SBU:s upplysningstjänst svarar på avgränsade frågor. Svaret bygger inte på en systematisk litteraturöversikt utförd av SBU. Därför kan resultaten av litteratursökningen vara ofullständiga. Kvaliteten på ingående studier har inte bedömts. Detta svar har tagits fram av SBU:s kansli och har inte granskats av SBU:s nämnd.

Svar från SBU:s upplysningstjänst nr ut201927 • **Diarienummer:** SBU 2019/285 • **Datum:** 22 oktober 2019

Hypertermibehandling (värmebehandling) vid cancer

Att utsätta tumörer för värme, så kallad hypertermibehandling, kan göra dem mer mottagliga för behandling eller ha en direkt verkande effekt genom att ta död på tumörvävnad Den antagna mekanismen vid hypertermibehandling är att tumören är mer känslig för värme än frisk omgivande vävnad och att hypertermi förstärker den cellskadande effekten av cellhämmande läkemedel (cytostatika) och strålbehandling. Det är dock oklart om hypertermibehandling har effekt utan att kombineras med cytostatika eller strålning.

Frågor

Finns det vetenskapliga studier som undersökt om hypertermibehandling har effekt vid cancer, utan att kombineras med cellhämmande läkemedel eller strålbehandling?

Vilka systematiska översikter finns det som undersökt effekten av hypertermibehandling vid specifika cancerformer?

Frågeställare: Tillsynsläkare, Inspektionen för vård och omsorg

Sammanfattning

Upplysningstjänsten har fokuserat på randomiserade kontrollerade studier (RCT:er) för frågeställningen om effekter av hypertermibehandling vid cancer, när den inte kombineras med cytostatika eller strålbehandling. Vi identifierade inga RCT:er för denna frågeställning.

För frågeställningen om specifika cancerformer identifierade Upplysningstjänsten 13 översikter på olika cancertyper där hypertermi i kombination med cytostatika och eller strålbehandling jämförts med enbart cytostatika och eller strålbehandling. Cancertyperna som studerats var: lokalt avancerad livmoderhalscancer (lokalt avancerad karcinom, sarkom), mag- och tarmcancer (matstrups-, rektal- och analcancer), pankreascancer, bröstcancer, blåscancer, prostatacancer, mjukdelssarkom, malignt melanom, germinalcellstumörer (från embryonala celler) och retinoblastom (cancer på ögats näthinna) hos barn och ungdom.

SBU har inte tagit ställning i sakfrågan eftersom vi inte har bedömt de enskilda studiernas kvalitet eller vägt samman resultaten. Här redovisar vi därför endast de enskilda författarnas slutsatser.

Bakgrund

Det finns många olika metoder för att ge hypertermibehandling [1]. En viss kroppsdel eller hela kroppen värms till en temperatur som ligger över normal kroppstemperatur (exempelvis runt cirka 40 till 43 °C beroende på metod). Tanken är att tumörvävnad ska påverkas mer av den högre värmen än frisk vävnad gör. Därmed kan man göra tumören mer känslig för annan behandling eller direkt skada tumörcellen. Metoden med regional eller lokal hypertermi eller helkroppshypertermi kan vara ett komplement till en redan etablerad behandlingsmetod såsom strålbehandling och behandling med cellhämmande läkemedel (cytostatika/kemoterapi) [2]. Det finns flera teorier om varför värme kan ha effekt på tumören [3]. Mekanismen för effekt är inte helt kartlagd men hypertermi kan ha effekt på celltillväxt och celldöd. Det har också angivits att blodcirkulation och syretillförsel till tumören påverkas [4].

Det finns olika praktiska svårigheter med att använda hypertermi vid behandling av cancer. Exempelvis kan det vara svårt att värma upp vävnaden. I olika RCT:er har man påpekat detta problem och noterat att det i flertalet behandlade tumörer inte uppnåddes ordinerad temperatur. Enligt författarna i en studie om malignt melanom kan resultaten bli bättre om avsedd temperatur uppnås [5]. Det kan dessutom vara svårt att inte påverka närliggande och kanske känslig normalvävnad. Vid helkroppshypertermi kan biverkningar uppkomma såsom nedsatt nervfunktion [6].

En variant på hypertermibehandling är att de cytostatika som ges upphettas till en temperatur som är högre än normal kroppstemperatur [7]. Sådan behandling ges exempelvis vid spridd cancer i bukhålan efter en operation där så mycket tumörvävnad som möjligt opererats bort.

Avgränsningar

Vi har gjort sökningar (se avsnittet Litteratursökning) i databaserna Embase, Cochrane Library och Centre for Reviews and Dissemination. Förutom sökning i databaserna som omnämns ovan, söktes även olika Health Technology Assessment (HTA)-organisationers databaser, samt andra svenska myndigheters hemsidor efter relevant litteratur. Vi har begränsat svaret till artiklar publicerade på engelska, tyska och nordiska språk. Artiklar med enbart en engelsk sammanfattning har också sammanställts.

För att artikeln skulle inkluderas i svaret krävdes att:

- studien undersökt om behandling med enbart hypertermi, utan att hypertermin kombineras med cytostatika- eller strålbehandling, har effekt vid cancer, och att studien var en RCT.

- studien undersökt om hypertermi har effekt vid cancer och var en systematisk översikt eller HTA-rapport.

Resultat från sökningen

Detta är en uppdatering av ett tidigare upplysningstjänstsvar och består därför av två litteratursökningar. Upplysningstjänstens litteratursökningar genererade totalt 1 394 respektive 1 064 artikelsammanfattningar (abstrakt). Av dessa har 41 respektive 7 bedömts kunna vara relevanta och har lästs i fulltext. Vi identifierade inga RCT:er för frågeställningen om hypertermibehandling utan samtidig behandling med cytostatika eller strålbehandling har effekt vid cancer. Tretton systematiska översikter bedömdes som relevanta för den andra frågeställningen och har inkluderats i svaret. Dessa sammanfattas i Tabell 1. Vi identifierade ytterligare tio systematiska översikter som hade en sammanfattning på engelska men i övrigt var på kinesiska och därför inte kunde bedömas i sin helhet. Dessa studier sammanfattas i Tabell 2 men beskrivs inte ytterligare i svaret. De artiklar som inte ingår i svaret har exkluderats på grund av felaktig studiedesign (se avsnittet ”Avgränsningar”) eller för att de inte var relevanta för frågeställningen.

