

Hyperthermie versterkt het effect van radiotherapie en/of chemotherapie bij de behandeling van meerdere vormen van kanker

Hyperthermia enhances the effectiveness of radiation and chemotherapy in numerous types of cancer

dr. H. Crezee¹, dr. G. van Tienhoven¹

SAMENVATTING

Hyperthermie, het opwarmen van tumoren tot 40-43°C, wordt gegeven voor verschillende tumorindicaties ter versterking van het effect van radiotherapie en chemotherapie. Dit artikel geeft een overzicht van de biologische rationale, de behandelmethode, de huidige klinische toepassingen en de klinische bewijzen van de waarde van milde hyperthermie. Hyperthermie werkt onder andere door frustratie van DNA-schadeherstel en verminderen van hypoxie. Er zijn verschillende hyperthermietechnieken beschikbaar, afhankelijk van tumorstadium en locatie. Er bestaat een grote hoeveelheid klinisch bewijs voor het versterkende effect van hyperthermie. In een aantal systematische overzichtartikelen werd een klinisch relevant voordeel beschreven van het toevoegen van

hyperthermie aan radiotherapie in 42 vergelijkende studies, waarvan 22 gerandomiseerd: onder andere voor cervix-uteri-carcinoom (6 studies, CR 79,6% versus 65,7%), recidief mammacarcinoom (6 studies, CR 61,6% versus 48,6%) en hoofd-halstumoren (9 studies, CR 75,3% versus 50,3%). Ook wordt in vier gerandomiseerde studies een klinisch relevant voordeel gezien van het toevoegen van hyperthermie aan chemotherapie. Dit is het meest relevant voor HIPEC bij ovariumcarcinoom, voor sarcomen en voor intravesicale applicatie bij niet-spierinvasieve blaastumoren. Er is zowel biologische rationale als bewijs uit (gerandomiseerde) studies voor de klinische effectiviteit van hyperthermie in combinatie met radiotherapie en/of chemotherapie.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2019;16:47-53)

SUMMARY

Hyperthermia, raising the tumor temperature to 40-43°C, is given for various tumor indications to enhance the effectiveness of radiotherapy and chemotherapy. This paper provides an overview of the biological rationale, treatment methods, present clinical applications and clinical evidence for mild hyperthermia. Hyperthermia blocks DNA damage repair and reduces tumor hypoxia, among others. Different hyperthermia techniques are available for different tumor stages and locations. There is a considerable body of clinical evidence for

There is a considerable body of clinical evidence for

¹radioloog, afdeling Radiotherapie en Hyperthermie, Amsterdam UMC.

Correspondentie graag richten aan dr. G. van Tienhoven, radioloog, afdeling Radiotherapie en Hyperthermie, kamer Z1-205, Amsterdam UMC, Universiteit van Amsterdam, Cancer Center Amsterdam, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel.: 020 732 55 91, e-mailadres: g.vantienhoven@amc.uva.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: biologische rationale, hyperthermie, klinische bewijskracht

Keywords: biological rationale, clinical evidence, hyperthermia

ONTVANGEN 6 AUGUSTUS 2018, GEACCEPTTEERD 22 OKTOBER 2018.

the thermal enhancement by hyperthermia. A number of systematic reviews show a clinically relevant advantage when hyperthermia is added to radiotherapy in 42 comparative studies, 22 of which were randomized, including for cervix uteri cancer (6 studies, CR 79.6% versus 65.7%), recurrent breast cancer (6 studies, CR 61.6% versus 48.6%) and head and neck tumors (9 studies, CR 75.3% versus 50.3%). Four randomized studies show a clinically relevant

benefit of adding hyperthermia to chemotherapy. The most relevant effect is for HIPEC for ovarian cancer, for sarcoma and for intravesical hyperthermia for non-muscle invasive bladder cancer.

There is thus both a biological rationale and evidence from (randomised) studies for the clinical effectiveness of hyperthermia in combination with radiation and chemotherapy.

