

Kanser Tedavisinde Klinik Hipertermi

Kayhan Engin*

ÖZET. Radyasyon tedavisine adjuvan olarak hipertermi kanser tedavisinde giderek önem kazanmaktadır. Hiperterminin halen en önemli etkisi lokorejyonel kontrol üzerindedir. Isı, tümör hücrelerine direkt olarak sitotoksik olabildiği gibi, radyasyon tedavisi sonucunda oluşan subletal ve öldürücü potansiyele sahip hasarın tamirini de engellemektedir. Bu etkiler tümörde asidoz ve hipoksiye yolaçan fizyolojik etmenler tarafından artırılmaktadır. Tümördeki kan dolaşımını normal dokuya göre zaten bozulmuşken hipertermi kan dolaşımında daha da azalma oluşturmakta, bu da ısıya duyarlılığı güçlendirmektedir. Özellikle 3 alanda termoradyoterapi (TR) üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bunlar rekürren yada primer meme kanserleri, melanoma ve baş-boyun kanserleridir. Bu tümörlerde çok başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Genel olarak tam cevap (CR) için en önemli prognostik faktörler olarak radyasyon dozu, tümör büyüklüğü ve minimal termal parametreler bildirilmektedir. Haftada verilen hipertermi sayısının muhtemelen termotoleransın bir göstergesi olarak tümör cevabı üzerine etkisi gösterilememiştir. Lokal kontrol süresi içinse en önemli prognostik faktörler tümör histolojisi, radyasyon dozu, tümör derinliği ve minimal tümör içi ısı idi.

Anahtar Kelimeler. Hipertermi. Radyoterapi. Kanser. Tedavi. Onkoloji.

Clinical Hyperthermia in Cancer Treatment

SUMMARY. Hyperthermia as an adjunct to radiation therapy has been a focus of interest in cancer management. The major impact of hyperthermia is currently on loco-regional control of tumor. Heat may be directly cytotoxic to tumor cells or inhibit repair of both sublethal and potentially lethal damage after radiation. These effects are augmented by the physiological conditions in tumor which lead to states of acidosis and hypoxia. Blood flow is often impaired in tumor relative to normal tissue, and hyperthermia may lead to a further decrease in blood flow and augment heat-sensitivity. Three major areas of clinical investigation have borne the greatest fruit for hyperthermia as adjunctive therapy to radiation therapy. These include recurrent and primary breast lesions, melanoma, and head and neck neoplasms. In general, the most important prognostic factors for complete response are radiation dose, tumor size and minimal thermal parameters. The number of heat fractions administered per week appears to have no bearing on the overall response, which may be indicative of the effects of thermotolerance. The major prognostic factors for the duration of local control were tumor histology, concurrent radiation dose, tumor depth and T_{min} .

Key Words. Hyperthermia. Radiotherapy. Cancer. Treatment. Oncology.

Son 20 yılda kanser tedavisinde termoradyoterapinin (TRT) yani radyoterapi (RT) ile hiperterminin (HT) kombine edilerek kullanılmasına büyük bir ilgil oluşmuştur. Bu elbetteki radyosensitizasyon, kemosensitizasyon, direkt sitotoksisite, termotolerans ve "stepdown heating" gibi bazı biyolojik parametrelerin daha iyi anlaşılması bir sonucudur. HT kanser tedavisinde yeni ve etkili bir yöntem olarak belirgin bir gelecek

sunarken en önemli zorluk bu yararların klinikte pratiğe aktarılabilmesidir. Bu da radyasyon biyologlarının, fizikçilerinin ve onkologların yakın işbirliğini gerekli kılmaktadır. Daha derin ve homojen ısıtılabilen cihazların geliştirilmesi ve ısının sürekli, güvenli ve tercihen noninvazif olarak saptanabilmesinin sağlanması yakın gelecekteki hedeflerden bazılarıdır. Bu çalışmada özellikle yüzeysel lezyonlarda lokal HT'nin klinik uygulamalarına genel bir bakış amaçlanmıştır. Bölgesel ve tüm vücut hipertermisi (WBHT) henüz yalnızca araştırma protokolleri ile sınırlıdır.

* Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Radyoloji ABD

Geliş Tarihi: 11.1.1993

Kabul Tarihi: 19.4.1993

Tarihçe

Isının bir tedavi yöntemi olarak kullanımı antik çağlara dayanmakla birlikte modern şeklini son 20 yılda almıştır. "Isıyla iyileştirilemeyen hastalık tedavisizdir" sözü Hipokrat'a atfedilmektedir. Modern HT, radyofrekans (RF), mikrodalga (MW) ve ultrasondaki (US) gelişmelere paralel olarak parlamıştır. 1866'da ilk olarak Busch insanda kanser eradikasyonunda sistemik HT'nin etkisini gözlemiştir¹. 1893'de Coley ileri 10 kanser hastasında erizipele karşı gelişen uzamış febril reaksiyonların sonuçlarını bildirmiştir². 1909'da Schmidt HT'nin radyosensitizasyon amacıyla radyoterapiye eklenebileceğini göstermiştir³.

Son 20 yılda HT ile ilgili radyobiolojik prensiplerin güçlü bir şekilde konulması ve pekçok klinik çalışmaların başarılı sonuçlar vermesi ile yöntemin etkili olduğu gösterilmiştir⁴. Elbetteki halen HT'nin önünde duran problemler vardır. RTOG 81-04 çalışmasında da ortaya konduğu gibi, bunlar yeterli termometre elde etmedeki zorluklar, ısıtılabilir hastaların seçimindeki farklılıklar ve HT uygulanmasındaki kalite güvenliliğinin sağlanmasıdır⁵.

Klinik Temel

Lokorejyonel başarısızlık halen en önemli kanser ölüm nedenlerinden biridir. HT'ninde günümüzde en önemli etkisi tümörün lokorejyonel kontrolü üzerinedir. Isı direkt olarak sitotoksik olabildiği gibi radyasyondan sonra oluşan subletal ve öldürücü potansiyele sahip hasarın onarımını da engellemektedir⁶. Bu etki tümörün içinde bulunduğu fizyolojik koşullarla güçlendirilir. Zaten bozuk olan kan dolaşımının hipertermi ile daha da azaltılması ısıya duyarlılığı artırır⁷. Özellikle radyorezistan olan S-fazındaki hücrelere olan etkisi, HT ile oluşturulan radyosensitizasyonun temelini oluşturur⁸. Son yıllarda ısının özellikle alkalan ajanlar olmak üzere bazı kemoterapotik ilaçların sitotoksik etkisini arttırdığının gösterilmesi ve ilaç farmakokinetiği üzerine muhtemelen etkisi nedeniyle HT ve kemoterapi kombinasyonu önem kazanmaktadır^{9,10}.

Klinik Deneyim

Randomize çalışmalar

Bugüne kadar çok fazla sayıda hastanın HT ile tedavi edilmiş olmasına karşın ileriye dönük, randomize, çok merkezli çalışmaların sayısı azdır. Bunlardan biri olan RTOG çalışmasında HT'nin etkisi özellikle derinliği <3 cm olan ve 42.5°C minimal ısıda en az 2 seans almış olgularda gösterilmiştir⁵. Ayrıca tam cevabın 1. yıldaki durumuna da bakıldığında, HT alan olguların daha sürekli bir tam cevap gösterdikleri görüldü.

Valdagni ve ark. T1/2 primer lezyonlardan kaynaklanan N3 boyun nodlarında yaptığı prospektif randomize çalışmada, 3. ayda TRT alan olgularda CR oranı % 82 iken yalnızca RT alanlarda % 37 idi ($p=0.01$)¹¹. Aynı çalışmada toplam tümör cevaplarında (CR+PR) fark bulunamadı. Buda HT'nin birçok parsiyel cevabı (PR) CR haline getirdiğini göstermektedir. Burada klinik tümör regresyonu ile lokal kontrol arasında fark vurgulanmalıdır. Engin ve ark. RT dozunun ve tümör hacminin CR elde etmede, sağlanabilen minimal tümör ısısının ise lokal kontrolün sürekliliğinde en önemli prognostik faktörler olduğunu ortaya koymuşlardır¹².