Observera att varken kvaliteten på översikterna eller de inkluderade studierna bedömdes. Det är därför möjligt att flera av studierna kan ha haft lägre kvalitet än vad SBU inkluderar i sina andra rapporttyper.

Systematiska översikter

Datta och medarbetare [8] (Tabell 1) publicerade år 2019 en systematisk översikt och nätverksmetaanalys där de undersökte effekt och risker med olika behandlingsalternativ vid lokalt avancerad livmoderhalscancer. Denna översikt inkluderade 59 RCT:er varav sex innefattade lokoregional hypertermi. Fem av dessa RCT:er ingår i en tidigare översikt av samma författare [12]. I tre av RCT:erna gavs hypertermi efter strålbehandling och i två innan. I den sjätte RCT:en gavs hypertermi efter samverkande cytostatika och strålning. Författarna gjorde med hjälp av nätverksmetaanalys indirekta jämförelser mellan olika behandlingsalternativ. Enligt dessa analyser var hypertermi kombinerat med strålning, hypertermi kombinerat med samverkande cytostatika och strålning samt cytostatika kombinerat med strålning sannolikt de mest optimala behandlingarna både med avseende på effekt och risker. Men de skrev också att fas 3 studier av behandlingarna behövs för direkta jämförelser och ytterligare validering som kan bekräfta dessa resultat.

Van der Horst och medarbetare [9] (Tabell 1) publicerade år 2018 en systematisk översikt där de undersökte om hypertermi som tillägg till strålning eller cytostatika ger en förbättrad behandlingseffekt vid pankreascancer. I översikten inkluderades 14 studier varav 6 studier hade kontrollgrupp. Totalt ingick 395 patienter. I två studier gavs hypertermi i kombination med strålning, i fyra studier i kombination med cytostatika och strålning och i de återstående åtta studierna

med cytostatika. Tre olika typer av hypertermi användes i studierna: lokal-, helkropps- och intraoperativ hypertermi. Författarna skrev att de sex studierna som inkluderade kontrollgrupp visade en högre mediantid för total överlevnad i hypertermigrupperna jämfört med kontrollgrupperna. Total tumörrespons rapporterades i tre av studierna med kontrollgrupp och den var bättre för hypertermigrupperna. Författarna skrev att översiktens största begräsning var att kvaliteten på de ingående studierna var låg, att inga av studierna var RCT:er och att de var relativt små.

Hu och medarbetare [10] (Tabell 1) publicerade år 2017 en systematisk översikt och metaanalys där de utvärderade den kliniska effekten och riskerna med regional hypertermi i kombination med cytostatika och strålning jämfört med andra behandlingar för avancerad matstrupscancer. I översikten inkluderades 19 RCT:er. Totalt ingick det 1 519 patienter i analysen. I metaanalyser visade författarna att den 1-,2-,3-,5- och 7-åriga överlevnaden, den fullständiga responsen och totala effektiviteten var högre i gruppen som fick hypertermi i kombination med cytostatika och strålning jämfört med gruppen som enbart fick cytostatika och strålning. Den 1-,2-,3- och 5-åriga överlevnaden, fullständiga responsen och totala effektiviteten var högre i gruppen som fick hypertermi i kombination med cytostatika och strålning jämfört med gruppen som enbart fick strålning. Antalet tumöråterväxter och distala metastaser var lägre i gruppen med hypertermi i kombination med cytostatika och strålning jämfört med gruppen som enbart fick strålning. Författarna angav att ytterligare studier av hög kvalitet och med många deltagare är nödvändiga för att fastställa överlevnadsfördelar på lång sikt samt för att få en utförlig biverkningsprofil för metoden.

Datta och medarbetare [11] (Tabell 1) publicerade år 2016 en systematisk översikt och metaanalys där de utvärderat effekten av lokal hypertermi och strålning vid lokalt återkommande bröstcancer. I översikten inkluderades 34 studier och totalt ingick 2 110 patienter. Hypertermin gavs i de flesta fall efter strålningen. Författarna sammanfattade att hypertermi i kombination med strålning var en effektiv och säker behandling av lokal återkommande bröstcancer. De skrev att måttliga doser av strålning och hypertermi förväntades förbättra den fullständiga responsen jämfört med enbart strålning utan att orsaka påtagliga biverkningar. Författarna skrev slutligen att RCT:er behövs för att förfina patientselektionskriterierna, den optimala strålningsdosen och fraktioneringsscheman samt idealiska hypertermibehandlingsparametrar. De skrev också att framtida prövningar skulle kunna stratifiera patienter baserat på några av de viktigaste prognostiska faktorerna.

Datta och medarbetare [12] (Tabell 1) publicerade år 2016 en systematisk översikt som inbegriper konventionell metaanalys respektive nätverksmetaanalys för att undersöka lokoregional hypertermi kombinerat med strålning med eller utan cytostatika vid lokalt avancerad livmoderhalscancer. De inkluderade åtta RCT:er i översikten och totalt ingick 1 160 patienter. I metaanalysen ingick sex RCT:er som jämförde hypertermi kombinerat med strålning med enbart strålning. Denna

visade enligt författarna att den fullständiga responsen och den långsiktiga lokala kontrollen var högre i gruppen med hypertermi kombinerat med strålning. Inga skillnader sågs för akut och sen toxicitet. Författarna skrev att bara en studie jämförde hypertermi kombinerat med strålning och cytostatika med enbart strålning och denna visade en fördel för hypertermikombinationen med avseende på fullständig respons. En nätverksmetaanalys bestående av 13 studier, som jämförde hypertermi kombinerat med strålning och cytostatika, hypertermi kombinerat med strålning, cytostatika kombinerat med strålning och enbart strålning, gav enligt författarna resultatet att hypertermi kombinerat med strålning och cytostatika var det bästa alternativet med avseende både på fullständig respons och överlevnad. Författarna skrev dock att resultaten behöver bekräftas ytterligare genom prospektiva RCT:er.