INLEIDING

Hyperthermie, het opwarmen van tumoren tot 40-43°C, wordt gegeven voor verschillende tumorindicaties ter versterking van het effect van radiotherapie en chemotherapie. Naast deze (milde) hyperthermie bestaan thermische therapieën die door het verwarmen tot temperaturen hoger dan 50 graden (bijvoorbeeld 'radio frequency ablation' (RFA) en 'high intensity focussed ultrasound' (HIFU)) of lager dan 0°C (cryotherapie) lokale tumornecrose proberen te bewerkstelligen. Deze methoden vallen buiten het onderwerp van dit artikel.

Ondanks de biologische rationale en de beschikbare bewijzen voor effectiviteit van milde hyperthermie is de methode niet erg wijd verbreid. In vele landen wordt hyperthermie niet vergoed, waardoor het ook niet in richtlijnen wordt opgenomen. Verder is de behandeling betrekkelijk arbeidsintensief, hetgeen instituten terughoudend maakt hierin te investeren. Het bewijs voor hyperthermie is solide, mits toegepast in combinatie met radiotherapie en/of chemotherapie. In Nederland wordt hyperthermie breed toegepast in het kader van hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) bij peritoneale uitzaaiingen van coloncarcinoom en ovariumcarcinoom. Ook wordt hyperthermie gecombineerd met chemotherapie bij oppervlakkig blaascarcinoom in het Radboudumc en een toenemend aantal andere instituten. Daarnaast zijn er drie instituten, het Erasmus Medisch Centrum, Instituut Verbeeten en Amsterdam UMC die hyperthermie vooral in samenhang met radiotherapie toepassen. Dit artikel geeft een overzicht van de biologische rationale, de behandelmethoden, de huidige klinische toepassingen en de klinische bewijzen van de waarde van milde hyperthermie.

BIOLOGISCHE RATIONALE

Verschillende biologische mechanismen zijn verantwoordelijk voor het therapeutische effect van milde hyperthermie

waarvan we hier alleen de meest relevante zullen noemen.^{1,2} Milde hyperthermie wordt uitsluitend in combinaties met chemotherapie of radiotherapie gebruikt met als doel de effectiviteit van deze modaliteiten te versterken. Hyperthermie heeft in het genoemde temperatuurbereik een direct therapeutisch effect, met name op tumorcellen die acidotisch en hypoxisch zijn en dus minder gevoelig voor radiotherapie. Hyperthermie induceert apoptose en activeert 'heat shock'-proteïnen, remt angiogenese en heeft een (gering) direct cytotoxisch effect.³⁻⁷ Ook treedt bij lokale toepassing van hyperthermie bij temperaturen vanaf 39°C vaatverwijding op in het verwarmde gebied, met als gevolg een verbeterde perfusie en afname van eventueel aanwezige hypoxie. De verhoogde perfusie leidt tot een verbeterde afgifte en verdeling van chemotherapie, verminderde hypoxie leidt tot verhoogde effectiviteit van radiotherapie.⁸ Dit is vooral relevant bij tumoren die door die hypoxie juist minder gevoelig zijn voor radiotherapie. Directe synergie wordt bereikt bij temperaturen boven 41°C, hyperthermie maakt bij deze temperaturen de tumor tijdelijk BRCA2-deficiënt en blokkeert daarmee een belangrijk deel van het DNA-schadeherstel.⁹ Hiermee wordt het therapeutisch effect van radiotherapie en veel vormen van chemotherapie aanzienlijk versterkt. Daarom wordt onderzocht of zogenoemde 'synthetic lethality' door complete blokkade van DNA-schadeherstel in tumoren kan worden bereikt door combinatiebehandelingen met onder andere hyperthermie.¹⁰ Optimale therapeutische werking vereist dat hyperthermie bij voorkeur tegelijk met de chemotherapie wordt gegeven, en relatief kort voor of na de radiotherapie en met een zo hoog mogelijke temperatuur.¹¹ Een belangrijk gegeven is verder dat de versterking van het effect van de radiotherapie en/of chemotherapie doorgaans tumorselectief is, mits chemotherapie alleen op de locatie van de tumor met hyperthermie wordt gecombineerd en mits radiotherapie kort voor of na de hyperthermie wordt gegeven.¹¹ Hyperthermie heeft ook zogenoemde 'ab-

scopal' effecten, dat zijn immunogene effecten waardoor naast verbeterde lokale tumorcontrole in het gebied dat met radiotherapie en hyperthermie wordt behandeld ook buiten dat gebied systemische effecten optreden die kunnen leiden tot langere overleving.^{12,13}

