



Detta är ett svar från SBU:s Upplysningstjänst den 25 oktober 2013. SBU:s Upplysningstjänst svarar på avgränsade medicinska frågor. Svaret bygger inte på en systematisk litteraturoversikt, varför resultaten av litteratursökningen kan vara ofullständiga. Kvaliteten på ingående studier har inte bedömts. Detta svar har tagits fram av SBU:s kansli. Svaret har granskats av professor Bengt Glimelius och professor emeritus Lars Olof Hafström, men inte av SBU:s råd eller nämnd.

## Effekt av hypertermibehandling (värmebehandling) vid cancer

Att utsätta tumörer för värme, så kallad hypertermibehandling, kan göra dem mer behandlingsbara eller ha en direkt verkande effekt genom att ta död på tumören. Detta bygger på 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 mycket oklart om hypertermibehandling har effekt utan att kombineras med cytostatika eller strålning.

### Frågor:

Kan hypertermibehandling ha effekt vid cancer utan att kombineras med cellhämmande läkemedel eller strålbehandling?

Vilka systematiska litteraturoversikter finns om vilken effekt hypertermibehandling kan ha vid specifika cancerformer?

### Sammanfattning:

Upplysningstjänsten har fokuserat på randomiserade kontrollerade studier (RCT) för frågeställningen om effekten av hypertermibehandling vid cancer, när den inte kombineras med cytostatika eller strålbehandling. Vi identifierade inga RCT:er för frågeställningen som gäller hypertermibehandlingens effekt utan att kombineras med cytostatika eller strålbehandling.

För frågeställningen om specifika cancerformer identifierade Upplysningstjänsten sex översikter där hypertermi i kombination med cytostatika eller strålbehandling jämförts med enbart cytostatika eller strålbehandling. Cancertyperna som studerats var: lokalt avancerad cervixcarcinom, rektalcancer, analcancer, bröstcancer, blåscancer, livmoderhalssarkom, mjukdelssarkom, livmoderhalscancer, malignt melanom (ytliga tumörer), huvud-hals tumörer, pankreascancer, prostatacancer, germinalcellstumörer (från embryonala celler) och retinoblastom (cancer på ögats näthinna) hos barn och ungdom.



I flera av översikterna drar författarna slutsatsen att de ingående primärstudierna skiljer sig åt i utförande och därför är svåra att sammanställa och jämföra. De flesta studierna är också små och många RCT:er har avbrutits i förtid eftersom man inte lyckats rekrytera patienter till studierna. Författarna till de flesta översikterna kommer fram till att fler studier behövs för att kunna dra slutsatser om effekt av hypertermibehandling som kombinerats med cytostatika eller strålbehandling.



## 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 vad 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 celledöd. Det har också angivits att blodcirkulation och syrgastillförsel 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 nåddes ordinerad temperatur. En studie på maligna melanom har antytt att resultaten kan bli bättre om avsedd temperatur nåddes[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 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 tumör som möjligt opererats bort.

## Avgränsningar

Vi har gjort sökningar (se avsnittet ”Litteratursökning”) i databaserna Embase, CINAHL, Cochrane Library, DARE, NHS EED samt HTA-database. 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 även gått igenom referenslistor i artiklar som lästs i fulltext. Vi har begränsat sökningen till artiklar publicerade på engelska, tyska och nordiska språk. Artiklar med enbart en engelsk sammanfattning har sammanställts.

För att artikeln skulle inkluderas i svaret krävdes att:

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

- man i studien undersökt om hypertermi kan ha effekt vid cancer och var en systematisk litteraturöversikt eller HTA-rapport.



## Resultat

Upplysningstjänstens litteratursökning har totalt genererat 1 394 träffar. Av dessa har 41 bedömts kunna vara relevanta och har lästs i fulltext. Vi identifierade inga RCT:er för frågeställningen om hypertermibehandling utan att kombineras med cytostatika eller strålbehandling kan ha effekt vid cancer. Sex systematiska översikter bedömdes som relevanta för den andra frågeställningen och har inkluderats i svaret. Dessa sammanfattas i Tabell 1. Vi identifierade ytterligare fyra 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 studiedesign (se avsnittet ”Avgränsningar”) eller för att de inte var relevanta för frågeställningen.

## Systematiska översikter

Kirisits och Wild (Tabell 1) publicerade 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 [2]. I studien 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 anser att större bekräftande studier behövs.

Mathis och medförfattare (Tabell 1) publicerade 2010 en systematisk översikt där de undersöker effekten av hypertermi som kombinerats med cytostatika eller strålning jämfört med enbart cytostatika eller strålning. Cancertyperna som studerats var rektalcancer, bröstcancer, livmoderhalscancer, sarkom, malignt melanom (ytliga tumörer), huvud-hals tumörer, blåscancer, pankreascancer, analcancer, germinalcyststumörer hos barn och ungdom samt prostatacancer [8]. I översikten inkluderades en RCT för ändtarmscancer, en RCT för bröstcancer, en RCT och en långtids uppföljningsstudie för livmoderhalscancer, två RCT:er för malignt melanom (ytliga tumörer) och en RCT för analcancer. Denna översikt är en uppdatering på en rapport från 2005 (där fler RCT:er ingår) [9]. 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. Man anser att hypertermibehandling i tillägg till cytostatika- eller strålbehandling endast bör göras i samband med kliniska prövningar.

