

# Η ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑ ΤΩΝ ΣΥΜΠΑΓΩΝ ΟΓΚΩΝ ΑΚΤΙΝΟΒΙΟΛΟΓΙΑ - ΕΜΠΕΙΡΙΑ - ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Β. Κουλουλίας

Καθηγητής

Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας

*Εθνικό και Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών,*

*Β Εργαστήριο Ακτινολογίας  
Μονάδα Ακτινοθεραπείας*



# Ιστορική αναδρομή

- Είναι δύσκολο ιστορικά να καθορισθεί πότε ακριβώς πρωτοχρησιμοποιήθηκε η υπερθερμία θεραπεία των κακοηθών όγκων.
- Ο Ιπποκράτης το 370 π.χ. πρώτος αναφέρει στους αφορισμούς του (LXXXVII): "Οι ασθένειες που δε θεραπεύονται με φάρμακα θεραπεύονται με το μαχαίρι. Εκείνες που δε θεραπεύει το μαχαίρι θεραπεύονται με τη φωτιά. Εκείνες που δε θεραπεύει η φωτιά είναι αθεράπευτες." Είναι γνωστό ότι στην εποχή του Ιπποκράτη εφαρμοζόταν θερμικός καυτηριασμός με τη χρησιμοποίηση ακίδων για τη θεραπεία εξωτερικών εξωφυτικών όγκων.

# Ιστορική αναδρομή

- Η δεύτερη αναφορά στη βιβλιογραφία σχετιζόμενη με την επίδραση υψηλών θερμοκρασιών στην υποχώρηση κακοήθων νεοπλασιών έγινε το 1886 από τον Busch. Στην ανακοίνωση αυτή αναφέρεται ότι ασθενής με ιστολογικά επιβεβαιωμένο σάρκωμα εντοπιζόμενο στο πρόσωπο παρουσίασε πλήρη υποχώρηση της νόσου μετά από δύο επεισόδια ερυσίπελα (πυοδερματίτιδα από β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο).
- Ο ασθενής κατά τη διάρκεια της βακτηριδιακής μόλυνσης ανέπτυξε υψηλό πολυήμερο πυρετό και ακολούθησε βαθμιαία υποχώρηση του μεγέθους του όγκου, με αποτέλεσμα ο ασθενής να ζει μετά δύο χρόνια χωρίς νόσο. Ακολούθησαν ανακοινώσεις με παρόμοιες παρατηρήσεις για τη στενή σχέση ανάπτυξης πυρετού και υποχώρησης του όγκου.

# Ιστορική αναδρομή

- Το 1893 ο Coley παρουσίασε την ανταπόκριση σε 10 ασθενείς με καρκίνο όταν τους χορήγησε πυρετογόνες ουσίες, χωρίς όμως οι αρχικές παρατηρήσεις του να είναι επαναλήψιμες.
- Το 1910 ο Muller αναφέρθηκε στη δυνητική χρήση υπερθερμίας και ακτινοθεραπείας στη θεραπεία του καρκίνου, ενώ λίγο αργότερα ανακοίνωσε τα πρώτα κλινικά αποτελέσματα δείχνοντας μία σημαντική βελτίωση του ακτινοθεραπευτικού αποτελέσματος με τη χρησιμοποίηση της υπερθερμίας.

# Κλινικές μελέτες (δεκαετία 80)

- Arcangeli et al σε όγκους κεφαλής και τραχήλου
- Perez et al για υποτροπή στο θωρακικό τοίχωμα από Ca μαστού
- Gonzalez et al και Overgaard et al. για το μελάνωμα.
- Από τότε πολλές δημοσιεύσεις έχουν γίνει με κοινή συνισταμένη όλων αυτών ότι ο συνδυασμός ακτινοθεραπείας και υπερθερμίας αυξάνει την πιθανότητα πλήρους ανταπόκρισης και συνεπώς τον έλεγχο της νόσου.

# Ορισμός

- Η αύξηση θερμοκρασίας οφείλεται σε μη-ιονίζουσα ακτινοβολία. Η θερμότητα οφείλεται σε επαγωγικά ρεύματα στον ιστό (ωμική συνιστώσα) και σε κρούσεις πολικών μορίων κυρίως ύδατος (συνιστώσα συχνότητας).
- Η υπερθερμία στην κλινική πράξη ορίζεται σαν η πέρα από το φυσιολογικό ( $35.1^{\circ}\text{C}$ - $37.7^{\circ}\text{C}$ ) ανύψωση της θερμοκρασίας **τοπικά-περιοχικά** σε εύρος από  **$42.5^{\circ}\text{C}$  έως  $45^{\circ}\text{C}$** , η **συστηματικά** σε όλο το σώμα σε εύρος  **$41.5^{\circ}\text{C}$  έως  $41.8^{\circ}\text{C}$**  χωρίς να προκαλεί σοβαρά τοξικά φαινόμενα.

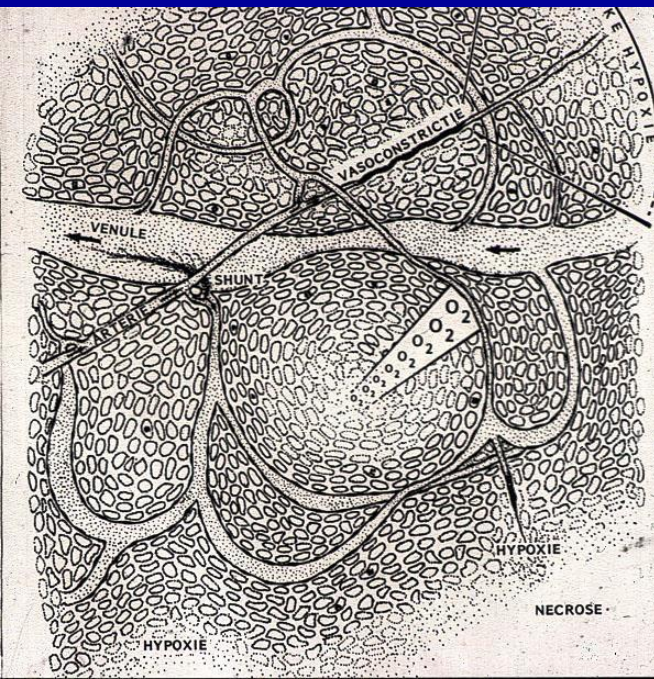
# EFFECTS OF HYPERTHERMIA

*Treatment at 40-45° C for ~60 min.*

**Tumour-specific direct cytotoxicity, complementary to effect of radio and chemotherapy (insufficient perfusion in part of tumour)**

**Sensitization for radiotherapy (factor 1.2 - 5) and chemotherapy (factor 1.2 – 10)**

**Up to ~43° C: increase in blood flow  
→ better oxygenation → better effect of RT**



# Ορισμός

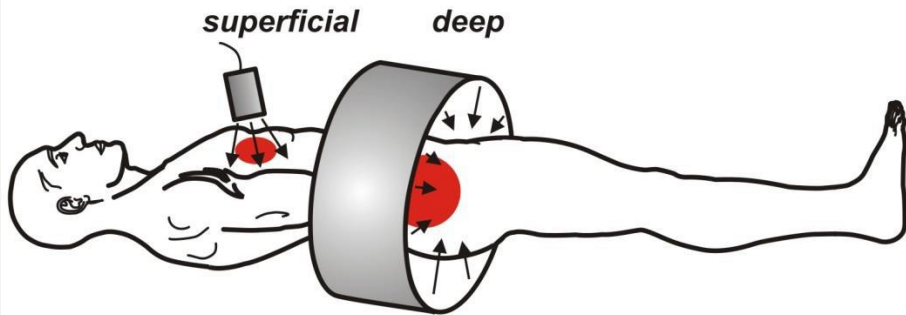
- Σαν μέθοδος διαφέρει από το θερμοκαυτηριασμό και τη χειρουργική διαθερμία όσον αφορά τον τρόπο δράσης: οι δύο αυτές μέθοδοι χρησιμοποιούν θερμοκρασίες άνω των  $45^{\circ}\text{C}$  και βασίζονται στην άμεση καταστροφή κυττάρων, ενώ η υπερθερμία έχει βιολογικό τρόπο δράσης που βασίζεται στην αυτόλυση των κυττάρων και στην αδυναμία πολλαπλασιασμού τους.



# HYPERTHERMIA TECHNIQUES

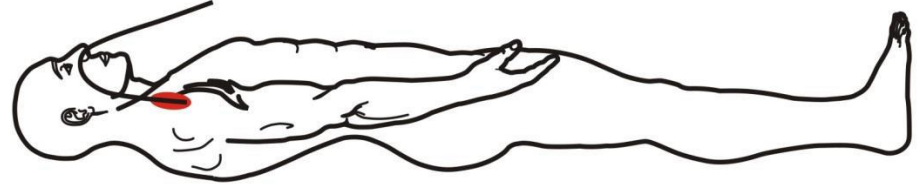
## LOCAL EXTERNAL

- radiative

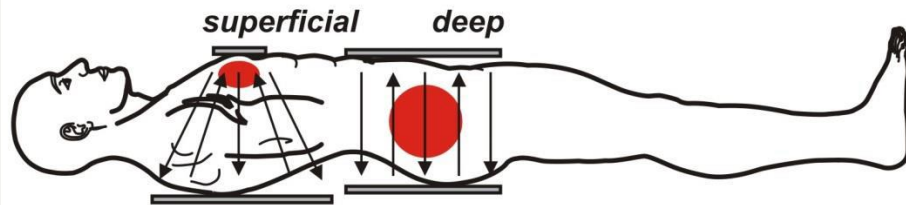


## LOCAL INVASIVE

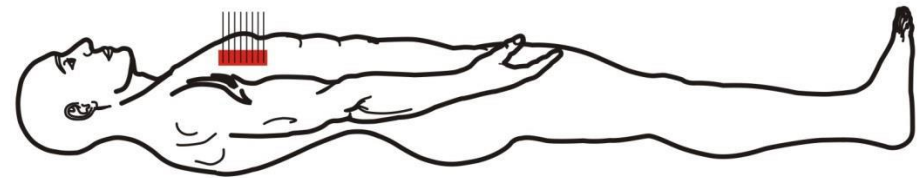
Intraluminal



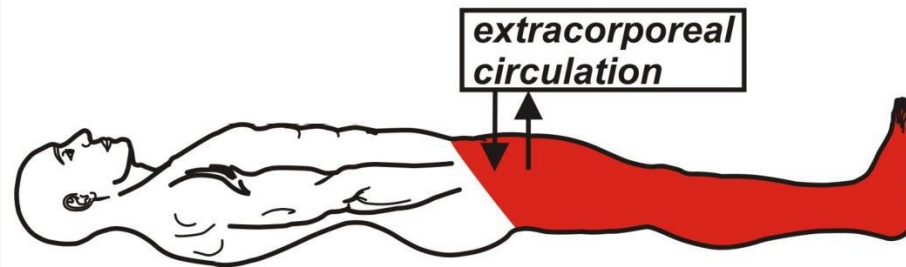
- capacitive



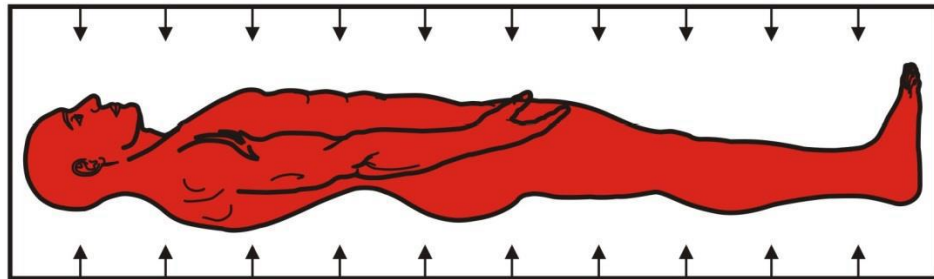
Interstitial



## PERFUSION



## WHOLE BODY



# Ραδιοβιολογία: Κυτταρικές βλάβες ΥΘ

- Βλάβη των κυτταρικών μεμβρανών που με μεταβολή της σύνθεσης, της διαπερατότητας και της ρευστότητας τελικά οδηγούν στο θάνατο του κυττάρου.
- Βλάβη των λυσοσωμάτων του κυτταροπλάσματος. Ο λεπτομερής μηχανισμός αναφέρεται στον θρυμματισμό των λυσοσωματικών κυστιδίων και στη καταστροφή των κυττάρων από την απελευθέρωση πεπτικών ενζύμων.
- Βιοχημικές παρατηρήσεις δείχνουν μια αυξημένη δραστηριότητα των λυσοσωματικών ενζύμων σε θερμαινόμενα κύτταρα.
- Θερμική βλάβη των πρωτεϊνών

# Κυτταρικό επίπεδο

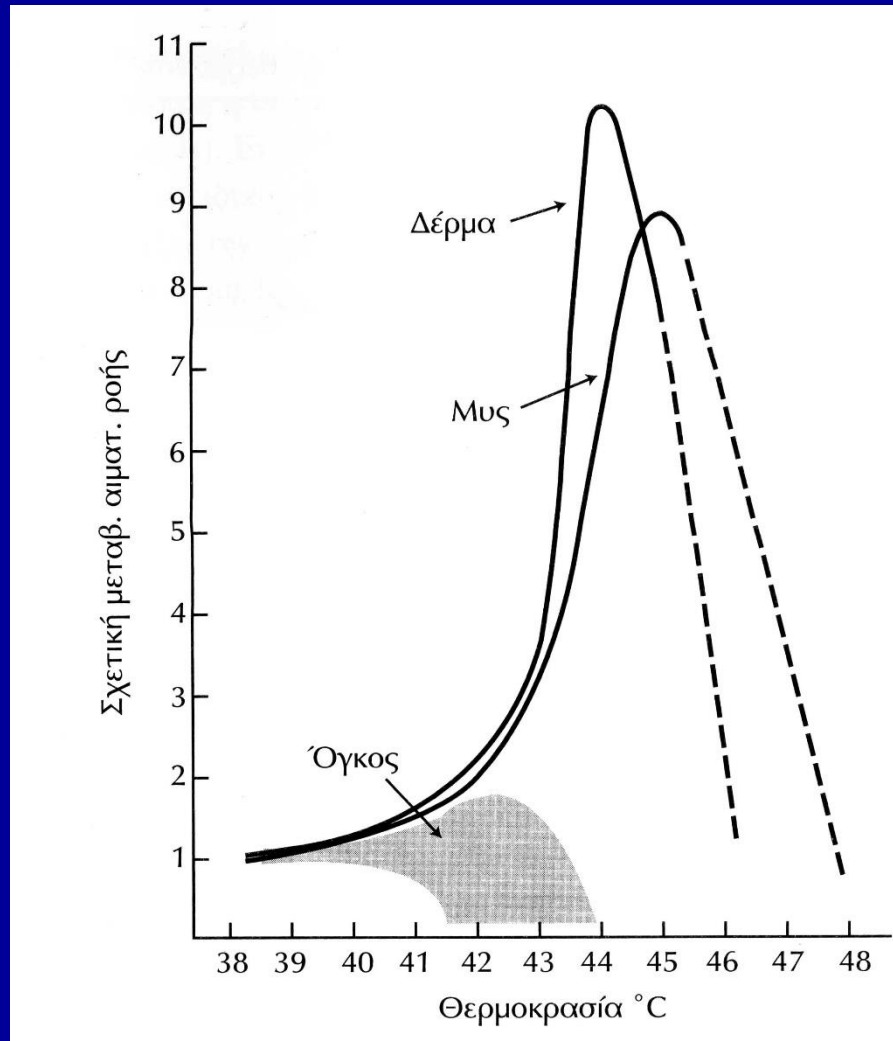
- Οι Roti Roti et al βρήκαν ότι μια μη ειδική καταστροφή των μη ιστονικών πρωτεϊνών του DNA, συμβαίνει μετά από θέρμανση. Άλλοι ερευνητές παρατηρούν θερμική επίδραση σε λειτουργίες των πρωτεϊνών , όπως σε σχέση με το DNA, RNA, στην πρωτεϊνοσύνθεση και στις λειτουργίες της αναπνοής των κυττάρων. Η επίδραση της θερμότητας προκαλεί **μετουσίωση** των πρωτεϊνών που τελικά χάνουν τη διαλυτότητα τους και καθίστανται λειτουργικά αδρανείς .
- Φαίνεται λοιπόν ότι ο "κρίσιμος " στόχος δράσεως της υπερθερμίας είναι η **βλάβη των πρωτεϊνών** στις οργανικές δομές (μεμβράνες , κυτταροσκελετός , λυσοσώματα ) και στις λειτουργίες του κυττάρου (κυτταρικός κύκλος -πρωτεϊνοσύνθεση , επιδιορθωτικά ένζυμα) , και οδηγεί συνήθως σε **άμεση νέκρωση του κυττάρου (πηκτικού τύπου)** . Αντίθετα , στις ιονίζουσες ακτινοβολίες κύριος στόχος είναι το DNA , όπου τα κύτταρα πεθαίνουν όταν προσπαθούν να διαιρεθούν.

# Κυτταρικό επίπεδο

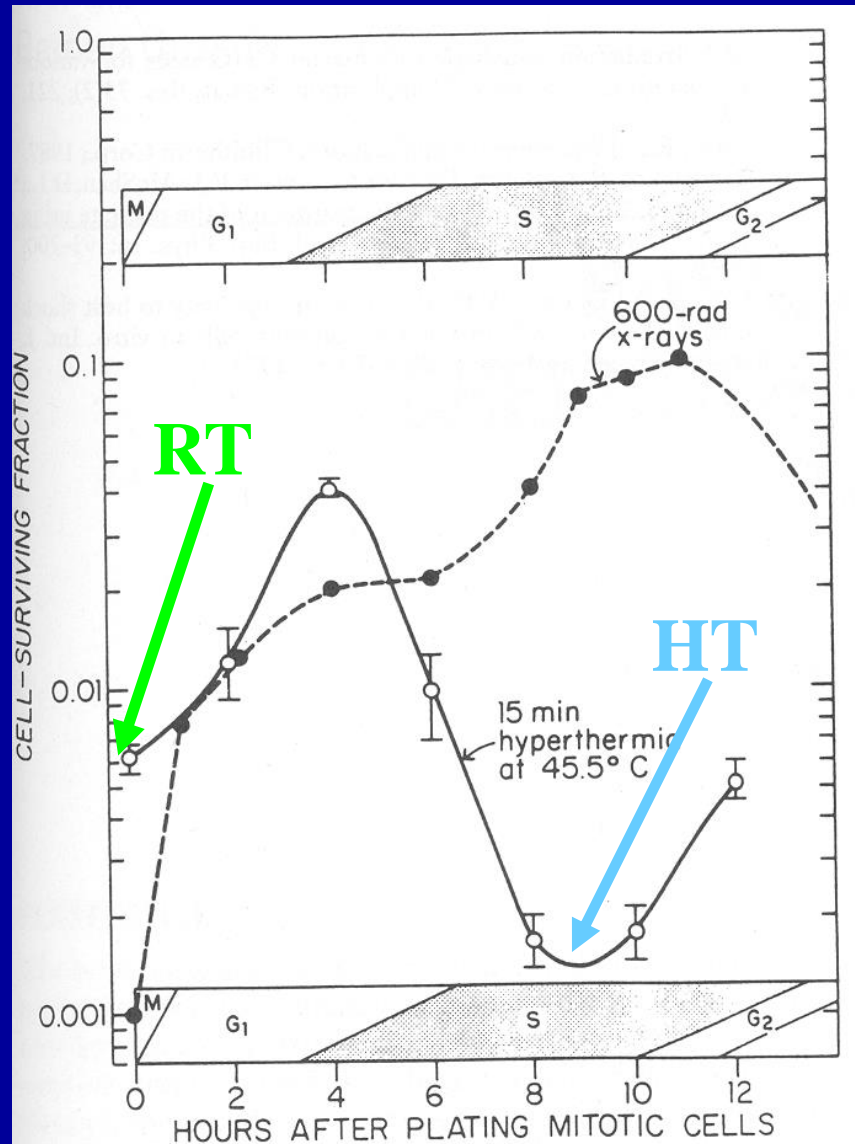
- Τα νεόπλαστα αγγεία του όγκου αναπτύσσονται άτακτα, στερούνται βασικής μεμβράνης και η αιματική ροή είναι ατελής με αποτέλεσμα ανεπαρκή διατροφή και οξυγόνωση των νεοπλασματικών όγκων. Τούτο έχει σαν αποτέλεσμα, χαμηλό pH στο μικροπεριβάλλον του όγκου που συνεπάγεται υποξία και ακτινοαντοχή.
- Τα παραπάνω συνθέτουν και την διαφορετικότητα στη δράση ΥΘ και ακτινοθεραπείας (ΑΚΘ).