BEHANDELMETHODEN

De hyperthermiebehandeling begint met opwarming totdat in het doelgebied de streeftemperatuur is bereikt en duurt daarna doorgaans een uur op deze streeftemperatuur. Er zijn verschillende hyperthermietechnieken beschikbaar, afhankelijk van tumorstadium en locatie. Bij recidiverend mammacarcinoom en andere tumoren in de huid of dicht daaronder wordt meestal gebruikgemaakt van antennes die microgolven van 434 MHz of 915 MHz uitzenden met een indringdiepte en verwarming van enkele centimeters.¹⁴ Het bereiken en handhaven van de streeftemperatuur in het doelgebied wordt tijdens de behandeling gecontroleerd met temperatuursensoren op de huid en onderhuids door middel van onder lokale anesthesie ingebrachte cathetertjes. Voor het verwarmen van dieper gelegen tumoren wordt meestal gebruikgemaakt van een ring van vier of meer antennes rond de patiënt, onder andere bij blaas-, rectum-, prostaat- en cervix-uteri-carcinoom. De hierbij gebruikte antennes zenden op een lagere frequentie van 70-150 MHz uit om een betere indringdiepte te bereiken, daarbij wordt niet alleen de tumor, maar ook de regio rond de tumor opgewarmd.¹⁵ Voorafgaand aan de behandeling wordt een planning uitgevoerd om de antenne-instellingen te berekenen die een optimale tumoropwarming geven, waarbij te hoge temperaturen in het gezonde weefsel worden vermeden.¹⁶ Bij sommige locaties, zoals de urineblaas, kan ook een hyperthermieapplicator in het orgaan zelf worden ingebracht.^{17,18} Voor peritoneaal gemetastaseerde ziekte, met name bij colon- of ovariumcarcinoom, wordt veelvuldig hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) gebruikt, waarbij na chirurgische tumordebulking de buikholte wordt nagespoeld met een chemotherapieoplossing op 41-43°C om micrometastasen te elimineren.¹⁹

KLINISCHE RESULTATEN

HYPERTHERMIE TOEGEVOEGD AAN RADIOTHERAPIE

Er bestaat een grote hoeveelheid klinisch bewijs voor het synergetische en versterkende effect van hyperthermie op de behandeling door middel van radiotherapie en chemotherapie. Datta et al. publiceerden een meta-analyse van 37 vergelijkende studies (20 gerandomiseerd en 17 niet-gerandomiseerd) bij hoofd-halscarcinoom, cervixcarcinoom, mammacarcinoom, rectumcarcinoom, blaascarcinoom,

