

Hyperthermie

Systematischer Review

Endbericht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: 36
ISSN-online: 1992-0496

Hyperthermie

Systematischer Review

Endbericht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2010

Projektteam

Projektleitung: Dr.DI Stefan Mathis
Projektbearbeitung: Dr.DI Stefan Mathis
Mag.phil.Tim Johnnasson, MSc

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA (hons)
Externe Begutachtung: Priv.-Doz. Dr. Niklas Zojer, Zentrum für Onkologie und Hämatologie,
1. Medizinische Abteilung - Wilhelminenspital
Interne Begutachtung: Dr. Philipp Mad
Priv.Doz.Dr.phil. Claudia Wild

Korrespondenz: Dr. DI Stefan Mathis, stefan.mathis@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden:

Mathis S., Johnnasson T., Hyperthermie. Decision Support Document 036, 2010

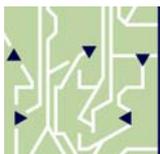
Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:
Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Operngasse 6/5, Stock, A-1010 Wien
<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die LBI-HTA-Projektberichte erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die Berichte erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über das Internetportal „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt:

Decision Support Dokument Nr.: 36
ISSN-online: 1992-0496

© 2010 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Inhalt	3
Zusammenfassung	5
1 Hyperthermie in Kombination mit Radio- oder Chemotherapie	7
1.1 Hintergrund	7
1.2 Beschreibung der Leistung	8
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel.....	9
1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten.....	10
2 Literatursuche und -auswahl	13
2.1 Fragestellung	13
2.2 Einschlusskriterien.....	13
2.3 Literatursuche.....	14
2.4 Literaturauswahl	15
3 Beurteilung der Qualität der Studien	17
4 Datenextraktion	17
4.1 Darstellung der Studienergebnisse	17
4.1.1 Systematische Übersichtsarbeiten	20
4.2 Wirksamkeit und Sicherheit.....	22
4.2.1 Rektumkarzinom.....	22
4.2.2 Brustkrebs.....	23
4.2.3 Zervixkarzinom.....	23
4.2.4 Sarkome	24
4.2.5 Malignes Melanom / oberflächliche Tumoren	24
4.2.6 Kopf-Hals-Tumore	24
4.2.7 Blasenkrebs.....	24
4.2.8 Pankreaskarzinom.....	25
4.2.9 Analkarzinom.....	25
4.2.10 Keimzelltumoren bei Kindern und Jugendlichen.....	25
4.2.11 Prostatakrebs.....	25
5 Stärke der Evidenz.....	27
6 Diskussion	37
7 Empfehlung.....	41
8 Literaturverzeichnis	43
Anhang	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.4-1: Tumorinziden	11
Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien.....	13
Table 4.1-1: Description of included studies	18
Table 4.1-2: Description of included systematic reviews	20
Table 4.1-3: Studies with prime evidence evaluated in the report for the GB-A [19].....	21
Table 5.1-2: Evidence profile - efficacy and safety in breast cancer.....	29
Table 5.1-3: Evidence profile - efficacy and safety in cervical cancer.....	29
Table 5.1-5: Evidence profile - efficacy and safety for soft tissue sarcoma	32
Table 5.1-6: Evidence profile - efficacy and safety head and neck tumours	32
Table 5.1-7: Evidence profile - efficacy and safety in bladder tumours	32
Table 5.1-8: Evidence profile - efficacy and safety in pancreatic tumours.....	33
Table 5.1-9: Evidence profile - efficacy and safety in anal tumours	33
Table 5.1-10: Evidence profile - efficacy and safety in germ cell tumours of youth	35
Table 5.1-11: Evidence profile - efficacy and safety in prostatic cancer.....	35

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)	15
---	----

Zusammenfassung

Hintergrund

Hyperthermie, die gezielt im Temperaturbereich von 41-45° Celsius additiv zu Chemotherapie oder Strahlentherapie eingesetzt wird, um die Behandlung von Tumorerkrankungen zu ergänzen, gilt als eine vielversprechende Therapieoptimierung in bestimmten Tumorstadien. So wird der additive Einsatz bei neoadjuvanter (vor Operation), adjuvanter (nach Operationen), Rezidiv- und palliativer Behandlung erforscht und diskutiert. Ein umfassender Bericht im Jahr 2005, der vom höchsten deutschen Entscheidungsorgan im Gesundheitswesen – dem Gemeinsamen Bundesausschuss (GB-A) - in Auftrag gegeben wurde („GB-A Bericht“), zeigt allerdings, dass die auf Studien basierende Evidenz keinen Netto-Nutzen für TumorpatientInnen bietet. Aufgrund dieses Ergebnisses ist in Deutschland die Behandlung mit Hyperthermie nicht erlaubt – bzw. auf die Anwendung im Rahmen von klinischen Studien beschränkt. Der vorliegende systematische Review geht der Frage nach, ob sich die Evidenz in den drei Hauptanwendungsformen der Hyperthermie für 11 (als vielversprechend geltende) Tumorindikationen seit dem GB-A Bericht verändert hat und schließt daraus, welche Rolle der Hyperthermie nach aktualisierter Studienlage als Therapieoption einnehmen sollte.

Methode

Es wurde eine Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken und Health Technology Assessment Datenbanken durchgeführt. Die Studien wurden zunächst anhand der Abstracts ausgewählt und daraus wurden jene selektiert, die sich von ihrem Studiendesign her für Wirksamkeitsnachweise eignen und der definierten Forschungsfrage entsprachen. Der Auswahlprozess ist graphisch als PRISMA Flowchart dargestellt. Die ausgewählten Studien wurden hinsichtlich ihrer Studienqualität kritisch bewertet. Schließlich wurde die Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit auf Ebene einzelner Outcomes (gemäß der GRADE Methode) dargestellt. Auf Basis dieser zusammengefassten Evidenz wurde eine Empfehlung abgeleitet.

Ergebnisse

Es wurden 6 RCTs und ein Langzeitergebnis eines RCTs eingeschlossen. Andere prospektive Vergleichsstudien (Pseudorandomisierte-RCTs, prospektive Kohortenstudien) lagen nicht vor. Von insgesamt 11 betrachteten Tumorentitäten lag ein RCT zur Indikation Rektumkarzinom vor und ein RCT berichtet über die Therapie von Brustkrebs. Zum Zervixkarzinom lagen ein RCT [1] und ein Langzeitergebnis [2] einer Studie vom Jahr 2000 [3] vor. In der Indikationsgruppe malignes Melanom/oberflächliche Tumoren konnten 2 Studien [4, 5] identifiziert werden und 1 RCT [6] untersucht die Behandlung des Analkarzinoms. Die Qualität der gesamten Evidenz ist moderat bis niedrig, da pro Indikation nur einzelne Studien vorliegen und fast alle Studien Limitationen besitzen.

Die Studie zum Rektumkarzinom zeigt im primären Endpunkt – Lebensqualität – keine Vorteile der additiven Hyperthermie. Auch in allen sekundären Endpunkten konnten keine Vorteile der zusätzlichen Hyperthermie gezeigt werden. Die Studie mit Patientinnen mit Brustkrebs zeigt keine Überlebensvorteile einer additiven Hyperthermiebehandlung, berichtet aber in deren primären Outcome (local controll) über einen vorteiligen Effekt der

Hyperthermie zur Therapieoptimierung

**2005:
Umfassender Bericht für den Gemeinsamen Bundesausschuss löst Verbot der Hyperthermie für Routine aus**

neue Evidenz wird in dieser Arbeit untersucht

systematische Literaturrecherche

Auswahlprozess nach definierten Kriterien

Darstellung der Evidenz

Ableitung einer Empfehlung

6 RCTs

Studienqualität moderat bis niedrig

Rektumkarzinom: Keine Vorteile

Brustkrebs: Keine Überlebensvorteile, Surrogatoutcome zeigt Vorteil

Zervixkarzinom:

*** Positives**

Langzeitergebnis

*** keine Vorteile in neuer Studie**

Analkarzinom: Keine Überlebensvorteile, jedoch Vorteile in Komplikationsrate

Hyperthermie. In der Indikation Zervixkarzinom wird ein positives Langzeitergebnis zum Überleben berichtet, eine neue Studie zeigt allerdings deutliche Nachteile einer additiven Hyperthermiebehandlung.

Die letzte eingeschlossene Studie liegt für das Analkarzinom vor. Hier zeigt die additive Hyperthermieanwendung berichtet für Überlebensparameter keine signifikanten Unterschiede in den Vergleichsgruppen, die Rate der benötigten postoperativen Kolostomien ist allerdings deutlich geringer in der Hyperthermiegruppe.

Akute Nebenwirkungen sind in allen Studien durchgängig häufiger in der Hyperthermiegruppe berichtet.

Diskussion

keine Überlebensvorteile, zum Teil Vorteile in Surrogatendpunkten, höheres Risiko für akute Nebenwirkungen in Summe kein Netto-Nutzen ableitbar

In den Outcomes zum Überleben und zur Lebensqualität zeigt keine der Studien seit 2005 einen Vorteil der Hyperthermie. Vorteile in Surrogatparametern zeigen sich in einzelnen Studien, deren klinische Relevanz ist jedoch zum Teil unklar. Akute Nebenwirkungen sind konsistent häufiger in den Gruppen der Hyperthermiebehandelten. Somit ist die Evidenz zu schwach, um einen Nutzen daraus ableiten zu können. Es sind Ergebnisse aus Phase III Studien angekündigt, die möglicherweise einen Einfluss auf diese Einschätzung haben können.

Fazit:

derzeit nicht empfohlen

Eine generelle Therapieanwendung wird derzeit für keine der betrachteten Tumorindikationen empfohlen. Die vorhandene Studienevidenz ist nicht ausreichend, um einen Netto-Nutzen der evaluierten Interventionen ableiten zu können. Die Anwendung der Hyperthermie sollte ausschließlich im Rahmen von klinischen Studien erfolgen.

1 Hyperthermie in Kombination mit Radio- oder Chemotherapie

1.1 Hintergrund

Die Chemotherapie und/oder Bestrahlung haben in der Tumorbehandlung unterschiedliche Ziele: Als adjuvante Therapie haben sie das Ziel, zusätzlich zur chirurgischen Entfernung aller sichtbarer und (chirurgisch) zugänglicher Tumoranteile verbleibende Tumorzellabsiedelungen im Randgewebe, sowie Mikrometastasen zu bekämpfen. Als neoadjuvante Therapie werden die Chemotherapie und/oder die Strahlentherapie eingesetzt, um die Tumormasse präoperativ zu verkleinern und weniger invasive Resektionen zu ermöglichen. Ein drittes Einsatzgebiet ist die Behandlung von lokal wieder auftretenden Tumorerkrankungen begleitend zu weiteren chirurgischen Maßnahmen oder als Primärtherapien. Schließlich werden Chemo- und/oder Strahlentherapie auch palliativ – zur Linderung der Erkrankungserscheinungen - eingesetzt.

Ergebnisse aus experimentellen Studien sowie aus klinischen Studien deuten in einzelnen Indikationsgebieten darauf hin, dass die Hyperthermie den Effekt von Chemotherapie und/oder Bestrahlung verstärken kann. Als Ursache der verbesserten Wirksamkeit wird angenommen, dass eine Reihe von synergistischen Mechanismen in Kraft treten. So wird vermutet, dass Hyperthermie besser auf schlecht durchblutete Tumorgeweberregionen, da diese durch den schwachen Blutstrom weniger gut gekühlt werden und da diese sauren, hypoxischen Bereiche generell temperaturempfindlicher sind. Ein anderer Mechanismus betrifft die Hitzeanfälligkeit des Spindelapparates. Diese Zellstruktur tritt bei Zellteilungen auf, die wiederum im Tumorgewebe gehäuft auftreten. Weitere synergistische Mechanismen sind beschrieben [7]. Als Ergänzung zur Bestrahlung soll Hyperthermie (Temperaturerhöhung des Zielgewebes um ca. 5 Grad Celsius über ca. 1 Stunde) die Sicherheit erhöhen, dass alle Tumorzellen im Zielgebiet zerstört werden. Auch als Ergänzung zur Chemotherapie soll Hyperthermie eine Wirkungsverstärkung herbeiführen. Ein vielbeschriebener Wirkmechanismus ist eine wärmebedingte Durchblutungsverbesserung, die das Zytostatikum besser in das Zielgewebe einschwämmen soll.

Chemotherapie und Bestrahlung ergänzend oder alleinig eingesetzt

kurativer und palliativer Einsatz

Hyperthermie soll additiv den Effekt von Bestrahlung und/oder Chemotherapie verstärken

bisher lediglich unsichere Studienevidenz:
einen Gesamtnutzen aus der Literatur nicht ableitbar
diese Arbeit fasst die Evidenz seit dem Bericht für den GB-A zusammen

Insgesamt ergeben sich als Einsatzmöglichkeiten der Hyperthermie zahlreiche spezifische Indikationsstellungen, bei denen Bestrahlungen und/oder Chemotherapie indiziert sind. Einige Vorstudien haben für klinische Hyperthermieanwendungen (mit gesicherter Zieltemperaturkontrolle) bisher eine gute Verträglichkeit gezeigt. Allerdings wurde in einer im Jahr 2005 in Deutschland abgeschlossenen (vom gemeinsamen Bundesausschuss in Auftrag gegebenen) umfassenden Übersichtsarbeit resümiert, dass die studienbasierte Evidenz nicht ausreicht, um einen Nutzen der Hyperthermie im gesamten Indikationsfeld der Tumorerkrankungen für die vertragsärztlichen Behandlungen zu bestätigen. Ziel dieser Arbeit ist es, daran anknüpfend einen Überblick zur Evidenzlage seit der Evaluation für den Gemeinsamen Bundesausschuss (GB-A)¹ - fokussiert auf 11 Tumorindikationen - zu geben.