Lutgens och medförfattare (Tabell 1) publicerade 2010 en systematisk översikt där de undersöker om hypertermi i kombination med strålning har bättre effekt än enbart



strålning för lokalt avancerad cervixcarcinom [10]. Översikten inkluderar sex RCT:er. Hypertermin gav direkt före eller direkt efter strålbehandlingen eller både och. Antalet behandlingar och uppnådd temperatur varierade stort. Författarna kommer fram till att det bland annat finns få inkluderade patienter och flera metodologiska brister och detta sammantaget gör att det inte går att dra definitiva 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 cervixcarcinom.

De Haas-Kock och medförfattare (Tabell 1) publicerade 2009 en systematisk översikt där de undersöker om hypertermi i kombination med strålning jämfört med enbart strålning eller cytostatika i kombination med strålning ger bättre effekt för rektalcancer [11]. 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 en kombination av cytostatika och strålning. Fler studier behövs.

McDaid och medförfattare (Tabell 1) publicerade 2005 en systematisk översikt där de bland annat undersöker effekten av olika behandlingar ( däribland hypertermi) hos barn med retinoblastom [12]. Inga RCT:er identifierades. Författarna drar slutsatsen att det inte fanns några jämförande studier som utvärderar effektiviteten av hypertermi.

Widmark och medförfattare (Tabell 1) publicerade 2003 en systematisk översikt där de bland annat undersöker effekten av tilläggsbehandling med hypertermi hos patienter med cancer i urinblåsan [13]. Man identifierar 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

Inkluderande studier	Population	Utfallsmått
Kirisits och Wild (2012) Tyskland [2]		
Två RCT för bröstcancer Två RCT för blåscancer Tre RCT för livmoderhalssarkom En RCT för blåscancer och livmoderhalssarkom En RCT för mjukdelssarkom	Patienter med bröstcancer, blåscancer, livmoderhalssarkom, och mjukdelssarkom	Överlevnad (primär) Sjukdomsfri överlevnad Progressionsfri överlevnad Tumörrespons Livskvalitet Biverkningar



Inkluderande studier	Population	Utfallsmått
<b>Författarens slutsatser:</b>		
<p>“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. “</p>		
Mathis och medförfattare (2010) Tyskland [14]		
En RCT för ändtarmscancer En RCT för bröstcancer En RCT och en långtids uppföljningsstudie för livmoderhalscancer Två RCT för malignt melanom (ytliga tumörer) En RCT för analcancer	Patienter med rektalcancer, bröstcancer, livmoderhalscancer, sarkom, malignt melanom/ytliga tumörer, huvud-hals tumörer, blåscancer, pankreascancer, analcancer, germinalcellstumörer hos barn och ungdom, prostatacancer	Överlevnad Livskvalitet Biverkningar Tumörrespons
<b>Författarens slutsatser:</b>		
<p>“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.“</p>		
Inkluderande studier	Population	Utfallsmått
Lutgens och medförfattare (2010) Nederländerna [10]		
Sex RCT	Patienter med cervixkarinom, histologiskt konfirmerad med en WHO-status 0 till 2 (central diameter på 4 cm och eller FIGO IIB till IVA som anses lokalt avancerade)	Komplet tumörrespons (hur tumören svarat på behandlingen) Lokal tumöråterväxt Överlevnad Toxicitet (biverkningar som är akuta eller sena)
<b>Författarens slutsatser:</b>		
<p>“The limited number of patients available for analysis, methodological flaws and a significant over-representation of patients with FIGO stage IIB 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.”</p>		
De Haas-Kock (2009) Nederländerna [11]		
Sex RCT (n=520)	Patienter med rektalcancer	Överlevnad



Inkluderande studier	Population	Utfallsmått
		Tumöråterväxt Biverkningar Tumörtillväxt efter 2 månader
<b>Författarens slutsatser:</b> "Further studies are needed to compare chemoradiation versus thermoradiation versus chemoradiation plus hyperthermia in well selected/conducted and quality controlled randomised trials."		
Inkluderande studier	Population	Utfallsmått
McDaid och medförfattare (2005) Storbritannien [12]		
Inga studier inkluderade	Barn med retinoblastom	Tumörtillväxt
<b>Författarens slutsatser:</b> "There were no comparative studies assessing the effectiveness of cryotherapy, thermotherapy or chemothermotherapy."		
Widmark (2003) Sverige [13]		
En RCT	Patienter med cancer i urinblåsan	Effektivitet av behandling
<b>Författarens slutsatser:</b> "There is no indication of treatment benefit with the addition of either hyperthermia or misonidazole."		