<b>ΥΘ</b>	<b>ΑΚΘ</b>
Τα υποξικά / ατελώς διατρεφόμενα κύτταρα είναι πιο θερμοευαίσθητα.	Τα υποξικά / ατελώς διατρεφόμενα κύτταρα είναι πιο ακτινοάντοχα.
Το χαμηλό εξωκυτάριο pH στο μικροπεριβάλλον του όγκου ευνοεί την τοξικότητα της ΥΘ.	Το χαμηλό εξωκυτάριο pH στο μικροπεριβάλλον του όγκου μέσω των ελεύθερων ριζών δεν ευνοεί την τοξικότητα της ΑΚΘ.
Η ΥΘ δρά κυτταρικά στη φάση S που είναι και η πιο ακτινοάντοχη	Η ΑΚΘ δρά κυτταρικά στις φάσεις G/M που είναι και οι πιο θερμοάντοχες
Το υποξικό κέντρο του όγκου με τη χαμηλή αιμάτωση αποτελεί άριστο στόχο της ΥΘ με την αύξηση της θερμοκρασίας σε τοξικά επίπεδα	Το υποξικό κέντρο του όγκου είναι η πιο ακτινοάντοχος περιοχή.
Η αιματική ροή στα αγγεία του όγκου δεν αυξάνεται όταν αυτός θερμαίνεται σε αντίθεση με τους γύρω φυσιολογικούς ιστούς. Έτσι θερμαίνεται εκλεκτικά ο καρκινικός ιστός, ενώ η αύξηση της ροής αίματος στους φυσιολογικούς ιστούς απάγει τη θερμότητα (σχήμα 1).	Καμία μεταβολή αιματικής ροής δεν παρατηρείται στους ιστούς με την ιονίζουσα ακτινοβολία.

# Μεταβολή αιματικής ροής στον όγκο και στους περιβάλλοντες φυσιολογικούς ιστούς



# Hyperthermia and Radiotherapy.

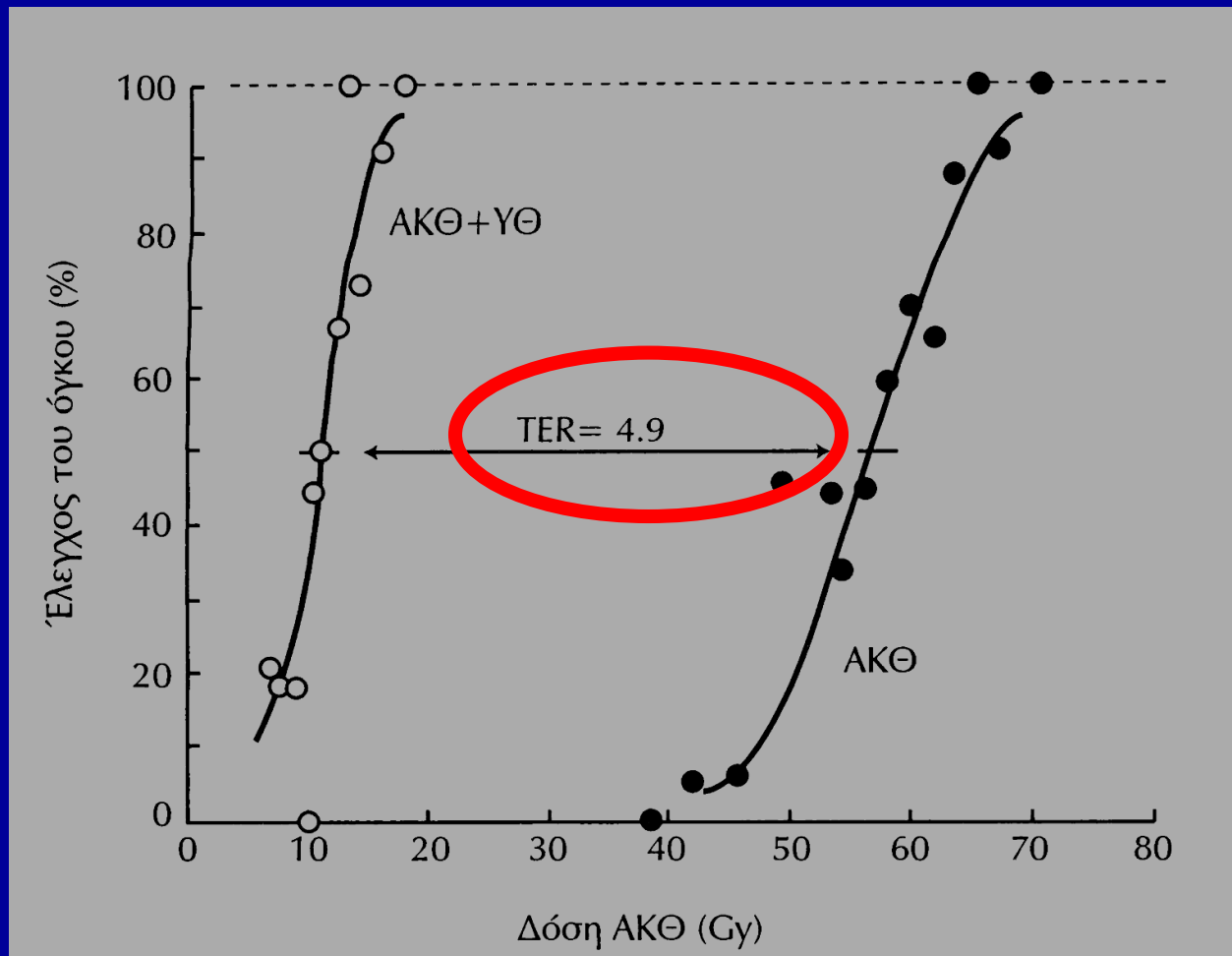


# Βιολογικό αποτέλεσμα της ΥΘ

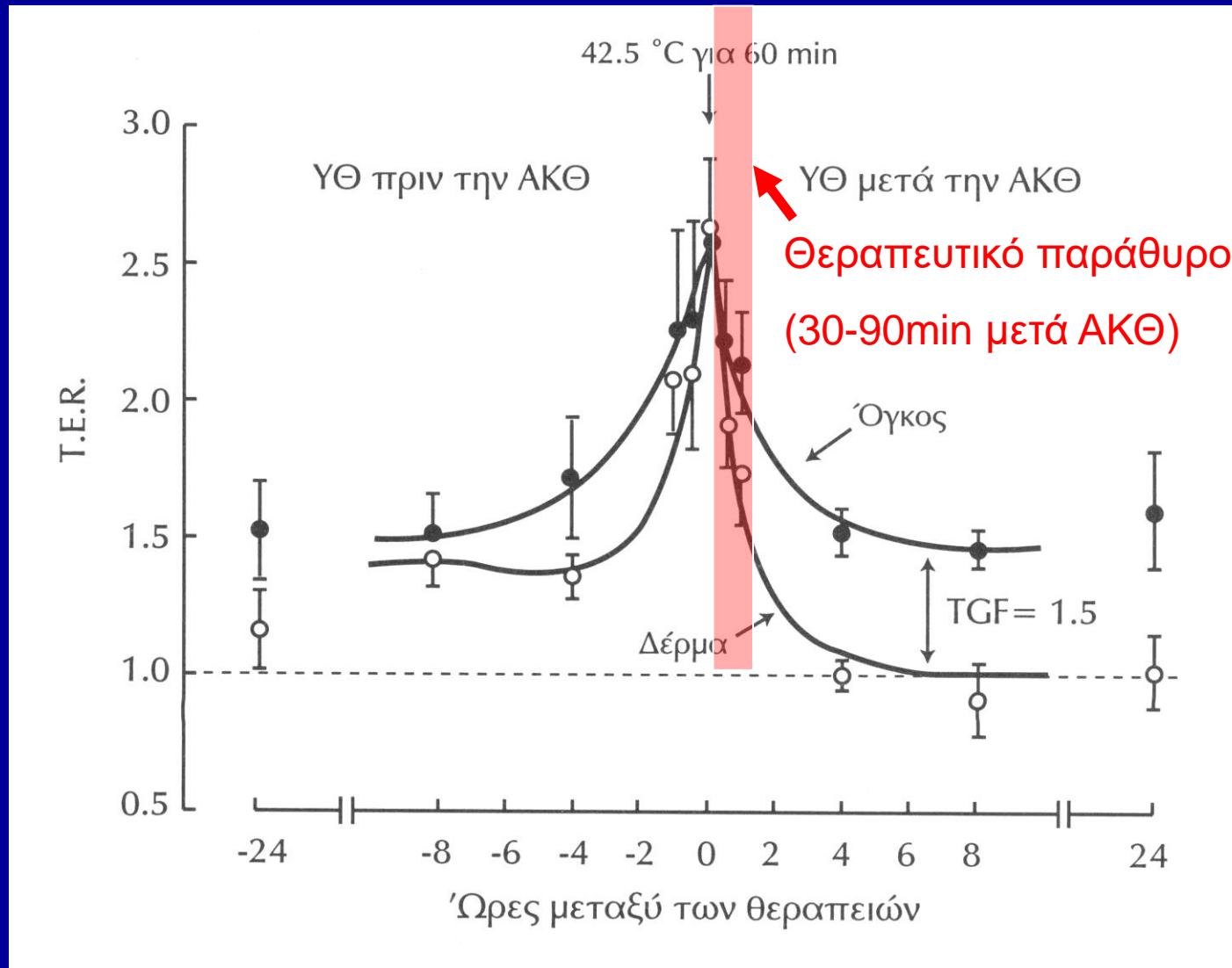
- TER (Thermal Enhancement Ratio)  
Θερμικός επαυξητικός λόγος:
- Είναι ο λόγος της δόσης ακτινοβολίας για ένα βιολογικό αποτέλεσμα προς τη δόση ΑΚΘ που απαιτείται για το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα σε συνδυασμό με ΥΘ



Παράγοντας TER. Για την ίδια πιθανότητα ελέγχου του όγκου απαιτείται δόση 5 φορές λιγότερη όταν χορηγείται συνδυασμός ΑΚΘ-ΥΘ



# Μεταβολή TER σε συνάρτηση με την χρονική αλληλουχία ΑΚΘ και ΥΘ



# Θερμική δόση, προβλήματα, I

- Η μέτρηση της λεγόμενης *θερμικής δόσης* αποτελεί ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα της ΥΘ. Δεν υπάρχει γενικά αποδεκτός τρόπος υπολογισμού της λόγω συγκεκριμένων προβλημάτων που πρέπει να λυθούν:
- Ανομοιογένεια στην απόθεση ενέργειας και κατανομής θερμοκρασίας
- Θερμομέτρηση: Κατά βάση ενδοϊστική. Συνεπώς είναι αναγκαία η επιλογή κατάλληλων σημείων. Η διακύμανση κατά τη διάρκεια θεραπείας δημιουργεί επιπλέον προβλήματα. Τελευταία έχουν γίνει σοβαρές προσπάθειες για τη θερμομέτρηση μέσω MRI με βάση τα πολικά μόρια μόρια του νερού.
- Διαφορετική θερμική ευαισθησία όγκων-φυσιολογικών ιστών.

# Θερμική δόση, προβλήματα, II

- Θερμοανοχή: το φαινόμενο κατά το οποίο μία συνεδρία ΥΘ επιφέρει στα κύτταρα ανθεκτικότητα σε επόμενη θέρμανση. Το φαινόμενο διαρκεί 72 ώρες μετά τη θέρμανση, οπότε κάθε συνεδρία ΥΘ πρέπει να διαφέρει χρονικά από την επόμενη και τη προηγούμενη 72 ώρες.
- Αιματική ροή: δυναμικό φαινόμενο κατά το οποίο η απαγωγή της θερμοκρασίας δυσκολεύει τον θεωρητικό υπολογισμό της θερμοκρασίας.
- Χαρακτηριστικά όγκου: η γεωμετρία του όγκου (μέγεθος και σχήμα) καθορίζει και την απόθεση ενέργειας από την πηγή της μη-ιονίζουσας ακτινοβολίας.
- Ιδιοσυγκρασία ασθενούς: η δυσανεξία ορισμένων ασθενών που έχουν χαμηλό ουδό πόνου στη θέρμανση δημιουργεί επιπλέον προβλήματα.

# Θερμική δόση, καθορισμός

- Η θερμική δοσιμέτρηση στην ΥΘ δημιουργεί επιπλέον προβλήματα στην κλινική εφαρμογή. Ο Oleson με τροποποίηση της σχέσης Sapareto και Dewey πρότειναν την αποτιθέμενη ενέργεια στον ιστό για θέρμανση επί χρόνο ισοδύναμων λεπτών για 43°C:

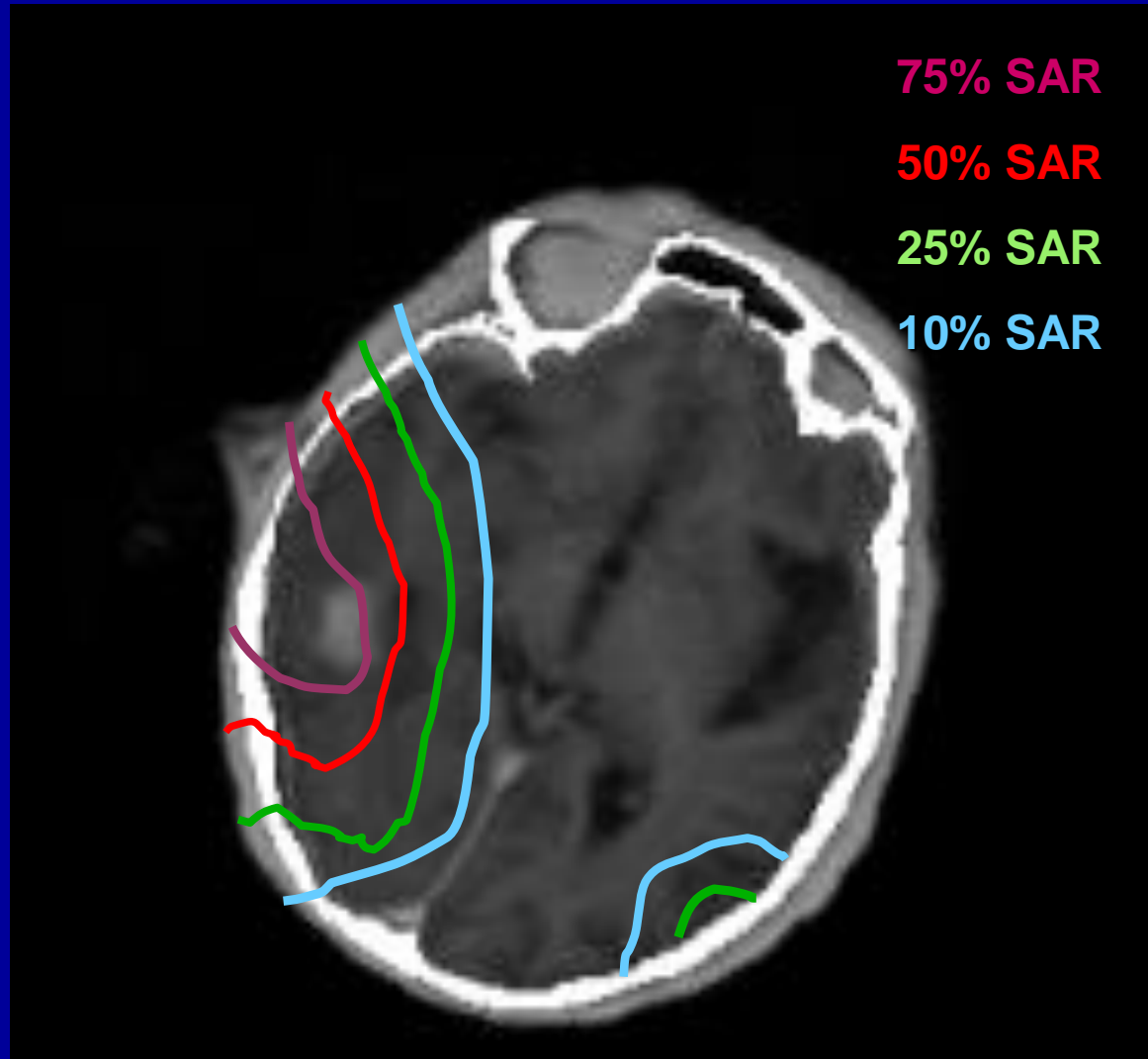
$$EQ[MIN]T_x 43^\circ C = \sum_{t=0}^{tf} R^{43-T_x} \Delta t$$

- $R=1/2$ , όταν  $T_x > 43^\circ C$
- $R=1/4$ , όταν  $T_x > 43^\circ C$
- Όπου για θέρμανση σε θερμοκρασία  $T_x$  επί χρόνο  $tf$  αποτίθεται θερμική ενέργεια στο θερμαινόμενο ιστό ισοδύναμη με την ενέργεια που αποτίθεται σε θέρμανση επί χρόνο  $EQ MIN T_x 43$  στη θερμοκρασία των 43°C (θερμοκρασία αναφοράς).
- Άλλες χρήσιμες παράμετροι θερμοκρασίας είναι :
- $T_{min}$ ,  $T_{max}$ : ελάχιστη και μέγιστη θερμοκρασία του όγκου
- $T_{90}$ : θερμοκρασία πάνω από την οποία καταγράφηκαν το 90% των μετρήσεων κατά την εφαρμογή ΥΘ.

# Απόθεση ενέργειας, καθορισμός

- **SAR** (*specific absorption rate*) ειδικός ρυθμός απορρόφησης (απορροφούμενη ισχύς σε *Watt* ανά *Kgr* υλικού):
- όταν γνωρίζουμε το ηλεκτρικό πεδίο:  
**SAR**=(1/2ρ)σ |E|<sup>2</sup>.
- Όταν γνωρίζουμε την επαγόμενη άνοδο της θερμοκρασίας στη μεταβολή του χρόνου: **SAR**=k.c.(Δθ/Δt), όπου κ=0.4184, c η ειδική θερμότητα υλικού.

# SAR κατανομές σε σχεδιασμό θεραπείας.



# Χαρακτηριστικά Θεραπείας

- Γενικά αποδεκτή **ομοιογένεια** στην κλινική πράξη καθορίζεται :
- $T_{min} > 42.5^{\circ}\text{C}$
- Βάθος διείσδυσης της μη ιονίζουσας δέσμης εντός του όγκου. Το βάθος διείσδυσης καθορίζεται από το 50% της SAR.



# ΥΘ μόνο

- The use of hyperthermia alone has resulted in complete overall response rates of **13%** (*Van Der Zee, Ann Oncol 2002;13:1173-84*).