1.2 Beschreibung der Leistung

Je nach Lokalisation/Zugänglichkeit der Tumormasse wird Hyperthermie in unterschiedlicher Form angewendet.

lokale Hyperthermie

Die drei in dieser Arbeit evaluierten Therapieformen sind die lokale (Oberflächenhyperthermie), die regionale (tiefliegende Gebiete) und die interstitielle Hyperthermie (Erwärmung durch Sonden). Diese drei Formen werden von Kemp 2007 [8] unter dem Begriff der lokoregionären Hyperthermie zusammengefasst. Andere Hyperthermieformen (Ganzkörperhyperthermie, Teilkörperhyperthermie, hypertherme Perfusion) sind nicht Thema dieser Arbeit. Bei der lokalen Hyperthermie werden oberflächliche Tumoren bis 4cm Tiefe mit Radio- oder Mikrowellen behandelt. Ein weit verbreitetes Gerät stammt von der Firma BSD Medical, mit der Modellbezeichnung BSD 500.

interstitielle Hyperthermie

Mit diesem Gerät können zum Teil auch interstitielle Behandlungen durchgeführt werden, die folgendermaßen definiert sind: Bei der interstitiellen Hyperthermie werden Radio- oder Mikrowellen mittels direkt in den Tumor eingebrachten Antennen appliziert (Auch die Einbringung von Nanopartikeln wird zur interstitiellen Hyperthermie gezählt).

regionale Tiefenhyperthermie

Regionale Tiefenhyperthermie: Mehrere um die PatientInnen angebrachte Antennen erzeugen durch eine spezielle Steuerung ein Feld in der Zielregion, sodass die Zielmasse fokussiert erwärmt werden kann. Die Firma BSD Medical bieten für diese Therapieform mehrere Varianten an, die auf dem Gerät BSD 2000 basieren und verschiedene Zusatzfunktionen besitzen. Eine Variante ist ein Hybridsystem, bei dem eine nicht-invasive Echtzeit-Temperaturkontrolle mittels eines MRT-Scanners der Firma Siemens inkludiert ist. In der Literatur sind auch andere Systeme erwähnt, die auf Mikrowellenbestrahlung basieren und teilweise in ähnlicher Weise funktionieren. Zusätzlich sind auch Hyperthermiegeräte in Studien erwähnt, die mittels elektromagnetischer Induktion oder mittels Ultraschall das Zielgewebe erhitzen.

¹ Der GB-A ist das oberste Entscheidungsorgan der Selbstverwaltung des deutschen Gesundheitswesens

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

Die Indikationen liegen potenziell dort, wo Chemo- und/oder Radiotherapie alleine, vor oder nach bzw. ergänzend zu chirurgischen Maßnahmen erfolgen. Als Anwendungsgebiete kommen somit Situationen in Betracht, wo die Tumorerkrankung nach lokal erfolgter Primärbehandlung fortschreitet oder erneut auftritt. Für die 11 Tumorarten dieser Arbeit werden in auf der Webseite der deutschen Krebsgesellschaft folgende Erkrankungsstadien als Situationen für Hyperthermiebehandlungen genannt:

- ❖ Lokal fortgeschrittener oder erneut aufgetretener Dickdarmkrebs²
- ❖ Weichgewebesarkome³
- ❖ Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom)
- ❖ Wiederauftreten von Brustkrebs an der Brustwand
- ❖ Wiederauftreten von schwarzem Hautkrebs (Malignes Melanom)
- ❖ Lokal fortgeschrittener bzw. erneut aufgetretener Blasenkrebs
- ❖ Lokal fortgeschrittener bzw. erneut aufgetretener Prostatakrebs
- ❖ Lokal fortgeschrittenes bzw. erneut aufgetretenes Analkarzinom
- ❖ Krebs der Bauchspeicheldrüse (Pankreaskarzinom)
- ❖ Lokal fortgeschrittene Kopf-Hals-Tumore
- ❖ Keimzelltumoren bei Kindern und Jugendlichen

Für die Nutzenbewertung mit Hilfe der GRADE⁴ Methodik wird Wirkung und Schaden durch Therapieanwendungen berücksichtigt. Bei der Beurteilung der Wirkung werden jene Ergebnisparameter als vorrangig betrachtet, die gewonnene Lebenszeit oder verbesserte Lebensqualität beschreiben. Auch Schmerzlinderung, Funktionserhalt- bzw. Verbesserung sind vorrangig. Im Rahmen der GRADE- Methodik ist eine prospektive Festlegung der Bedeutung einzelner Outcome-Parameter vorgesehen, die bei der Bewertung der Gesamtevidenz berücksichtigt wird.

Als wirksamkeitsbeweisende Ergebnisparameter wurden in dieser Arbeit Vergleichsparameter aus prospektiven vergleichenden (kontrollierten) Studiendesigns gewertet. Outcomes der Lebensverlängerung und zur Lebensqualitätsverbesserung, zur Schmerzlinderung und zur funktionellen Verbesserung wurden – gegenüber Surrogatparametern - als vorrangig betrachtet.

**vorrangige Outcomes:
für die Nutzen-
bewertung im Sinne von
evidenzbasierter
Medizin sind Ergebnisse
hinsichtlich Lebenszeit-
und Lebensqualitäts-
verbesserungen
vorrangig**

**Wirksamkeitsbeweise
können von
prospektiven
kontrollierten
Studiendesigns erbracht
werden**

² In erster Linie das Rektumkarzinom, das durch seine Unbeweglichkeit am besten für fokussierte Bestrahlung geeignet ist

³ Sarkome verlaufen oft über weitläufig entlang von Gewebestrukturen wie Nerven- oder Gefäßbahnen und sind daher oft ausgedehnt und chirurgisch schwer zu behandeln

⁴ Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Für die Einschätzung der Sicherheit wurden Ergebnisberichte aus kontrollierten Studien zur Toxizität und zu unerwünschten Wirkungen berücksichtigt, sofern diese konkret der Hyperthermie zugeordnet werden konnten.

Zulassungsstatus

BRD: nicht erlaubt	In Deutschland gilt jede Form der Hyperthermiebehandlung als nicht anerkannte Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode [9] und ist nur im Rahmen von gezielter wissenschaftlicher Forschung erlaubt.
NL: teilweise Zulassung	In den Niederlanden ist die Hyperthermie als Therapieergänzung bei gynäkologischen Tumorerkrankungen anerkannt.
BSD 2000 CE zertifiziert	Das Gerät BSD500 (lokale Hyperthermie) ist von der FDA bei bestimmten Indikationen zur palliativen Anwendung zugelassen. Für das Modell BSD2000 konnte bisher keine generelle Zulassung bewirkt werden. In Europa ist BSD2000 CE zertifiziert [10].

1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

Umfang wegen unklarer Indikationsstellung schwer abzuschätzen	Eine Schätzung des Bedarfs für lokoregionale Hyperthermieanwendungen in den 11 ausgewählten Indikationen dieser Arbeit gestaltet sich schwierig, da epidemiologische Daten zu Indikationsstellungen im Einzelnen kaum erfasst sind und die Indikationsstellungen selbst unsicher sind bzw. auch individuell bzw. in Abstimmung mit der Behandlungsgeschichte variieren.
Inzidenz der Tumorart und Anteile an Rezidivbehandlungen zum Überblick	Um die Größenordnung näherungsweise abschätzen zu können, werden anschließend jährliche Inzidenzraten der betroffenen Tumorerkrankungen dargestellt. Schließlich werden exemplarisch die Anteile von Verläufen mit Rezidiven aufgelistet. Diese Zahlen stammen aus Angaben in der Literatur. In einer weiteren Spalte ist das Ergebnis einer Berechnung, die sich aus den Zahlen der Strahlenbehandlungen (Verhältnis Bestrahlung – Wiederbestrahlung) in Österreich ergeben. Wie häufig Hyperthermie pro neu aufgetretenen Krebsfall in Frage kommt, kann anhand der vorliegenden epidemiologischen Daten nicht beurteilt werden.

Tabelle 1.4-1: Tumorziniden

Bezeichnung	ICD10	Inzidenz BRD- Bevölkerung (pro 100000) Tumorregister NRW * (2007)	Rezidivrate nach lokaler Kontrolle (verschiedene Literaturquellen)	Anteil Rezidivbehandlungen anhand Bestrahlungsdate n in Österreich Mayer 2004 [11]
Rektumkarzinom	C20	50		16%
Mamma	C50	155	6-8%[12]	17%
Cervix Uteri	C53	9		1%
Weichteile und mesotheliales Gewebe	C45-C49	11		0%
Bösartiges Melanom der Haut	C43	32	6%[13]	n.a.
Kopf und Hals	C00-C11&C30- C32	35		8%
Harnblase	C67	42	20%[14]	10%
Pankreas	C25	29		0%
Anus und Analkanal	C21	1	0-35%[15]	3%
Keimzelltumoren bei Kindern	C80	1 (1995)**		n.a.
Prostata	C61	151		18%

* http://www.krebsregister.nrw.de/index.php?id=114&no_cache=1

** http://www.onkodin.de/zms/content/e2/e4882/e4904/index_ger.html

Zu den Kosten existiert eine gesundheitsökonomische Evaluation aus dem Jahr 2002, die im Rahmen der Dutch Deep Hyperthermia Trial (DDHT) [3] erstellt wurde. Die Autoren berechneten ein maximales diskontiertes cost-per-life-year gained von 4000€ (berechnet basierend auf der Wirksamkeitsschätzung aus dem Studienergebnissen der DDHT).

2 Literatursuche und -auswahl

2.1 Fragestellung

Wie wirksam und sicher ist die zusätzliche (oberflächliche, interstitielle oder tiefe) Hyperthermiebehandlung (Begleittherapie zu Strahlen-, - und/oder Chemotherapie (inklusive Immuntherapie)) mit Zieltemperaturen von 40-45° Celsius und unter Zieltemperaturkontrolle bei den im PICO-Schema genannten 11 neoplastischen Indikationsstellungen zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit (kurativ sowie palliativ) im Vergleich zu Strahlen-, Chemo- und/oder Immuntherapie alleine?

PICO Fragestellung

2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst.

PICO Einschlusskriterien für Studien

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien

Population	PatientInnen mit den Tumorerkrankungen: 1 Dickdarmkrebs (inkl. Rektum) 2 Brustkrebs 3 Zervixkarzinom 4 Sarkome 5 Malignes Melanom/ oberflächliche Tumoren 6 Kopf-Hals-Tumore 7 Blasenkrebs 8 Pankreaskarzinom 9 Analkarzinom 10 Keimzelltumoren bei Kindern und Jugendlichen 11 Prostatakrebs
Intervention	Radio- und/oder Chemotherapie plus Hyperthermie (Verfahren mit Zieltemperaturkontrolle)
Kontrollintervention	Radio- oder Chemotherapie alleine
Outcomes (Zielvariablen)	Überleben Lebensqualität (Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes, Schmerzlinderung, Funktionsverbesserung) Nebenwirkungen Lokale Tumorkontrolle
Studiendesign	Für Wirksamkeit: Prospektive kontrollierte Studien (RCTs, prospektive Kohortenstudien) Für Sicherheit: Kontrollierte Studien

2.3 Literatursuche

systematische Literatursuche in Datenbanken und Websites

Die systematische Literatursuche wurde am 13.01.2010 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ Medline via Ovid
- ✿ Embase
- ✿ The Cochrane Library
- ✿ NHS-CRD-HTA (INAHTA)

Darüber hinaus wurde am 03.02.2010 auf folgenden Websites nach Assessments gesucht:

- ✿ NHS Institute for Health and Clinical Excellence
(<http://www.nice.org.uk/Guidance/>)
- ✿ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
(<http://www.cadth.ca/index.php/en/home>)
- ✿ National Coordinating Centre for Health Technology Assessment
(<http://www.nchta.org/research/index.shtml>)?

Literatursuche eingeschränkt auf Zeitraum 2004-2009

Die systematische Suche wurde auf den Zeitraum 2004 bis 2009 und in Medline auf englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschränkt.

Studien vor diesem Zeitraum fallen den Suchzeitraum einer umfassenden Übersichtsarbeit für den GB-A im Jahre 2005. Diese Arbeit deckt alle Indikationsgebiete dieser Arbeit ab. Anhand der Handsuche (siehe unten) wurde die Abdeckung des Berichts für den GB-A validiert (siehe Anhang 2).

ergänzende Suche: Herstellerliteratur, angeführte Literatur der Antragsteller, Schneeballsuche

Zusätzlich zur systematischen Suche wurde eine ergänzende Suche anhand von 3 verschiedenen Strategien durchgeführt. Erstens wurden die Hersteller um Literaturhinweise gebeten, zweitens wurde eine Literaturliste der Auftraggeber berücksichtigt¹, drittens wurde eine Handsuche anhand von zitierten Arbeiten in Schlüsselpublikationen (siehe Anhang 1) durchgeführt.

¹ Titel ab dem Jahr 2004

2.4 Literatursuche und -auswahl

Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 609 bibliographische Zitate vor. Die genaue Suchstrategie sowie Begründungen zum Ausschluss können auf Anfrage beim LBI-HTA angefordert werden.