oesofaguscarcinoom, longcarcinoom, oppervlakkige tumoren en diverse andere tumortypen, waarin totaal 1.717 patiënten die waren bestraald werden vergeleken met 1.761 patiënten die een combinatie van radiotherapie met hyperthermie hadden gehad (zie *Tabel 1*, pagina 50). De 'overall complete response rate' in deze 37 vergelijkende studies was 39,8% na radiotherapie alleen versus 54,9% na radiotherapie met hyperthermie, oddsratio 2,30 (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,95-2,72; $p < 0,001$).²⁰ Daarnaast werd in dit overzicht een vijftal gerandomiseerde studies genoemd waarin 'complete response rate' niet als eindpunt was meegenomen. Eén daarvan vond geen voordeel van hyperthermie bij cervix-uteri-carcinoom, maar de andere vonden een voordeel in tijd tot progressie bij glioblastoma multiforme, een overlevingsvoordeel en ziektevrij overlevingsvoordeel voor nasofarynxcarcinoom en een overlevingsvoordeel bij preoperatieve radiochemotherapie voor maagcarcinoom.²¹⁻²⁴ Eén gerandomiseerde studie toonde aan dat het toevoegen van hyperthermie aan protontherapie bij de behandeling van melanoom van de uvea de kans op secundaire enucleatie reduceerde.²⁵ Datta et al. schreven verder overzichtsartikelen over toepassing van hyperthermie bij specifieke indicaties als hoofd-halstumoren, cervix-uteri-carcinoom en mammacarcinoom. Uit de laatste studie bleek dat hyperthermie vooral toegevoegde waarde heeft bij lokaal recidief mammacarcinoom in eerder bestraald gebied. Bij cervix-uteri-carcinoom verbetert hyperthermie niet alleen het responspercentage en de lokale controle, maar is er ook een trend voor een verbeterde overleving.²⁶⁻²⁸ Opvallend bij al deze overzichtsartikelen is dat ondanks een verbetering van tumorgerelateerde eindpunten in het gros van de gerapporteerde studies geen toename van vroege of late morbiditeit van graad 3 en hoger als gevolg van de toevoeging van hyperthermie wordt gezien.

HYPERTHERMIE TOEGEVOEGD AAN CHEMOTHERAPIE

In een deel van de bovengenoemde studies over versterking van het effect van radiotherapie betreft het behandelingen waarbij de radiotherapie was gecombineerd met chemotherapie, zodat mogelijk ook een versterking van het chemotherapie-effect een rol kan hebben gespeeld.^{20,23,25,27} Er zijn ook gerandomiseerde studies waarbij men specifiek heeft gekeken naar de versterking van het chemotherapie-effect door lokale of regionale hyperthermie. Intravesicale mitomycine C met of zonder verwarming voor oppervlakkig blaascarcinoom werd gerandomiseerd onderzocht bij 83 patiënten en toonde een verbetering van 15% naar 53% ziektevrije tienjaarsoverleving ($p < 0,001$).²⁹ Een gerandomiseerde studie van preoperatieve bleomycine en cisplatine met of zonder

TABEL 1. Responsverbetering door toevoeging van hyperthermie aan radio(chemo)therapie in 39 vergelijkende studies (naar Datta et al.).²⁰

	Studies	Patiënten zonder/met HT	Complete lokale respons zonder HT (%)	Complete lokale respons met HT (%)	Oddsratio (95%-BI)	p-waarde
Hoofd-halscarcinoom	9	364/353	50,3	75,3	3,71 (2,55-5,38)	<0,001
Cervix-uteri-carcinoom	6	263/251	65,7	79,6	2,19 (1,45-3,32)	<0,001
Mammacarcinoom	6	181/198	48,6	61,6	2,10 (1,34-3,30)	0,001
Rectumcarcinoom	4	205/208	7,8	17,3	2,15 (1,10-4,20)	0,025
Oesofaguscarcinoom	2	132/162	18,2	29	2,64 (1,34-5,20)	0,005
Blaascarcinoom	3	86/118	40,6	58,4	2,40 (1,25-4,62)	0,009
Longcarcinoom	2	70/59	2,8	11,8	2,69 (0,51-14,22)	0,243
Maligne melanoom	1 (chorecidea)	70/63	28,6	52,4		0,006
	1 (huid)	65/63	35,4	61,9		0,003
Anuscarcinoom	1	25/24	68,0	95,8		0,032
Oppervlakkig*	2	169/175	33,7	42,8	1,48 (0,94-2,32)	0,091

* Verschillende oppervlakkige tumoren, vooral recidief mammacarcinoom en maligne melanoom HT=hyperthermie.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Herbestraling gecombineerd met hyperthermie is de behandeling van keuze bij recidief mammacarcinoom in eerder bestraald gebied.
- 2** Radiotherapie gecombineerd met hyperthermie is een gelijkwaardig alternatief voor radiochemotherapie voor patiënten met een lokaal uitgebreid cervix-uteri-carcinoom indien er een contra-indicatie is voor het geven van chemotherapie.
- 3** Radiotherapie gecombineerd met hyperthermie is mogelijk een goede behandeling voor patiënten met irresectabele lokaal uitgebreide hoofd-halstumoren.
- 4** Denk in MDO-discussies aan hyperthermie bij bovengenoemde indicaties, en in het algemeen bij tumoren in eerder bestraald gebied.