Arcangeli ve ark. randomize çalışmalarında, en iyi terapötik etkinin HT'yi tümör bölgesine kısıtlamakla, büyük RT fraksiyonları kullanmakla ve RT'nin ardından HT'yi hemen vermekle elde edilebildiğini öne sürmüşlerdir. Aynı araştırmacılar HT fraksiyonlarının sayısının artırılmasının ve termal dozun yükseltilmesinin de tümör kontrolü üzerine etkili olduğunu bildirmişlerdir¹³.

Randomize olmayan çalışmalar

Birçok randomize olmayan çalışmada HT'nin etkinliği tüm histolojilerde ve tüm bölgelerde gösterilmiştir. Termal katkı oranı (Thermal Enhancement Ratio, TER) 1.2 ile 5.4 arasında değişmektedir. Yine aynı hastadaki birden çok lezyonda karşılaştırmalı olarak yapılan çalışmalarda da HT'nin etkisi kesin olarak ortaya konmuştur¹⁴.

Tümör bölgesinde kontur ve sekil dolayısıyla ortaya çıkan problemler nedeniyle üniform ısıtmanın sağlanmasındaki zorluklar birçok araştırmacı tarafından ortaya konmuştur. Dunlop ve ark. TRT ile tedavi edilen olguların % 58'inde 43°C'de 20 dakikalık minimal doza (min Eq42°C) erişebilirken, yalnızca % 24'ü 60 dakikalık minimal doza erişebilmiştir¹⁵. Olguların % 23'ü ise hiçbir tedavide etkin bir şekilde ısıtılamamıştı. Etkin olarak ısıtılan ve ısıtılamayan tümörlerde CR oranları % 86 ve % 35 idi, $p<0.001$. Aynı çalışmada, yalnızca RT alan olgularda ise CR % 35 idi. Bu çalışma intratümöral ısı dağılımının düzeltilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Prognostik faktörler

Rekürren ve primer meme tümörleri, melanomalar ve baş-boyun tümörleri olmak üzere, HT çalışmaları özellikle 3 grup tümörde yoğunlaşmıştır. Genel olarak kabul edilen, termosensitivite açısından, histolojiler arasında bir fark bulunmadığıdır ve geleneksel olarak radyorezistan kabul edilmiş sarkomalarda da kullanılmaktadır¹⁶. Genel olarak CR elde etmede en önemli prognostik faktörler RT dozu, tümör büyüklüğü ve minimal termal parametrelerdir [ortalama minimal ısı (T_{min}), minimal termal

doz (t_{43min}) ve termal sensörlerin % 90'ı tarafından aşılın ısıdır (T_{90}). Haftada verilen HT seanslarının sayısının tümör cevabı üzerine bir etkisi bulunmadığı gösterilmiştir ki bu, tümörde gelişen termotoleransın bir göstergesi olarak düşünülmektedir. Multipl fraksiyonların verilmesi en azından bir "iyi HT seansı" şansını arttırması nedeniyle faydalı olabilir ve "patchwork (yama)" tekniği kullanıldığında çok geniş tümörlerin tümünün tedavi sahasına alınmasını sağlayabilir¹⁷⁻²⁰. Lokal kontrole etkili prognostik faktörler ise tümör histolojisi, RT dozu, tümör derinliği ve T_{min} idi^{12,21,22}.

Meme karsinomu

Radikal ya da modifiye mastektomiden sonra dahi meme kanserlerinde lokal rekürrens oranı % 10-40 arasında değişir²³. Meme kanseri olgularını içeren randomize çalışmalar sınırlıdır. RTOG 81-04'da yalnızca RT ve TRT alan olgular karşılaştırılmıştır⁵. Tüm olgular değerlendirildiğinde, iki grup arasında bir fark bulunmaz iken, 3 cm'den daha yüzeysel tümörlerde TRT lehine bir farklılık görüldü (% 62'ye karşı % 40). Çalışmada tümör büyüklüğü ve RT dozu en önemli faktörler olarak ortaya çıktı.