# Μετα-ανάλυση

- Οι **Vernon et al. το 1996** σε μία πολύ σημαντική μετα-ανάλυση δημοσίευσαν τα αποτελέσματα 5 τυχαιοποιημένων μελετών που αφορούσαν το συνδυασμό ΑΚΘ-ΥΘ σε ασθενείς με υποτροπή στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα από καρκίνο μαστού. Τα ποσοστά τοπικού ελέγχου υπολογίστηκαν σε **41% για αμιγή ΑΚΘ και 59% για συνδυασμό ΑΚΘ-ΥΘ με μάλιστα σημαντικό επίπεδο στατιστικής ακρίβειας ( $p < 0.001$ ).**

# Overgaard et al. ESHO randomised trial. Lancet 1995;345(8949):540-3

- **134** metastatic or recurrent lesions of malignant melanoma were randomly assigned to receive radiotherapy (three fractions of 8 Gy or 9 Gy in 8 days) alone or followed by hyperthermia (43 °C for 60 min).
- Cox **multivariate** regression analysis showed the most important prognostic variables to be hyperthermia (odds ratio for 2-year local control 1.73,  $p = 0.023$ ), tumour size (0.91,  $p = 0.05$ ), and radiation dose (1.17,  $p = 0.05$ ). Addition of heat did not significantly increase acute or late radiation reactions.

# HEATING OF TISSUES WITH MICROWAVE RADIATION

**Energy input:** frequency

application technique

tissue: anatomy and dielectric properties\*

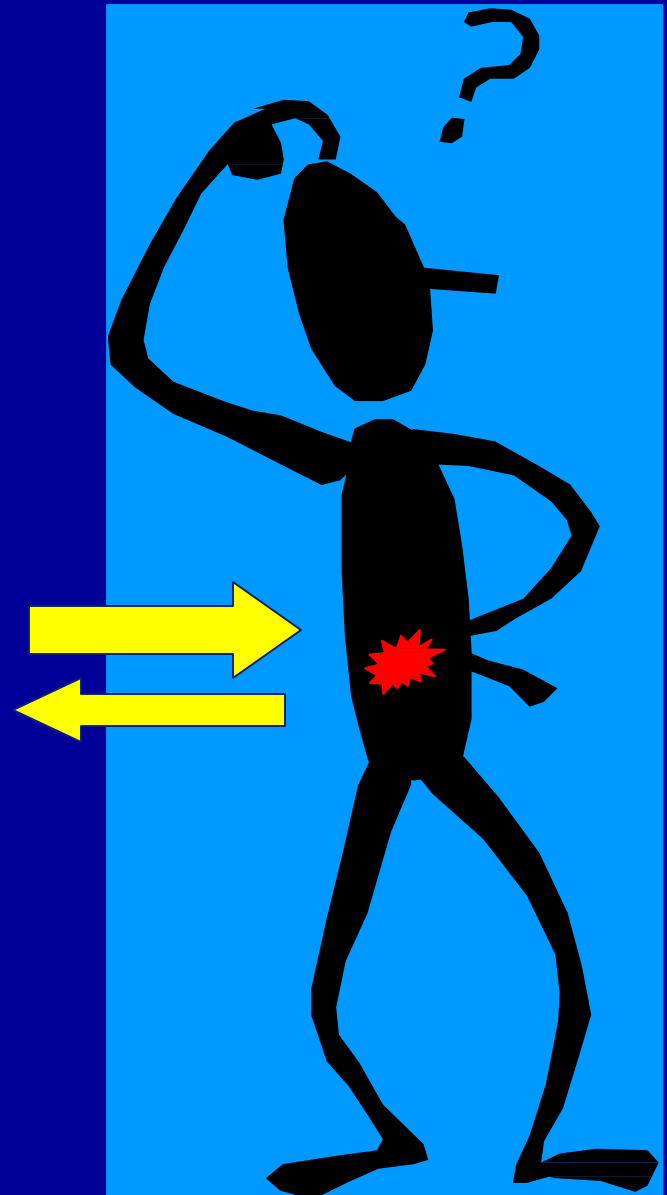
**Heat loss:**

PERFUSION (ml/min/100g)\*

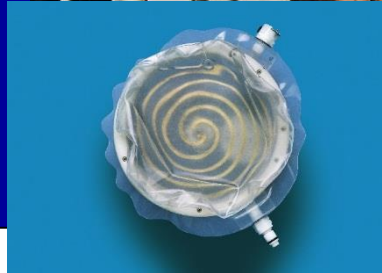
thermal properties\*

environmental temperature

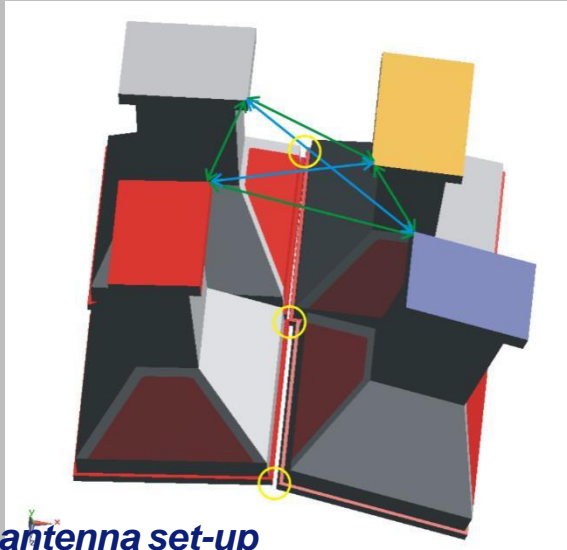
\* *depending of temperature*



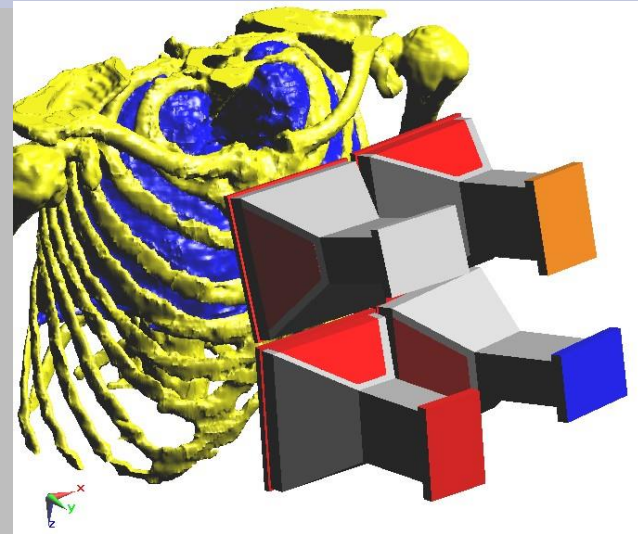
# Superficial hyperthermia



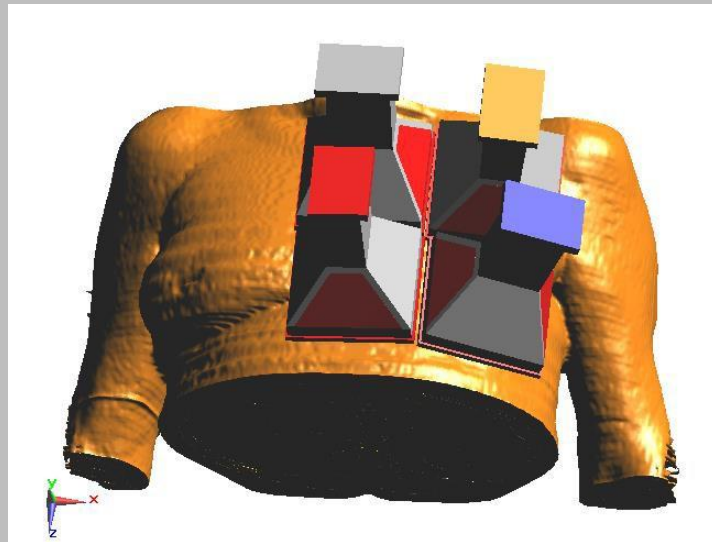
# Calculation of energy distribution



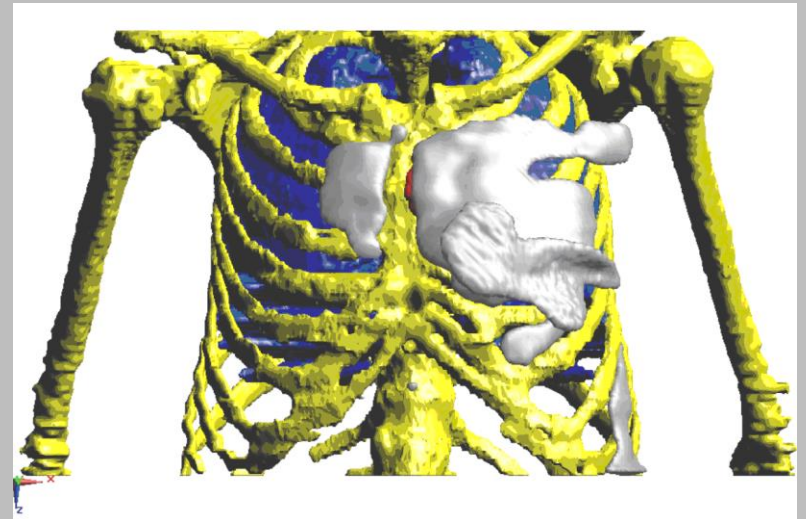
*Multi-antenna set-up*



*Multi-antenna set-up in SEMCAD*



*LCA simulation set-up*



*SAR coverage*

# *REGIONAL – DEEP HYPERTHERMIA*

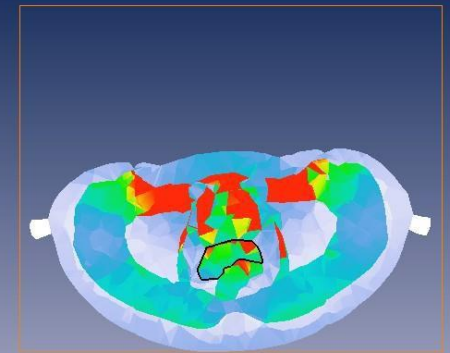
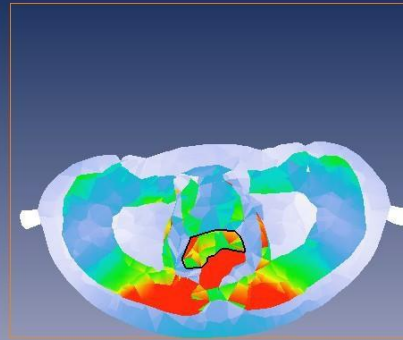
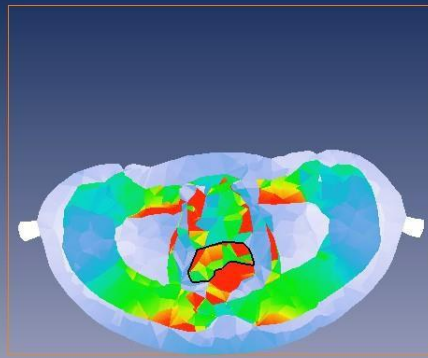
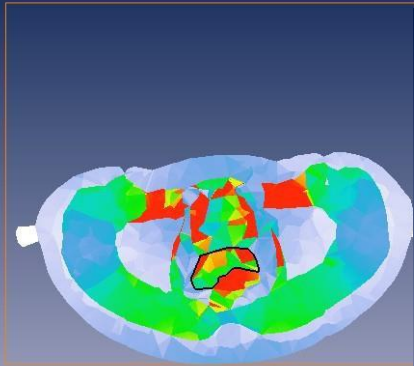
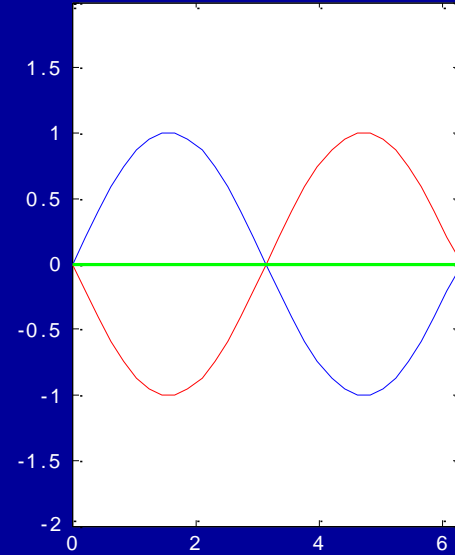
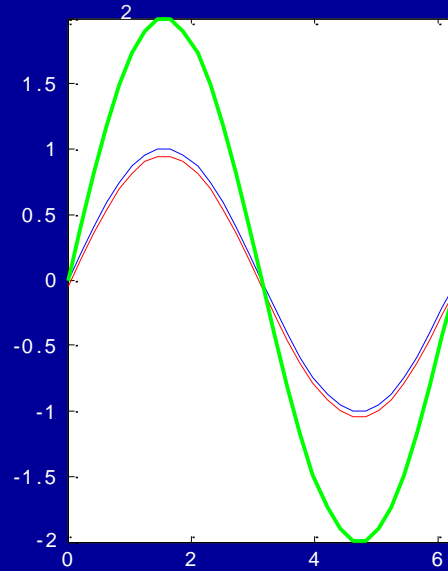
*Alba*



*BSD*



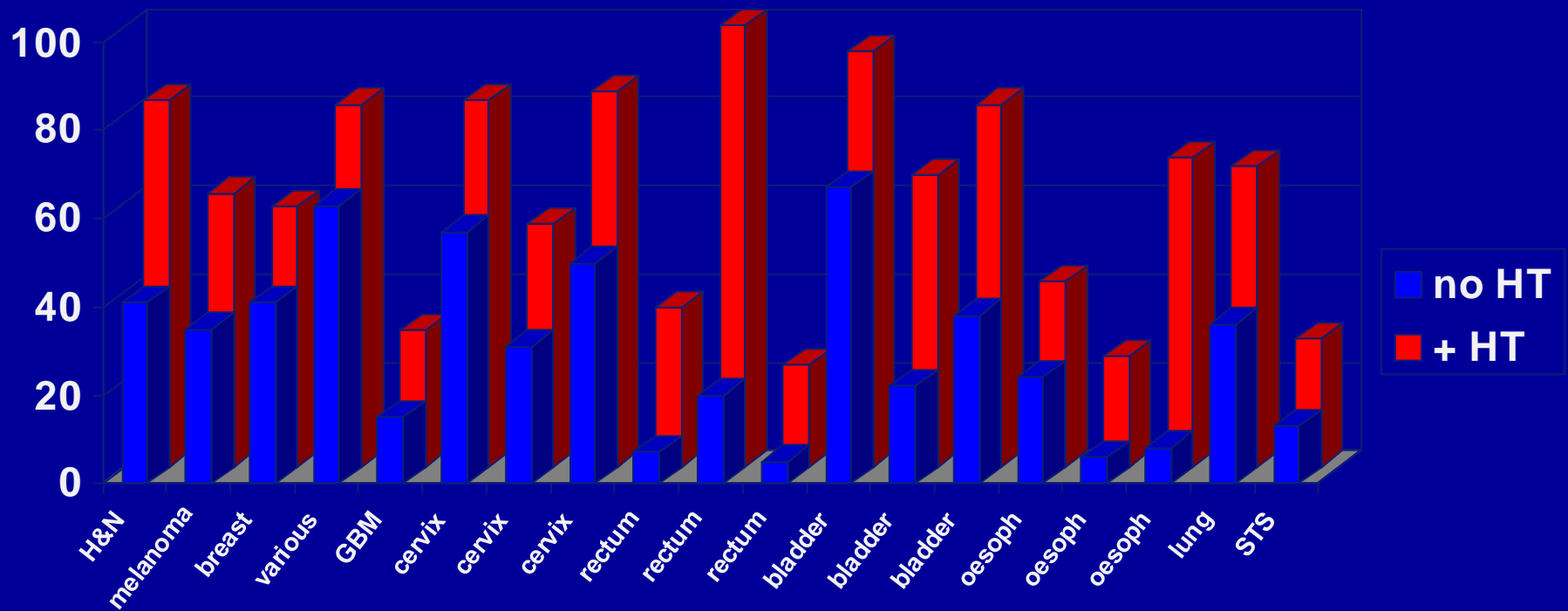
# Phased arrays: use of interference between beams



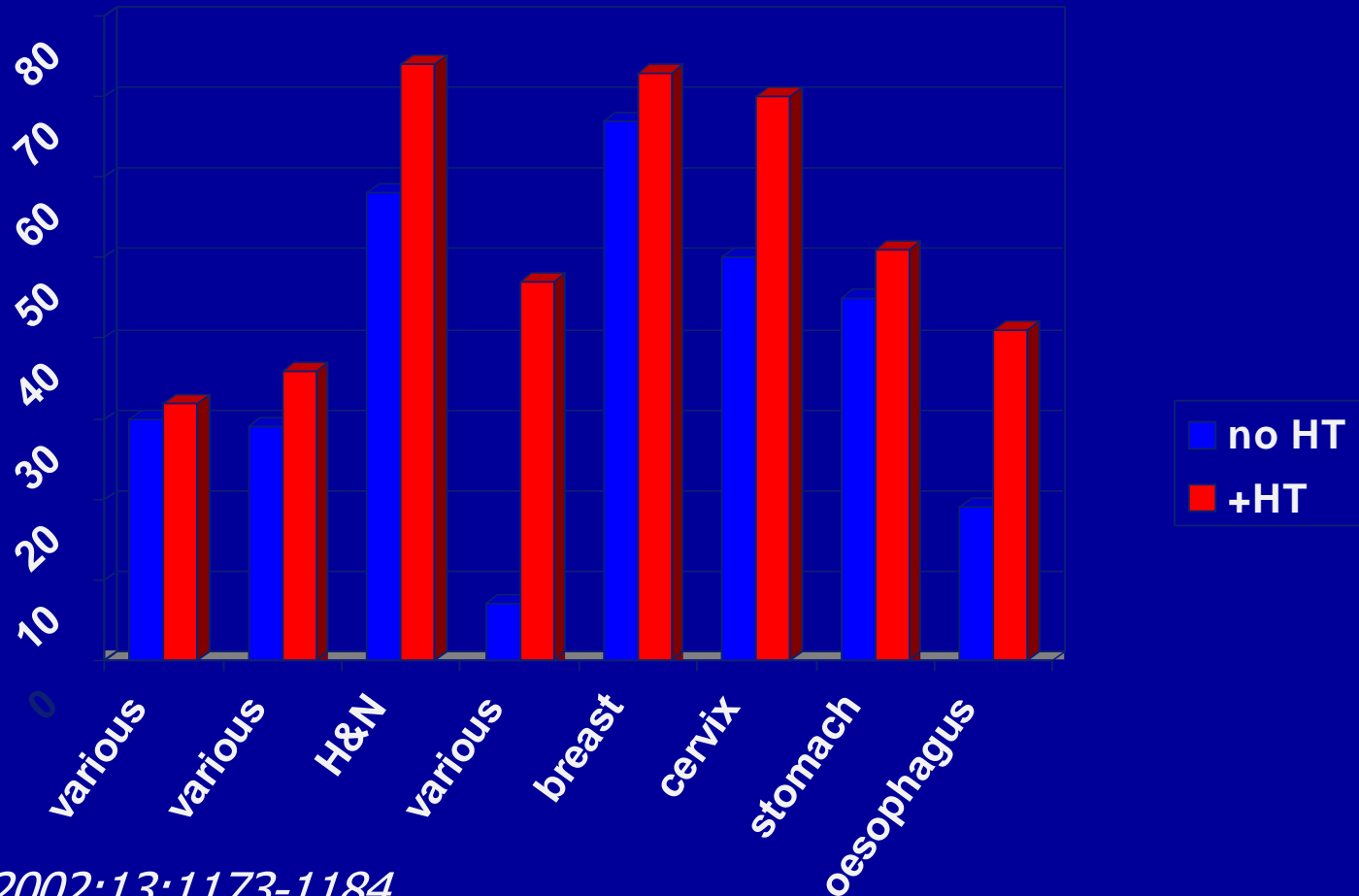


# ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΦΑΣΗΣ III

# Improvement of clinical outcome (various endpoints) when hyperthermia is added to radiotherapy and/or chemotherapy; significant differences in 19 published randomized trials



Clinical outcome (various endpoints) when hyperthermia is added to radiotherapy and/or chemotherapy; no significant differences in 8 published randomized trials BUT positive trend!



