliose - Ein neuer Therapieansatz.
VI. Hyperthermie-Kongress der Deutschen Gesellschaft für Hyperthermie, Berlin Okt 2015
- 44 Kleef R: Hyperthermie und Entgiftung. *OM & Ernährung* 2011; 135:7

ANHANG:

Folgende **gemeldete Studien** werden derzeit mit Hyperthermie **in Deutschland** durchgeführt:

Unter: <https://dtkk.dkfz.de/de/klinische-plattformen/studienregister>

23

Kurztitel (Status)	Titel	
1	AArau-Studie (Aktiv)	A Phase IIB study of the tetramodal therapy of T2-T4 Nx MO bladder cancer with hyperthermia combined with chemoradiotherapy following TUR-BT
2	GKH-TMM (Aktiv)	The aim of the study is to determine the feasibility and efficacy of moderate weekly whole Body hyperthermia Treatment during radiochemotherapy for pre-irradiated locally or regionally recurrent head and neck squamous cell carcinomas. The Primary aim of the study is feasibility, defined as 80% of patients completing at least four applications of hyperthermia
3	HEAT (Aktiv)	Hyperthermia European Adjuvant Trial
4	HT-01 (Rekrutierung beendet)	Preoperative Radiochemotherapy With Hyperthermia for Locally Advanced Rectal Cancer
5	HT-02 (Aktiv)	Registry of perioperative hyperthermia and radiochemotherapy in soft tissue sarcomas
6	HT-03 (Aktiv)	Prospective registry of hyperthermia combined with radiotherapy of recurrent breast cancer
7	Hyper TET (Aktiv)	Hyper-Thermia Enhanced Anti-tumor Efficacy of Trabectedin
8	HyRec (Aktiv)	Neoadjuvant chemoradiation with 5-FU (or capecitabine) and oxalliplatin combined with deep regional hyperthermia
9	NEOPAMAIN (Aktiv)	Pazopanib Maintenance Phase II

DKTK-Studienregister

Dr. N. Gökbüget, Dipl.-Biol. K. Ihrig | Ohne Gewähr für Richtigkeit oder Vollständigkeit | ccp@dkfz.de

5. Zusammenfassung der Ergebnisse der aktuellen Recherche und Ausblick:

Die Hyperthermie hat sich -zurecht- den Ruf erworben, ein **potenter Sensitizer zu sein für die Strahlentherapie und Chemotherapien.**

Die Hyperthermie selbst wirkt ebenfalls **fördernd auf das eigene Immunsystem.**

Die Argumente, wonach diese ergänzenden Thermoerapie-Option auch synergetisch förderlich ist für die neue Generation von Immuntherapien, sind ebenso plausibel und es ist zu erwarten, dass dies auch mittels Studien in den nächsten Jahren evidenzbasierend belegt werden kann.

Interessant hierbei ist auch, dass bei dieser ergänzenden Therapieoption **keine zusätzlich weiteren adversen Nebenwirkungen** zu erwarten sind.

Die Hyperthermie hat soviel mehr Potential als ihr derzeit noch in der klinischen Relevanz zugebilligt wird. Glücklicherweise ändert sich diese Einsicht langsam aber stetig von Jahr für Jahr mehr und zumindest für die Kombination mit Strahlentherapie kann man **heute bereits von einer Akzeptanz** sprechen. Das gleiche Potential jedenfalls scheint auch in der Kombination mit den neu aufkommenden immuntherapeutischen Konzepten prognostizierbar.

Insgesamt laufen derzeit in Deutschland 16 RCT, die prinzipiell für eine sektorenübergreifende Nutzenbewertung der Hyperthermie geeignet sein könnten.

Durch die Recherche wurden RCT in den Indikationen Zervixkarzinom, kolorektales Karzinom, Ovarialkarzinom, Magenkarzinom, Weichteilsarkome sowie zu malignen Leber- und Blasen-tumoren ermittelt. Unten den laufenden Studien befinden sich potentiell relevante Studien in den Indikationen Bronchialkarzinom (NSCLC) und Pankreaskarzinom.

Als „neue“ Indikation wurden in der diesjährigen Recherche zwei RCT zur Behandlung von Schmerzen bei Knochenmetastasen ermittelt.

Je nach Recherche sind in anderen Ländern weitere Studien eruierbar. Die Publikationen steigen stetig in den letzten Jahren.

Die lange **medizinische Tradition der gezielten Erwärmung des Körpers** oder Teilbereiche in der Behandlung verschiedener Erkrankungen bürgt für die sichere Anwendung und das breite therapeutische Potential dieser Therapiemethoden. Heute liefert die immunologische Grundlagenforschung mit zunehmender Durchdringung der komplexen immunologischen Wirkmechanismen in wachsendem Maße die Rationale für eine systemische hypertherme Stimulierung des menschlichen Organismus.

Neue medikamentöse Therapien im Bereich der Rheumatologie und Onkologie, die auf eine punktuelle Beeinflussung immunologischer Prozesse abzielen und z.T. erstaunliche Symptomlinderungen und Rückbildungen erreichen, sind teilweise mit erheblichen Risiken und Nebenwirkungen verbunden. Hier lohnt der (Rück)blick auf Therapieformen, die ebenfalls und in außergewöhnlicher Weise auf das Immunsystem einwirken, **die Effizienz der Strahlen- und vieler Chemotherapien verstärken und dies mit ausgesprochen niedrigen Risiken und Nebenwirkungen.** Eine geeignete Kombination dieser Ansätze sollte verstärkt Gegenstand künftiger Forschung sein.

Die Hyperthermie (lokale oder die milde und moderate GKHT) kann in Kombination mit anderen Behandlungsmethoden zur Anwendung kommen. Bei einzelnen Indikationen konnten bereits im Rahmen von **prospektiven Studien signifikant positive Ergebnisse** nachgewiesen werden. Durch sorgfältige Dokumentation von in der Routineanwendung erzielten Behandlungsergebnissen sollten weitere kontrollierte

Studien angestoßen werden, welche schrittweise den Evidenzgrad der Hyperthermie in verschiedenen Indikationsbereichen erhöht.

In der onkologischen Anwendung steht ein unvoreingenommenes Review der Hyperthermieverfahren und -Ergebnisse und ähnlicher Konzepte mit Chemotherapie sowie der damit bis heute erzielten Behandlungsergebnisse noch aus.

Die publizierte Datenlage bei Einsatz der Hyperthermie, wie in dieser Zusammenfassung dargelegt, in der Behandlung der chronischen Erkrankungen und der Krebskrankheiten **liegen positive, ausreichende, hinreichende Behandlungsergebnisse inklusiver verbesserter Lebensqualität vor.**

Ein **stationärer Aufenthalt (Klinik)** ist für die Durchführung der dieser lokalen Hyperthermieverfahren (LHT) und der milden-moderaten Ganzkörper Hyperthermie (GKHT) **NICHT notwendig.** Eine Hospitalisierung der betroffenen Menschen wird vermieden.

Die oben beschriebenen **Therapieverfahren** und die technische **Entwicklung haben in Deutschland ihren Ausgang** und werden nun weltweit betrieben.

Nach unserer Ansicht ist die Hyperthermie eine sehr **potente zusätzliche Therapieoption** um den Hilfesuchenden besser helfen zu können.

25

Bochum, Juni 2021

H. Sahinbas

Im Namen der DGHT e.V.

Präsident der Deutschen Gesellschaft für Hyperthermie (DGHT e.V.)