Van der Zee ve ark. 97 olguluk çalışmalarında, 8 fraksiyonda verilen 32 Gy RT ve buna eşlik edecek haftada iki kez HT'nin ileri meme kanseri olgularında güvenilir ve etkin olduğunu bildirmişlerdir²⁴.

Engin ve ark. ileri meme kanseri olgularında oluşan yaygın göğüs duvarı rekürrenslerinde "patchwork (yama)" tekniği ile başarılı sonuçlar bildirmişlerdir¹⁷.

Çoğu çalışmalar rekürren meme kanserinde alınan sonuçları verirken, ileri primer meme kanseri de HT'nin rolünü ortaya koymak için uygun bir durumdur. Yalnızca RT ile lokal rekürrens oranları % 45-65 arasındadır²⁵. Vora ve ark. 11 inoperable ve inflamatuvar meme kanseri olgusunu external ve interstisyel RT ve interstisyel HT kombinasyonu ile tedavi etmişler ve % 80 gibi bir lokal kontrol oranı bildirmişlerdir²⁶. Benzer şekilde, Puthawala ve ark. benzer kombinasyon ile % 88 lokal kontrol elde etmişlerdir²⁷.

Gros rezidüel tümörün bulunmadığı durumlarda HT'nin adjuvan olarak verilmesinin rolü henüz belirlenmemiştir. Normal doku miktarının çok fazla olması nedeniyle, çok fazla bir endikasyon gözükmemekle birlikte, Kapp ve ark. rezidüel mikroskopik kanserde TRT ile elde ettikleri sonuçları yayınlamışlardır²⁸.

Tümör kalınlığı ve ısıtabilmenin sınırlılığı ile ilgili sorunları aşmak için çeşitli yöntemler geliştirilmektedir. Bunlar arasında multipl aplikatörler ile "patchwork" HT yöntemi¹⁷, daha derin ve uniform ısıtma için interstisyel ve external aplikatörlerin kombine kullanılması²⁹ ve ayrı ayrı kaynaklara bağlı multipl ısıtma elemanlarının kullanılması sayılabilir³⁰.

Malign melanoma

Overgaard lokorejyonel HT'nin melanomada lokal kontrolü arttırdığını göstermiştir³¹. Aynı çalışmada RT fraksiyon büyüklüğü de önemli bir prognostik faktör olarak bulunmuştur.

Emami ve ark.³² 500 minEq43°C'den fazla termal dozun % 100 CR oranı vereceğini gösterirken, Engin ve ark.²⁰ ilk tedavide elde edilen minimal termal doz ile CR arasında benzer bir ilişki göstermişlerdir.

Bir başka geniş kapsamlı çalışmada Overgaard ve Overgaard HT alan olgularda lokorejyonel kontrolün iyileştirildiğini ortaya koymuşlardır³³. ED₅₀ (% 50 tümör kontrolü için gerekli RT dozu) düşürülmüş ve 1.24-1.43 arasında TER elde edilmiştir. Tümör kontrolünün da HT alanlarda daha sürekli olduğu gözlenmiştir (18 ayda % 86'ya karşı % 56, p<0.05).

Baş-boyun tümörleri

Agresif kombine yöntemler kullanılmasına karşın lokorejyonel başarısızlık bu tümörlerde hâlâ çok önemli bir problem oluşturmaktadır. HT genel olarak metastatik birikimlerde kullanılmıştır. Çoğu kez tümör derinliği ve bölgenin özellikleri nedeniyle halen mevcut HT cihazları ile yeterli ısıtma zor olmakta, buda interstisyel HT implantlarını kullanmayı gerekli kılmaktadır.

Primer tedavi

Arcangeli ve ark. aynı olgudaki multipl lenf nodlarında (N₂-N₃) yaptığı karşılaştırmalı çalışmada TRT ile yalnızca konvansiyonel RT yada hiperfraksiyone RT'ye göre daha yüksek oranda CR oranı elde ettiklerini bildirmişlerdir^{13,34}. Sağlanan TER 1.88 olmuştu. Termal doz 200 min Eq42.5°C'nin üzerine çıkabildiğinde CR oranı % 100 idi.