Die Literatur wurde von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.4-1 dargestellt:

Literatursuche und -auswahl

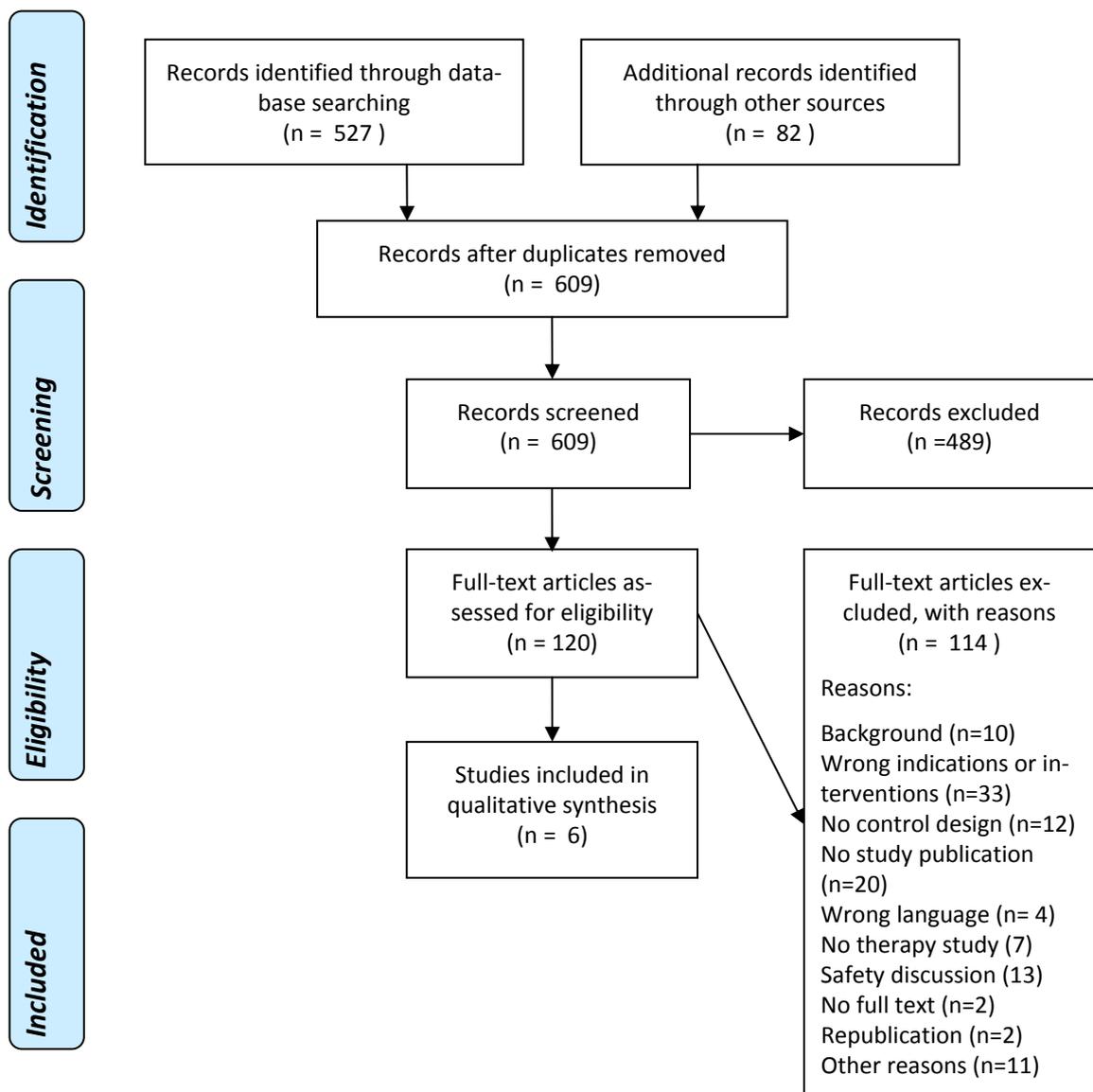


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)

Details zur Auswahl

Primärstudien wurden gemäß den Auswahlkriterien selektiert. Systematische Übersichtsarbeiten wurden nur dann eingeschlossen, wenn die darin betrachteten Einzelstudien den Einschlusskriterien entsprachen. Ansonsten wurden Übersichtsarbeiten für die Handsuche (als „Schlüsselpublikationen“) zu Identifikation von weiteren Primärstudien herangezogen.

Von 27 Schlüsselpublikationen wurden Referenzen zu klinischen Studien mit Hyperthermieanwendung herangezogen, um weitere Primärstudien zu identifizieren. Zahlreiche Primärstudien vor 2005 wurden dadurch identifiziert (siehe Anhang 2). Alle Studien davon wurden bereits im GB-A Bericht evaluiert oder waren nicht von Relevanz (Siehe Anhang 2).

3 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Qualität der eingeschlossenen Studien wurde nach den Kriterien des internen Manuals des Ludwig Boltzmann Instituts für HTA [16] mittels Formular bewertet. Diese Qualitätsbewertungen für die einzelnen Studien sind auf Anfrage beim Autor erhältlich. Eine nach den klinischen Endpunkten aufgeschlüsselte aggregierte Gesamtbewertung der Evidenzstärke findet sich in den Tabellen von Kapitel 5. Gemäß der GRADE-Methodik wird für die aggregierten Outcomes aus RCTs von der höchsten Stufe der Evidenzstärke (high) ausgegangen und nach Abwägung der Unsicherheiten im Studiendesign – unter Angabe der Begründung - fallweise niedriger gestuft. Kontrollierte Beobachtungsstudien erhalten zunächst die Stufe 3 (low). Fallberichte und Fallserien, die sich nicht zum Nachweis von Wirksamkeit eignen, werden als sehr niedrig (very low) eingestuft.

RCTs: hohe Evidenzstärke

Beobachtungsstudien: niedrige Evidenzstärke

4 Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt. Eine zweite unabhängige Person überprüfte die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

4.1 Darstellung der Studienergebnisse

Zur Beantwortung der Fragestellung bot die Literaturrecherche 6 Studien, mit randomisierten Vergleichsgruppen bei denen additive Hyperthermie mit einer Kontrollgruppe verglichen wurde. Im Einzelnen konnte für die Indikationsgruppe der Darmtumoren eine randomisierte klinische Studie (Schulze 2006 [1]), für die Indikationsgruppe Zervixkarzinome ein RCT Vasanthan 2005 [17] und ein Langzeitergebnis aus einer randomisierten klinischen Studie aus dem Jahr 2000 (Franckena 2008 [2]), im Indikationsbereich von oberflächlichen Tumoren (einschließlich Melanomen) zwei RCTs ([4], [5]) und bei der Indikation Analtumoren ein RCT (Koloulias 2005 [18]) identifiziert werden. Für die restlichen Indikationen liegen keine prospektiven Vergleichsstudien vor.

**Rektum: 1 RCT,
Zervixkarzinom: 1 RCT
und 1 RCT -
Langzeitergebnis,
Melanome und
oberflächliche Tumoren:
2 RCTs,
Analtumoren: 1 RCT**

Zwölf Fallserien und 1 Subgruppenanalyse aus Beobachtungsstudien mit heterogener Studienpopulation und heterogener Zusammensetzung der Interventionen (die auch Hyperthermie additiv mit einschließen) berichten über Beobachtungen, wie zum Beispiel: Mittlere oder Jahres- Überlebensraten, Anteile von PatientInnen, die ein Ansprechen zeigen (Zum Beispiel definiert als: Verminderung um mindestens 50% aller sichtbaren und tastbaren Läsionen). Der Effekt durch Hyperthermie ist in diesen Beobachtungen durch die fehlende Kontrollgruppen nicht abzuschätzen (Basisrisiko/selektierte Gruppe? Placebowirkung? Regression zur Mitte?) und daher können diese Studien für die Wirksamkeitsbewertung nicht eingeschlossen werden.

**Beobachtungen aus 12
Fallserien und einer
retrospektiven Studie
liefern eingeschränkte
Evidenz**

Table 4.1-1: Description of included studies

Author, year, reference	Schulze 2006 [1]	Franckena 2008 [2]	Vasanthan 2005 [17]	Jones 2005 [4]	Guo 2007 [5]	Koloulias 2005 [18]
Country	Germany	The Netherlands	India, Ukraine, Korea, China	USA	China	Greece
Sponsor	n.i.	Declared as "None"	Supported by a grand from IAEA	Declared as „None“	n.i.	n.i.
Study design	RCT	Long term result of RCT	Multicenter RCT	RCT (HT vs. no HT)	RCT	RCT
Intervention	CRT+HT vs. CRT	RT+HT vs. RT ⁵	RT+HT vs. RT	HT vs. no HT ⁶	IT+HT vs. IT ⁷	CRT+ICHT ⁸ vs. CRT
Population	Locally advanced non-metastatic rectal cancer	Locoregionally advanced cervix cancer (LACC)	Uterine cervix carcinoma	Superficial tumours ⁹	Advanced melanoma	Anal cancer
Number of patients	137 (68 vs. 69)	114 (58 vs. 56)	110 (55 vs. 55)	108 (56 vs. 52)	18 (9 vs. 9)	49 (24 vs. 25)
Patient age	Ø: 57.6 vs. 57.6 r: 31-72 vs. 37-74	M: 51; vs. M: 50 r: 26-75 vs. r: 30-82	M: 45 vs. 50.0 r: 27-72 vs. 22-71	M: 52 vs. 60 r: 18-91 vs. 38-84	Ø: 50.1 vs. 52.3	Ø: 60.5 vs. 61.2 r: n.i.
Follow-up (month)	M: 16; r: 2-41	144 ¹⁰	M: 39; r: n.i.	M: n.i.; r: n.i.	n.i.	M: 42; r: n.i.
Exclusions	66.4 % ¹¹	-		11% not heat able	2 not treatable	
Survival after 1 / 2 / 3 / 5 / 12 years	n.i.	37% vs. 20% ¹²	No sign. difference	Not calculated	Not calculated	¹³ 95.8 vs. 80.0 (not sign.)
Median survival	n.i.	2.64 years vs. 1.78 years	No sign. difference	1 year vs. 1 year	13 month vs. 6 month Not significant	Not calculated
Quality of life	No significant difference ¹⁴	n.a.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Time to progression / disease free interval	n.i.	n.a.	n.i.	n.i.	5 month vs. 2 month Significant	¹⁵ 1/24 vs. 8/25 (4% vs. 32%)
Complete or partial response	15/27 vs. 11/18 (56% vs. 61%)	n.a.	No sign. difference	¹⁶ 37/56 vs. 22/52 (66% vs. 42%)	¹⁷ 7/9 vs. 4/9 Significant	n.i.
Acute toxicity	79 vs. 50 ¹⁸	n.a.	10 vs. 2 (18.2% vs. 3.6%)	32/56 vs. 4/42 (57.1% vs. 7.7%)	n.i.	¹⁹ 3.5 vs. 2.0

Author, year, reference	Schulze 2006 [1]	Franckena 2008 [2]	Vasanthan 2005 [17]	Jones 2005 [4]	Guo 2007 [5]	Koloulias 2005 [18]
Late toxicity	15 vs. 8 (48.1% vs. 31.6%) ²⁰	n.i. ²¹	4 vs. 7 (7.3% vs. 12.7%)	n.i.	²² 42 vs. 19	16/24 vs. 17/25 (67% vs. 68%)
Other	²³ 10 vs. 1 (35% vs. 5.3%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	²⁴ 1/24 vs. 9/25 (4% vs. 36%)

Legend:

Ø ... mean; comp. ... comparative i.e. controlled; CRT ... Chemo/Radio Therapy; HT Hyperthermia; IT ... immune therapy; M ... median; n.a. ... not applicable; n.i. ... not indicated; r ... range; RCT ... Randomised controlled trial; RT ... Radio Therapy;

-
- 5 Radiotherapy and partially brachytherapy
 - 6 In addition to individually adjusted radiation
 - 7 Both arms got additionally dendritic cells injected
 - 8 Intracavitary hyperthermia
 - 9 superficial tumours <= 3 cm in depth
 - 10 Long time comparative outcomes from 12-year follow-up
 - 11 Number of excluded allocations due to missing questionnaire
 - 12 Follow up after 12 years
 - 13 After 5 years: Disease specific survival, OS reported as “no significant difference”)
 - 14 GIQLI (The Gastrointestinal Quality-of-life Index) scores
 - 15 Local recurrence free survival
 - 16 Complete response
 - 17 Complete response + partial response + stable disease
 - 18 Toxicity during neoadjuvant therapy; sum of any grade toxicity event
 - 19 Mean toxicity score
 - 20 Sum of post-operative complications
 - 21 It is indicated in the study, that no significant differences exist
 - 22 Grade 1/2; no toxicity of higher grades were reported for both arms
 - 23 Need to stop the therapy
 - 24 Colostomy rate

4.1.1 Systematische Übersichtsarbeiten

**umfassende
systematische
Übersichtsarbeit als
Ausgangspunkt dieser
Arbeit**

Im Jahr 2005 wurde eine vom GB-A in Auftrag gegebene umfassende Übersichtsarbeit zur Hyperthermie erstellt [19]. Die aktuelle Arbeit nimmt den GB-A Bericht als Ausgangspunkt und untersucht die Evidenz seit diesem umfassenden Bericht zu den aktuell formulierten Indikationen/Interventionen. Weitere Übersichtsarbeiten mit Studien nach 2004 wurden zur Identifikation von Primärstudien herangezogen.