Datta och medarbetare [13] (Tabell 1) publicerade år 2016 en systematisk översikt och metaanalys för att utvärdera utfallet från kontrollerade kliniska studier på lokal hypertermi kombinerat med strålning jämfört med enbart strålning vid huvud- och halscancer. I översikten inkluderades sex studier, av dessa var fem RCT:er. Totalt ingick 451 patienter. I fem av de sex studierna gavs hypertermin efter strålningen. Författarna angav att metaanalysen visade att den fullständiga responsen var högre med hypertermi och strålning jämfört med enbart strålning. Akuta och sena grad III- och eller grad IV- toxiciteter rapporterades vara lika i båda grupperna. De skrev också att framtida RCT:er behövs för att utvärdera om tillägg av cytostatika förstärker effekten.

Longo och medarbetare [14] (Tabell 1) publicerade år 2016 en systematisk översikt där de utvärderade litteraturen rörande effektivitet och toxicitet av regional hypertermi vid cancer i urinblåsan. I översikten inkluderades 15 studier, av dessa var 11 prospektiva studier och 4 retrospektiva. I studierna undersöktes hypertermi kombinerat med strålning, hypertermi kombinerat med cytostatika samt så kallad kvadrupel behandling (kirurgi, cytostatika, strålning och hypertermi). Författarna beskriver studieresultaten narrativt och drog slutsatsen att med regional hypertermi kan höga blåstemperaturer uppnås med godtagbar toxicitet och att den kan vara effektiv vid både muskelinvasiv och icke-muskelinvasiv blåscancer, oavsett tilläggsbehandling. Författarna nämnde dock att översikten har brister som att flera studier saknar kontrollgrupp och att de är heterogena. De anser att bättre designade kliniska studier behövs framöver.

Kirisits och medarbetare [2] (Tabell 1) publicerade år 2012 en systematisk översikt där de undersöker effekten av hypertermi som kombinerats med cytostatika eller strålning jämfört med enbart cytostatika eller strålning hos patienter med bröstcancer, blåscancer, livmoderhalssarkom, och mjukdelssarkom. I översikten inkluderades två RCT:er för bröstcancer, två RCT:er för blåscancer, tre RCT:er för livmoderhalssarkom, en RCT för blåscancer och livmoderhalssarkom, och en RCT för mjukdelssarkom. Totalt ingick 1 265 patienter i analysen varav 656 fick behandling med hypertermi i kombination med cytostatika eller strålning. Författarna drar slutsatsen att det är stora variationer

mellan studierna, bland annat när det gäller teknik, rapportering av utfall och vilken kontrollgrupp man använt. Dessutom ansågs tumörerna kanske vara i alltför olika stadier för samma indikation, vilket kan påverka utfallet. Författarna efterfrågar större bekräftande studier.

Mathis och medarbetare [15] (Tabell 1) publicerade år 2010 en systematisk översikt där de undersökte effekten av hypertermi som kombinerats med cytostatika eller strålning jämfört med enbart cytostatika eller strålning. Cancertyperna som studerats var rektalcancer, bröstcancer, livmoderhalscancer, mjukdelssarkom, malignt melanom (ytliga tumörer), huvud och halscancer, blåscancer, pankreascancer, analcancer, germinalcellstumörer hos barn och ungdom samt prostatacancer. I översikten inkluderades en RCT för rektalcancer, en RCT för bröstcancer, en RCT och en långtidsuppföljningsstudie för livmoderhalscancer, två RCT:er för malignt melanom (ytliga tumörer) och en RCT för analcancer. Denna översikt är en uppdatering av en rapport från år 2005 (där fler RCT:er ingår) [16]. Det framgår inte hur många patienter som ingått i analysen. Författarna drar slutsatsen att en allmän tillämpning av hypertermibehandling inte kan rekommenderas för någon av de undersökta cancertyperna. Författarna anser att hypertermibehandling i tillägg till cytostatika- eller strålbehandling endast bör göras i samband med kliniska prövningar.

Lutgens och medarbetare [17] (Tabell 1) publicerade år 2010 en systematisk översikt där de undersökte om hypertermi i kombination med strålning har bättre effekt än enbart strålning för lokalt avancerad livmoderhalskarcinom. Översikten inkluderar sex RCT:er. Hypertermin gavs direkt före eller direkt efter strålbehandlingen eller både och. Antalet behandlingar och uppnådd temperatur varierade stort. Författarna konstaterade att det bland annat finns få inkluderade patienter och flera metodologiska brister och detta sammantaget gör att det inte går att dra säkra slutsatser. Dock anser författarna att data talar för att hypertermibehandling i kombination med strålning kan vara bättre än enbart strålning för att förbättra lokal tumörkontroll och total överlevnad för patienter med lokalt avancerad livmoderhalskarcinom.

De Haas-Kock och medarbetare [18] (Tabell 1) publicerade år 2009 en systematisk översikt där de undersökte om hypertermi i kombination med strålning jämfört med enbart strålning eller cytostatika i kombination med strålning ger bättre effekt vid rektalcancer. Översikten inkluderar sex RCT:er. Totalt ingick det 520 patienter i analysen. Den systematiska översikten är dock oklar om vilka behandlingar patienterna fått och vad som var målet med översikten, vilket gör det svårt att tolka resultaten. Författarna drar dock slutsatsen att hypertermi kanske kan göra strålbehandling av rektalcancer mer effektiv. Det var inte möjligt att dra slutsatser om effekten var lika stor som vid behandling med en kombination av cytostatika och strålning. Fler studier behövs.