hyperthermie bij 40 patiënten met slokdarmcarcinoom toonde een verbetering van het pathologisch responspercentage van 18,8 naar 41,2%.³⁰ Een gerandomiseerde studie bij 80 patiënten met stadium 3 en 4 niet-kleincellig longcarcinoom toonde geen verbetering aan door toevoeging van hyperthermie aan gemcitabine en cisplatine.³¹ De 'European Organisation on Research in Treatment of Cancer' (EORTC) verrichtte in samenwerking met de 'European Society for Hyperthermic Oncology' (ESHO) een gerandomiseerde studie waarbij 341 patiënten met een maligne hoogrisicosarcoom preoperatief met etoposide, ifosfamide en doxorubicine met (n=169) of zonder (n=172) hyperthermie werden behandeld.³² Deze studie toonde bij een mediane follow-up van 11 jaar een significant voordeel in locoregionale controle (hazardratio 0,65; 95%-BI 0,49-0,86; p=0,002), ziektevrije overleving (hazardratio 0,71; 95%-BI; 0,55-0,93; p=0,01) en algehele overleving (hazardratio 0,73; 95%-BI 0,54-0,98; p=0,04).³³ In een recente Nederlandse gerandomiseerde studie werd aangetoond dat hyperthermische intraperitoneale chemotherapie, toegevoegd aan intervaldebulkingoperatie bij stadium III-ovariumcarcinoom leidde tot een verbetering in de ziektevrije overleving (hazardratio 0,66; 95%-BI 0,50-0,87; p=0,003) en algehele overleving (hazardratio 0,67; 95%-BI 0,48-0,94; p=0,02).³⁴ Bij deze studies werd geen significante toename van morbiditeit graad 3 en hoger door de toevoeging van hyperthermie aan chemotherapie gevonden. Sommige schema's die in bovengenoemde studies werden gehanteerd zijn inmiddels niet meer in zwang; de winst door toevoeging van hyperthermie aan actuele schema's zou in die gevallen opnieuw moeten worden aangetoond. Naast deze bewijzen uit vergelijkende studies zijn vele observationele studies gepubliceerd en ook een aantal overzichtartikelen met een wat lager niveau van bewijskracht, gezien het ontbreken van gerandomiseerde of anderszins vergelijkende studies. Enkele daarvan willen we hier noemen.

Een zeldzame, maar toenemend belangrijke aandoening is het stralengeassocieerde sarcoom in de borst of op de borstwand na eerdere behandeling van borstkanker. In onze ervaring bleken deze tumoren goed te reageren op herbestraling en hyperthermie.³⁵ Een overzicht van de literatuur suggereerde dat bij deze tumoren herbestraling met of zonder hyperthermie, toegevoegd aan chirurgie, een beter resultaat zou opleveren dan chirurgie alleen.³⁶ De tumoreigenschappen van het pancreascarcinoom (agressief, weinig gevoelig voor radiotherapie en chemotherapie, veel stroma, vaak hypoxische tumoren) suggereren dat ook bij deze carcinomen hyperthermie tot een versterking van het effect van chemotherapie of radiotherapie zou kunnen leiden. Een overzicht van observationele studies bij pancreascarcinoom suggereert dat toevoeging van hyperthermie aan chemotherapie de respons en algehele overleving zou kunnen verbeteren.³⁷ Momenteel zijn in Europa twee gerandomiseerde studies gaande die de toevoeging van hyperthermie aan chemotherapie prospectief onderzoeken; één in de adjuvante setting en één voor lokaal uitgebreide ziekte.^{38,39}