*Ann Oncol 2002;13:1173-1184*

## *Clinical application of hyperthermia*

*Usually once or twice weekly, in the period of*

*(external) radiotherapy or chemotherapy*

*Duration of treatment 60 minutes (+ max 30*

*minutes for heating up)*

*Hospitalization not required (unless for chemotherapy)*

*Few contraindications (pacemaker, hip prosthesis or other metal in treatment volume)*

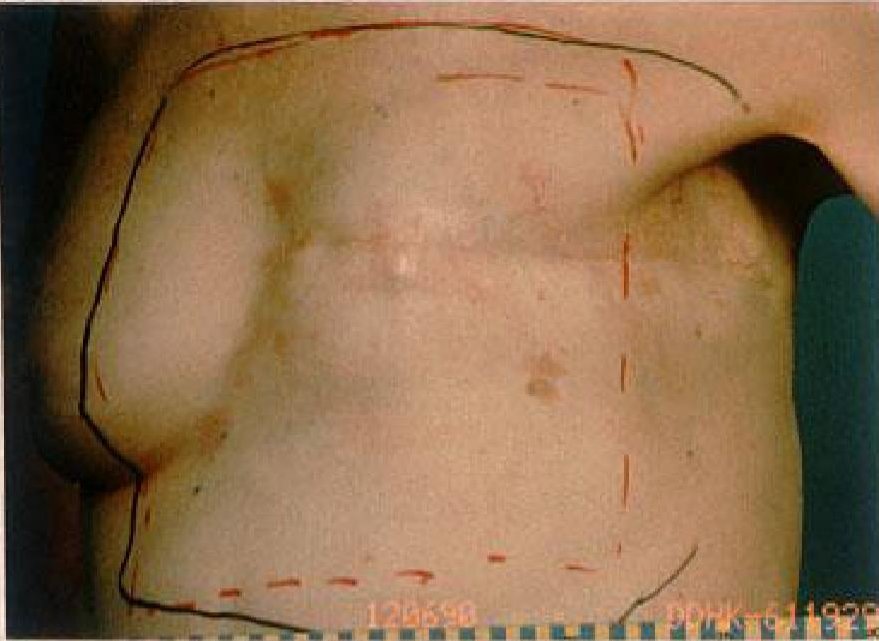
***RESULTS OF  
HYPERTHERMIA  
ADDED TO  
RADIOTHERAPY***

***(selection)***

ESHO 5-88 on breast cancer:  
reirradiation (8x4Gy in 4 wks)  
**+/- hyperthermia**

**RT**            **CR rate**            **39%**

**RT+HT**            **79%**    ***p=0.03***

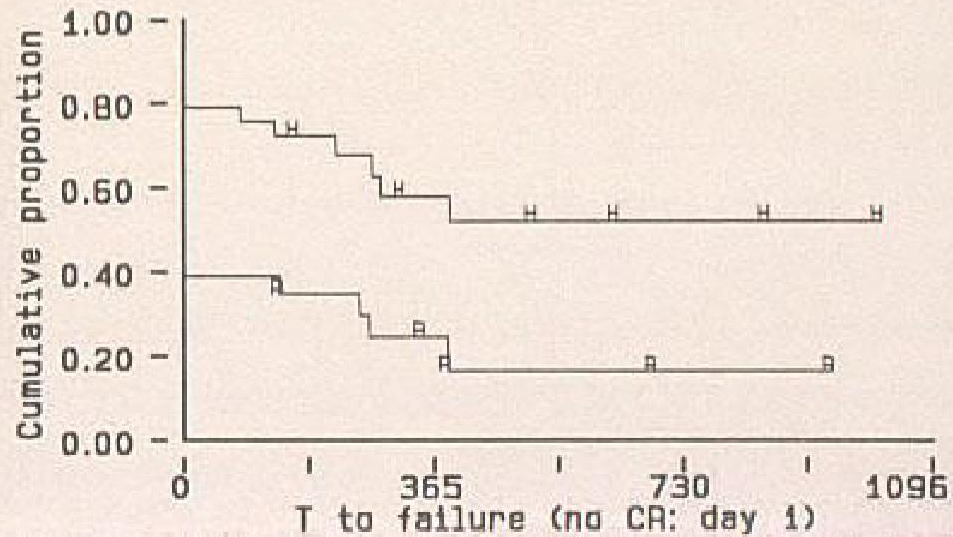


June 1990; at start of re-RT (8 x 4 Gy) + HT



April 1993; 34 months post treatment

**LOCAL CONTROL DURATION:**





June 1997



August 1997

February 1998

*HTNR 866*

*Dec 1994 Lumpectomy and  
radiotherapy*

*Nov 1996 Mastectomy for  
recurrence*

*June 1997 Large  
recurrence; treatment  
with 8 x 4 Gy and  
hyperthermia*



# REIRRADIATION 8 x 4 Gy AND HYPERTHERMIA LONG-TERM RESULTS

## **Subclinical disease (198 pts)**

<i>10-yrs locoregional tumour control</i>	<i>78%</i>
<i>10-yrs overall survival</i>	<b><i>36%</i></b>

## **Irresectable disease (248 pts)**

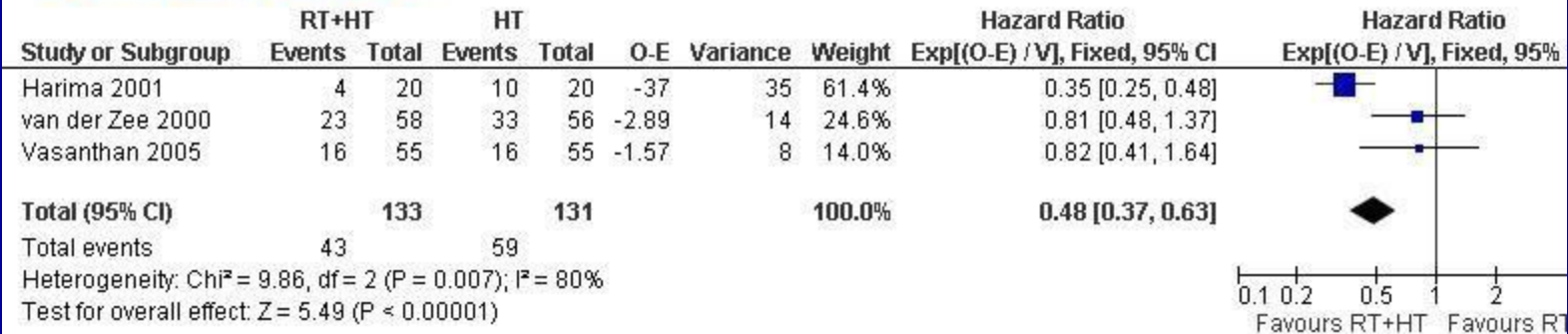
<i>CR rate</i>	<i>70%</i>
<i>5-yrs locoregional tumour control</i>	<i>40%</i>
<i>5-yrs disease free survival</i>	<b><i>12%</i></b>
<i>5-yrs overall survival</i>	<i>18%</i>
<i>10-yrs overall survival</i>	<b><i>10%</i></b>



# Cochrane review Combined use of hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced cervical cancer

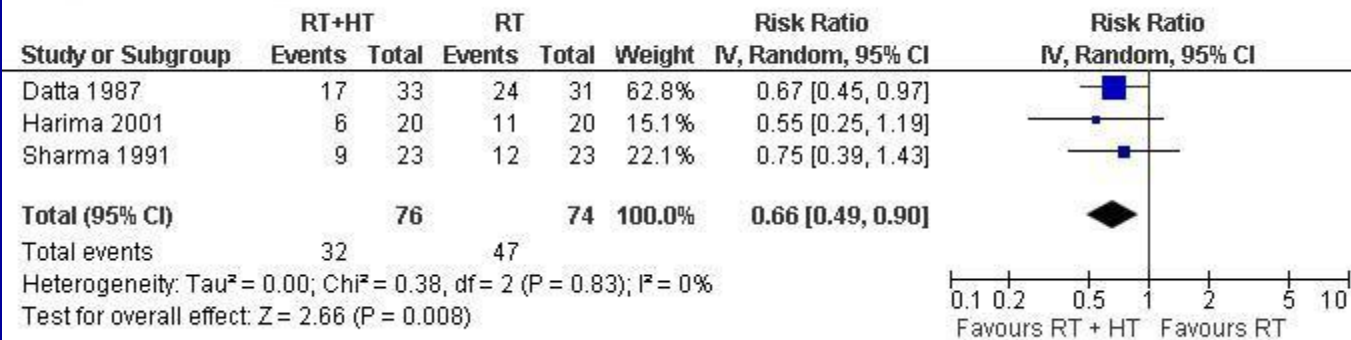
## Local tumour control

Figure 3 (Analysis 1.3)



## Disease free survival

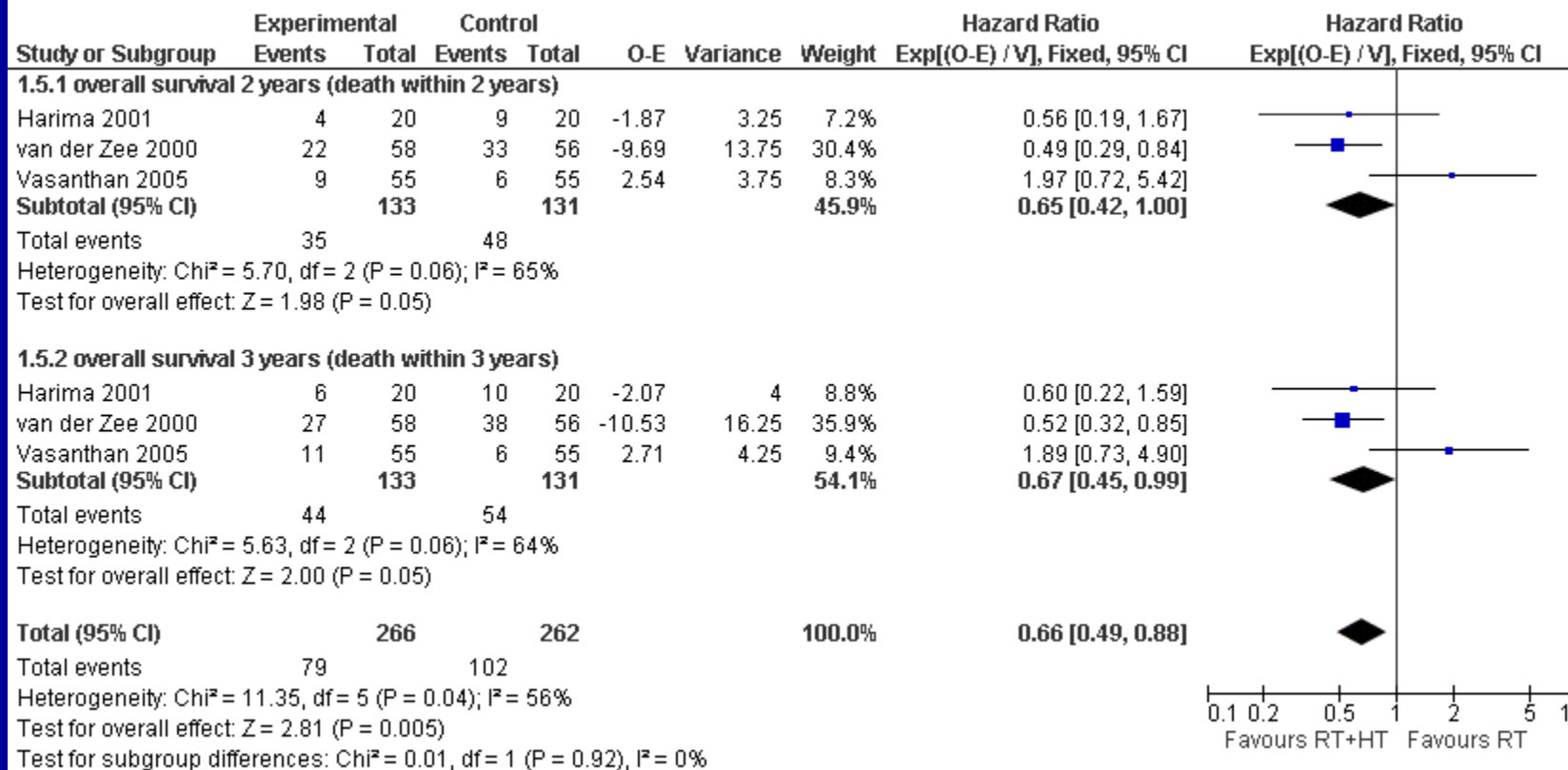
Figure 4 (Analysis 1.4)



# *Cochrane review Combined use of hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced cervical cancer*

## Overall survival at 2 and 3 yrs

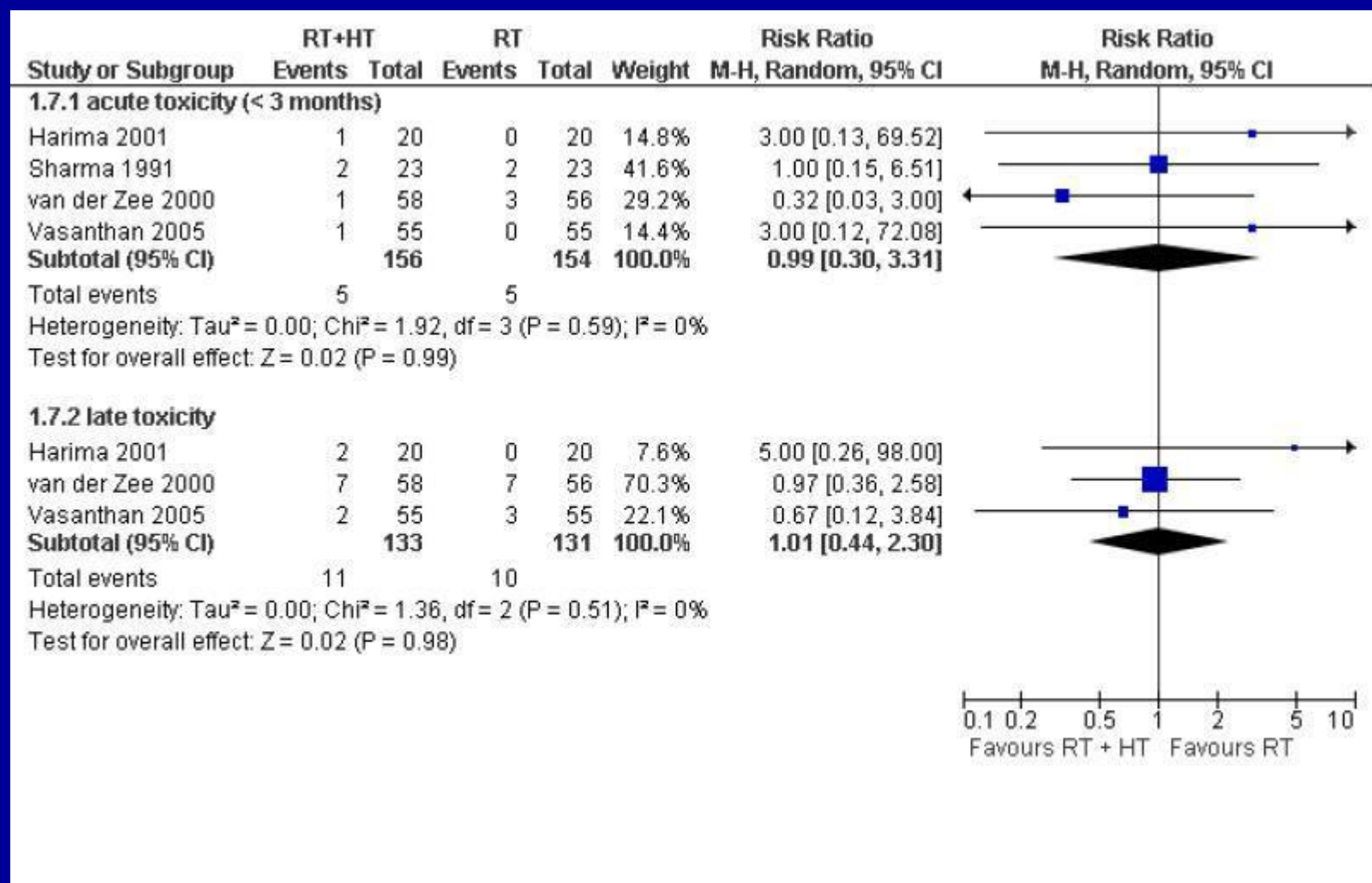
Figure 5 (Analysis 1.5)



# Cochrane review Combined use of hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced cervical cancer

## TOXICITY

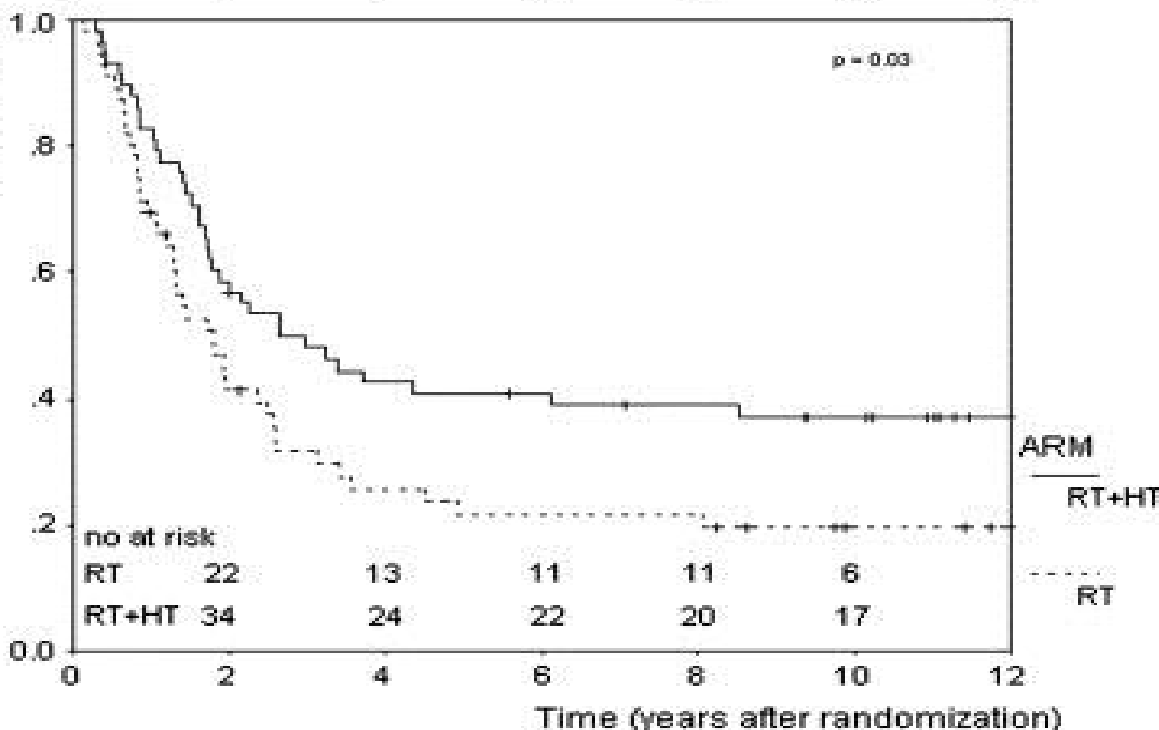
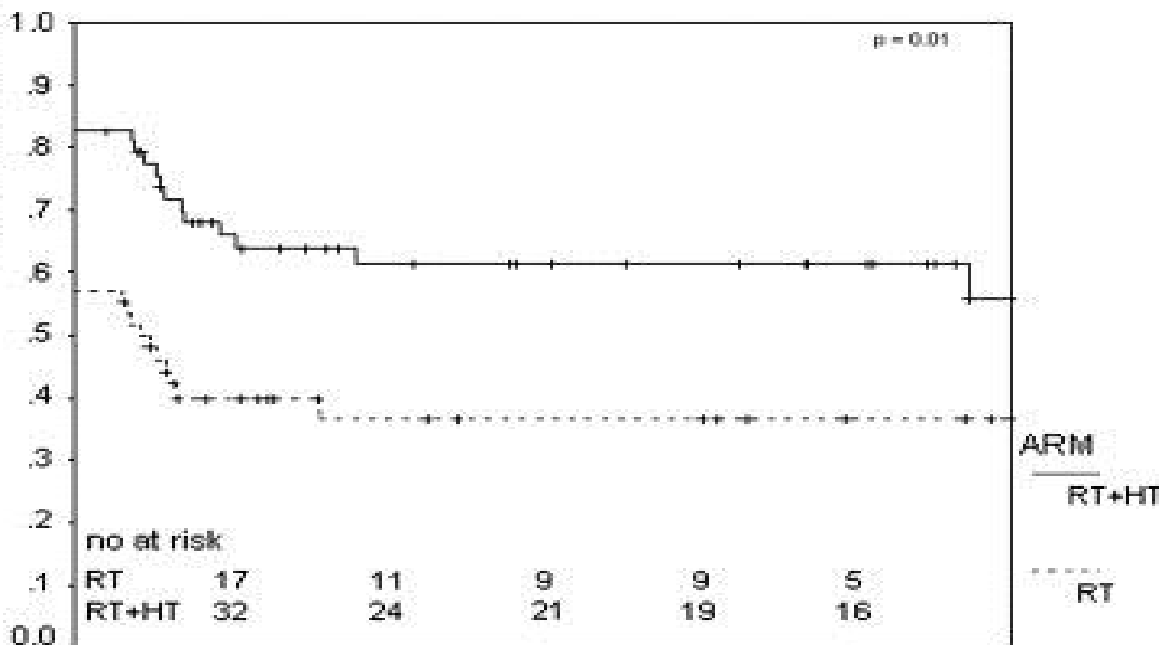
$p = ns$