McDaid och medarbetare [19] (Tabell 1) publicerade år 2005 en systematisk översikt där de bland annat undersökte effekten av olika behandlingar (däribland

hypertermi) hos barn med retinoblastom. Inga RCT:er identifierades. Författarna drar slutsatsen att det inte fanns några jämförande studier som utvärderar effektiviteten av hypertermi.

Widmark och medarbetare [20] (Tabell 1) publicerade år 2003 en systematisk översikt där de bland annat undersökte effekten av tilläggsbehandling med hypertermi hos patienter med cancer i urinblåsan. Författarna identifierade endast en RCT där de undersökt behandling med hypertermi som kombinerats med strålning jämfört med enbart strålning. Författarna drar slutsatsen att det inte finns någon indikation på att det finns behandlingsfördelar med hypertermi tillsammans med strålning.

Tabell 1. Systematiska översikter för hypertermi i kombination med strålbehandling och/eller cytostatika

Inkluderade studier	Population	Utfallsmått
Datta och medarbetare (2019)* Schweiz [8]		
51 RCT:er på olika behandlingsstrategier varav 5 på hypertermi kombinerat med strålning och 1 på hypertermi kombinerat med samverkande cytostatika och strålning (n=9 894)	Patienter med lokalt avancerad livmoderhalscancer	Lokal kontroll, överlevnad, biverkningar
Författarnas slutsatser: "Taking into account the reported outcomes from all available randomized controlled trials using various therapeutic intervention strategies for nonoperative management of LACC, the NMA indicates that the modalities of HTRT, HTCTRT, and CTRT (3wkly Pt) are likely to be the most optimal strategies in terms of both efficacy and safety in LACC. However, because these interventions have not yet undergone a direct head-to-head comparison, a phase 3 multicentric RCT would be warranted for additional validation."		
Van der Horst och medarbetare (2018) Nederländerna [9]		
14 studier varav 6 kontrollerade (n=395)	Patienter med pankreascancer	Effektivitet av behandling (primär): total överlevnad och tumörrespons
Författarnas slutsatser: "This systematic review suggests that hyperthermia added to chemotherapy and/or radiotherapy may improve median OS and response rate of patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. Randomised clinical trials are clearly needed to establish potential benefit of hyperthermia, with comprehensive reporting on stage, treatment including temperatures, response, duration of response, overall survival, quality of life and toxicity. Preferably, such trials will include translational studies that can help uncover the underlying mechanisms of the enhancement of chemotherapy and radiotherapy by hyperthermia."		

Inkluderade studier	Population	Utfallsmått
Hu och medförfattare (2017) Kina [10]		
19 RCT:er (n=1 519)	Patienter med avancerad matstrupscancer	Total överlevnad (primär), återväxt, distala metastaser, fullständig respons, total effektivitet, biverkningar
Författarnas slutsatser: "This is the first systematic review and meta-analysis to evaluate HTCTRT for oesophageal carcinoma. The results suggest that HTCTRT is an ideal treatment option for oesophageal cancer. Compared with CTRT or RT, HTCTRT can significantly improve long-term survival and short-term effect while being safe and feasible. It is important to improve hyperthermia treatment techniques, and we anticipate that this treatment strategy will play an increasing role in clinical practice in the future."		
Datta och medarbetare (2016) Schweiz [11]		
34 studier varav 8 kontrollerade (n=627) och 26 icke-kontrollerade (n=1 483)	Patienter med lokalt återkommande bröstcancer	Fullständig respons
Författarnas slutsatser: "Thermoradiation therapy enhances the likelihood of CR rates in LRBCs over RT alone by 22% with minimal acute and late morbidities. For even those previously irradiated, reirradiation with HT provides locoregional control in two-thirds of the patients. Thermoradiation therapy could therefore be considered as an effective and safe palliative treatment option for LRBCs."		
Datta och medarbetare (2016)* Schweiz [12]		
7 RCT:er och 1 metaanalys av 9 studier (n=1 160)	Patienter med lokalt avancerad livmoderhalscancer	Fullständig respons, långsiktig lokal kontroll, överlevnad, biverkningar
Författarnas slutsatser: "This systematic review and meta-analysis conducted in LACC to evaluate the outcomes of HT and RT with or without CT provide level I evidence of a therapeutic benefit of HTRT over RT alone. NMA further indicates that HTCTRT could be the most promising approach in LACC. This should encourage multicentre randomised clinical trials with HTRT±CT vs. CTRT in LACC. Pre-treatment HPV status should be included as a stratification factor in all such future trial designs."		
Datta och medarbetare (2016) Schweiz [13]		
6 studier varav 5 var RCT:er (n=451)	Patienter med huvud- och halscancer	Fullständig respons
Författarnas slutsatser: "The present systematic review and meta-analysis provides level I evidence of the efficacy of HTRT over RT alone in HNCs. With the current availability of sophisticated hardware and software for HT treatment delivery and monitoring, it is time to integrate HT as an essential component of the multimodality therapeutic approach, especially for locally advanced HNCs. Future randomised trials are needed to evaluate the addition of concurrent CT to HTRT and also to examine the role of HTRT in HPV positive tumours."		