CONCLUSIE

Ondanks heterogene gegevens met niet altijd eenduidig gekozen eindpunten is er zowel biologische rationale als bewijs uit (gerandomiseerde) studies voor de klinische effectiviteit van hyperthermie toegepast in combinatie met radiotherapie en/of chemotherapie, waarbij hyperthermie het therapeutisch effect versterkt zonder versterking van de bijwerkingen. De toegevoegde waarde van hyperthermie aan radiotherapie is het meest evident voor cervix-uteri-carcinoom, recidief mammacarcinoom en hoofd-halstumoren. De toegevoegde waarde van hyperthermie aan chemotherapie is het meest evident voor HIPEC bij ovariumcarcinoom, sarcomen en intravesicale applicatie bij niet-spierinvasieve blaastumoren.

REFERENTIES

- Horsman MR, Overgaard J. Hyperthermia: a potent enhancer of radiotherapy. *Clin Oncol* 2007;19:418-26.
- Issels R, Kampmann E, Kanaar R, et al. Hallmarks of hyperthermia in driving the future of clinical hyperthermia as targeted therapy: translation into clinical application. *Int J Hyperthermia* 2016;32:89-95.
- Ohno S, Siddik ZH, Kido Y, et al. Thermal enhancement of drug uptake and DNA adducts as a possible mechanism for the effect of sequencing hyperthermia on cisplatin-induced cytotoxicity in L1210 cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;34:302-6.
- Panteix G, Beaujard A, Garbit F, et al. Population pharmacokinetics of cisplatin in patients with advanced ovarian cancer during intraperitoneal hyperthermia chemotherapy. *Anticancer Res* 2002;22:1329-36.
- Spratt JS, Adcock RA, Muskovic M, et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980;40:256-60.
- Rietbroek RC, Van de Vaart PJ, Haveman J, et al. Hyperthermia enhances the cytotoxicity and platinum-DNA adduct formation of lobaplatin and oxaliplatin in cultured SW 1573 cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997;123:6-12.
- Van de Vaart PJ, Van der Vange N, Zoetmulder FA, et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer* 1998;34:148-54.
- Dewhirst MW, Vujaskovic Z, Jones EL, et al. Re-setting the biological rationale for thermal therapy. *Int J Hyperthermia* 2005;21:779-90.
- Krawczyk PM, Eppink B, Essers J, et al. Mild hyperthermia inhibits homologous recombination, induces BRCA2 degradation, and sensitizes cancer cells to poly (ADP-ribose) polymerase-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:9851-6.
- Eppink B, Krawczyk PM, Stap J, et al. Hyperthermia-induced DNA repair deficiency suggests novel therapeutic anti-cancer strategies. *Int J Hyperthermia* 2012;28:509-17.
- Overgaard J. Simultaneous and sequential hyperthermia and radiation treatment of an experimental tumor and its surrounding normal tissue in vivo. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:1507-17.
- Frey B, Weiss EM, Rubner Y, et al. Old and new facts about hyperthermia-induced modulations of the immune system. *Int J Hyperthermia* 2012;28:528-42.
- Repasky EA, Evans SS, Dewhirst MW. Temperature matters! And why it should matter to tumor immunologists. *Cancer Immunol Res* 2013;1:210-6.
- Dobšiček Trefná H, Crezee H, Schmidt M, et al. Quality assurance guidelines for superficial hyperthermia clinical trials: I. Clinical requirements. *Int J Hyperthermia* 2017;33:471-82.
- Bruggmoser G, Bauchowitz S, Canters R, et al. Quality assurance for clinical studies in regional deep hyperthermia. *Strahlenther Onkol* 2011;187:605-10.
- Kok HP, Wust P, Stauffer PR, et al. Current state of the art of regional hyperthermia treatment planning: a review. *Radiat Oncol* 2015;10:196.
- Stauffer PR, Van Rhoon GC. Overview of bladder heating technology: matching capabilities with clinical requirements. *Int J Hyperthermia* 2016;32:407-16.
- Arends TJ, Nativ O, Maffezzini M, et al. Results of a randomised controlled trial comparing intravesical chemohyperthermia with mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for adjuvant treatment of patients with intermediate- and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2016;69:1046-52.