RCT = randomiserad kontrollerad studie; FIGO- International Federation of Obstetricians and Gynaecologists

Tabell 2. Studier på kinesiska med en engelsk sammanfattning

Inkluderande studier	Population	Utfallsmått
Xie (2013) Kina [15]		
Elva RCT (n=708 patienter)	Patienter med kolorektal cancer	Effektivitet av behandling Behandlingens säkerhet
<b>Författarens slutsatser:</b> "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 (2012) Kina [16]		
17 RCT (n=907 patienter)	Patienter med primär levercancer	Effektivitet av behandling Behandlingens säkerhet
<b>Författarens slutsatser:</b>		



Inkluderande studier	Population	Utfallsmått
<p>“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.”</p>		
Mi (2012) Kina [17]		
15 RCT (n=952 patienter)	Patienter med icke småcellig lungcancer (NSCLC)	Överlevnad Behandlingens säkerhet Livskvalitet
<p><b>Författarens slutsatser:</b> “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.”</p>		
Wang (2012) Kina [18]		
Nio RCT:er (n=527 patienter)	Patienter med icke småcellig lungcancer (NSCLC)	Progressionsfri överlevnad Biverkningar
<p><b>Författarens slutsatser:</b> “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.”</p>		

RCT = randomiserad kontrollerad studie ; TACE- =transcatheter arterial chemoembolization; NSCLC=Advanced non-small cell lung cancer

## Projektgrupp

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.

## Litteratursökning

EMBASE, 9 september 2013		
Effect of hyperthermia treatment in cancer		
	Search terms	items found
Population:		
1.	'neoplasm'/exp OR 'neoplasm' AND neoplasm:ab,ti	47694





EMBASE, 9 september 2013		
Effect of hyperthermia treatment in cancer		
2.	'metastasis'/exp OR 'metastasis' OR metastas*:ab,ti	455906
3.	'cancer'/exp OR cancer:ab,ti	3519387
4.	'metastases'/exp	377423
Intervention:		
5.	'hyperthermic therapy'/exp OR 'hyperthermic therapy'	12838
6.	'hyperthermia'/exp OR 'hyperthermia' OR hyperthermi*:ab,ti	34900
7.	'malignant hyperthermia'/exp OR 'malignant hyperthermia'	5969
8.	'whole body' OR WBH	67809
Limits		
9.	'systematic review'/exp OR systematic:ab,ti OR meta:ab,ti	269871
10.	'clinical trial'/exp OR 'clinical trial' OR (clinical:ab,ti AND trial:ab,ti) AND random*:ab,ti	368311
11.	'controlled clinical trial'/exp	451567
12.	'phase 3 clinical trial'/exp OR 'phase 4 clinical trial'/exp	17364
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

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, 16 augusti 2013		
Effect of hyperthermia treatment in cancer		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	46935
2.	"malignant":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3982
3.	cancer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	49294
4.	"metastases":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7312
Intervention:		
5.	hyperthermi*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	902
6.	whole body:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3238



Cochrane, 16 augusti 2013		
Effect of hyperthermia treatment in cancer		
7.	"WBH":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13
Combined sets		
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	70950
9.	#8 AND #5	378
10.	(#9 AND #6) or #7	20
Final	Cochrane rev=3/Other rev=19/Trials=335/TA=18/Economic=3	378
Final 2	Cochrane rev=0/Other rev=0/Trials=19/TA=1/Economic=0	20

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

CRD, 16 augusti 2013		
Effect of hyperthermia treatment in cancer		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	(neoplas*) OR (Cancer) OR (metastas*)	9654
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		98
Final		1

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. *Critical Reviews in Biomedical Engineering* 2006;34:491-542.
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;17:279-290.
4. Dahl O, Dalene R, Schem BC, Mella O. Status of clinical hyperthermia. *Acta Oncologica* 1999;38:863-873.
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. *International Journal of Hyperthermia* 2009;25:323-334.
6. Sminia P, Van Der Z, Wondergem J, Haveman J. Effect of hyperthermia on the central nervous system: A review. *International Journal of Hyperthermia* 1994;10:1-30.
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. HTA-rapport 2013:57. 2013.
8. Mathis S, Johansson T. Hyperthermie. [http://eprints.hta.lbg.ac.at/883/1/DSD\\_36.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/883/1/DSD_36.pdf) 2010.
9. G-BA/. Gemeinsamer Bundesausschuss: Hyperthermie (u.a. Ganzkörper - Hyperthermie, regionale Tiefenhyperthermie, Oberflächen\_hyperthermie, Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und 7oder Chemotherapie. 2005. 2005.
10. 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.
11. 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 of Systematic Reviews* 2009.
12. 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.
13. Widmark A, Flodgren P, Damber JE, Hellsten S, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer. *Acta Oncologica* 2003;42:567-581.
14. Mathis S, Johansson T. [Hyperthermia]. Vienna, Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA); 2010.
15. 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;13:352-357.
16. 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;12:672-678.



17. 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;15:456-464.
18. Wang Dy, Li Z, Yang Kh, Tian Jh, Zhang Qn, Wang Xh. Radiotherapy combined with hyperthermia for locally-advanced non-small cell lung cancer: A systematic review. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine 2012;12:1203-1208.