# DDHT cervix 12 yrs pelvic control and overall survival

## Pelvic tumour control

In multivariate analysis,  
after adjustment for  
WHO-PS:  
 $p=0.04$  for HT arm



## Overall survival

In multivariate analysis, after  
adjustment for WHO-PS and  
tumour diameter:  
 $p=0.03$  for HT arm

*PALLIATION FOLLOWING RADIATION + HYPERTHERMIA  
IN RECURRENT RECTAL CANCER (randomized study)*

---

*RT alone arm*

Complete palliation in **25%**

Median duration of palliation **7 months**

*RT+HT arm*

Complete palliation in **45%**

Median duration of palliation **17 months**

# Hyperthermia in rectal cancer preoperatively

*Berdow et al IntJHT 1990;6:881-890*      *Obninsk experience*  
*You et al IntJHT 1993;9:19-24*      *Harbin, China experience*

RESULTS (%'s)	RT	RT+HT
(B) CR/PR	2/34	16/54
(Y) pCR	5	23
(B) radical surgery	27	55
(Y) local recurrence	23	15
(B) survival 1yr/3 yr/5 yr	25/7/7	62/44/36
(Y) 5 yr survival	50	67

**no difference in RT toxicity or postoperative complications**

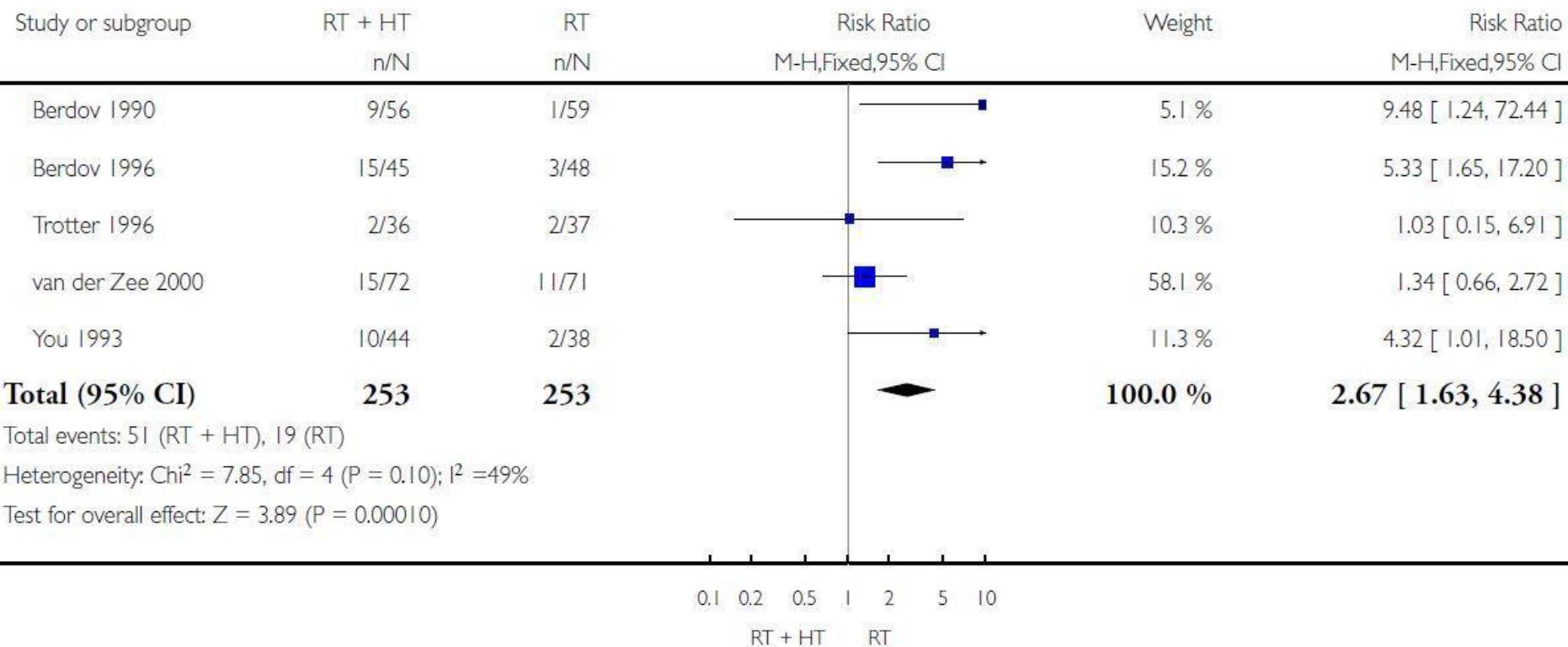
# Cochrane Hyperthermia in Rectal cancer

## Analysis 1.3. Comparison 1 RT versus RT and HT, Outcome 3 Complete response.

Review: Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer

Comparison: 1 RT versus RT and HT

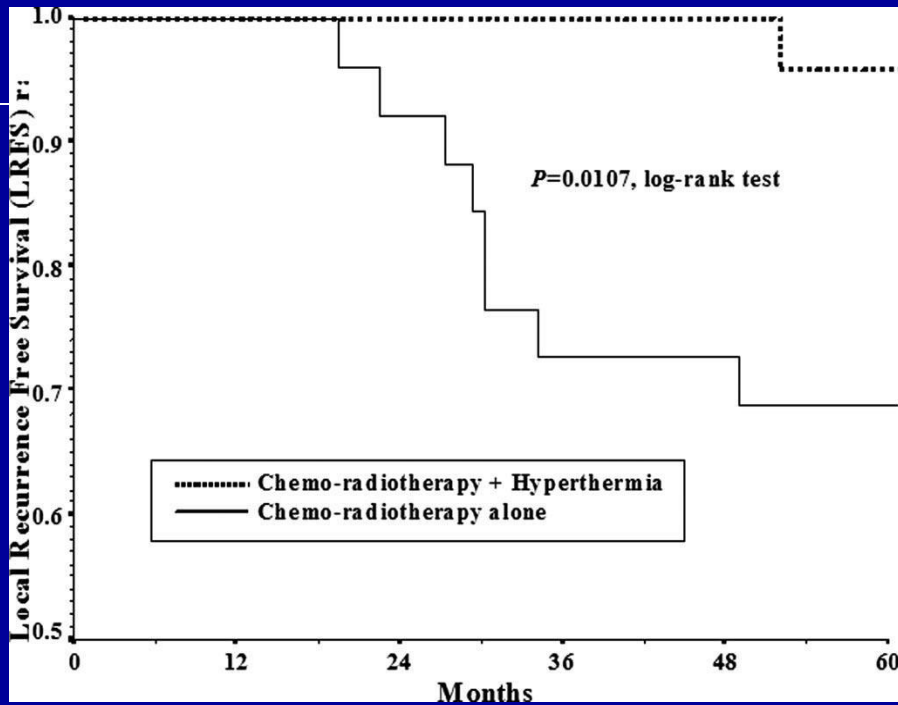
Outcome: 3 Complete response



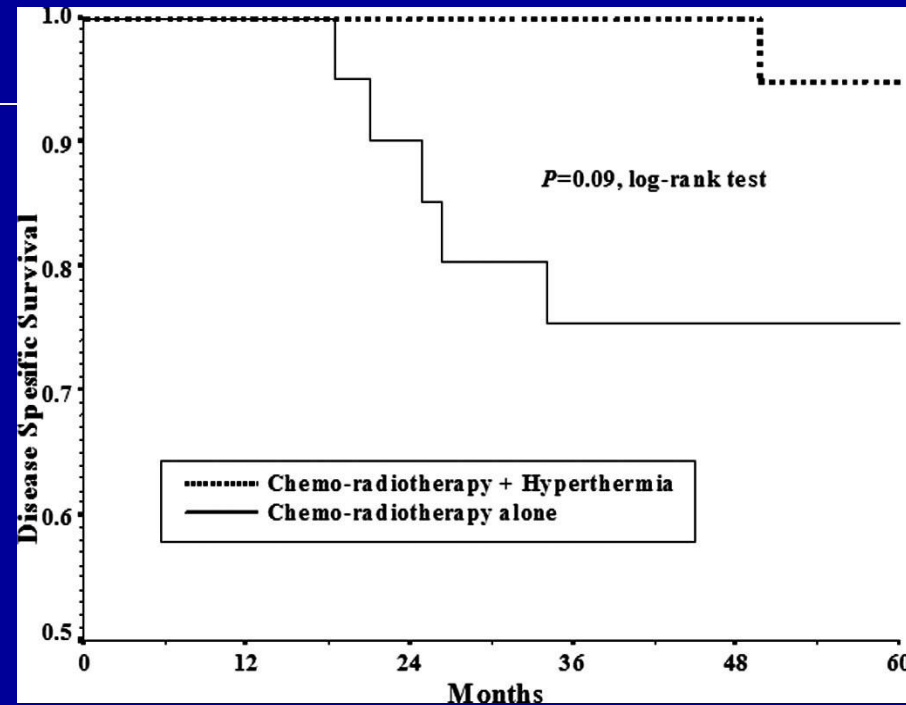
# ***HYPERTHERMIA IN ANAL CANCER***

*Kouloulias et al. Am J Clin Oncol 2005;28:91-99*

## **Local tumour control**



## **Disease free survival**



**After 5 yrs colostomy free survival 96% (+HT) and 68% (no HT)**



# University Clinic Erlangen: quadrimodal treatment of bladder cancer

*Wittlinger et al. Rad and Oncol 2009;93:358-363*

Stage: high risk T1 and T2

TUR

Radiation 50.4 Gy + boost of 5.4-9 Gy

Chemo 5FU and cisplatin in week 1 and 5

Hyperthermia once weekly, 6-7 treatments

Bladder preservation rate 96% (43/45) at 3 yrs

# University Clinic Erlangen: quadrimodal treatment of bladder cancer

Compared to previous results with post-TUR radiotherapy + 5FU and cisplatin:

	no HT	+HT
3 yr LC	63%	81%
5 yr OS	67%	82%

***RESULTS OF  
HYPERTHERMIA  
ADDED TO  
CHEMOTHERAPY  
(selection)***

# TWO studies in BLADDER CANCER, high-risk non-muscle invasive

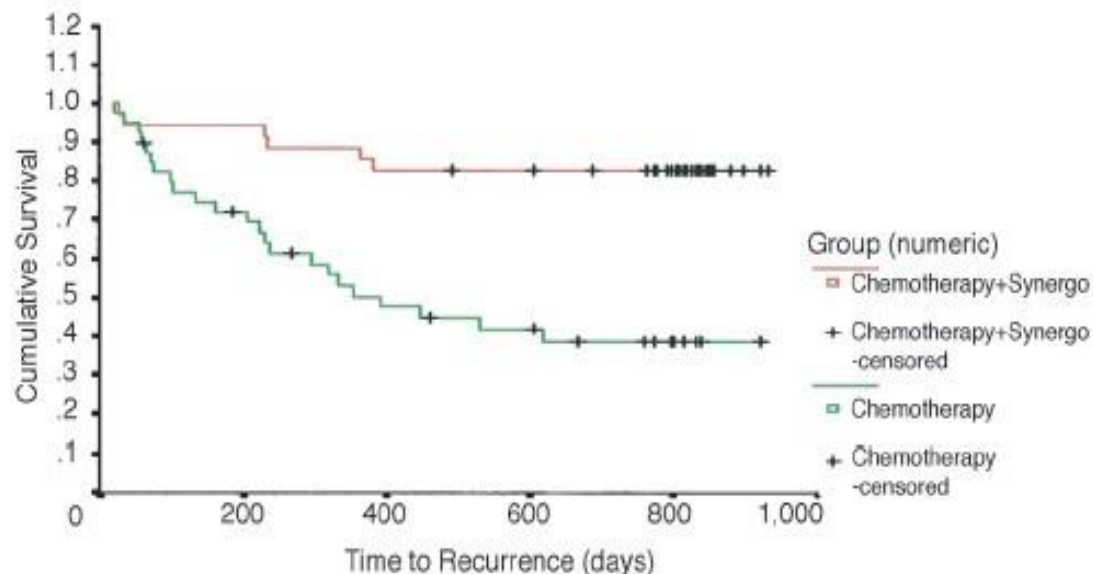
## Intravesical installation of mitomycin C, randomised to with or without hyperthermia

52 pts pre-TUR

- HT 22% pCR

+ HT 66% pCR

83 pts post-TUR

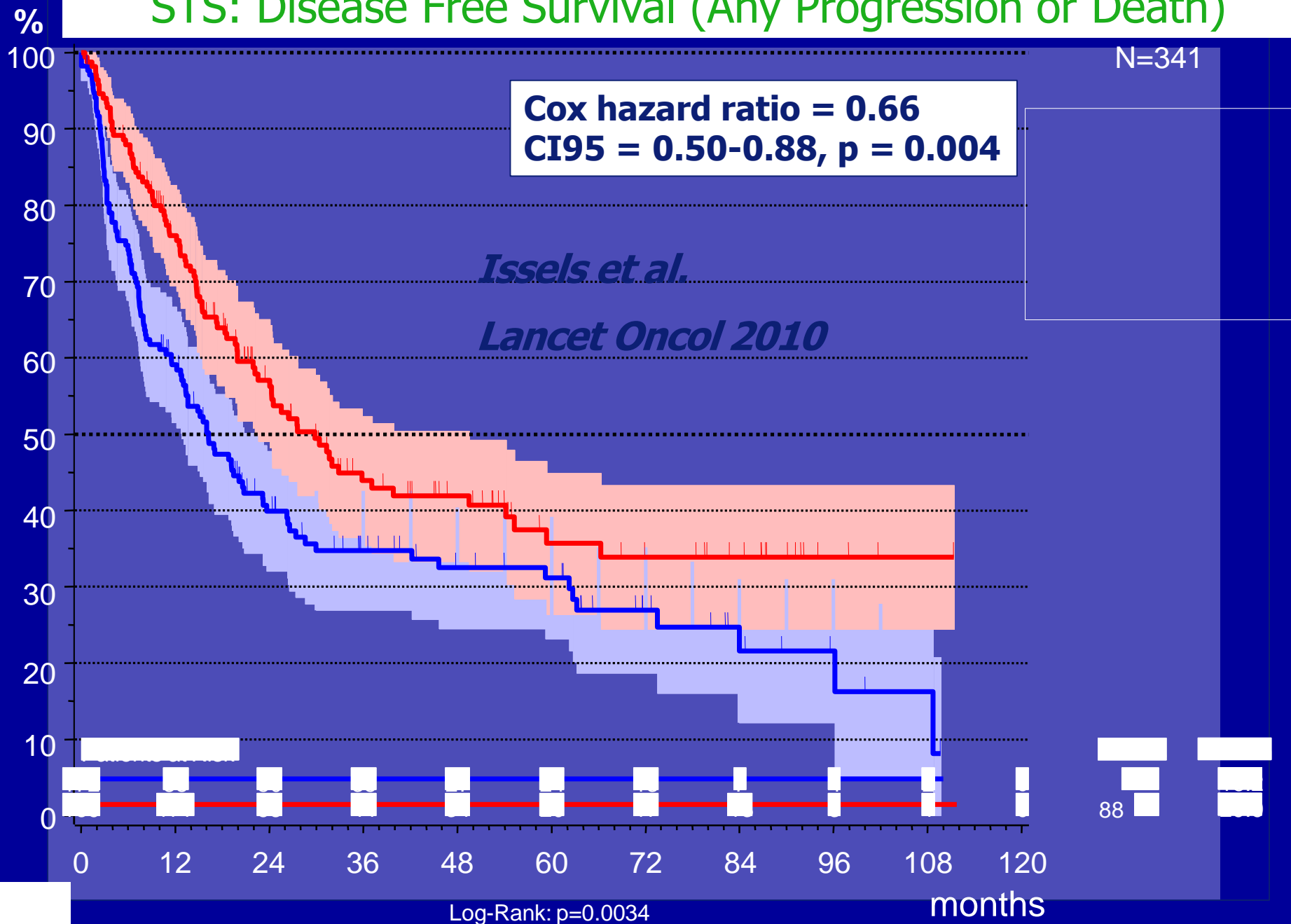


Test Statistics for Equality of Survival Distributions for GROUPNUM

Statistic	df	Significance
Log Rank	14.16	.0002

Fig 1. Recurrence-free interval analysis (Kaplan-Meier curves). Time to recurrence analysis,  $\leq 24$  months' follow-up, per protocol cohort. df, degrees of freedom; GROUPNUM, group number.