Table 4.1-2: Description of included systematic reviews

Author, year, reference	Unterausschuss Ärztliche Behandlung des GB-A 2005 [19]
Country	Germany
Sponsor	Public Purse
Study design	Assessment for the Federal Joint Committee (G-BA)
Indication / population	Patients with tumours (in general) and specific tumours as follows: Bronchus carcinoma Cholangiocellular carcinoma Germ cell carcinomas Colon carcinoma Gastric carcinomas Malign pelvic carcinoma Malign bladder tumours Malign brain tumours Malign bone Tumours Malign head and neck Malign liver tumours/-metastases Malign ovarian tumours Malign pancreatic tumours Malign melanoma (uveal melanoma not included) Breast carcinoma Pleura mesothelioma Prostatic carcinoma Rectal carcinoma Soft tissue carcinoma Cervix uteri carcinoma
Interventions	Whole body hyperthermia, deep regional hyperthermia, local (surface) hyperthermia in combination with Radiation and/or Chemotherapy
Screened Outcomes	Survival related outcomes Quality of life Function / aesthetical effects Toxicity, harm
Number of studies with prime evidence evaluated	53 (until 2005)
Pooled outcomes	No data for pooling
Conclusion of the authors	Application of HT restricted to studies/research
Search	until 2005

Table 4.1-3: Studies with prime evidence evaluated in the report for the GB-A [19]

Indication from PICO definition in this report	Indication groups in GB-A evaluation	Numbers of studies with prime evidence	valid evidence showing benefit	chapter
colorectal carcinomas	rectal carcinoma colon carcinoma	8 0	none none	8.18 8.4
sarcomas	soft tissue sarcomas	0	none	8.19
cervical cancer	cervical cancer (uterus)	5	none	8.20
breast cancer	breast cancer	3	none	8.15
malignant melanoma	malignant melanoma without uvea	7	none	8.14
bladder cancer	malignant bladder cancer	5	none	8.7
prostatic cancer	prostatic cancer	0	none	8.17
anal cancer	-	-	-	-
pancreatic carcinoma	malign pancreatic cancer	2	none	8.13
head and neck tumours	malign head and neck	8	none	8.10
-	malign brain tumours	3	none	8.8
germ cell tumour in children and youth	-	-	-	-
-	Malign pelvic tumours	1	none	8.6

Die Studien sind in Anhang 3 aufgelistet.

4.2 Wirksamkeit und Sicherheit

GB-A-Bericht 2005: 42 Studien – kein Beleg für Nutzen in der Literatur bis 2004 aus 1252 recherchierten Titeln

Die Recherche des Unterausschusses ‚Ärztliche Behandlung‘ für den Gemeinsamen Bundesausschuss (GB-A) [19] hat insgesamt 42 Studien mit vorrangiger Evidenz (i.e. Studien, die von ihrem Design her geeignet sind, Wirksamkeit nachzuweisen insbesondere randomisiert kontrollierte Studien) in den 11 Tumorindikationen dieser Arbeit (siehe Kapitel 2.2) identifiziert. Insgesamt wurden vom deutschen Ausschuss 1252 Titel ausgewertet. In keiner der Indikationsgebiete reichte die Stärke der Evidenz für eine positive Empfehlung von Hyperthermieanwendungen aus. Die Autoren resümieren:

Ergebnis der Überprüfung gemäß 135 Abs. 1 SGB V:

„Für alle überprüften Anwendungsindikationen (siehe Kapitel 8) hat die Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V erbracht, dass der Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der hier beratenen Hyperthermieverfahren – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse nicht valide belegt sind, so dass eine Anerkennung und Einführung für die vertragsärztliche Versorgung nicht empfohlen werden kann. Die Vielzahl der technischen Varianten der Hyperthermie ist, wie bei anderen medizinischen Entwicklungen, Ausdruck dafür, dass sich die Technologie noch im Stadium der Forschung und Entwicklung befindet. Hierfür spricht auch, dass bisher in den einschlägigen Fachdisziplinen, die an der Behandlung der o.g. Tumorerkrankungen beteiligt sind, noch kein medizinisch-wissenschaftlicher Konsens hinsichtlich der Bewertung der Therapieergebnisse und der notwendigen Standardisierung (z.B. Temperatur, Einwirkdauer, Thermometrie, begleitende Therapieprotokolle) erreicht werden konnte.

Bei solchen experimentellen Therapien, auch in den Indikationen, in denen die Forschung schon weiter fortgeschritten ist, sollten Erprobungen in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki – insbesondere auch zum Schutz der Patienten – auf die Durchführung kontrollierter Studien begrenzt bleiben, die geeignet sind, einen Wirksamkeitsnachweis zu führen“

5 neue prospektive Vergleichsstudien aus der aktuellen Recherche ab 2004

In 4 der 11 Indikationen (Rektumkarzinome, Zervixkarzinome, Melanome/Oberflächliche Tumoren und Analkarzinome sind (wie aus der aktuellen Suche hervorgeht) sind seit 2004 neue prospektive kontrollierte Studien publiziert worden, die den Einschlusskriterien (siehe Kapitel 2.2) entsprechen.

4.2.1 Rektumkarzinom

Wirksamkeit

keine neue Evidenz aus dem Cochrane Review 2009

Ein jüngst veröffentlichter Cochrane Review von De Haas-Kock 2009 [20] (Recherche bis 2007) brachte keine neuen relevanten Studien zutage. So ist die jüngste der 6 eingeschlossenen Studien jene von Van der Zee et al. [21] vom Jahre 2000 (Deep Dutch Hyperthermia Trial). Das Resümee des Cochrane Reviews ist, dass weiterhin Forschungsbedarf besteht.

Die systematische Recherche dieses Berichts identifizierte eine randomisierte kontrollierte Studie von Schulze et al. 2006 [1], welche Unterschiede in Lebensqualität bei 137 PatientInnen mit fortgeschrittenem Rektumkarzinom untersuchte, die neoadjuvante Therapie entweder mit oder ohne ergänzende Hyperthermie erhielten. Die Studie zeigte (in allen gemessenen Zeitpunkten) keinen Unterschied in der Lebensqualität zwischen den Gruppen. Beim Vergleich des lokalen Ansprechens zeigten sich keine auffälligen Vorteile bei den mit Hyperthermie behandelten PatientInnen.

hinsichtlich Lebensqualität in Schulze 2006 keine Vorteile der Hyperthermiebehandlung

Sicherheit

In der Gruppe mit zusätzlicher Hyperthermie war das Risiko für akute (79 versus 50 Vorkommnisse) und chronische Toxizität (15 vs. 8 Vorkommnisse) höher. In der Hyperthermiegruppe musste die Therapie häufiger gestoppt werden (in 35% vs. 5,3%).

größeres Sicherheitsrisiko in der Hyperthermiegruppe

4.2.2 Brustkrebs

Wirksamkeit

Im Jahr 2007 fassen Johnes et al. [22] die Evidenz zum Einsatz der Hyperthermie bei der Behandlung von Brustwandrezidiven zusammen. Die aktuellste von ihnen zitierte Studie stammt vom Autor selbst. Alle anderen Studien sind vor 2003 publiziert worden und bereits im GB-A-Bericht umfassend beurteilt (kein Wirksamkeitsbeweis) worden. Der Review bringt somit nur die eigene Studie Johnes 2005 als - seit dem - neue Evidenz zu Tage. Auch McCormik et al. [23] geben 2007 eine Übersicht zur Evidenz. Außer Lee 1998 (welcher ebenfalls im GB-A-Bericht evaluiert wurde) sind alle genannten Studien auch in Johnes 2007 angeführt.

Hinweis auf eine Studie nach 2005 in Übersichtsarbeiten

In der randomisierten kontrollierten Studie Johnes 2005 [4] wurden (gemeinsam mit PatientInnen mit anderen oberflächlichen Tumoren) 70 PatientInnen mit Brust/Brustwand Tumoren eingeschlossen. Die Ergebnisse werden im Kapitel zu den oberflächlichen Tumoren beschrieben.

ein klinische Studie, die auch Patientinnen mit Brustwandrezidiven mit einschließt

4.2.3 Zervixkarzinom

Wirksamkeit

Die Literaturrecherche erbrachte die Publikation eines Langzeitresultates der Dutch Deep Hyperthermia Trial (im Jahr 2000 von Van der Zee im Lancet [21] publiziert). Langzeitergebnisse dieser Studie wurden 2008 von Franckena et al. [2] publiziert. Sowohl die Ergebnisse aus der Erstpublikation, als auch die Ergebnisse von 2008 lassen auf die Wirksamkeit der Hyperthermiebehandlung – auch hinsichtlich eines Überlebensvorteils – schließen. Die zweite Studie, Vasanthan 2005 [17], zeigt keinen signifikanten Vorteil von Hyperthermie im mittleren Überleben, sondern weist auf Nachteile hin - unter anderem durch die hohe Toxizität in der Gruppe der Hyperthermiebehandelten. Die Studie wurde nach der ersten Interimsanalyse deswegen frühzeitig beendet.

widersprüchliche Evidenz zur Wirksamkeit

Sicherheit

Bei der akuten Toxizität zeigen sich bei Vasanthan 2005 deutlich höhere Raten in der Hyperthermiegruppe, während Langzeittoxizität in der HT Gruppe niedriger ist.

4.2.4 Sarkome

keine publizierten
Arbeiten

Zu Weichteilsarkomen liegen keine publizierten kontrollierten Studien vor. Interimsberichte sowie Endberichte über die Ergebnisse einer großen Phase III Studie (Meeting Abstract: [24]) konnten keiner Publikation entnommen werden und wurden somit in dieser Evidenzbewertung nicht berücksichtigt.

4.2.5 Malignes Melanom / oberflächliche Tumoren

Wirksamkeit

Vorteile im Ansprechen

Die Recherche erbrachte einen publizierten RCT (Guo 2007 [5]), dessen Outcomes zum Überleben keine signifikanten Vorteile der Hyperthermie zeigen. Bei der Messung des Ansprechens (als positives Ansprechen wurde auch „Kein Fortschreiten“ gewertet) unmittelbar (maximal 8 Wochen) nach der Behandlung zeigt die Vergleichsgruppe signifikant Besserung (Ansprechen bei 7/9 vs. 4/9 PatientInnen).

Vorteil in der lokalen
Kontrolle

Eine weitere Studie von Jones et al. [25], die PatientInnen mit unterschiedlichen oberflächlichen Tumoren (darunter 70 PatientInnen mit Melanomen) einschließt, vergleicht Radio-Chemotherapie alleine mit additiver Hyperthermie. Die Studie zeigt in der Kaplan Meyer Überlebenskurve keine signifikanten Unterschiede in den Vergleichsgruppen. Im Vergleich der lokalen Kontrolle (1 Jahr nach Behandlung) wird ein signifikanter Vorteil in der Gruppe der Hyperthermie berichtet (66% vs. 42%).

Sicherheit

höheres Risiko für
Hyperthermie-
behandelte

Bei der Sicherheit zeigt sich in den Vergleichen der RCTs ein größeres Sicherheitsrisiko bei Behandlungen, die Hyperthermie mit einschließen. In Johns 2005 beträgt die akute Toxizität 57% gegenüber 8%, Nebenwirkungen werden bei Guo 2007 in der Hyperthermiegruppe 42 mal gezählt, gegenüber 19 mal in der Vergleichsgruppe.

4.2.6 Kopf-Hals-Tumore

keine Evidenz

Für Kopf-Hals-Tumoren gingen aus der Recherche keine prospektiven Vergleichsstudien hervor

4.2.7 Blasenkrebs

keine Evidenz

Es gingen keine prospektiven Vergleichsstudien aus der Recherche hervor.

4.2.8 Pankreaskarzinom

Es gingen keine prospektiven Vergleichsstudien aus der Recherche hervor.

keine Evidenz

4.2.9 Analkarzinom

Wirksamkeit

Die randomisierte kontrollierte Studie von Kouloulias et al. 2005 [6], in der eine intrakavitäre Hyperthermie angewendet wurde, berichtet hinsichtlich des erkrankungsfreien Überlebens, dass kein signifikanter Unterschied in den verglichenen Gruppen besteht.

kein Überlebensvorteil für Hyperthermie

Sicherheit

Die akute Toxizität ist höher (medianer Toxizitätsscore: 3,5 vs. 2.0) in der Gruppe der Hyperthermiebehandelten. Die späte Toxizität zeigt keine auffälligen Unterschiede auf. Deutlich unterschiedlich ist die Rate der an postoperativ benötigter Kolostomie. Nur 4% der Patienten in der Hyperthermiegruppe benötigt diese gegenüber 35% der Vergleichsgruppe mit Radiochemotherapie alleine.

höhere Toxizität in der Gruppe der Hyperthermiebehandelten

4.2.10 Keimzelltumoren bei Kindern und Jugendlichen

Keine prospektiven Vergleichsstudien gingen aus der Recherche hervor

keine Evidenz

4.2.11 Prostatakrebs

Es gingen keine prospektiven Vergleichsstudien gingen aus der Recherche hervor

keine Evidenz

5 Stärke der Evidenz

Zur Beurteilung der Evidenzstärke wird das Schema der GRADE Working Group verwendet (siehe [16]). GRADE benutzen folgende Klassifizierungen und Definitionen, um die Stärke der Evidenz zu beurteilen:

- ✦ hoch: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ✦ mittel: Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✦ niedrig: Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✦ sehr niedrig: Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung ist in den Tabellen 5.1 und 5.2 dargestellt.