- Van Driel WJ, Lok CA, Verwaal V, et al. The role of hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy in ovarian cancer. *Curr Treat Opt Oncol* 2015;16:14.
- Datta NR, Ordonez SG, Gaipal US, et al. Local hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: recent advances and promises for the future. *Cancer Treat Rev* 2015;41:742-53.
- Vasanthan A, Mitsumori M, Park JH, et al. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for uterine cervical cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the international atomic energy agency. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:145-53.
- Sneed PK, Stauffer PR, McDermott MW, et al. Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost +/- hyperthermia for glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:287-95.
- Zhao C, Chen J, Yu B, Chen X. Improvement in quality of life in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with non-invasive extracorporeal radiofrequency in combination with chemoradiotherapy. *Int J Radiat Biol* 2014;90:853-8.
- Shchpotin IB, Evans SR, Chorny V, et al. Intensive preoperative radiotherapy with local hyperthermia for the treatment of gastric carcinoma. *Surg Oncol* 1994;3:37-44.
- Desjardins L, Lumbroso-Le Rouic L, Levy-Gabriel C, et al. Combined proton beam radiotherapy and transpupillary thermotherapy for large uveal melanomas: a randomized study of 151 patients. *Ophthalmic Res* 2006;38:255-60.
- Datta NR, Rogers S, Ordonez SG, et al. Hyperthermia and radiotherapy in the management of head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia* 2016;32:31-40.
- Datta NR, Puric E, Klingbiel D, Gomez S, et al. Hyperthermia and radiation therapy in locoregional recurrent breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94:1073-87.
- Datta NR, Rogers S, Klingbiel D, et al. Hyperthermia and radiotherapy with or without chemotherapy in locally advanced cervical cancer: a systematic review with conventional and network meta-analyses. *Int J Hyperthermia* 2016;32:809-21.
- Colombo R, Salonia A, Leib Z, et al. Long-term outcomes of a randomized controlled trial comparing thermochemotherapy with mitomycin-C alone as adjuvant treatment for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). *BJU Int* 2011;107:912-8.
- Sugimachi K, Kuwano H, Ide H, et al. Chemotherapy combined with or without hyperthermia for patients with oesophageal carcinoma: a prospective randomized trial. *Int J Hyperthermia* 1994;10:485-93.
- Shen H, Li XD, Wu CP, et al. The regimen of gemcitabine and cisplatin combined with radio frequency hyperthermia for advanced non-small cell lung cancer: a phase II study. *Int J Hyperthermia* 2011;27:27-32.
- Issels RD, Lindner LH, Verweij J, et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol* 2010;11:561-70.
- Issels RD, Lindner LH, Verweij J, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy

- plus regional hyperthermia on long-term outcomes among patients with localized high-risk soft tissue sarcoma: the EORTC 62961-ESHO 95 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4:483-92.
34. Van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;378:230-40.
35. De Jong MA, Oldenburg S, Bing Oei S, et al. Reirradiation and hyperthermia for radiation-associated sarcoma. *Cancer* 2012;118:180-7.
36. Depla AL, Scharloo-Karels CH, De Jong MA, et al. Treatment and prognostic factors of radiation-associated angiosarcoma (RAAS) after primary breast cancer: a systematic review. *Eur J Cancer* 2014;50:1779-88.
37. Van der Horst A, Versteijne E, Besselink MG, et al. The clinical benefit of hyperthermia in pancreatic cancer: a systematic review. *Int J Hyperthermia* 2018;34:969-79.
38. Issels RD. Hyperthermia European Adjuvant Trial (HEAT). *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT01077427, 2012. Te raadplegen via <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01077427>, bekeken op 7 juni 2017.
39. Datta NR, Pestalozzi B, Clavien PA, et al. 'HEATPAC' - a phase II randomized study of concurrent thermochemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in locally advanced pancreatic cancer. *Radiat Oncol* 2017;12:183.