# STS: Disease Free Survival (Any Progression or Death)



# R.Wessalowski. Children and adolescents with refractory germ cell tumours

## Methods

Temperature

Hyper-P.E.I

Results

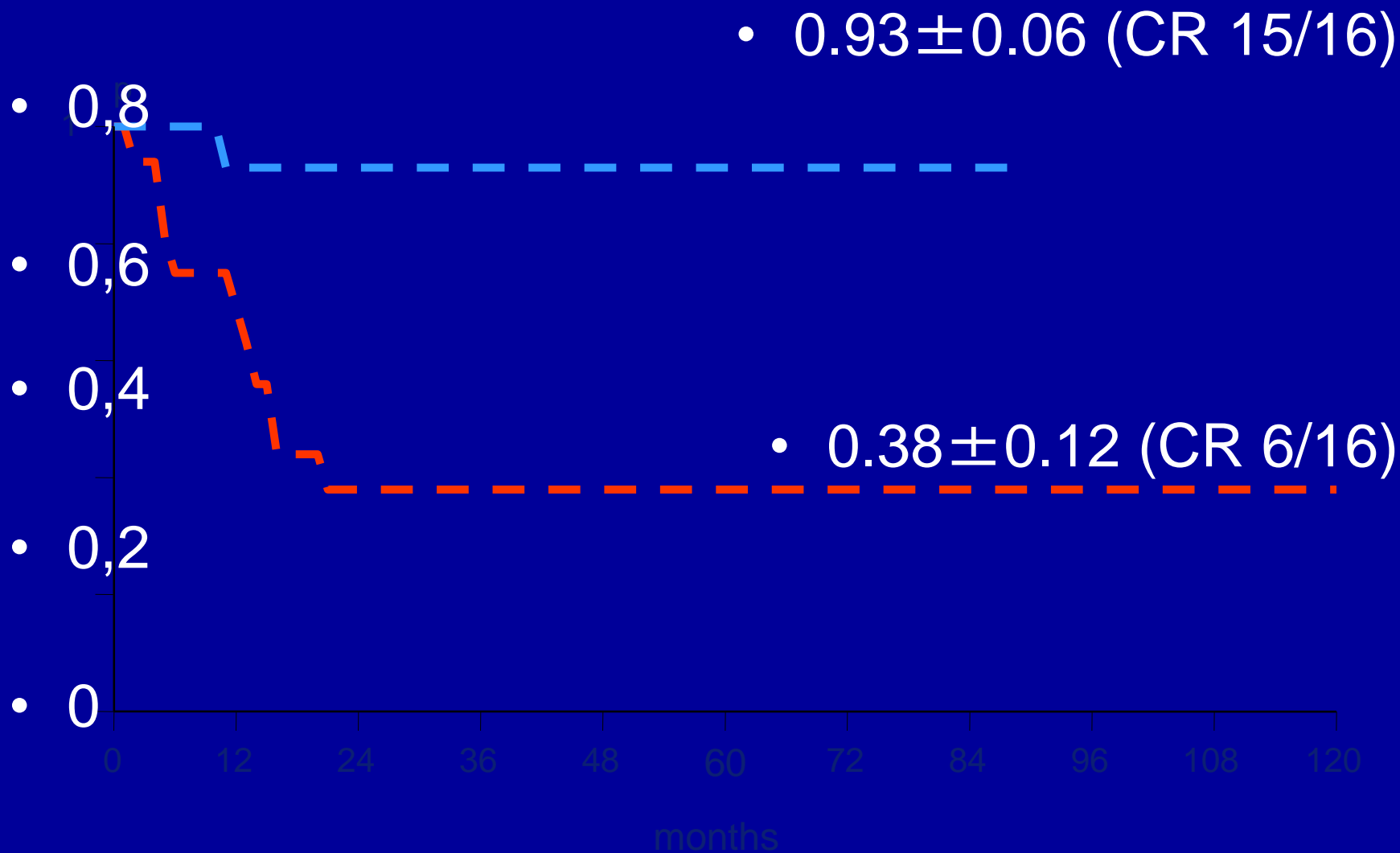
Future



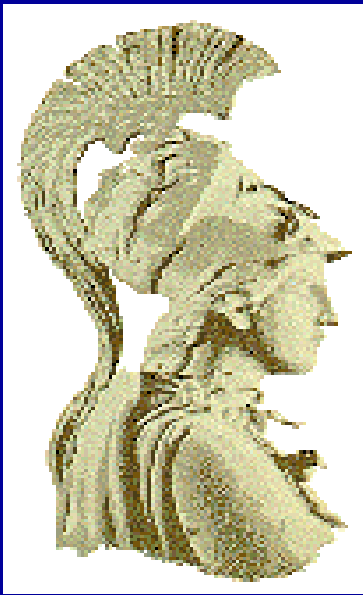
- **sedation:**
- **Dolantin DHB**
- **Atosil Dormicum**
  
- **applicator:**
- **Sigma-40 on BSD-2000-base**

# Survival in children and adolescents with 1st relapse malignant germ cell tumors, with and without hyperthermia (n=32)

— 1<sup>st</sup> relapse / hyperthermia      — 1<sup>st</sup> relapse / control



# Ελληνική εμπειρία



*Πανεπιστήμιο Αθηνών,  
Ιατρική σχολή*



*Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο,  
Τμ. Ηλεκτρολόγων Μηχανικών  
& Μηχανικών Υπολογιστών*



# Επιφανειακή θέρμανση όγκων (1).

- Ανάμεσα στο 1986 και 2004, 332 ανατομικές περιοχές (318 ασθενείς) υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία μαζί με τοπική υπερθερμία (433MHz) για 1-ώρα  $>42.5^{\circ}\text{C}$ .

## **Υλικό:**

- 102 μεταστατικούς λεμφαδένες επιδερμικού τύπου κεφαλής και τραχήλου
- 108 υποτροπές από μαστεκτομή σε πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα
- 67 υπερκλείδιους λεμφαδένες από Ca μαστό
- 21 λεμφαδένες από νόσο Hodgkin's
- 10 περιπτώσεις υποτροπής ακανθοκυτταρικού καρκίνου δέρματος
- 35 περιπτώσεις μελανώματος δέρματος
- 9 περιπτώσεις λεμφαδένων από πρωτοπαθή γυναικολογικό καρκίνο.

Η ανταπόκριση εκτιμήθηκε 3 μήνες μετά το πέρας της θεραπείας.

## Επιφανειακή θέρμανση όγκων (2).

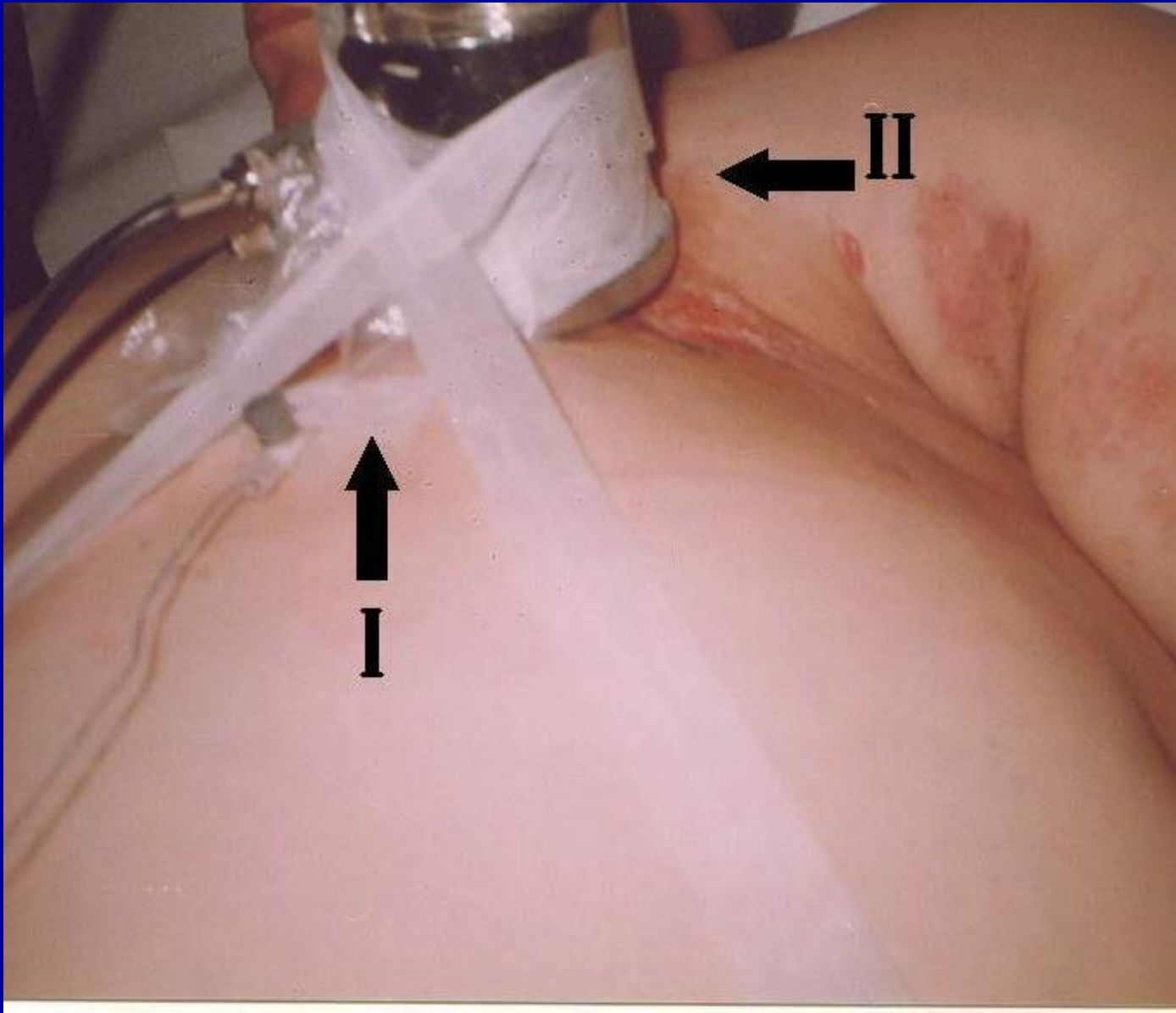
- Πλήρης ανταπόκριση ήταν 62.9% για όγκους κεφαλής-τραχήλου, 85.2% για πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα, 70.4% για υπερκλείδιους λεμφαδένες, 90.5% για νόσο Hodgkin's, 90% για καρκίνο δέρματος, 80% για μελάνωμα και 88.9% για λεμφαδένες από γυναικολογικό καρκίνο.
- Κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση, η μέγιστη διάμετρος όγκου και η μέση τιμή της μετρούμενης θερμοκρασίας κατά τη διάρκεια της υπερθερμίας επηρέασαν στατιστικά σημαντικά την ανταπόκριση ( $p=0.004$  και  $p=0.014$ , αντίστοιχα).
- Grade 3 δερματική αντίδραση κατά RTOG/EORTC παρουσιάστηκε σε 6.7-8% των ασθενών. Όλες αυτές οι αντιδράσεις θεραπεύτηκαν πλήρως με συντηρητική θεραπεία.

## Λιποσωμιακή δοξορουμπικίνη συνδυασμένη με ΥΘ και επανακτινοβολήση σε υποτροπές προσθίου θωρακικού τοιχώματος από καρκίνο μαστού (Kouloulis et al. Clin Canc Res, 2002)

- 15 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε ριζική μαστεκτομή και ακτινοβολήση (60 Gy) στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα, πήραν μέρος στη μελέτη.
- Το πρωτόκολλο συνίστατο σε συνδυασμό λιποσωμιακής δοξορουμπικίνης (60 mg/m<sup>2</sup>), επανακτινοβολήσης (30.6 Gy, 1.8 Gy /συνεδρία, 5 μέρες τη εβδομάδα) και τοπικής υπερθερμίας (1 hour, >45°C).
- Όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν αντικειμενική ανταπόκριση στη θεραπεία, ενώ 3 ασθενείς παρουσίασαν πλήρη ανταπόκριση.
- Υπήρξε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στη διάρκεια της ανταπόκρισης και σε θερμικές παραμέτρους όπως Avg Min T<sub>90</sub>>44 °C (rs = 0.917, P < 0.0001) και Mean[T<sub>min</sub>] (rs = 0.909, P < 0.0001).

# Υποτροπή μετά από μαστεκτομή





I: Ακτινοβολητής

II: Θερμοστοιχείο

# Μετά τη θεραπεία



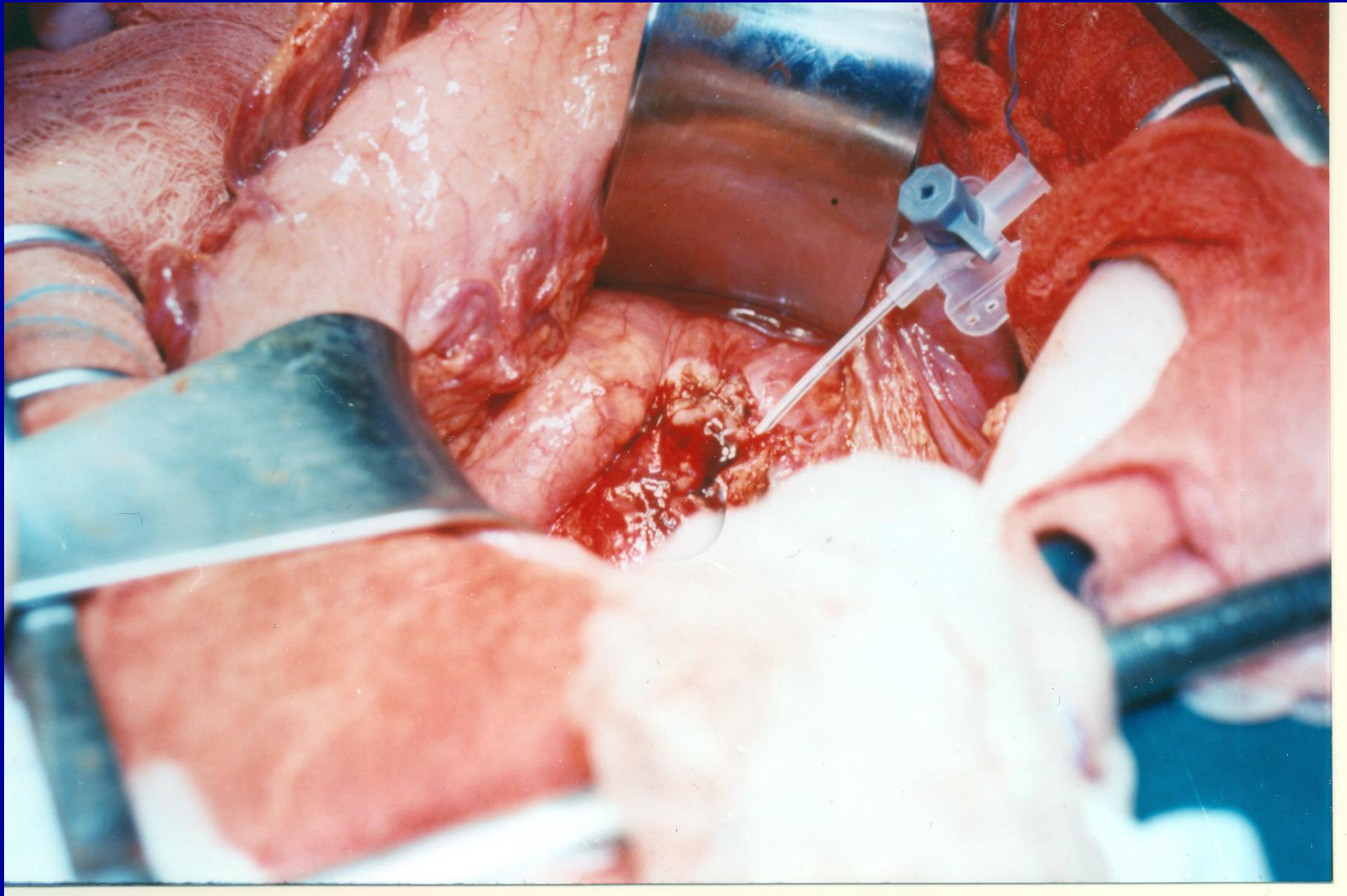
## Διεγχειρητική υπερθερμία με πολυ-σχηματική χημειοθεραπεία (προ-διε-μετ-εγχειρητική), by-pass χειρουργική και μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία για την αντιμετώπιση ανεγχείρητου καρκίνου παγκρέατος

- 25 ασθενείς (ομάδα A) έλαβαν προεγχειρητική ακτινοθεραπεία (5-FU), χειρουργική επέμβαση by-pass με διεγχειρητική έγχυση (bolus) 5-FU και μετεγχειρητική χημειοθεραπεία + sandostatin καθώς και εξωτερική ακτινοβολήση (45Gy, 25 fractions, 5 days a week).
- Σε μη τυχαίοποιημένο τρόπο, 10 ασθενείς (ομάδα B) έλαβαν και διεγχειρητική υπερθερμία σε μία συνεδρία (43-45°C, 1hr) σε επαφή με τον όγκο χρησιμοποιώντας ακτινοβολητή 433 MHz (ενδοϊστική μέτρηση θερμοκρασίας).
- Η ποιότητα ζωής εκτιμήθηκε με ερωτηματολόγιο που φτιάχτηκε ειδικά για το σκοπό αυτό.

# Διεγχειρητική υπερθερμία παγκρέατος: αποτελέσματα

- Δεν αναφέρθηκε εξελισσόμενη νόσος στους ασθενείς της ομάδας B, σε αντίθεση με 11% (3/27) της ομάδας A.
- Η συνολική επιβίωση των ασθενών της ομάδας A ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη (P=0.029, log-rank test).
- Συνάμα, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση των ασθενών της ομάδας B έναντι της A αναφορικά με το δείκτη Karnofsky (P<0.001, Mann-Whitney test), κλίμακα πόνου (P<0.001, Mann-Whitney) και ποιότητα ζωής (P=0.031, Mann-Whitney).







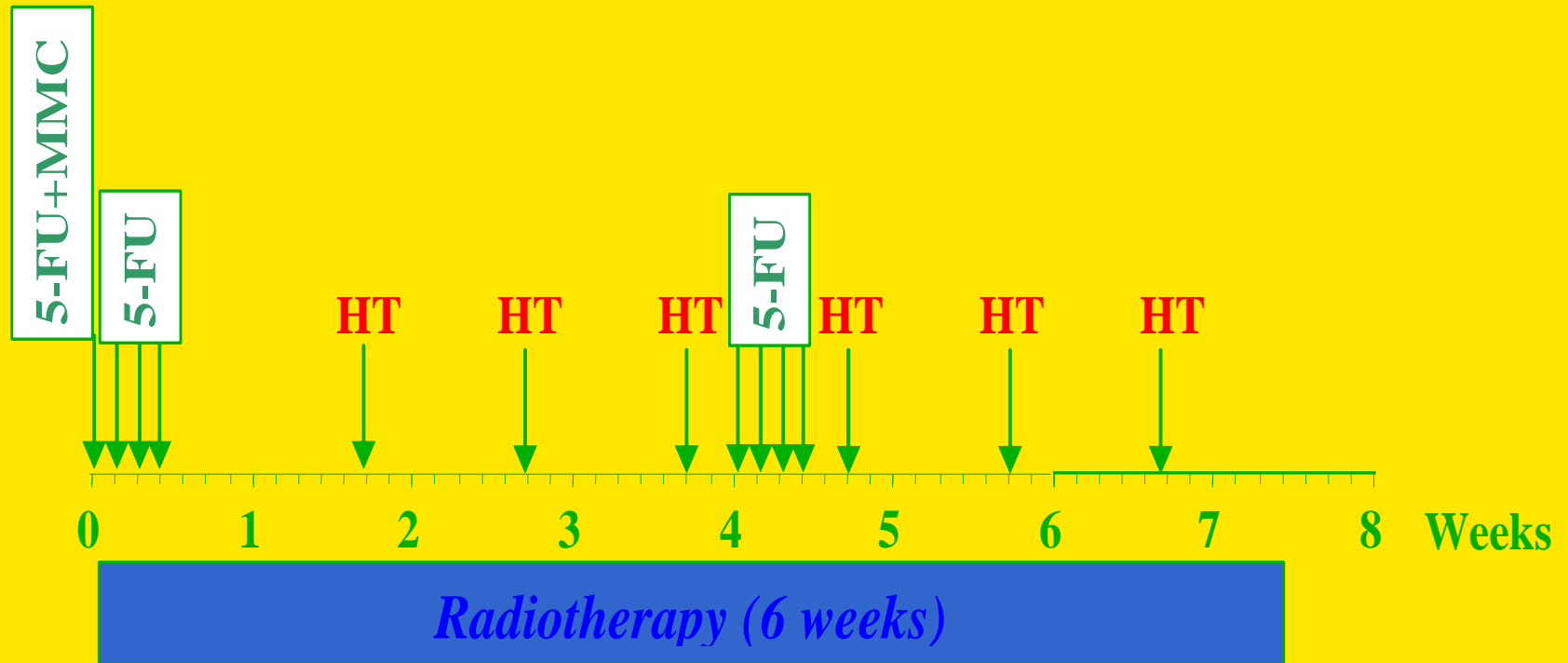
# Ενδοκοιλοτική υπερθερμία πρωκτού

- 43 ασθενείς με T2-T3N0M0 καρκίνο πρωκτού, έλαβαν χημειοθεραπεία με 5-FU και Mitomycin-C συνδυασμένη με ακτινοθεραπεία (41.4 Gy, 1.8 Gy κατά συνεδρία, με επιπρόσθετη δόση 14 Gy: 2 Gy κατά συνεδρία).
- 19 ασθενείς από τους 43 έλαβαν και ενδοκοιλοτική υπερθερμία.
- Ένας διπολικός ακτινοβολητής στους 433 MHz εισερχόταν στην πρωκτική κοιλότητα με σκοπό την υπερθερμία της πρωκτικής μάζας (>43 °C για 1 ώρα).
- Η τοξικότητα της υπερθερμίας ήταν ήπια.