In den Indikationsgebieten, in denen die Evidenz von wirksamkeitsrelevanten Outcomes gegeben ist, besteht hinsichtlich der Gesamtheit der Evidenz eine große Unsicherheit, da diese in keinem Fall von Studien gleichwertiger oder höherer Evidenz bestätigt werden. Somit ist jegliche Einschätzung der Evidenz unsicher.

**Evidenz zur
Wirksamkeit und
Sicherheit ist sehr
niedrig**

Table 4.2-1: Evidence profile - efficacy and safety for **rectal** cancer

Number of Studies (Patients)	Design	Risk of bias	Consistency of results	Directness	Size of Effect	Other modifying factors	Strength of the collective evidence
Survival: No evidence							
Quality of life: Scores of Gastrointestinal Quality of Life Index questionnaire T1 / T2 / T3 / T4 (percentage of maximum)							
1 ³ /46	RCT: HT (n=27) vs. no HT (n=19)	Serious limitations ⁴ (-1)	Only one study (-1)	No uncertainty	73.1 / 74.5 / 69.1 / 72.1 vs. 74.9 / 78.5 / 67.0 / 78.2 (no significant change)	none	low
Local Control: Complete, partial response							
1 ³ /46	RCT: HT vs. no HT	Serious limitations ⁴ (-1)	Only one study (-1)	No uncertainty	15/27 (56%) vs. 11/18 (61%)	none	low
Safety: Acute Toxicity (WHO toxicity scheme), sum of events							
1 ³ /46	RCT: HT vs. no HT	Serious limitations ⁴ (-1)	Only one study (-1)	No uncertainty	79 vs. 50	none	low
Safety: Cases of discontinuation because of side effects							
1 ³ /46	RCT: HT vs. no HT	Serious limitations ⁴ (-1)	Only one study (-1)	No uncertainty	10 vs. 1	none	low
Safety: Postoperative Complications							
1 ³ /46	RCT: HT vs. no HT	Serious limitations ⁴ (-1)	Only one study (-1)	No uncertainty	48,1% vs. 31,6%	none	low

³ Schulze 2006⁴ High percentage of incomplete set of questionnaires; selective? statistical planning (sample size calculation) not described

Table 4.2-2: Evidence profile - efficacy and safety in **breast** cancer

Number of Studies (Patients)	Design	Risk of bias	Consistency of results	Directness	Size of Effect	Other modifying factors	Strength of the collective evidence
Efficacy: No evidence ⁵							
Quality of live: No evidence							
Local Control: No evidence ⁶							
Safety: No evidence ⁶							

Table 4.2-3: Evidence profile - efficacy and safety in **cervical** cancer

Number of Studies (Patients)	Design	Risk of bias	Consistency of results	Directness	Size of Effect	Other modifying factors	Strength of the collective evidence
Efficacy: Over all survival after 12 years for patients with locoregionally advanced cervical cancer							
17/114	RCT: HT vs. no HT	Some limitations ⁸ (-1)	Only one study (-1)	No uncertainty	37% vs. 20% significant	none	low
Efficacy: Mean survival at end of follow-up							
19/110	RCT: HT (n=55) vs. no HT (n=55)	Some limitations ¹⁰ (-1)	Only one study (-1)	No uncertainty	Not significant ¹¹	none	Low

⁵ 30 patients with reoccurrence (in breast/breast wall) are included under the indication “superficial tumours”, no data about this subgroup have been indicated in Johnes 2005

⁶ Very low evidence from a subgroup analysis: see in chapter 6

⁷ Franckena 2008 (long term result from DDHT 2000)

⁸ First published 2000, therefore low amount of new evidence (no new patients have been randomised); evaluation see in GB-A 2005

⁹ Vasanthan 2005

¹⁰ Treatment quality possibly low

¹¹ For any time point during follow-up

Number of Studies (Patients)	Design	Risk of bias	Consistency of results	Directness	Size of Effect	Other modifying factors	Strength of the collective evidence
Efficacy: Over all survival							
¹⁹ /110	RCT: HT (n=55) vs. no HT (n=55)	Some limitations (-1)	Only one study (-1)	No uncertainty	Not significant ¹¹	none	Low
Safety: Acute toxicity							
¹⁹ /110	RCT HT (n=55) vs. no HT (n=55)	Some limitations (-1)	Only one study (-1)	No uncertainty	10/55 vs. 2/55 (18.2% vs. 3.6%)	none	Low
Safety: Late toxicity							
¹⁹ /110	RCT: HT (n=55) vs. no HT (n=55)	Some limitations (-1)	Only one study (-1)	n.a.	4/55 vs. 7/55 (7% vs 13%)	none	Low
Safety: Late Toxicity: Grade III / Grade IV / Grade V within follow-up period							

Table 4.2-4: Evidence profile - efficacy and safety in *melanomas and superficial* tumors

Number of Studies (Patients)	Design	Risk of bias	Consistency of results	Directness	Size of Effect	Other modifying factors	Strength of the collective evidence
Efficacy: median survival							
¹² /108	RCT: HT vs. no HT	Some limitations ¹³ (-1)	No inconsistency	No uncertainty	¹⁴ 1 year vs. 1 year	none	Moderate

¹² Johnes 2005

¹³ Blinding? Sample size bases on outcome “local control”

¹⁴ Taken from Kaplan Meier Graph

Number of Studies (Patients)	Design	Risk of bias	Consistency of results	Directness	Size of Effect	Other modifying factors	Strength of the collective evidence
Efficacy: median survival							
1 ¹⁵ /18	RCT: HT vs. no HT	Serious limitations ¹⁶ (-2)	No inconsistency	Some uncertainty ¹⁷ (-1)	13 month vs. 6 month (not significant)	none	Very low
Local control: Complete response							
1 ¹² /108	RCT: HT vs. no HT	Some limitations ²⁰ (-1)	No inconsistency	No uncertainty	37/56 (66%) vs. 22/52 (42%)	none	Moderate
Local control: System disease control rate (CR+PR+SD)							
1 ¹⁵ /18	RCT: HT vs. no HT	Serious limitations ¹⁶ (-2)	No inconsistency	Some uncertainty ¹⁷ (-1)	7/9 (78%) vs. 4/9 (44%)	Small number of participants (-1)	Very low
Safety: HT related side events							
1 ¹² /108	RCT: HT vs. no HT	Some limitations ²⁰ (-1)	No inconsistency	No uncertainty	32/56 (57.1%) vs. 4/42 (7.7%)	None	Moderate
Safety: Reported events							
1 ¹⁵ /18	RCT	Serious limitations ¹⁶ (-2)	Only one study	Some uncertainty ¹⁷ (-1)	42/9 vs. 19/9 (multiple counts per participant)	Small number of participants (-1)	Very low

¹⁵ Guo2007

¹⁶ Mechanism of blinding?, randomisation/allocation?, ethical committee? risk of wrong primary diagnosis, small study

¹⁷ Effect of injection of dendritic cells?

Table 4.2-5: Evidence profile - efficacy and safety for **soft tissue sarcoma**

Number of Studies (Patients)	Design	Risk of bias	Consistency of results	Directness	Size of Effect	Other modifying factors	Strength of the collective evidence
Efficacy: No evidence							
Quality of life: No evidence							
Local control: No evidence							
Safety: No evidence							

Table 4.2-6: Evidence profile - efficacy and safety **head and neck** tumours

Number of Studies (Patients)	Design	Risk of bias	Consistency of results	Directness	Size of Effect	Other modifying factors	Strength of the collective evidence
Efficacy: No evidence							
Quality of life: No evidence							
Local control: No evidence							
Safety: No evidence							

Table 4.2-7: Evidence profile - efficacy and safety in **bladder** tumours

Number of Studies (Patients)	Design	Risk of bias	Consistency of results	Directness	Size of Effect	Other modifying factors	Strength of the collective evidence
Efficacy: No evidence							
Quality of live: No evidence							
Local Control: No evidence							
Safety: No evidence							

Table 4.2-8: Evidence profile - efficacy and safety in **pancreatic** tumours

Number of Studies (Patients)	Design	Risk of bias	Consistency of results	Directness	Size of Effect	Other modifying factors	Strength of the collective evidence
Efficacy: No evidence							
Quality of live: No evidence							
Local Control: No evidence							
Safety: No evidence							

Table 4.2-9: Evidence profile - efficacy and safety in **anal** tumours

Number of Studies (Patients)	Design	Risk of bias	Consistency of results	Directness	Size of Effect	Other modifying factors	Strength of the collective evidence
Efficacy: disease specific survival							
¹⁸ 1/49	RCT RCT+ICHT ¹⁹ vs. RCT	Some limitations (-1)	Only one trial (-1)	Some uncertainty	²⁰ 95.8 vs. 80.0 (not sign.)	none	low
Efficacy: local reoccurrence free survival							
¹⁸ 1/49	RCT RCT+ICHT ¹⁹ vs. RCT	Some limitations (-1)	Only one trial (-1)	Some uncertainty	1/24 (4%) vs. 8/25 (32%)	none	low
Quality of live: No evidence							
Local Control: No evidence							
Safety: Acute Toxicity: Mean toxicity score							

¹⁸ Koloulias 2005

¹⁹ Intracavitary Hyperthermia

²⁰ Disease specific survival, OS described as difference not significant

Number of Studies (Patients)	Design	Risk of bias	Consistency of results	Directness	Size of Effect	Other modifying factors	Strength of the collective evidence
1 ¹⁸ /49	RCT RCT+ICHT ¹⁹ vs. RCT	Some limitations (-1)	Only one trial (-1)	No uncertainty	3.5 vs. 2.0	none	low
Safety: Late Toxicity							
1 ¹⁸ /49	RCT CRT+ICHT ¹⁹ vs. RCT	Some limitations (-1)	Only one trial (-1)	No uncertainty	16/24(67%) vs. 17/25 (68%)	none	low
Safety: Side effects: Colostomy rate							
1 ¹⁸ /49	RCT CRT+ICHT ¹⁹ vs. RCT	Some limitations (-1)	Only one trial (-1)	No uncertainty	1/24 (4%) vs. 9/25 (36%)	none	low

Table 4.2-10: Evidence profile - efficacy and safety in **germ cell** tumours of youth

Number of Studies (Patients)	Design	Risk of bias	Consistency of results	Directness	Size of Effect	Other modifying factors	Strength of the collective evidence
Efficacy: No evidence							
Quality of live: No evidence							
Local Control: No evidence							
Safety: No evidence							

Table 4.2-11: Evidence profile - efficacy and safety in **prostatic** cancer

Number of Studies (Patients)	Design	Risk of bias	Consistency of results	Directness	Size of Effect	Other modifying factors	Strength of the collective evidence
Efficacy: No evidence							
Quality of live: No evidence							
Local Control: No evidence							
Safety: No evidence							

6 Diskussion

Die Lage der Evidenz hat sich in den 5 Jahren seit dem GB-A Bericht gemessen an der Zahl neuer RCTs kaum geändert. Obwohl von vielen Studienautoren von Phase II RCTs (die Hyperthermie untersuchen) umfassendere Phase III Studien gefordert wurden, ist für die meisten Indikationen die Evidenz (hinsichtlich eines Wirksamkeitsnachweises) nahezu unverändert.

Der RCT (Indikation: Rektumkarzinom) zur vergleichenden Lebensqualität [1] von Schulze et al. bei zusätzlicher Hyperthermie in der Radiochemotherapiebehandlung zeigt keinen Vorteil der Hyperthermie. Allerdings werden höhere Toxizitätsraten in der Hyperthermiegruppe beschrieben.

Eine 2004 publizierte retrospektive Auswertung [26] einer schon vor dem Jahr 2000 für eine Studie zur additiven Hyperthermieranwendung randomisierten PatientInnengruppe von Fritzmann et al. [26] ergibt hinsichtlich der Sphinkterfunktion keine signifikanten Vorteile der Hyperthermie.

Bei der Indikation der Zervixtumoren liegt ein 2008 von Franckena et al. [2] publiziertes Langzeitergebnis vor, das zwar die Ergebnisse der (von Van der Zee et al. im Jahr 2000 [21] publizierten) Dutch Deep Hyperthermia Trial (DDHT) untermauert, da hier aber keine neuen PatientInnen randomisiert wurden und das Therapieschema noch keine Chemotherapie umfasst, beschreibt diese Veröffentlichung nur geringfügig zusätzliche Evidenz. Eine neue Studie von Vasanthan et al. [17] wurde 2005 publiziert. Die Studie bietet kein befürwortendes Ergebnis für die Hyperthermie: Weder die Überlebenskurve (Kaplan-Meier) noch Kurve zur Rate der lokalen Kontrolle zeigen signifikante Unterschiede, jedoch erhöhte akute Toxizität in der Hyperthermiegruppe. Die Studie von Vasanthan et al. wurde wegen inadäquater Erhitzung kritisiert ([27] bzw. [28]), ist aber der einzige RCT, der seit der Evaluierung für den GB-A 2005 durchgeführt wurde. Der DDHT folgte in den Niederlanden der Routineeinsatz.