Birbaşka prospektif randomize çalışmada Valdagni ve arkadaşları N₃ boyun nodlarında TRT ile anlamlı oranda daha iyi sonuçlar almışlardır, p=0.01¹¹.

Rekürren tümörler

Baş-boyundaki ileri boyun nodlarında yüksek doz RT ve HT kombinasyonu ile % 50-85 gibi CR oranları bildirilmektedir. Böylelikle standart RT'nin etkinliği morbiditede önemli bir artışa neden olmadan arttırılmaktadır. Bu yaklaşım çok ileri belli bazı tümör gruplarında inoperabilitenin üstesinden gelmek için gerekli tümör küçülmesini sağlamak amacıyla da düşünülebilir. Bugünkü en önemli sorun daha çok teknik yöndedir ve tüm tümörün derin ve yeterli bir biçimde ısıtılması ile ilgili zorluktur.

Tam doz konvansiyonel RT'den sonra gelişen rekürren, büyük, nodal kitlelerin daha etkin bir biçimde ısıtılabilmesi amacıyla external ve

interstisyel ısıtma kombinasyonları da kullanılmıştır²⁹. Bu yöntemle tümör tabanına yerleştirilen kateterler hem ısıtma da hem de termometre olarak kullanılabilir. Ancak bu tür tümörlerin önemli teknik problemler çıkarabilmesi nedeniyle ısı kateterlerinin yerleştirilmesinde CT kullanımı son derece önemlidir³⁵. Aynı şekilde, interstisyel HT ve external/interstisyel RT kombinasyonu da ileri ve lokal reküran primer olgularda kullanılmaktadır³⁶.

Hipertermi denemeleri

Son zamanlarda endokaviter ya da tüm vücut hipertermisine de (WBHT) ilgi artmaktadır³⁷. WBHT genellikle kemoterapi ile kombine edilmektedir³⁸. Şu ana kadar ileri küçük hücreli akciğer kanserlerinde, daha yaygın olarak aşağı ekstremite malign melanomlarında hipertermik perfüzyon şeklinde kullanım alanı bulmuştur.

External HT ve kemoterapi, özellikle cisplatinum, kombinasyonu da refrakter yüzeysel tümörlerde araştırılmaktadır³⁹. Aynı şekilde üç yöntemin kombinasyonu da (trimodalite) bazı merkezlerde araştırılmaktadır⁹. Bu çalışmalar bu yöntemlerin sinerjistik etkilerinin in vitro gösterilmiş olması nedeniyle ümit vericidir⁴⁰.