# Ενδοκοιλοτική ΥΘ πρωκτού. Αποτελέσματα

- Μετά από 5-χρονών παρακολούθηση, στην ομάδα της υπερθερμίας 18/19 ασθενείς (94.7%) απέφυγαν την κολοστομία, ενώ στην άλλη ομάδα 16/24 (66.7%) διατήρησαν την πρωκτική λειτουργία.
- Το διάστημα ελευθέρου υποτροπής ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα υπερθερμίας ( $P=0.023$ , log-rank test), ενώ καμία διαφορά στη συνολική επιβίωση δεν παρατηρήθηκε μεταξύ των δύο ομάδων.
- Η εφαρμογή της ενδοκοιλοτικής υπερθερμίας στον πρωκτικό καρκίνο σε συνδυασμό με την χημειο-ακτινοθεραπεία είναι ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος τοπικού ελέγχου της νόσου ενώ αποφεύγεται η κολοστομία.

**Figure 1.** Study design for the multimodality treatment schedule. HT stands for hyperthermia administered only in arm A.



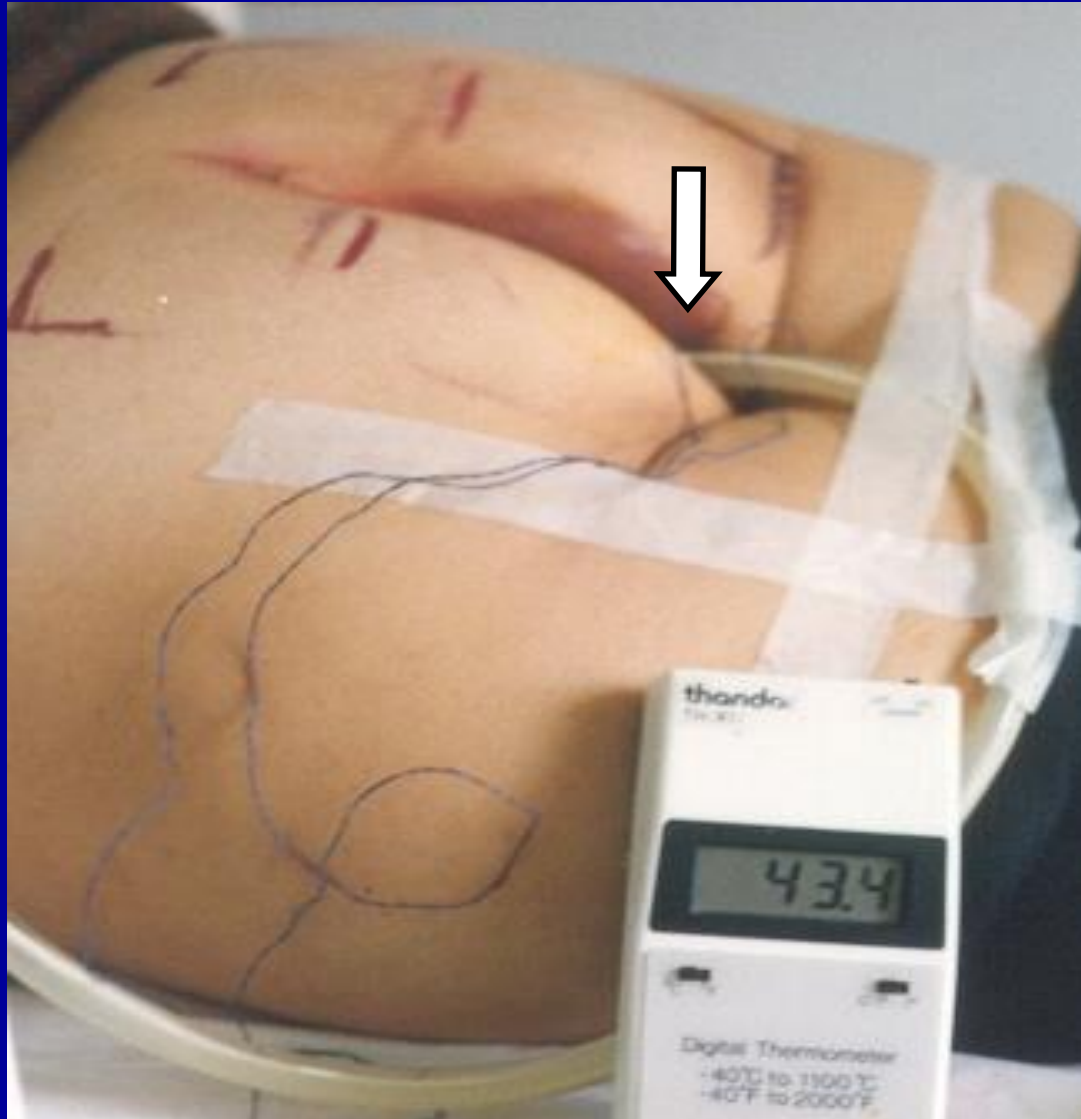
**Table 2.** Acute toxicity per randomization arm according to WHO toxicity scale. MTS stands for Mean Toxicity Score. Radiotherapy interruption due to acute toxicity (in days) per randomization arm is also presented. <sup>a</sup>: Chi2 test, <sup>b</sup>: Mann-Whitney test, <sup>c</sup>: Fisher's exact test.

	<i>Arm A</i>				<i>Arm B</i>				<i>P</i>
<i>Location</i>	<i>WHO toxicity grade</i>								
	0	1	2	3	0	1	2	3	
Skin	12/19	6/19	1/19	—	15/24	8/24	1/24	—	0.98 <sup>a</sup>
	Grade 0 versus 1&2, $P=1.0^c$				Grade 0&1 versus 2, $P=1.0^c$				
	MTS=0.42±0.61				MTS=0.42±0.58				0.99 <sup>b</sup>
Bladder	14/19	5/19	—	—	17/24	7/24	—	—	0.84 <sup>a</sup>
	Grade 0 versus 1&2, $P=1.0^c$				Grade 0&1 versus 2, $P=1.0^c$				
	MTS=0.26±0.45				MTS=0.29±0.46				0.84 <sup>b</sup>
Lower intestine	4/19	9/19	6/19	—	13/24	9/24	2/24	—	0.044 <sup>a</sup>
	Grade 0 versus 1&2, $P=0.11^c$				Grade 0&1 versus 2, $P=0.034^c$				
	MTS=1.11±0.74				MTS=0.54±0.66				0.014 <sup>b</sup>
	Radiotherapy interruption due to acute toxicity in days.								
Overall (means)	3.4±2.1				2.0±2.3				0.047 <sup>b</sup>

**Table 3.** Patients presenting local failure, local recurrence and sphincter preservation stratified by stage.

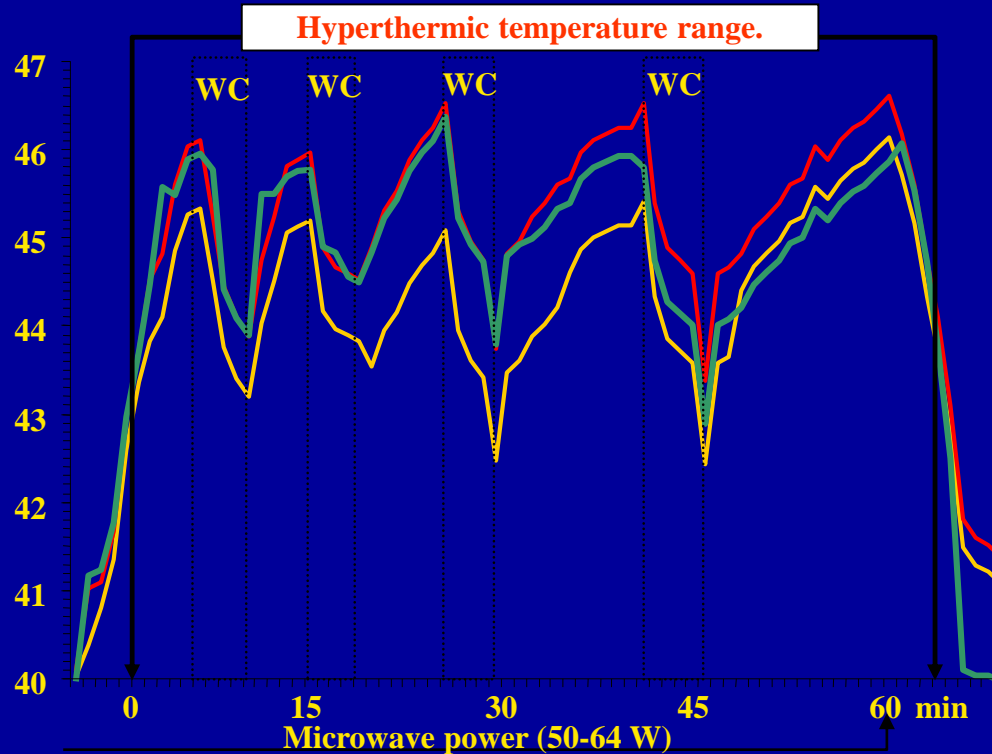
	<i>Arm A</i>		<i>Arm B</i>		<i>P</i>
	Yes	No	Yes	No	
<i>Local failure</i>	0/19	19/19	1/24	23/24	
<i>Local recurrence</i>	1/19	18/19	7/24	16/24	0.044
<i>Sphincter preservation</i>					
Stage T2	0/19	11/19	6/24	7/24	0.016
Stage T3	1/19	7/19	2/24	9/24	1.0
Overall	1/19	18/19	8/24	16/24	0.045

# Application of Intracavitary Hyperthermia for Anal

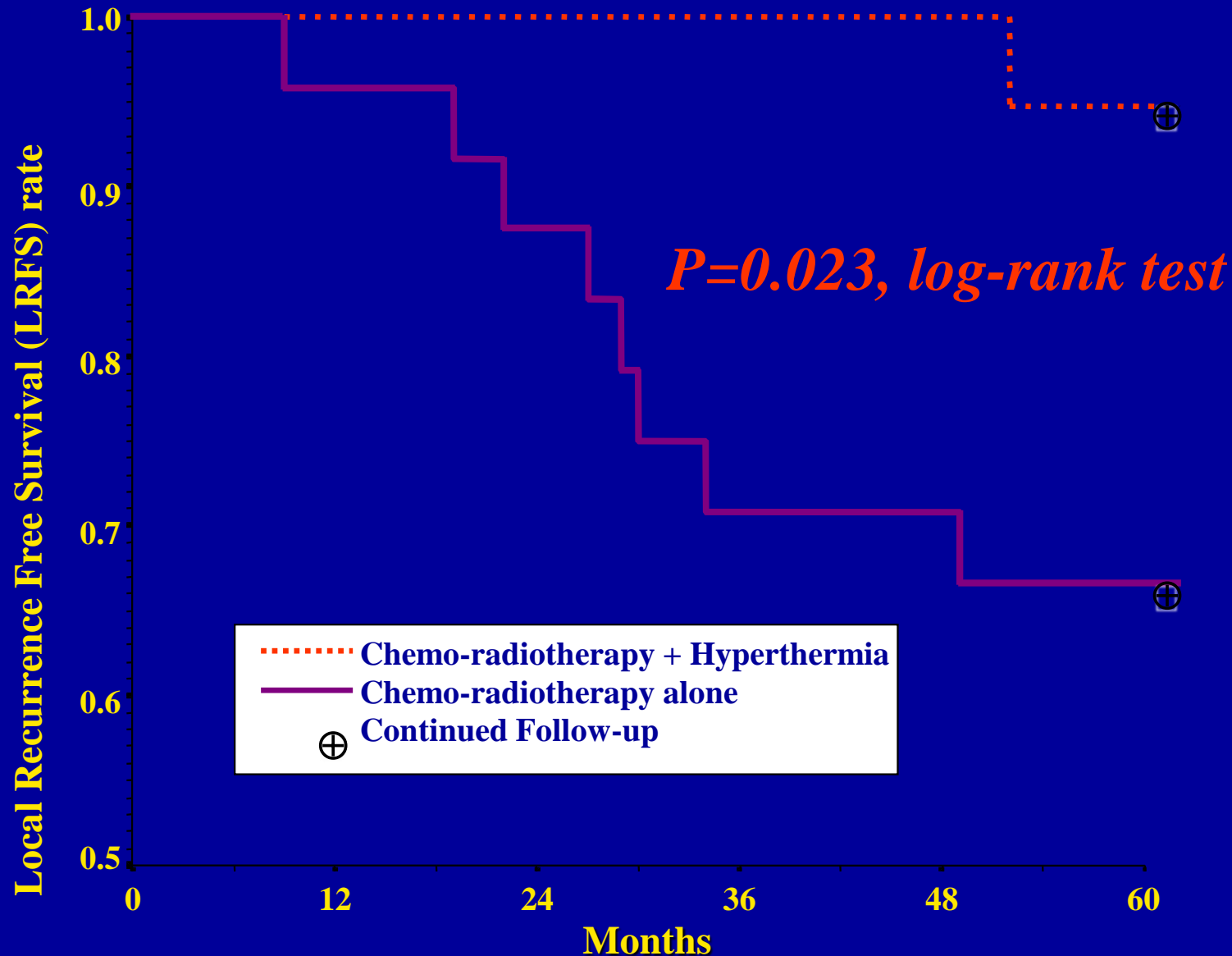




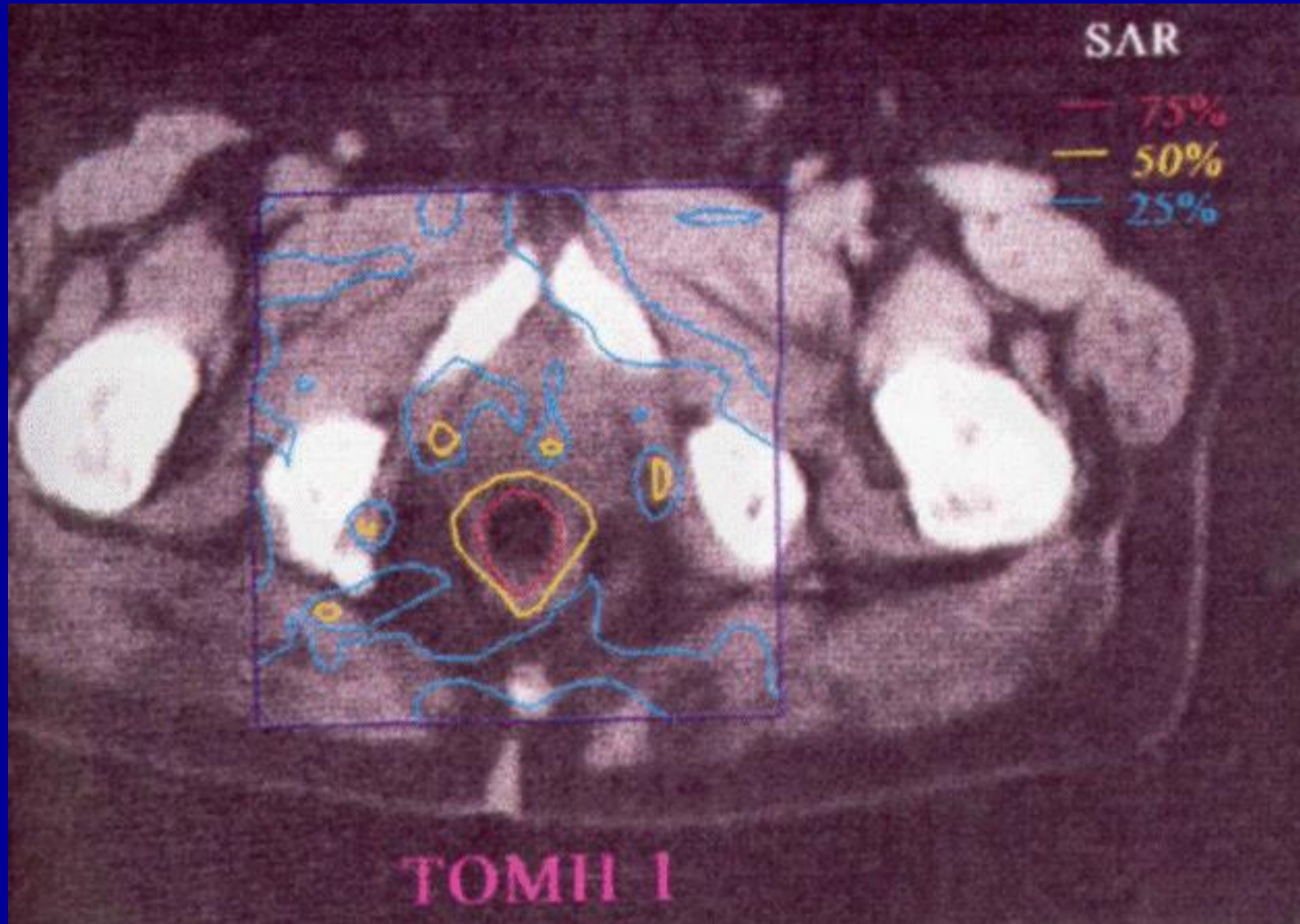
# Θεραπεία υπερθερμίας



**Figure 3.** Kaplan-Meier curve showing the local recurrence free survival (LRFS) time stratified per randomization arm for a 5-years follow-up. Significant difference in terms of log-rank test was noted between the two arms.



# Πλάνο θεραπείας ενδοκοιλοτικής υπερθερμίας ορθού



# Χημειοθεραπεία + Υπερθερμία

- Η περιεκτικότητα των ΧΜΘ φαρμάκων αυξάνεται στις περιοχές του όγκου που έχουν μειωμένη αιμάτωση.
- Πολλά φάρμακα αυξάνουν την δραστικότητά τους με τη θερμοκρασία.
- Οι πιο σημαντικοί μηχανισμοί είναι:
  1. Αυξημένη ενδοκυττάρια περιεκτικότητα λόγω επαύξησης της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης.
  2. Επαύξηση της βλάβης του DNA
  3. Υψηλή συγκέντρωση του φαρμάκου λόγω επαύξησης της αιματικής ροής.

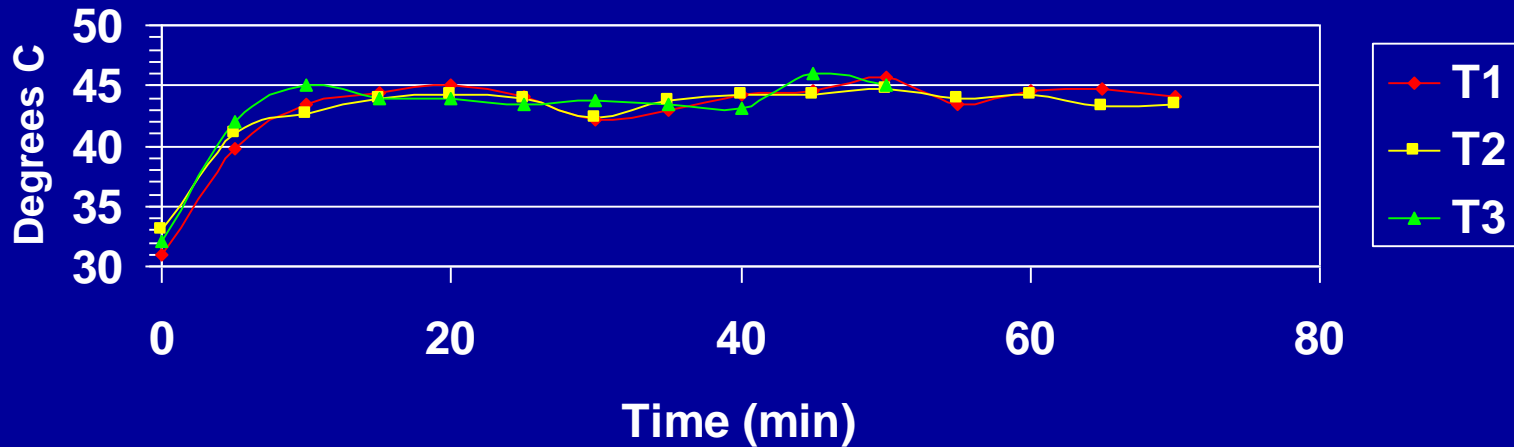
# Θερμο-χημειοθεραπεία

- Έχει ήδη δειχθεί για **mitomycin C**, **nitrosureas**, **cisplatin**, **doxorubicin** και **mitoxantrone** ότι ο συνδυασμός υπερθερμίας και χημειοθεραπείας μπορεί να μειώσει την αντοχή των κυττάρων στο φάρμακο.
- Αλληλεπίδραση για όλες τις κυτταρικές σειρές σε θεραπείας πάνω από 40°C για **αλκυλιωτικούς παράγοντες**, **nitrosureas** και **platin ανάλογα**, με δείκτες επαύξησης εξαρτώμενοι από τη θερμοκρασία και τον χρόνο έκθεσης.
- Η δράση αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξηθεί από 1.2 έως 10, ενώ ιδιαίτερα μεγάλος δείκτης της τάξης του 23 παρατηρήθηκε σε *in vitro* εφαρμογή **melphalan** σε ανθεκτικά στο φάρμακο κύτταρα στους 44°C.