Ein prospektives Register erfasste die Fälle, die seit der DDHT mit zusätzlicher Hyperthermie behandelt wurden. Ergebnisse werden in Franckena et al. 2009 [29] berichtet. Vergleiche mit historischen Ergebnissen aus der DDHT eignen sich aus methodischen Gründen (es ist nur ein indirekter Vergleich möglich bei großem Unterschied des Rekrutierungszeitraums, veränderten Therapiestandards und zum Teil unterschiedlichen Einschlusskriterien) nicht als Wirksamkeitsnachweis für die Hyperthermie. Zu hyperthermiebedingten Schädigungen/Toxizität werden in Franckena et al. 2009 keine näheren Aussagen gemacht. In einer Fallserie von Franckena et al. im Jahr 2007 [30] (n=47) wird über 5 Fälle von subkutanen Verbrennungen berichtet. Eine weitere Fallserie (Screenivasa et al. 2006) [31] mit (n=32) berichtet von einer Grad 3 Verbrennung, die auf Hyperthermie zurückgeführt werden kann.

In einer multizentrischen Studie [32] von 2008 (Wahl et al.) wurden retrospektiv Rezidivbehandlungen von Mammakarzinomen betrachtet. Eine Subgruppenanalyse - abhängig von additiver Hyperthermie - gibt Hinweise auf eine (in den Berechnungen der Autoren nicht signifikante) bessere lokale Kontrolle (67% vs. 39%) bei additiver Hyperthermie, allerdings ist bei dieser Subgruppenanalyse auch eine deutlich höhere Rate an akuter (50% vs. 19%) und chronischer Toxizität (9% vs. 0%) zu beobachten.

**Unsicherheit
Limitierungen der
Aussagekraft der
Studienergebnisse**

**1 RCT zum
Rektumkarzinom
keine Vorteile, höhere
Toxizität**

**2 RCTs zum
Zervixkarzinom**

**DDHT: positives
Langzeitergebnis**

**Vasanthan: keine
Vorteile, höhere
Toxizität**

**Fallserien berichten
über
hyperthermiebezogene
'adverse events'**

Mammakarzinom

**schwache Evidenz aus
einer
Subgruppenanalyse**

1 RCT für oberflächliche Tumoren

Unsicherheit des Outcomes „Lokale Kontrolle“

Johnes et al. [4] publizierten 2005 die Ergebnisse ihrer Studie zur Bewertung der additiven Hyperthermie bei oberflächlichen Tumoren. Während die Überlebenskurve keine signifikanten Unterschiede zeigt, deutet lokalrezidivfreies Überleben auf einen positiven Effekt der Hyperthermie hin. Allerdings wird vom Autor die Unsicherheit dieses Surrogatparameters angesprochen [4]. Grund ist zum einen, dass das Überleben in fortgeschrittenem Stadium oft von schwer zu identifizierenden Fernmetastasen abhängt (an Fernmetastasen Verstorbene werden nicht in dieses Outcome eingerechnet). Von Stahl et al. [33] wird zudem die Problematik des Outcomes „Lokalen Kontrolle“ anhand der Befunde der Bildgebung angesprochen. Er zeigt eine zum Teil mangelnde Korrelation des Befundes der Bildgebung mit dem histologischen Befund auf.

Eine weitere Fallserie zur Hyperthermieanwendung bei oberflächlichen Tumoren ist die Studie Gabrielle 2008 [34]. Im Bezug auf hyperthermiebezogene Nebenwirkungen berichten die Autoren eine gute Verträglichkeit in den meisten PatientInnen ohne nähere Angaben.

Blasenkrebs: Mehrere Studien mit explorativem Charakter

intravesikal applizierte Hyperthermieanwendungen

Während für eine Hyperthermieanwendung bei Blasenkrebs keine prospektiven Vergleichstudien in der Recherche identifiziert wurden, wurden mehrere Fallserien identifiziert, die zur Evidenzbewertung nicht eingeschlossen wurden und intravesikale Hyperthermie einsetzen: Van der Heijden 2004 [35] setzen Hyperthermie additiv zu Chemotherapie bei Übergangszellkarzinomen im Ta oder T1 Stadium ein. Sie berichten von einer vielversprechenden Rezidivrate. Allerdings werden auch vielzählige Nebenwirkungen vermerkt (65 Vorkommnisse bei 90 PatientInnen). Auch Wittlinger et al. [36] schließen (n=45) PatientInnen mit Blasen Tumoren ein (Stadium T1 und T2). Die Autoren berichten über vielversprechende Rezidivfreiheit sowie Blasenerhalt. Grad 3 oder 4 akute Toxizität trat in 13 Fällen auf, späte Toxizität (Grad 3 oder 4) in 11 Fällen. Schließlich berichten auch Gofrit et al. [18] vom Einsatz der Hyperthermie bei oberflächlichem Blasenkrebs. Die Autoren (von denen 3 bezahlte Konsulenten der Herstellerfirma sind) berichten über positive Machbarkeit, einen prophylaktischen Effekt und vielversprechende Ansprechraten. 97 Fälle von Nebenwirkungen traten bei den Studienteilnehmern (n=52) auf.

Analkarzinom: 1 RCT mit Hinweis auf palliative Bedeutung der Hyperthermie

Ein RCT von Kouloulis et al. – publiziert im Jahr 2005 - [6] zeigt einen Vorteil einer Behandlung mit zusätzlicher Hyperthermie in Bezug auf lokalrezidiv-freies Überleben und bei der Vermeidung von Kolostomie. Allerdings ist der Netto-Nutzen durch fehlende Signifikanz beim Gesamtüberleben und einer hohen Rate an akuter Toxizität eingeschränkt. Die Evidenz ist insgesamt schwach, da bisher keine weitere Studie diesen positiven palliativen Effekt bestätigt.

Prostatakarzinom: Frühe Phasen der klinischen Erforschung

Für die Anwendung der Hyperthermie beim Prostatakarzinom, für das eine Vielzahl von Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen, wurden lediglich Machbarkeitsstudien [37, 38] oder kleine Fallserien [39] identifiziert, die nicht konfirmatorisch auf Wirksamkeit schließen lassen und nicht in die Evidenzbewertung eingeschlossen wurden.

Ergebnisse für die additive Hyperthermiebehandlung von Sarkomen aus einer Phase III Studie (EORTC-ESHO intergroup trial) wurden noch nicht publiziert und sind daher in dieser Evaluation noch unberücksichtigt.

Die RCTs aus der aktuellen Recherche zeigen zusammengefasst in Bezug auf klinisch relevante Endpunkte (Überleben, Lebensqualität) keine²⁰ Vorteile von zusätzlicher Hyperthermie gegenüber alleiniger Chemo- und/oder Radiotherapie. In einigen Studien wird von Vorteilen der Hyperthermie in Bezug auf Surrogatendpunkte berichtet, deren klinische Relevanz ist jedoch unklar. Vergleiche von akuten Therapieschädigungen zeigen deutlich höhere Raten akuter Toxizität, wenn mit Hyperthermie zusätzlich behandelt wird. In der langfristigen Betrachtung zeigen sich mehrheitlich keine Unterschiede in der Toxizität.

In Summe ist die Evidenz derzeit zu schwach um einen Nutzen durch die zusätzliche Hyperthermieanwendung ableiten zu können. Es sind Ergebnisse aus Phase III Studien angekündigt, die möglicherweise einen Einfluss auf diese Einschätzung haben können.

Evidenz zur zweifelsfreien Wirksamkeit konnte nicht gefunden werden; zusätzliche Hyperthermie ist mit höherem Toxizitätsrisiko verbunden

²⁰ Mit Ausnahme einer verminderten Kolostomierate berichtet in Kouloulis 2005

7 Empfehlung

Eine generelle Therapieanwendung der Hyperthermie **wird derzeit nicht** empfohlen. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um den Netto-Nutzen der evaluierten Intervention zweifelsfrei beurteilen zu können.

derzeit nicht empfohlen

Erläuterung:

Die Anwendung im Routinebetrieb kann wegen der sehr schwachen Lage der Evidenz zur Wirksamkeit, auch bei Aussicht auf sichere Anwendung bei sorgfältiger Qualitätskontrolle nicht empfohlen werden. Eine Anschaffung sollte daher ausschließlich zum Zweck der Erbringung der seit langem geforderten Evidenz im Rahmen klinischer Forschung beitragen. Wünschenswert sind insbesondere Studien, die für PatientInnen relevante Therapieoptionen vergleichen und von der Größe und dem Studiendesign her geeignet sind, den Nettonutzen (Wirkung/Schaden) sicher zu beurteilen.

8 Literaturverzeichnis

- [1] Schulze. Influence of neoadjuvant radiochemotherapy combined with hyperthermia on the quality of life in rectum cancer patients. 2006.
- [2] Franckena M, Stalpers LJ, Koper PC, Wiggenraad RG, Hoogenraad WJ, van Dijk JD, et al. Long-term improvement in treatment outcome after radiotherapy and hyperthermia in locoregionally advanced cervix cancer: an update of the Dutch Deep Hyperthermia Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Mar 15;70(4):1176-82.
- [3] van der Zee J, Gonzalez GD. The Dutch Deep Hyperthermia Trial: results in cervical cancer. *Int J Hyperthermia.* 2002 Jan-Feb;18(1):1-12.
- [4] Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR, Samulski TV, Vujaskovic Z, Yu D, et al. Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. *J Clin Oncol.* 2005 May 1;23(13):3079-85.
- [5] Guo J, Zhu J, Sheng X, Wang X, Qu L, Han Y, et al. Intratumoral injection of dendritic cells in combination with local hyperthermia induces systemic antitumor effect in patients with advanced melanoma. *International Journal of Cancer.* 2007 Jun 1;120(11):2418-25.
- [6] Kouloulias. Chemoradiotherapy Combined With Intracavitary Hyperthermia for Anal Cancer: Feasibility and Long-Term Results From a Phase II Randomized Trial. 2005.
- [7] van der Zee J. Today's patients. *Future oncology (London, England).* 2005 Dec;1(6):711-4.
- [8] Kemp B, Rath W, van der Zee J. Lokoregionäre Hyperthermieverfahren in der Gynäkologie - Standortbestimmung und Perspektiven. *IGeburtsh Frauenheilk.* 2007;67:113-9.
- [9] Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Anlage B Nicht anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ der Richtlinie zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (BUB-Richtlinie). 2005 [cited 2009-10-12; Available from: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-199/2005-01-18-BUB-Hyperthermie.pdf>
- [10] BSD Medical Corporation. BSD MEDICAL CORPORATION FORM 10-Q. 2009 [cited 2010-02-25; Available from: http://www.bsdmedical.com/files/fillings/1-BSD_Medical_Form_10-Q_5-31-09.pdf
- [11] Mayer R, Mock U, Jager R, Potter R, Vutuc C, Eiter H, et al. Epidemiological aspects of hadron therapy: a prospective nationwide study of the Austrian project MedAustron and the Austrian Society of Radiooncology (OEGRO). *Radiother Oncol.* 2004 Dec;73 Suppl 2:S24-8.
- [12] Skarupinski B. Lokoregionäre Mammakarzinom-Rezidive nach brusterhaltender Therapie und Strahlentherapie. 2005 [cited 2010-02-23; Available from: <http://sundoc.bibliothek.uni-halle.de/diss-online/05/05H192/prom.pdf>
- [13] Garbe C, Schadendorf D. Malignes Melanom – neue Daten und Konzepte zur Nachsorge. 2003 [cited 2010-02-25; Available from: <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=37511>

- [14] Manski D. Harnblasenkarzinom (5/5): Chemotherapie und Prognose. 2010 [cited 2010-02-25; Available from: http://www.urologielehrbuch.de/harnblasenkarzinom_05.html
- [15] ÖGRO. Analkarzinom 2001 [cited 2010-02-21; Available from: <http://gin.uibk.ac.at/oegro/onkologisch/anal.html>
- [16] Gartlehner G. Internes Manual. Abläufe und Methoden. Teil 2. HTA-Projektbericht 06. 2007.
- [17] Vasanthan A, Mitsumori M, Park JH, Zhi-Fan Z, Yu-Bin Z, Oliynychenko P, et al. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for uterine cervical cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the international atomic energy agency. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2005 Jan 1;61(1):145-53.
- [18] Gofrit ON, Shapiro A, Pode D, Sidi A, Nativ O, Leib Z, et al. Combined local bladder hyperthermia and intravesical chemotherapy for the treatment of high-grade superficial bladder cancer. *Urology*. 2004 Mar;63(3):466-71.
- [19] Unterausschuss Ärztliche Behandlung des Gemeinsamer Bundesausschuss. Hyperthermie - Zusammenfassender Bericht des Unterausschusses "Ärztliche Behandlung" des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Bewertung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V der Hyperthermie (u. a. Ganzkörper-Hyperthermie, Regionale Tiefenhyperthermie, Oberflächen-Hyperthermie, Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie). 2005 [cited 2009-09-07]; Available from: <http://www.g-ba.de/downloads/40-268-236/2005-06-15-BUB-Hyperthermie.pdf>
- [20] De Haas-Kock DF, Buijsen J, Pijls-Johannesma M, Lutgens L, Lammering G, van Mastrigt GA, et al. Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(3):CD006269.
- [21] van der Zee J, Gonzalez Gonzalez D, van Rhooen GC, van Dijk JD, van Putten WL, Hart AA. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. *Lancet*. 2000 Apr 1;355(9210):1119-25.
- [22] Jones EL, Marks LB, Prosnitz LR. Point: Hyperthermia with radiation for chest wall recurrences. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007 Mar;5(3):339-44.
- [23] McCormick B. Counterpoint: Hyperthermia with radiation therapy for chest wall recurrences. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007 Mar;5(3):345-8.
- [24] Issels RD. Impact of regional hyperthermia (RHT) on response to neoadjuvant chemotherapy and survival of patients with high-risk soft-tissue sarcoma (HR-STs): Results of the randomized EORTC-ESHO intergroup trial (NCI-00003052). 2009.
- [25] Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR, Samulski TV, Vujaskovic Z, Yu D, et al. Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 May 1;23(13):3079-85.
- [26] Fritzmann J, Hunerbein M, Slisow W, Gellermann J, Wust P, Rau B, et al. [Influence of preoperative (hyperthermic) radiochemotherapy on manometric anal sphincter function in locally advanced rectal cancer]. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2004 May;180(5):281-8.