Inkluderade studier	Population	Utfallsmått
Longo och medarbetare (2016) Nederländerna [14]		
15 studier (varav 2 RCT:er)	Patienter med blåscancer	Respons (primär), återväxt, tid till progression, biverkningar
Författarnas slutsatser: "The review underscores the limited nature of the evidence; definitive conclusions are elusive. However, the promising results of RHT in the setting of intravesical chemotherapy, chemotherapy and radiotherapy show a trend towards legitimate efficacy."		
Kirisits och medarbetare (2012) Tyskland [2]		
2 RCT:er för bröstcancer 2 RCT:er för blåscancer 3 RCT:er för livmoderhalssarkom 1 RCT för blåscancer och livmoderhalssarkom 1 RCT för mjukdelssarkom	Patienter med bröstcancer, blåscancer, livmoderhalssarkom och mjukdelssarkom	Överlevnad (primär), sjukdomsfri överlevnad, progressionsfri överlevnad, tumörrespons, livskvalitet, biverkningar
Författarnas slutsatser: "Due to heterogeneity of the trials in the technique, protocol, reporting of outcomes, control interventions, but also tumor characteristics within the same indication there is a high degree of uncertainty and the available evidence must be considered as insufficient. Large confirmatory RCTs are required. "		
Mathis och medarbetare (2010) Tyskland [15]		
1 RCT för rektalcancer 1 RCT för bröstcancer 1 RCT och 1 långtids uppföljningsstudie för livmoderhalscancer 2 RCT för malignt melanom (ytliga tumörer) 1 RCT för analcancer	Patienter med rektalcancer, bröstcancer, livmoderhalscancer, mjukdelssarkom, malignt melanom/ytliga tumörer, huvud- och halscancer, blåscancer, pankreascancer, analcancer, germinalcells-tumörer hos barn och ungdom samt prostatacancer	Överlevnad, livskvalitet, biverkningar, tumörrespons
Författarnas slutsatser: "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."		
Lutgens och medarbetare (2010) Nederländerna [17]		
6 RCT:er	Patienter med livmoderhalskarcinom, histologiskt konfirmerad med en WHO-status 0 till 2 (central diameter på 4 cm och eller FIGO IIB till IVA som anses lokalt avancerade)	Komplett tumörrespons, lokal tumöråterväxt, överlevnad, biverkningar

Inkluderade studier	Population	Utfallsmått
Författarnas slutsatser: "The limited number of patients available for analysis, methodological flaws and a significant over-representation of patients with FIGO stage IIIB prohibit drawing definite conclusions regarding the impact of adding hyperthermia to standard radiotherapy. However, available data do suggest that the addition of hyperthermia improves local tumor control and overall survival in patients with locally advanced cervix carcinoma without affecting treatment related grade 3 to 4 acute or late toxicity."		
De Haas-Kock och medarbetare (2009) Nederländerna [18]		
6 RCT:er (n=520)	Patienter med rektalcancer	Överlevnad, tumöråterväxt, biverkningar, tumörtillväxt efter 2 månader
Författarnas slutsatser: "Further studies are needed to compare chemoradiation versus thermoradiation versus chemoradiation plus hyperthermia in well selected/conducted and quality controlled randomised trials."		
McDaid och medarbetare (2005) Storbritannien [19]		
Inga studier inkluderade	Barn med retinoblastom	Tumörtillväxt
Författarnas slutsatser: "There were no comparative studies assessing the effectiveness of cryotherapy, thermotherapy or chemothermotherapy."		
Widmark och medarbetare (2003) Sverige [20]		
1 RCT	Patienter med blåscancer	Effektivitet av behandling
Författarnas slutsatser: "There is no indication of treatment benefit with the addition of either hyperthermia or misonidazole."		

***** = dessa översikter har 5 studier gemensamt

LACC = Locally advanced cervix cancer; **NMA** = Network meta-analysis; **HTRT** = Hyperthermia and radiotherapy; **HTCTRT** = Hyperthermia therapy and chemoradiotherapy; **CTRT** = Chemoradiotherapy; **Pt** = Cisplatin as single agent; **RCT** = Randomized controlled trial; **OS** = Overall survival; **RT** = Radiotherapy; **CR** = Complete response; **LRBC** = Locally recurrent breast cancer; **LACC** = Locally advanced cervix cancer; **HT** = Hyperthermia therapy; **CT** = Chemotherapy; **HPV** = Human papillomavirus; **HNC** = Head and neck cancer; **RHT** = Regional hyperthermia therapy; **FIGO** = International Federation of Obstetricians and Gynaecologists

Tabell 2. Systematiska översikter på kinesiska med en engelsk sammanfattning

Inkluderade studier	Population	Utfallsmått
Li och medarbetare (2018) Kina [21]		
34 RCT:er (n=3018)	Patienter med avancerad magsäckscancer	Överlevnad, fullständig tillbakagång, total effektivitet, livskvalitet, återväxt
Författarnas slutsatser: "Compared with chemotherapy alone, chemotherapy combined with thermotherapy for advanced gastric cancer can improve long-term survival rate and short-term curative effect, reduce recurrence rate; additionally, it presents a good clinical security, and is helpful to reduce the incidence of some adverse reaction. However, high quality clinical studies are needed to further confirm this conclusion."		
Huang och medarbetare (2015) Kina [22]		
6 RCT:er	Patienter med medel/avancerad livmoderhalscancer	Tillbakagång, effektivitetet, överlevnad, biverkningar
Författarnas slutsatser: "Current evidence is insufficient to confirm the efficacy and safety of hyperthermia for cervical cancer, and large-scale well-designed RCTs are further needed to verify the efficacy and safety of hyperthermia in the combined treatment of cervical cancer."		
Li och medarbetare (2015) Kina [23]		
9 RCT:er (n=663)	Patienter med rektalcancer	Fullständig respons, total effektivitet, överlevnad, återväxt
Författarnas slutsatser: "Current evidence shows, HCRT is superior to CRT or RT in the treatment of rectal cancer. However, due to the limited quantity and quality of the included studies, more high quality studies are needed to verify the above conclusion."		
Yan och medarbetare (2014) Kina [24]		
9 RCT:er (n=693)	Patienter med medel/avancerad livmoderhalscancer	Överlevnad, total effektivitet, biverkningar
Författarnas slutsatser: "Radio-chemotherapy combined with thermotherapy improves long-term survival rates and short-term curative effects for patients with cervical cancer at mid-term/advanced stage. However, due to the limited quantity and quality of the included studies, more high quality studies with large sample size and long-term follow-up are still needed to verify the above conclusion."		
Li och medarbetare (2013) Kina [25]		
11 RCT:er (n=641)	Patienter med matstrupskarcinom	Total effektivitet, livskvalitet, biverkningar, överlevnad
Författarnas slutsatser: "Compared with the chemotherapy alone, HCT can improve short-term curative effect, the quality of life, and the safety of clinical chemotherapy. The long-term survival rate and more comprehensive safety still need to be further verified by more large sample and high quality RCTs."		