Dr. Kayıhan ENGIN

Thomas Jefferson University

Department of Radiation Oncology & Nuclear Medicine

Bodine Cancer Center

Philadelphia, PA 19107-5097 U.S.A

Tel: 215-955-5953 Fax: 215-955-5331

Kaynaklar

1. Busch W: Über, den, Einfluß, welchen heftigere Erysipale zuweilen auf organisierte Neubildungen ausuben. Verhandl. des naturhistorischen Vereines der preuBischen Rheinlande und Westphalens 23:28-30.
2. Coley WB: The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: with a report of ten original cases. Am J Med Sci 105:487-511, 1893.
3. Schmidt HE: Zur Rontgenbehandlung tiefliegender Tumoren Fortschr Roentgenstr 14:134-136, 1909.
4. Overgaard J: Rationale and problems in the design of clinical studies. In: Hyperthermic Oncology, Vol. I, Summary Papers, J. Overgaard, Ed., London, Taylor and Francis, 1984, pp.325-338.
5. Perez CA, Gillespie B, Pajak T, Hornback NB, Emami B, Rubin P: Quality Assurance problems in clinical hyperthermia and their impact on therapeutic outcome: A report by the Radiation Therapy Oncology Group. Int J Rad Oncol Biol Phys 16, 551-558, 1989.
6. Ben-Hur E, Elkind MM, Bronk BV: Thermally enhanced radioresponse of cultured Chinese hamster cells: inhibition of repair of sublethal damage and enhancement of lethal damage. Radiat Res 58:38-51, 1974.
7. Storm FK, Harrison FH, Elliot RS, Morton DL: Hyperthermic therapy for human neoplasms: thermal death time. cancer 46:1849-1854, 1980.
8. Streffer C: Mechanisms of heat injury. In Hyperthermic Oncology, edited by J. Overgaard. London. Taylor and Francis, 1985, pp.213-222.
9. Herman Ts, Teicher BA, Jochelson M, Clark J, Svensson G & Coleman CN: Rationale for use of local hyperthermia with radiation therapy and selected anticancer drugs in locally advanced human malignancies. Int J Hyperther 4, 143-158, 1988.
10. Dahl O: Interaction of hyperthermia and chemotherapy. Recent Results in Cancer Research 107:157-169, 1988.
11. Valdagni R, Amichetti M, Pani G: Radical radiation alone versus radical radiation plus microwave hyperthermia for N3 (TNM-UICCO) neck nodes: A prospective randomized clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15:13-24, 1988.
12. Engin K, Tupchong L, Moylan DJ, Alexander GA, Waterman FG, Komarnicky L, Nerlinger RE & Leeper DB: Randomized trial of once weekly vs twice weekly hyperthermia treatments in thermoradiotherapy of superficial tumors. Int J Hyperther 9 (3):327-340, 1993.
13. Arcangeli G, Nervi C, Cividalli A, Lovisolo GA: Problem of sequence and fractionation in the clinical application of combined heat and radiation. Cancer Res (suppl) 44:4857-4863, 1984.
14. Steeves RA, Severson SB, Paliwal BR, Anderson S, Robins HI: Matched-pair analysis of response to local hyperthermia and megavoltage electron therapy for superficial human tumors. Endocuriether Hyperther Oncol 2:163-170, 1986.
15. Dunlop PR, Hand JW, Dickinson RJ, Field SB: An assessment of local hyperthermia in clinical practice. Int J Hyperther 1986, 2(1):39-50.
16. Engin K, Tupchong L, Waterman FM, Hoh L, McFarlane JD, Nerlinger RE, Leeper DB: Thermoradiotherapy for advanced soft tissue sarcoma. Endocuriether Hyperther Oncol 8(1):19-26, 1992.
17. Engin K, Tupchong L, Waterman FM, Komarnicky L, Mansfield CM, Hussain N, Nerlinger RT, Hoh LL, McFarlane JD, Leeper DB: Multiple Field Hyperthermia Combined with Radiotherapy in Advanced Carcinoma of Breast. Int J Hyperther 10(5):587-603, 1994.
18. Kapp DS, Barnett TA, Cox RS, Lee ER, Lohrbacak A, Fessenden P: Hyperthermia and radiation therapy of local-regional recurrent breast cancer: Prognostic factors for response and local control of diffuse or nodular tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 20:1147-1164, 1991.
19. Kapp DS, Petersen IA, Cox RS, Hahn GM, Fessenden P, Prionas SD, Lee ER, Meyer JL, Samulski TV, Bagshaw MA: Two or six hyperthermia treatments as an adjunct to radiation therapy yield similar tumor responses: Results of a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19:1481-1495, 1990.
20. Engin K, Tupchong L, Waterman FM, Leeper DB: Thermoradiotherapy for superficial malignant tumors. Cancer 72(1):287-296, 1993.
21. Engin K, Tupchong L, Waterman FM, et al: Thermoradiotherapy for superficial tumor deposits in the head and neck. Int J Hyperther 10(2):153-164, 1994.
22. Engin K, Tupchong L, Waterman FM, Moylan DJ, Nerlinger RE, Leeper DB: Hyperthermia and radiation in advanced malignant melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 25 (1):87-94, 1993.
23. Montague ED, Gutierrez AE, Barker JL, Tapley N, Fletcher GH: Conservation surgery and irradiation for the treatment of favorable breast cancer. Cancer 43:1058-1061, 1979.