- [27] van der Zee J, van Rhoon GC, Wust P. In regard to Dr. Vasanthan et al. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:145-153). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Jul 1;62(3):940-1.
- [28] van der Zee J, Vujaskovic Z, Kondo M, Sugahara T. The Kadota Fund International Forum 2004--clinical group consensus. *Int J Hyperthermia*. 2008 Mar;24(2):111-22.
- [29] Franckena M, Fatehi D, de Bruijne M, Canters RA, van Norden Y, Mens JW, et al. Hyperthermia dose-effect relationship in 420 patients with cervical cancer treated with combined radiotherapy and hyperthermia. *Eur J Cancer*. 2009 Jul;45(11):1969-78.
- [30] Franckena M, De Wit R, Ansink AC, Notenboom A, Canters RAM, Fatehi D, et al. Weekly systemic cisplatin plus locoregional hyperthermia: An effective treatment for patients with recurrent cervical carcinoma in a previously irradiated area. *International Journal of*. 2007;23(5):443-50.
- [31] Sreenivasa G, Hildebrandt B, Kummel S, Jungnickel K, Cho CH, Tilly W, et al. Radiochemotherapy combined with regional pelvic hyperthermia induces high response and resectability rates in patients with nonresectable cervical cancer > or =FIGO IIB "bulky". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Nov 15;66(4):1159-67.
- [32] Wahl AO, Rademaker A, Kiel KD, Jones EL, Marks LB, Croog V, et al. Multi-institutional review of repeat irradiation of chest wall and breast for recurrent breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2008 Feb 1;70(2):477-84.
- [33] Stahl R, Wang T, Lindner LH, Abdel-Rahman S, Santl M, Reiser MF, et al. Comparison of radiological and pathohistological response to neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia (RHT) and study of response dependence on the applied thermal parameters in patients with soft tissue sarcomas (STS). *International Journal of Hyperthermia*. 2009 Jun;25(4):289-98.
- [34] Gabriele P, Ferrara T, Baiotto B, Garibaldi E, Marini PG, Penduzzu G, et al. Radio hyperthermia for re-treatment of superficial tumours. *International Journal of*. 2009;25(3):189-98.
- [35] Van Der Heijden AG, Kiemeny LA, Gofrit ON, Nativ O, Sidi A, Leib Z, et al. Preliminary European results of local microwave hyperthermia and chemotherapy treatment in intermediate or high risk superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *European Urology*. 2004;46(1):65-72.
- [36] Wittlinger M, Rodel CM, Weiss C, Krause SF, Kuhn R, Fietkau R, et al. Quadrimodal treatment of high-risk T1 and T2 bladder cancer: transurethral tumor resection followed by concurrent radiochemotherapy and regional deep hyperthermia. *Radiother Oncol*. 2009 Nov;93(2):358-63.
- [37] Maluta S, Dall'Oglio S, Romano M, Marciai N, Pioli F, Giri MG, et al. Conformal radiotherapy plus local hyperthermia in patients affected by locally advanced high risk prostate cancer: preliminary results of a prospective phase II study. *International Journal of Hyperthermia*. 2007 Aug;23(5):451-6.
- [38] Sherar MD, Trachtenberg J, Davidson SR, Gertner MR. Interstitial microwave thermal therapy and its application to the treatment of recurrent prostate cancer. *Int J Hyperthermia*. 2004 Nov;20(7):757-68.

- [39] Tilly W, Gellermann J, Graf R, Hildebrandt B, Weissbach L, Budach V, et al. Regional hyperthermia in conjunction with definitive radiotherapy against recurrent or locally advanced prostate cancer T3 pN0 M0. *Strahlenther Onkol.* 2005 Jan;181(1):35-41.
- [40] Amthauer H, Denecke T, Rau B, Hildebrandt B, Hunerbein M, Ruf J, et al. Response prediction by FDG-PET after neoadjuvant radiochemotherapy and combined regional hyperthermia of rectal cancer: correlation with endorectal ultrasound and histopathology. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging.* 2004 Jun;31(6):811-9.
- [41] Deger S, Taymoorian K, Boehmer D, Schink T, Roigas J, Wille AH, et al. Thermoradiotherapy using interstitial self-regulating thermoseeds: an intermediate analysis of a phase II trial. *European Urology.* 2004 May;45(5):574-9; discussion 80.
- [42] Fiegl M. Ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) as second-line regimen alone and in combination with regional hyperthermia is active in chemo-pre-treated advanced soft tissue sarcoma of adults. *International Journal of Hyperthermia.* 2004.
- [43] Harima Y, Sawada S. Hyperthermia classic commentary: 'A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma' by Yoko Harima, *International Journal of Hyperthermia* 2001;17:97105. *International Journal of Hyperthermia.* 2009;25(5):344-6.
- [44] Hildebrandt B, Wust P, Drager J, Ludemann L, Sreenivasa G, Tullius SG, et al. 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.* 2004 Jun;20(4):359-69.
- [45] Hildebrandt B, Rau B, Loffel J, Wust P, Nicolaou A, Gellermann J, et al. Adjuvant chemotherapy with folinic acid and 5-fluorouracil in patients with locally advanced rectal cancer previously treated by preoperative radiochemotherapy and curative tumor resection. *International Journal of Colorectal Disease.* 2006 Sep;21(6):582-9.
- [46] Hildebrandt B, Rau B, Gellermann J, Wust P, Riess H. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinosis. *J Clin Oncol.* 2004 Apr 15;22(8):1527-9; author reply 9.
- [47] Huilgol NG, Huilgol NG. A phase I study to study arsenic trioxide with radiation and hyperthermia in advanced head and neck cancer. *International Journal of Hyperthermia.* 2006 Aug;22(5):391-7.
- [48] Issels RD. Hyperthermia adds to chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2008 Nov;44(17):2546-54.
- [49] Issels RD. Regional hyperthermia in high-risk soft tissue sarcomas. *Current opinion in oncology.* 2008 Jul;20(4):438-43.
- [50] Ott OJ, Rodel C, Weiss C, Wittlinger M, St Krause F, Dunst J, et al. Radiochemotherapy for bladder cancer. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)).* 2009 Sep;21(7):557-65.
- [51] Uzuka T, Takahashi H, Tanaka R, Uzuka T, Takahashi H, Tanaka R. Interstitial hyperthermia with intra-arterial injection of adriamycin for malignant glioma. *Neurologia Medico-Chirurgica.* 2006 Jan;46(1):19-23; discussion
- [52] van der Zee J. Hyperthermia to improve results in vaginal cancer. 2008.

- [53] Van Vulpen M, De Leeuw AA, Raaymakers BW, Van Moorselaar RJ, Hofman P, Lagendijk JJ, et al. Radiotherapy and hyperthermia in the treatment of patients with locally advanced prostate cancer: preliminary results. *BJU Int.* 2004 Jan;93(1):36-41.

Anhang 1

Schlüsselpublikationen zur Identifikation weiterer Primärstudien

Amthauer 2004 [40]
Deger 2004 [41]
Fiegl 2004 [42]
Franckena 2007 [30]
Franckena 2008 [2]
Franckena 2009 [29]
Gabriele 2009 [34]
Gofrit 2004 [18]
Harima 2009 [43]
Hildebrandt 2004 [44]
Hildebrandt 2006 [45]
Hildebrandt 2004 [46]
Huilgol 2006 [47]
Issels 2008 [48]
Issels2008 [49]
Jones 2005 [4]
Jones 2007 [22]
Kemp 2007 [8]
McCormick 2007 [23]
Ott 2009 [50]
Sreenivasa 2006 [31]
Uzuka 2006 [51]
Van der Zee 2008 [52]
Van der Zee 2008 [28]
Van Vulpen 2004 [53]
Vasanthan 2005 [17]

Anhang 2

Studien, auf die in Schlüssenpublikationen verwiesen wird (ohne Duplikate) und Seite deren Erörterung im GB-A –Bericht (Seitenangabe) bzw. weitere Verwendung im Rahmen diese systematischen Review

Amicetti 1993 GB-A 197
 Berdow 1990 GB-A 374
 Chen 1997 Nicht in GB-A, in ergänzende Suche aufgenommen (ausgeschlossen)
 Colombo 1996 GB-A 146
 Colombo 2003 GB-A 150
 Colombo2003 GB-A 150
 Datta 1987 GB-A 193
 Datta 1990 GB-A 697
 De Witt 1999 GB-A 834
 Donato 1997 Nicht in GB-A, in ergänzende Suche aufgenommen (ausgeschlossen)
 Egawa 89 GB-A 330
 Emami 1996 GB-A 641
 Engelhard 1989 Nicht in GB-A, in ergänzende Suche aufgenommen (ausgeschlossen)
 Engin 1994 Nicht in GB-A, in ergänzende Suche aufgenommen (ausgeschlossen)
 Falk 2001 GB-A 755
 Fiegl 2004 Nicht in GB-A, in ergänzende Suche aufgenommen (ausgeschlossen)
 Garielle 1990 Nicht in GB-A, in ergänzende Suche aufgenommen (ausgeschlossen)
 Gabrielle 1995 Nicht in GB-A, in ergänzende Suche aufgenommen (ausgeschlossen)
 Gellermann 2002 (Gellermann 2000 GB-A 845)
 Grann 2001 Nicht in GB-A, in ergänzende Suche aufgenommen (ausgeschlossen)
 Harima 2001 441, 853
 Datta 1987 GB-A 697, 707
 Harima 2001 GB-A 431, 843
 Hildebrandt 2000 GB-A 389
 Issels 1991 GB-A 414
 Issels 2001 GB-A 415
 Issels 2007 Nicht in GB-A, in ergänzende Suche aufgenommen (ausgeschlossen)
 Kakehi 1990 GB-A 257
 Kapp 1990 GB-A 729
 Kitamura1995 Nicht in GB-A, in ergänzende Suche aufgenommen (ausgeschlossen)
 Lee 1998 GB-A 776
 Overgaard1989 (siehe Folgestudien)
 Overgaard 1995 GB-A siehe Folgepub. 769
 Overgaard 1996 GB-A 273
 Pearcey 2002 GB-A 847
 Perez 1989 GB-A 205
 Perez1991 GB-A 205, 708, 781
 Rau 2000 GB-A 393
 Rietbroeck 1997 GB-A 437

Sharma 1989 Nicht in GB-A, in ergänzende Suche aufgenommen (ausgeschlossen)
Sharma 1991 GB-A 442
Sneed 1998 GB-A 165, 676
Strotsky 1991 GB-A 560
Sugimachi 1992 Nicht in GB-A, in ergänzende Suche aufgenommen (ausgeschlossen)
Sugimachi 1994 Nicht in GB-A, in ergänzende Suche aufgenommen (ausgeschlossen)
Sugimachi 1995 Nicht in GB-A, in ergänzende Suche aufgenommen (ausgeschlossen)
Tschoep 2008 Nicht in GB-A, in ergänzende Suche aufgenommen (ausgeschlossen)
Valdagni 1988 GB-A 196, 710
Valdagni 1994 GB-A196
Van der Heiden 2004 Nicht in GB-A, in ergänzende Suche aufgenommen (ausgeschlossen)
Van der Zee 1997 GB-A 759
Van der Zee 2000 GB-A 379, 641, 849
Van der Zee 2002 GB-A 432-435, 849
Van der Zee 2005 Nicht in GB-A, in ergänzende Suche aufgenommen (ausgeschlossen)
Van Vulpen 2002 Nicht in GB-A, in ergänzende Suche aufgenommen (ausgeschlossen)
Van Vulpen 2003 GB-A 363
Vasanthan 2005 Nicht in GB-A, in ergänzende Suche aufgenommen (eingeschlossen)
Vernon 1996 GB-A 309, 781
Wang 1996 Nicht in GB-A, in ergänzende Suche aufgenommen (ausgeschlossen)
Wendtner 2001 GB-A412
Wendtner 2002 GB-A 412
Westermann 2005 Nicht in GB-A, in ergänzende Suche aufgenommen (ausgeschlossen)
Wust 2002 GB-A 676
You 1993 GB-A 384

Anhang 3

Studien mit vorrangiger Evidenz (Quelle: GB-A Bericht) in 11 Indikationen dieses systematischen Reviews

Berdov BA, Menteshashvili GZ. Thermoradiotherapy of patients with locally advanced carcinoma of the rectum. *Int J Hyperthermia*. 1990 Sep-Oct;6(5):881-90.

PMID: 2250114

Seite/GB-A: 813; Indikation: Rektumkarzinom

Colombo R, Brausi M, Da Pozzo L, Salonia A, Montorsi F, Scattoni V, et al. Thermochemotherapy and electromotive drug administration of mitomycin C in superficial bladder cancer eradication. a pilot study on marker lesion. *European urology*. 2001 Jan;39(1):95-100.

PMID: 11173946

Seite/GB-A: 651; Indikation: Blasentumoren

Colombo R, Da Pozzo LF, Lev A, Freschi M, Gallus G, Rigatti P. Neoadjuvant combined microwave induced local hyperthermia and topical chemotherapy versus chemotherapy alone for superficial bladder cancer. *The Journal of urology*. 1996 Apr;155(4):1227-32.