Inkluderade studier	Population	Utfallsmått
Mi och medarbetare (2013) Kina [26]		
10 RCT:er (n=787)	Patienter med matstrupskarcinom	Överlevnad, lokal kontroll, fullständig respons, total effektivitet, återkomst, biverkningar
Författarnas slutsatser: "Compared with the CRT or RT, HCRT can improve long-term and short-term curative effect, additionally, it is safe and feasible. But its long-term survival rate and more comprehensive security still needs to be further verified by more large sample and high quality RCTs."		
Xie och medarbetare (2013) Kina [27]		
11 RCT:er (n=708)	Patienter med kolorektal cancer	Effektivitet av behandling, behandlingens säkerhet
Författarnas slutsatser: "Compared to chemotherapy, chemotherapy combined with hyperthermia can increase the partial improve rate and total effective rate and reduce the incidence of neurotoxicity. Due to limitation in the included studies, large sample size, multicenter, high quality studies are needed to verify the above conclusion."		
Li och medarbetare (2012) Kina [28]		
17 RCT:er (n=907)	Patienter med primär levercancer	Effektivitet av behandling, behandlingens säkerhet
Författarnas slutsatser: "Compared to TACE alone, TACE combined with thermotherapy can improve long-term survival rate and short-term curative effect, ameliorate the quality of life, and tend to reduce the incidence rate of side effects. But its long-term curative effect and more comprehensive safety needs to be further verified by large sample and high quality."		
Mi och medarbetare (2012) Kina [29]		
15 RCT (n=952)	Patienter med icke-småcellig lungcancer	Överlevnad, behandlingens säkerhet, livskvalitet
Författarnas slutsatser: "Compared with chemotherapy alone, thermochemotherapy can improve survival rates and curative effects, ameliorate symptoms, and enhance quality of life of patients with advanced NSCLC, and it has an acceptable safety profile. The result of this meta-analysis warrant further investigation with larger sample size and using a high-quality RCT design."		
Wang och medarbetare (2012) Kina [30]		
9 RCT:er (n=527)	Patienter med icke-småcellig lungcancer	Progressionsfri överlevnad, biverkningar
Författarnas slutsatser: "Current results of systematic review show that radiotherapy combined with hyperthermia can obviously increase the total effective rate and improve the progression-free survival rate for locally-advanced NSCLC, and doesn´t increase the incidence of adverse reaction."		

RCT = Randomized controlled trial; **HCRT** = Hyperthermia chemoradiotherapy; **CRT** = Chemoradiotherapy; **RT** = radiotherapy; **HCT** = Hyperthermia chemotherapy; **TACE** = Transcatheter arterial chemoembolization; **NSCLC** = Non-small cell lung cancer

Lästips

Det finns en artikel som sammanställer alla hypertermi-relaterade kliniska prövningar på cancerbehandling i ClinicalTrials.gov fram till september år 2014 [31].

Projektgrupp

2013

Detta svar är sammanställt av Göran Bertilsson, Jessica Dagerhamn och Jan Liliemark vid SBU. Det har granskats av professor Bengt Glimelius och professor emeritus Lars Olof Hafström.

2019

Detta svar är sammanställt av Miriam Entesarian Matsson (projektledare, produktsamordnare) samt Sara Fundell (projektadministratör) vid SBU. Det har granskats av professor emeritus Lars Olof Hafström.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 12, 2019

Effect of hyperthermia treatment in cancer

	Search terms	Items found
Population:		
1.	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	69 457
2.	"malignant":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14 965
3.	cancer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	141 162
4.	"metastases":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	
Intervention:		
5.	hyperthermi*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 761
6.	whole body:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8 558
7.	"WBH":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	28
Combined sets:		
8.	#1 or #2 or #3 or #4	172 830
9.	#8 and #5	822
10.	(#9 and #6) or #7	43
Final I	**#9 with Cochrane Library publication date from Jan 2013 to Dec 2019**	**CENTRAL/499**
Final II	**#10 with Cochrane Library publication date from Jan 2013 to Dec 2019**	**CENTRAL/25**

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

au = Author
MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
:ti = Title
:ab = Abstract
:kw = Keyword
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”
CRM = Method Studies
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”
EED = Economic Evaluations
HTA = Health Technology Assessments

Embase via embase.com April 10, 2019

Effect of hyperthermia treatment in cancer

	Search terms	Items found
Population:		
1.	'neoplasm'/exp OR 'neoplasm' AND neoplasm:ab,ti	73 041
2.	'metastasis'/exp OR 'metastasis' OR metastas*:ab,ti	720 101
3.	'cancer'/exp OR cancer:ab,ti	4 014 687
4.	'metastases'/exp	596 656
Intervention:		
5.	'hyperthermic therapy'/exp OR 'hyperthermic therapy'	24 336
6.	'hyperthermia'/exp OR 'hyperthermia' OR hyperthermi*:ab,ti	45 251
7.	'malignant hyperthermia'/exp OR 'malignant hyperthermia'	6 745
8.	'whole body' OR WBH	100 594
Limits:		
9.	'systematic review'/exp OR systematic:ab,ti OR meta:ab,ti	553 733
10.	'clinical trial'/exp OR 'clinical trial' OR (clinical:ab,ti AND trial:ab,ti) AND random*:ab,ti	611 376
11.	'controlled clinical trial'/exp	709 431
12.	'phase 3 clinical trial'/exp OR 'phase 4 clinical trial'/exp	41 572
13.	[2013-2019]/py	
Final I	**((#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6 OR #7) AND 9) AND 13**	**311**
Final II	**((#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6 OR #7) AND 8) AND 13**	**78**
Final III	**((#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6 OR #7) AND (#10 OR #11 OR #12)) AND 13**	**345**