24. van der Zee J, Treurniet-Donker AD, The SK, Helle PA, Seldenrath JJ, Meerwaldt JH, Wijnmaalen AJ, van den Berg AP, van Rhooen GC, Broekmeyer-Reurin MP: Low dose reirradiation in combination with hyperthermia: a palliative treatment for patients with breast cancer recurring in previously irradiated areas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15:1407-1413, 1988.
25. Bedwinek JM, Lee J, Fineberg B, Ocwieza M: Incidence and sites of local failure following local therapy in patients with isolated local-regional recurrence of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981, 7:581-585.
26. Vora N, Shaw S, Forell B, Desai K, Archambeau J, Penzer R, Lipseet J: Primary radiation combined with hyperthermia for advanced and inflammatory carcinoma of breast. *Endocuriether Hyperther oncol* 2:101-106, 1986.
27. Puthawala AA, Syed AMN, Sheikh KMA, Seyed R, McNamara CS: Interstitial hyperthermia for recurrent malignancies. *endocuriether Hyperther Oncol* 1:125-131, 1985.
28. Kapp DS, Cox RS, Barnett TA, Ben-Yosef R: Thermoradiotherapy for residual microscopic cancer: Elective or post-excisional hyperthermia and radiation therapy in the management of local-regional recurrent breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24:261-277, 1992.
29. Engin K, Tupchong L, Waterman FM, McFarlane JD, Hoh LL, Leeper DB: Thermoradiotherapy with combined interstitial and external hyperthermia in advanced tumors in the head and neck with depth >3 cm. *Int J Hyperther* 9(5):645-654, 1993.
30. Fessenden P, Lee E, Kapp DS, Wilsey TR, Starczy-Hornoch P, James D, McEuen AH, Petersen I, Prionas SD: The microwave blanket: A large area conformable applicator for hyperthermia of superficially located tumors (Abstr). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989, 17(suppl 1):214.
31. Overgaard J: The role of radiotherapy in recurrent and metastatic malignant melanoma: a clinical radiobiological study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12:867-872, 1986.
32. Emami B, Perez CA, Konefal J, Pilepich MV, Leybovich L, Straube W, vonGerichten D, Hederman MA: Thermoradiotherapy of malignant melanoma. *Int J Hyperther* 4:373-381, 1988.
33. Overgaard J, Overgaard M: Hyperthermia as an adjuvant to radiotherapy in the treatment of malignant melanoma. *Int J Hyperther* 3:483-501, 1987.
34. Arcangeli G, Guerra A, Lovisolo G, Cividalli A, Marino C, Mauro F: Tumor response to heat and radiation: prognostic variables in the treatment of neck node metastases from head and neck cancer. *Int J Hyperther* 3:207-217, 1985.
35. Engin K, Tupchong L, Waterman FM, Nerlinger RE, Leeper DB: Optimization of hyperthermia with CT Scanning. *Int J Hyperther* 8(6):855-864, 1992.
36. Seegenschmiedt MH, Sauer R, Fietkau R, Iro H, Chalal JA, Brady LW: Interstitial thermal radiation therapy; Five-year experience with head and neck tumors. *Radiology* 184:795-804, 1992.
37. Engelhart R: Whole body hyperthermia. Methods and clinical results. In *Hyperthermic Oncology*, 1984, Vol.II, J. Overgaard (Ed). London and Philadelphia, Taylor and Francis, 1985, pp.263-276.
38. Bull JM, Lees D, Schuette W, Whang-Pang J, Smith R, Bynum G, Atkinson ER, Gottdiener JS, Gralnick HR, Shawker TH, Devita VT: Whole body hyperthermia: a Phase I trial of potential adjuvant chemotherapy. *Ann Int Med* 90:317-322, 1979.
39. Fisher GA, Hahn GM: Enhancement of cis-platinum (II) diamminedichloride cytotoxicity by hyperthermia. *National Cancer Institute Monograph* 61:255-258, 1982.
40. Urano M, Kim MS, Kahn J, Kenton LA, Li ML: Effect of thermochemotherapy (combined cyclophosphamide and hyperthermia) given at various temperatures with or without glucose administration in a murine fibrosarcoma. *Cancer Res* 45:4162-4166, 1985.