PMID: 8632537

Seite/GB-A: 649; Indikation: Blasentumoren

Datta NR, Bose AK, Kapoor HK, Gupta S. Head and neck cancers: results of thermoradiotherapy versus radiotherapy. *Int J Hyperthermia*. 1990 May-Jun;6(3):479-86.

PMID: 2198311

Seite/GB-A: 697; Indikation: Kopf-Hals-Tumoren

Emami B, Scott C, Perez CA, Asbell S, Swift P, Grigsby P, et al. 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1996 Mar 15;34(5):1097-104.

PMID: 8600093

Seite/GB-A: 699; Indikation: Kopf-Hals-Tumoren

Emami B, Scott C, Perez CA, Asbell S, Swift P, Grigsby P, et al. 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1996 Mar 15;34(5):1097-104.

PMID: 8600093

Seite/GB-A: 641; Indikation: Maligne Beckentumoren

Fenn NJ, Horgan K, Johnson RC, Hughes LE, Mansel RE. A randomized controlled trial of prophylactic isolated cytotoxic perfusion for poor-prognosis primary melanoma of the lower limb. *Eur J Surg Oncol*. 1997 Feb;23(1):6-9.

PMID: 9066739

Seite/GB-A: 760; Indikation: malignes Melanom (ohne Uveamelanom)

Ghussen F, Kruger I, Smalley RV, Groth W. Hyperthermic perfusion with chemotherapy for melanoma of the extremities. *World journal of surgery*. 1989 Sep-Oct;13(5):598-602.

PMID: 2815804

Seite/GB-A: 762; Indikation: malignes Melanom (ohne Uveamelanom)

Ghussen F, Nagel K, Groth W, Muller JM, Stutzer H. A prospective randomized study of regional extremity perfusion in patients with malignant melanoma. *Annals of surgery*. 1984 Dec;200(6):764-8.

PMID: 6508407

Seite/GB-A: 761; Indikation: malignes Melanom (ohne Uveamelanom)

Gupta AK, Vicini FA, Frazier AJ, Barth-Jones DC, Edmundson GK, Mele E, et al. Iridium-192 transperineal interstitial brachytherapy for locally advanced or recurrent gynecological malignancies. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1999 Mar 15;43(5):1055-60.

PMID: 10192355

Seite/GB-A: 841; Indikation: Zervixkarzinom des Uterus

Hafstrom L, Jonsson PE. Hyperthermic perfusion of recurrent malignant melanoma on the extremities. *Acta chirurgica Scandinavica*. 1980;146(5):313-8.

PMID: 7468061

Seite/GB-A: 764; Indikation: malignes Melanom (ohne Uveamelanom)

Harima Y, Nagata K, Harima K, Ostapenko VV, Tanaka Y, Sawada S. A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. *Int J Hyperthermia*. 2001 Mar-Apr;17(2):97-105.

PMID: 11252361

Seite/GB-A: 841; Indikation: Zervixkarzinom des Uterus

Horie H, Kashiwagi H, Konishi F, Furuta K, Ozawa A, Kanazawa K. Improved outcome following preoperative radiochemotherapy: 40.5 Gy accelerated hyperfractionation and 5-fluorouracil suppositories for patients with carcinoma of the lower rectum. *Surgery today*. 1999;29(10):992-8.

PMID: 10554320

Seite/GB-A: 815; Indikation: Rektumkarzinom

Ichikawa D, Yamaguchi T, Yoshioka Y, Sawai K, Takahashi T. Prognostic evaluation of preoperative combined treatment for advanced cancer in the lower rectum with radiation, intraluminal hyperthermia, and 5-fluorouracil suppository. *American journal of surgery*. 1996 Mar;171(3):346-50.

PMID: 8615470

Seite/GB-A: 816; Indikation: Rektumkarzinom

Koops HS, Vaglini M, Suci S, Kroon BB, Thompson JF, Gohl J, et al. Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Malignant Melanoma Cooperative Group Protocol 18832, the World Health Organization Melanoma Program Trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group-8593. *J Clin Oncol*. 1998 Sep;16(9):2906-12.

PMID: 9738557

Seite/GB-A: 765; Indikation: malignes Melanom (ohne Uveamelanom)

Korenaga D, Matsushima T, Adachi Y, Mori M, Matsuda H, Kuwano H, et al. Preoperative hyperthermia combined with chemotherapy and radiotherapy for patients with rectal carcinoma may prevent early local pelvic recurrence. *International journal of colorectal disease*. 1992 Dec;7(4):206-9.

PMID: 1293242

Seite/GB-A: 817; Indikation: Rektumkarzinom

Kouloulias VE, Kouvaris JR, Nikita KS, Golematis BC, Uzunoglu NK, Mystakidou K, et al. Intraoperative hyperthermia in conjunction with multi-schedule chemotherapy (pre-, intra- and post-operative), by-pass surgery, and post-operative radiotherapy for the management of unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Int J Hyperthermia*. 2002 May-Jun;18(3):233-52.

PMID: 12028639

Seite/GB-A: 737; Indikation: Pancreascarcinoma

Krementz ET, Sutherland CM, Muchmore JH. Isolated hyperthermia chemotherapy perfusion for limb melanoma. *The Surgical clinics of North America*. 1996 Dec;76(6):1313-30.

PMID: 8977553

Seite/GB-A: 767; Indikation: malignes Melanom (ohne Uveamelanom)

Masunaga SI, Hiraoka M, Akuta K, Nishimura Y, Nagata Y, Jo S, et al. Phase I/II trial of preoperative thermoradiotherapy in the treatment of urinary bladder cancer. *Int J Hyperthermia*. 1994 Jan-Feb;10(1):31-40.

PMID: 8144986

Seite/GB-A: 655; Indikation: Blasentumoren

Mikhalkin IA, Iashvili ZG, Bykov VL. Thermoradiotherapy combined with a proteolysis inhibitor (contrical) in the treatment of head and neck cancer. *Oncology*. 1993 Sep-Oct;50(5):344-7.

PMID: 7690922

Seite/GB-A: 702; Indikation: Kopf-Hals-Tumoren

Nishimura Y, Hiraoka M, Akuta K, Jo S, Nagata Y, Masunaga S, et al. Hyperthermia combined with radiation therapy for primarily unresectable and recurrent colorectal cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1992;23(4):759-68.

PMID: 1618669

Seite/GB-A: 819; Indikation: Rektumkarzinom

Ohizumi Y, Tama Y, Imamiya S, Akiba T. Hyperthermia combined with re-irradiation for neck node metastasis from head and neck cancer. *The Tokai journal of experimental and clinical medicine*. 2000 Jun;25(2):61-7.

PMID: 11127509

Seite/GB-A: 703; Indikation: Kopf-Hals-Tumoren

Ohno S, Tomoda M, Tomisaki S, Kitamura K, Mori M, Maehara Y, et al. Improved surgical results after combining preoperative hyperthermia with chemotherapy and radiotherapy for patients with carcinoma of the rectum. *Diseases of the colon and rectum*. 1997 Apr;40(4):401-6.

PMID: 9106687

Seite/GB-A: 820; Indikation: Rektumkarzinom

Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, Arcangeli G, Dahl O, Mella O, et al. Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. European Society for Hyperthermic Oncology. *Lancet*. 1995 Mar 4;345(8949):540-3.

PMID: 7776772

Seite/GB-A: 769; Indikation: malignes Melanom (ohne Uveamelanom)

Paroni R, Salonia A, Lev A, Da Pozzo LF, Cighetti G, Montorsi F, et al. Effect of local hyperthermia of the bladder on mitomycin C pharmacokinetics during intravesical chemotherapy for the treatment of superficial transitional cell carcinoma. *British journal of clinical pharmacology*. 2001 Sep;52(3):273-8.

PMID: 11560559

Seite/GB-A: 656; Indikation: Blasentumoren

Perez CA, Gillespie B, Pajak T, Hornback NB, Emami B, Rubin P. Quality assurance problems in clinical hyperthermia and their impact on therapeutic outcome: a Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1989 Mar;16(3):551-8.

PMID: 2646257

Seite/GB-A: 781ff; Indikation: Mammakarzinom

Perez CA, Gillespie B, Pajak T, Hornback NB, Emami B, Rubin P. Quality assurance problems in clinical hyperthermia and their impact on therapeutic outcome: a Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1989 Mar;16(3):551-8.

PMID: 2646257

Seite/GB-A: 706; Indikation: Kopf-Hals-Tumoren

Perez CA, Pajak T, Emami B, Hornback NB, Tupchong L, Rubin P. Randomized phase III study comparing irradiation and hyperthermia with irradiation alone in superficial measurable tumors. Final report by the Radiation Therapy Oncology Group. *American journal of clinical oncology*. 1991 Apr;14(2):133-41.

PMID: 1903023

Seite/GB-A: 781; Indikation: Mammakarzinom

Perez CA, Pajak T, Emami B, Hornback NB, Tupchong L, Rubin P. Randomized phase III study comparing irradiation and hyperthermia with irradiation alone in superficial measurable tumors. Final report by the Radiation Therapy Oncology Group. *American journal of clinical oncology*. 1991 Apr;14(2):133-41.

PMID: 1903023

Seite/GB-A: 708; Indikation: Kopf-Hals-Tumoren

Sharma S, Sandhu AP, Patel FD, Ghoshal S, Gupta BD, Yadav NS. Side-effects of local hyperthermia: results of a prospectively randomized clinical study. *Int J Hyperthermia*. 1990 Mar-Apr;6(2):279-85.

PMID: 2182746

Seite/GB-A: 841; Indikation: Zervixkarzinom des Uterus

Sharma S, Singhal S, Sandhu AP, Ghoshal S, Gupta BD, Yadav NS. Local thermo-radiotherapy in carcinoma cervix: improved local control versus increased incidence of distant metastasis. *Asia-Oceania journal of obstetrics and gynaecology / AFOG*. 1991 Mar;17(1):5-12.

PMID: 2064591

Seite/GB-A: 841; Indikation: Zervixkarzinom des Uterus

Sneed PK, Gutin PH, Prados MD, Phillips TL, Weaver KA, Wara WM, et al. Brachytherapy of brain tumors. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 1992;59(1-4):157-65.

PMID: 1338231

Seite/GB-A: 681; Indikation: Hirneigene Tumoren

Sneed PK, Stauffer PR, McDermott MW, Diederich CJ, Lamborn KR, Prados MD, et al. Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost +/- hyperthermia for glioblastoma multiforme. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1998 Jan 15;40(2):287-95.

PMID: 9457811

Seite/GB-A: 676; Indikation: Hirneigene Tumoren

Trotter JM, Edis AJ, Blackwell JB, Lamb MH, Bayliss EJ, Shepherd JM, et al. Adjuvant VHF therapy in locally recurrent and primary unresectable rectal cancer. *Australasian radiology*. 1996 Aug;40(3):298-305.

PMID: 8826739

Seite/GB-A: 821; Indikation: Rektumkarzinom

Valdagni R, Amichetti M. Report of long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation therapy plus hyperthermia to metastatic lymph nodes in stage IV head and neck patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1994 Jan 1;28(1):163-9.

PMID: 8270437

Seite/GB-A: 713; Indikation: Kopf-Hals-Tumoren

Valdagni R, Amichetti M, Pani G. Radical radiation alone versus radical radiation plus microwave hyperthermia for N3 (TNM-UICC) neck nodes: a prospective randomized clinical trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1988 Jul;15(1):13-24.

PMID: 3292487

Seite/GB-A: 710; Indikation: Kopf-Hals-Tumoren

van der Zee J, Gonzalez GD. The Dutch Deep Hyperthermia Trial: results in cervical cancer. *Int J Hyperthermia*. 2002 Jan-Feb;18(1):1-12.

PMID: 11820462

Seite/GB-A: 841; Indikation: Zervixkarzinom des Uterus

van der Zee J, Gonzalez Gonzalez D, van Rhooen GC, van Dijk JD, van Putten WL, Hart AA. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. *Dutch Deep Hyperthermia Group. Lancet*. 2000 Apr 1;355(9210):1119-25.

PMID: 10791373

Seite/GB-A: 822; Indikation: Rektumkarzinom

van der Zee J, Gonzalez Gonzalez D, van Rhoon GC, van Dijk JD, van Putten WL, Hart AA. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. *Lancet*. 2000 Apr 1;355(9210):1119-25.

PMID: 10791373

Seite/GB-A: 660; Indikation: Blasentumoren

Van Vulpen. Radiotherapy and hyperthermia in the treatment of patients with locally advanced prostate cancer:

preliminary results.

PMID: Seite/GB-A: 363; Indikation: Prostata

Van Vulpen. A prospective quality of life study in patients with locally advanced prostate cancer, treated with

radiotherapy with or without regional or interstitial hyperthermia. 2003.

PMID: Seite/GB-A: 363; Indikation: Prostata

Vernon CC, Hand JW, Field SB, Machin D, Whaley JB, van der Zee J, 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1996 Jul 1;35(4):731-44.

PMID: 8690639

Seite/GB-A: 781; Indikation: Mammakarzinom

Yamada S, Takai Y, Nemoto K, Ogawa Y, Kakuto Y, Hoshi A, et al. Intraoperative radiation therapy combined with hyperthermia against pancreatic carcinoma. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 1992 Mar;166(3):395-401.

PMID: 1585349

Seite/GB-A: 256; Indikation: Pancreascarcinoma