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ab,ti = Title or abstract
* = Truncation
’ ’ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Centre for Reviews and Dissemination April 12 2019

Effect of hyperthermia treatment in cancer

	Search terms	Items found
Population:		
1.	(neoplas*) OR (Cancer) OR (metastas*)	13 230
Intervention:		
2.	MeSH DESCRIPTOR Hyperthermia, Induced EXPLODE ALL TREES	226
3.	MeSH DESCRIPTOR Malignant Hyperthermia EXPLODE ALL TREES	2
4.	(hyperthermia)	123
5.	(whole body) or WBH	156
Combined sets:		
6.	#1 AND (#2 OR #3 OR #4)	93
7.	#1 AND #5	72
Limits:		
8.	* FROM 2013 TO 2019	
Final I	**#6 AND #8**	**26**
Final II	**#7 AND #8**	**12**

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

ab,ti: abstract or title
exp: explosion searches, mapped searches of index terms
MeSH: term from the controlled vocabulary, including terms found below this term in mesh hierarchy
No index: free text search in all fields

Cochrane Library via Wiley August 16, 2013

Effect of hyperthermia treatment in cancer

	Search terms	Items found
Population:		
1.	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	46 935
2.	"malignant":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3 982
3.	cancer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	49 294
4.	"metastases":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7 312
Intervention:		
5.	hyperthermi*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	902
6.	whole body:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3 238
7.	"WBH":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13
Combined sets:		
8.	#1 or #2 or #3 or #4	70 950
9.	#8 and #5	378
10.	(#9 and #6) or #7	20
Final I	**Cochrane rev=3/Other rev=19/Trials=335/TA=18/Economic=3**	**378**
Final II	**Cochrane rev=0/Other rev=0/Trials=19/TA=1/Economic=0**	**20**

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

au = Author

MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
:ti = Title
:ab = Abstract
:kw = Keyword
* = Truncation
" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"
CRM = Method Studies
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"
EED = Economic Evaluations
HTA = Health Technology Assessments

Embase via embase.com September 9, 2013

Effect of hyperthermia treatment in cancer

	Search terms	Items found
Population:		
1.	'neoplasm'/exp OR 'neoplasm' AND neoplasm:ab,ti	47 694
2.	'metastasis'/exp OR 'metastasis' OR metastas*:ab,ti	455 906
3.	'cancer'/exp OR cancer:ab,ti	3 519 387
4.	'metastases'/exp	377 423
Intervention:		
5.	'hyperthermic therapy'/exp OR 'hyperthermic therapy'	12 838
6.	'hyperthermia'/exp OR 'hyperthermia' OR hyperthermi*:ab,ti	34 900
7.	'malignant hyperthermia'/exp OR 'malignant hyperthermia'	5 969
8.	'whole body' OR WBH	67 809
Limits:		
9.	'systematic review'/exp OR systematic:ab,ti OR meta:ab,ti	269 871
10.	'clinical trial'/exp OR 'clinical trial' OR (clinical:ab,ti AND trial:ab,ti) AND random*:ab,ti	368 311
11.	'controlled clinical trial'/exp	451 567
12.	'phase 3 clinical trial'/exp OR 'phase 4 clinical trial'/exp	17 364
Final I	**(#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6 OR #7) AND 9**	**187**
Final II	**(#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6 OR #7) AND 8**	**457**
Final III	**(#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6 OR #7) AND (#10 OR #11 OR #12)**	**729**

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ab,ti = Title or abstract
* = Truncation
' ' = Citation Marks; searches for an exact phrase

Centre for Reviews and Dissemination August 16 2013

Effect of hyperthermia treatment in cancer

	Search terms	Items found
Population:		
1.	(neoplas*) OR (Cancer) OR (metastas*)	9 654
Intervention:		
2.	MeSH DESCRIPTOR Hyperthermia, Induced EXPLODE ALL TREES	178
3.	MeSH DESCRIPTOR Malignant Hyperthermia EXPLODE ALL TREES	2
4.	(hyperthermia)	96
5.	(whole body) or WBH	130
Combined sets:		
6.	#1 AND (#2 OR #3 OR #4)	98
7.	#1 AND #6	1
Final I		**98**
Final II	**#7 AND #8**	**1**

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

ab,ti: abstract or title
exp: explosion searches, mapped searches of index terms
MeSH: term from the controlled vocabulary, including terms found below this term in mesh hierarchy
No index: free text search in all fields

Referenser

1. Habash RWY, Bansal R, Krewski D, Alhafid HT. Thermal therapy, Part 2: Hyperthermia techniques. Crit Rev Biomed Eng 2006;34:491542.

2. Kirisits A, Wild C. Hyperthermia in breast-, bladder-, cervix carcinoma and soft tissue sarcoma patients (Structured abstract). In: Health Technology Assessment Database. Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA); 2012.

3. Vertrees RA, Leeth A, Girouard M, Roach JD, Zwischenberger JB. Whole-body hyperthermia: A review of theory, design and application. Perfusion 2002;17:279-90.

4. Dahl O, Dalene R, Schem BC, Mella O. Status of clinical hyperthermia. Acta Oncol 1999;38:863-73.

5. Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MCCH, Arcangeli G, Dahl O, Mella O, et al. Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology. Int J Hyperthermia 2009;25:323-34.

6. Sminia P, Van Der Z, Wondergem J, Haveman J. Effect of hyperthermia on the central nervous system: A review. Int J Hyperthermia 1994;10:130.

7. Ludwigs K, Breimer ME, Brorson F, Carlsson G, Daxberg E-L, Hjalmarsson Y, et al. Cytoreduktiv kirurgi med intraperitoneal cytostatika (HIPEC eller EPIC) vid kolorektalt adenocarcinom och peritoneal carcinos. [Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy (HIPEC or EPIC) in patients with colorectal adenocarcinoma and peritoneal carcinomatosis.] Göteborg: Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centrum; 2013. HTArapport 2013:57. 2013.

8. Datta NR, Stutz E, Gomez S, Bodis S. Efficacy and Safety Evaluation of the Various Therapeutic Options in Locally Advanced Cervix Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019;103:411-37.

9. van der Horst A, Versteijne E, Besselink MGH, Daams JG, Bulle EB, Bijlsma MF, Wilmink JW, van Delden OM, van Hooft JE, Franken NAP, van Laarhoven HWM, Crezee J, van Tienhoven G. The clinical benefit of hyperthermia in pancreatic cancer: a systematic review. Int J Hyperthermia 2018;34:969-79.

10. Hu Y, Li Z, Mi DH, Cao N, Zu SW, Wen ZZ, Yu XL, Qu Y. Chemoradiation combined with regional hyperthermia for advanced oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. J Clin Pharm Ther 2017;42:155-64.

11. Datta NR, Puric E, Klingbiel D, Gomez S, Bodis S. 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.

12. Datta NR, Rogers S, Klingbiel D, Gómez S, Puric E, Bodis S. 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.

13. Datta NR, Rogers S, Ordóñez SG, Puric E, Bodis S. Hyperthermia and radiotherapy in the management of head and neck cancers: A systematic review and meta-analysis. Int J Hyperthermia 2016;32:31-40.

14. Longo TA, Gopalakrishna A, Tsivian M, Van Noord M, Rasch CR, Inman BA, Geijsen ED. A systematic review of regional hyperthermia therapy in bladder cancer. Int J Hyperthermia 2016;32:381-9.

15. Mathis S, Johansson T. Hyperthermie. http://eprints.hta.lbg.ac.at/883/1/DSD_36.pdf. Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA) 2010.

16. Hyperthermie (u.a. Ganzkörper - Hyperthermie, regionale Tiefenhyperthermie, Oberflächen_hyperthermie, Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und 7 oder Chemotherapie. Gemeinsamer Bundesausschuss 2005.

17. Lutgens L, van der Zee J, Pijls-Johannesma M, De Haas-Kock Danielle FM, Buijsen J, Mastrigt Ghislaine APGv, et al. Combined use of hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced cervix carcinoma. In: Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd; 2010.

18. De Haas-Kock DFM, Buijsen J, Pijls-Johannesma M, Lutgens L, Lammering G, Van Mastrigt GAPG, et al. Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2009.

19. McDaid C, Hartley S, Bagnall AM, Ritchie G, Light K, Riemsma R. Systematic review of effectiveness of different treatments for childhood retinoblastoma. Health Technology Assessment 2005;9:iii-48.

20. Widmark A, Flodgren P, Damber JE, Hellsten S, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer. Acta Oncol 2003;42:567-81.

21. Li Z, Zhang K, Mi DH, Cao N, Wen ZZ, Yu XL, Li ZX. Chemotherapy combined with thermotherapy for advanced gastric cancer: A systematic review ORIGINAL (NON-ENGLISH) TITLE. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment 2018;25:287-94.

22. Huang BF, Zheng JQ, Li WY, Lv R, Chen JW. Efficacy and safety of hyperthermia as adjunctive treatment for cervical cancer: A systematic review. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine 2015;15:201-5.

23. Li Z, Mi DH, Yang KH, Cao N, Tian JH, Ma B, Bai ZG. Efficacy and safety of hyperthermo-chemo-radiotherapy for rectal cancer: A systematic review. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine 2015;15:687-92.

24. Yan XY, Liu WC, Yan ZS, Ma J. Efficacy and safety radio-chemotherapy combined with thermotherapy for cervical cancer: A meta-analysis. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine 2014;14:752-8.

25. Li Z, Mi DH, Yang KH, Cao N, Tian JH, Wang DY, Ma B. Meta-analysis of chemotherapy combined with thermotherapy for esophageal carcinoma. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment 2013;20:61-6.

26. Mi DH, Li Z, Yang KH. Hyperthermo-chemo-radiotherapy for esophageal carcinoma: a Meta-analysis. Journal of Practical Oncology 2013;28:28-35.

27. Xie BP, Li Z, Yao N, He ZY. Chemotherapy combined with hyperthermia for advanced colorectal cancer: a meta-analysis. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine 2013;13:352-7.

28. Li Z, Mi D, Yang K, Cao N, Tian J, Ma B. TACE combined with thermotherapy for primary hepatic carcinoma: A meta-analysis. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine 2012;12:672-8.

29. Mi D, Li Z, Yang K, Cao N, Tian J, Ma B. Thermo-chemotherapy of GP or TP for advanced non-small cell lung cancer: A systematic review. Chinese Journal of Lung Cancer 2012;15:456-64.

30. Wang DY, Li Z, Yang KH, Tian JH, Zhang QH, Wang XH. Radiotherapy combined with hyperthermia for locally-advanced non-small cell lung cancer: A systematic review. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine 2012;12:1203-8.

31. Cihoric N, Tsikkinis A, van Rhoon G, Crezee H, Aebersold DM, Bodis S, Beck M, Nadobny J, Budach V, Wust P, Ghadjar P. Hyperthermia-related clinical trials on cancer treatment within the ClinicalTrials.gov registry. Int J Hyperthermia 2015;31(6):609-14.