# Ενδοκοιλιακή Υπερθερμία Ρινοφάρυγγα

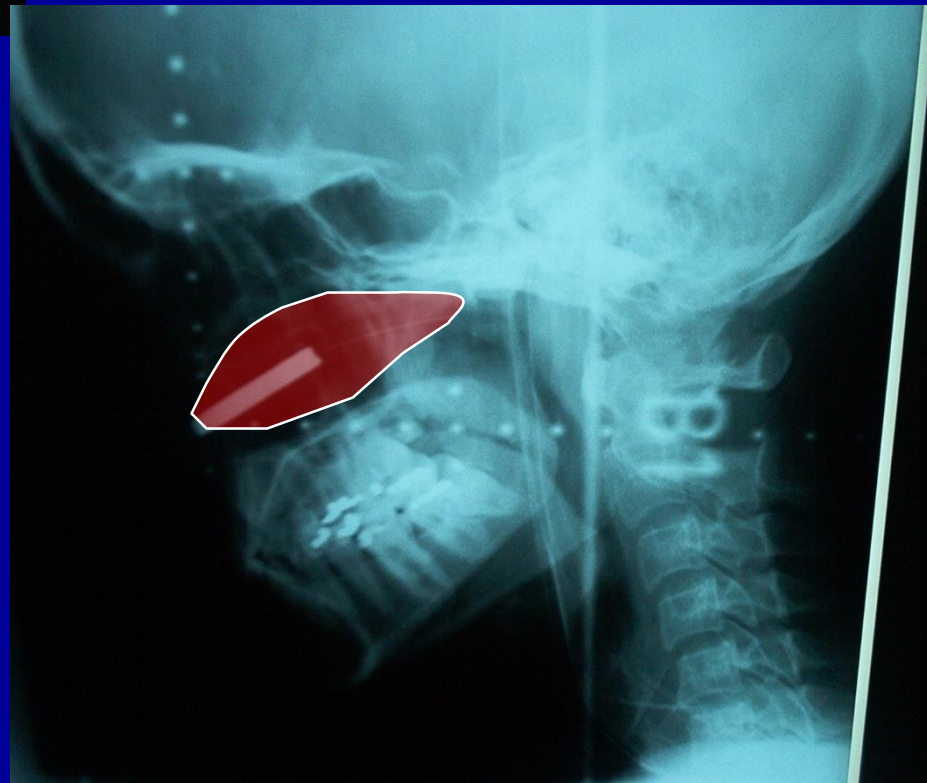


# Ενδοκοιλιακή Υπερθερμία Ρινοφάρυγγα





Βάθος διείσδυσης 3cm  
433MHz





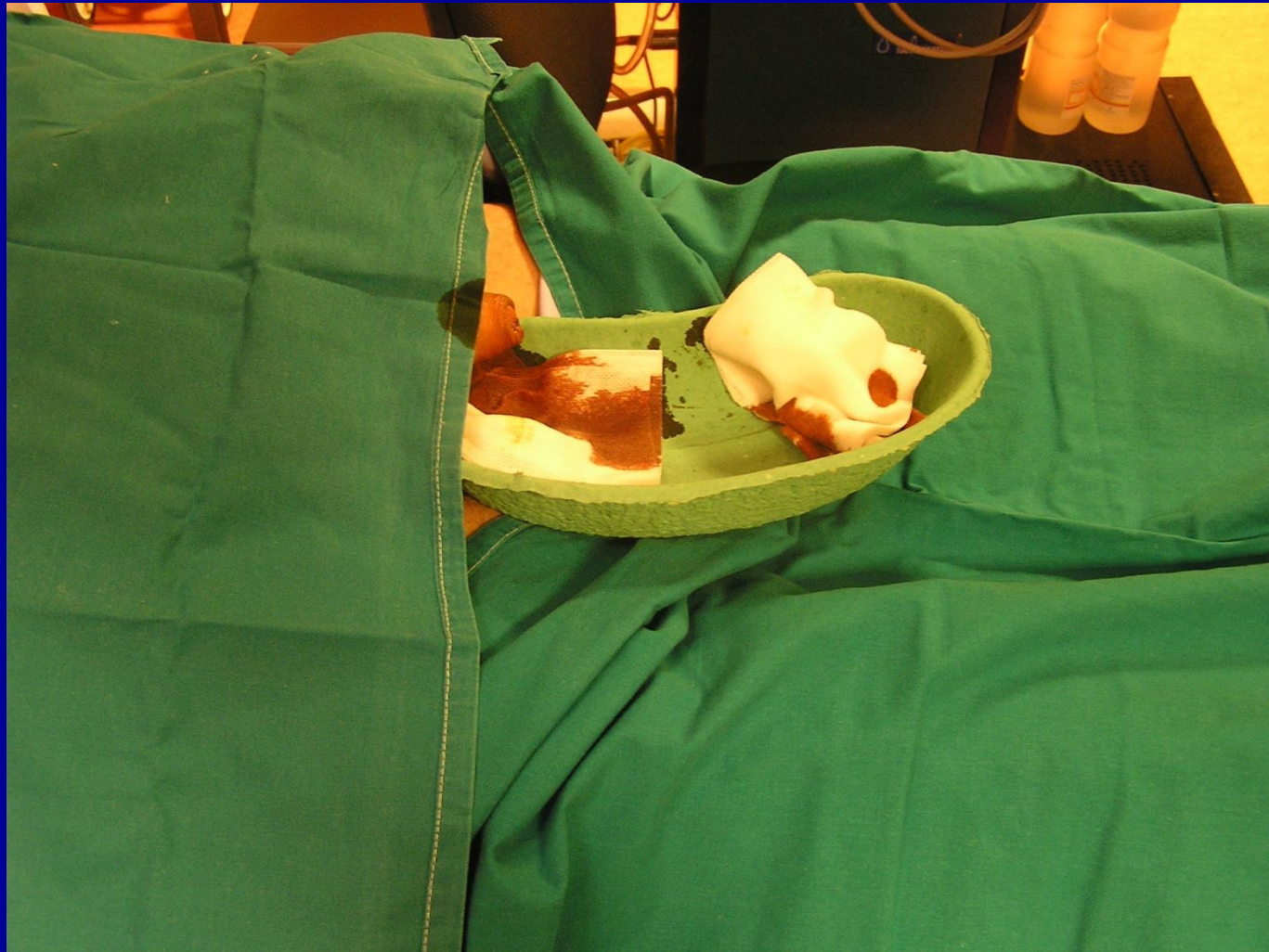
# Υπερθερμία στην Ελλάδα (από 1986!)

- Μέχρι σήμερα η τοπική υπερθερμία έχει εκτελεστεί σε **>1000 ανατομικές περιοχές** με νόσο.
- Τοπικές υποτροπές, λεμφαδενικές μάζες, μελανώματα, ενδοκοιλιοτικοί όγκοι, κ.λ.π.
- Hammersmith (London), Nice (France), Milano (Italy),... **ΥΠΟΛΕΙΠΟΝΤΑΙ!!!!**

Chemotherapy versus chemotherapy + hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Colombo et al. J. Clin Oncol. 2003

- Ta-T1 after complete transurethral resection were randomized to: MMC (N=41) versus MMC + 915 MHz HT (N=42).
- Log rank ( $P < 0.001$ ) for relapse free survival for 24 months of follow-up
- Acceptable local toxicity

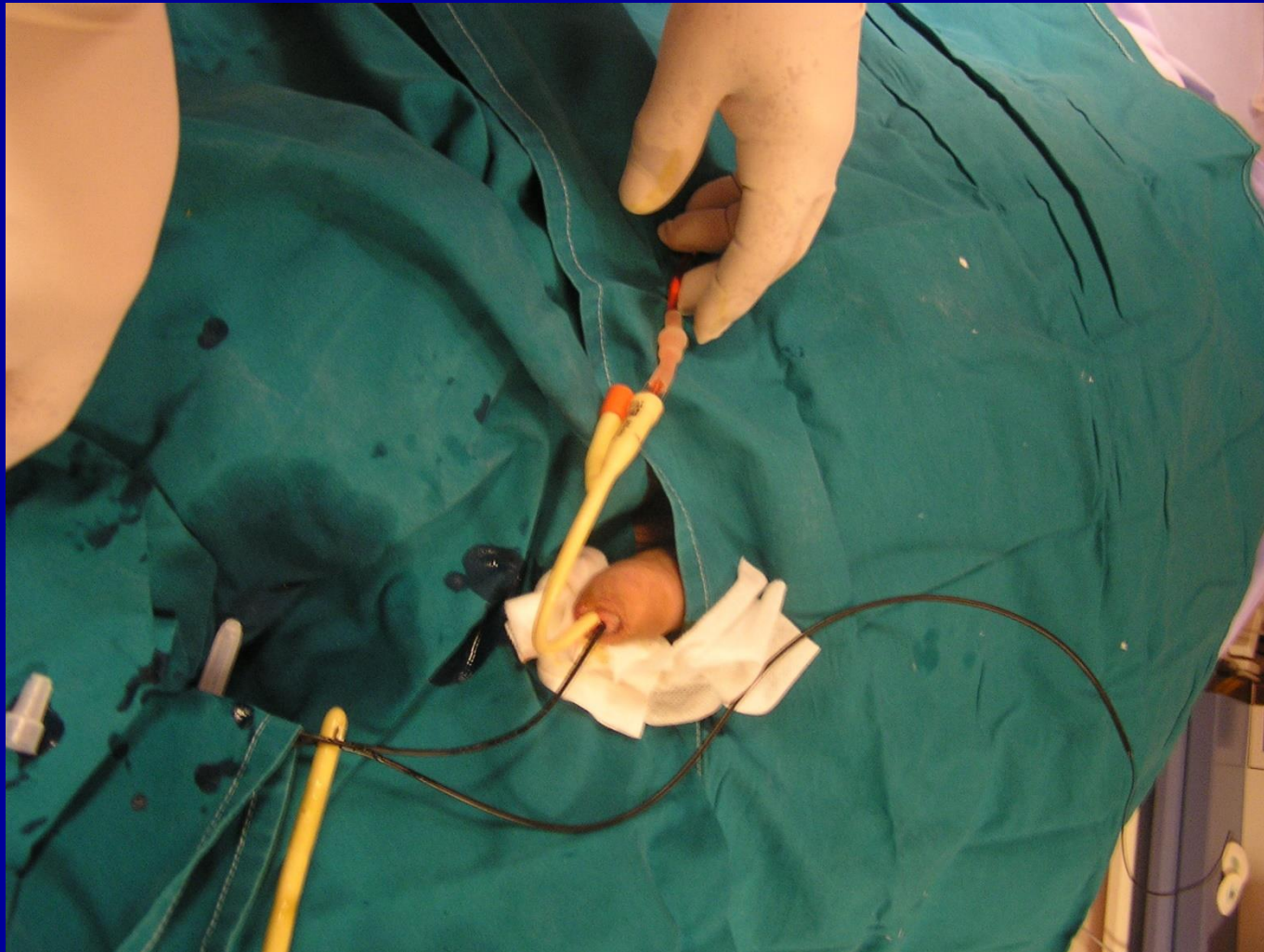
# Προετοιμασία



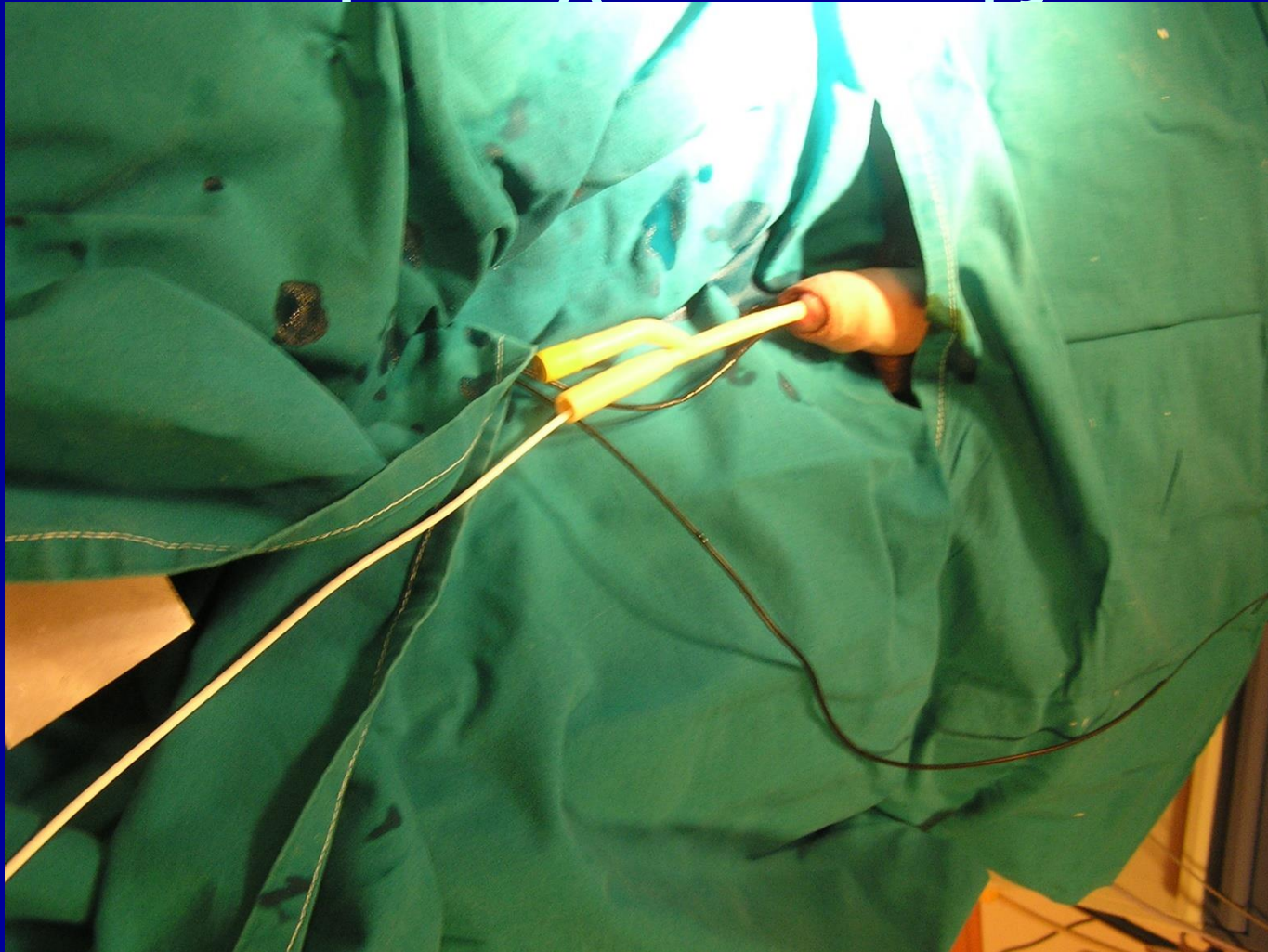
# Σύστημα ΥΘ



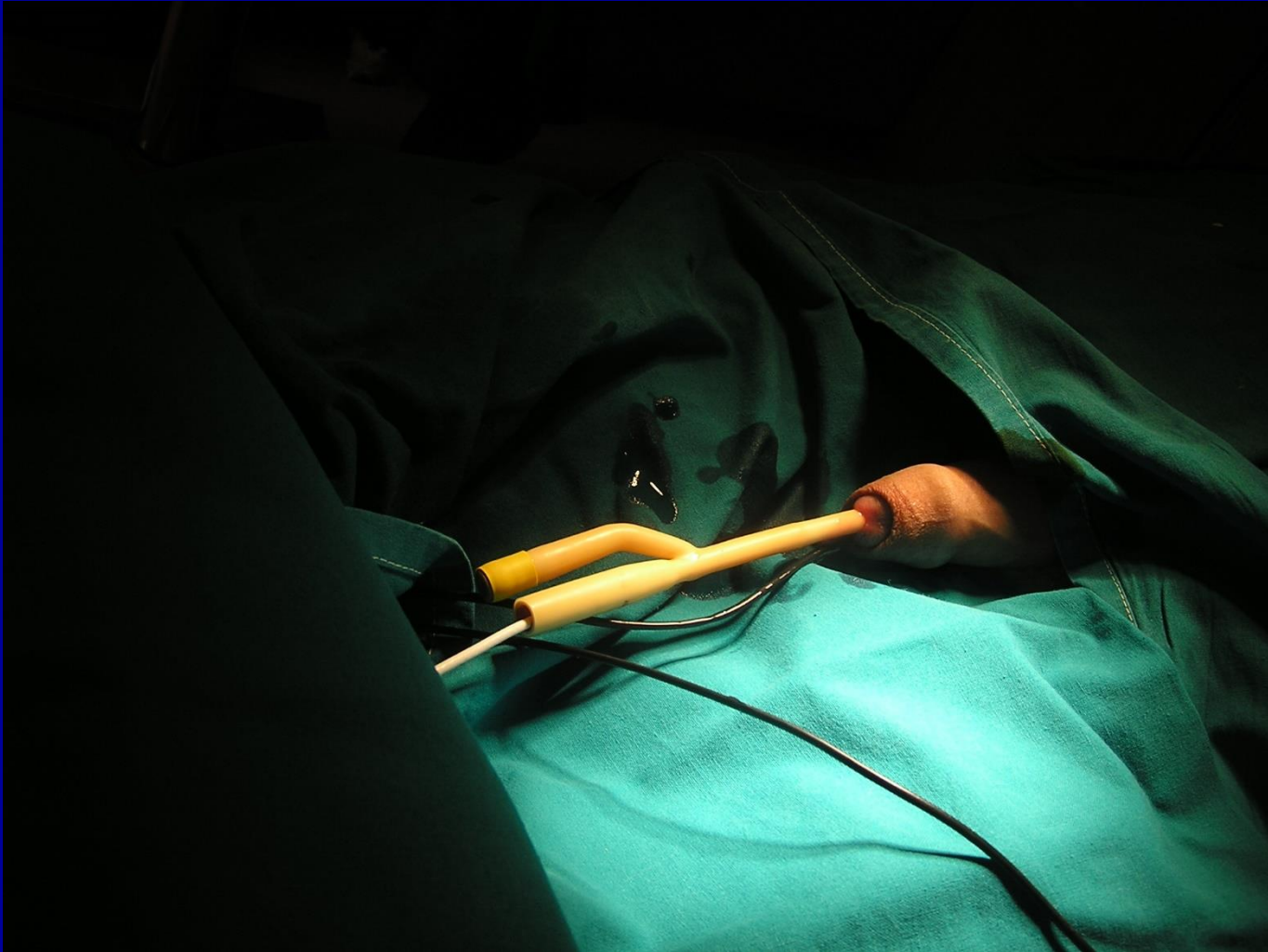
# Εφαρμογέας διουρηθρικής ΥΘ + Θερμοστοιχείο (πολυκάνναλο)



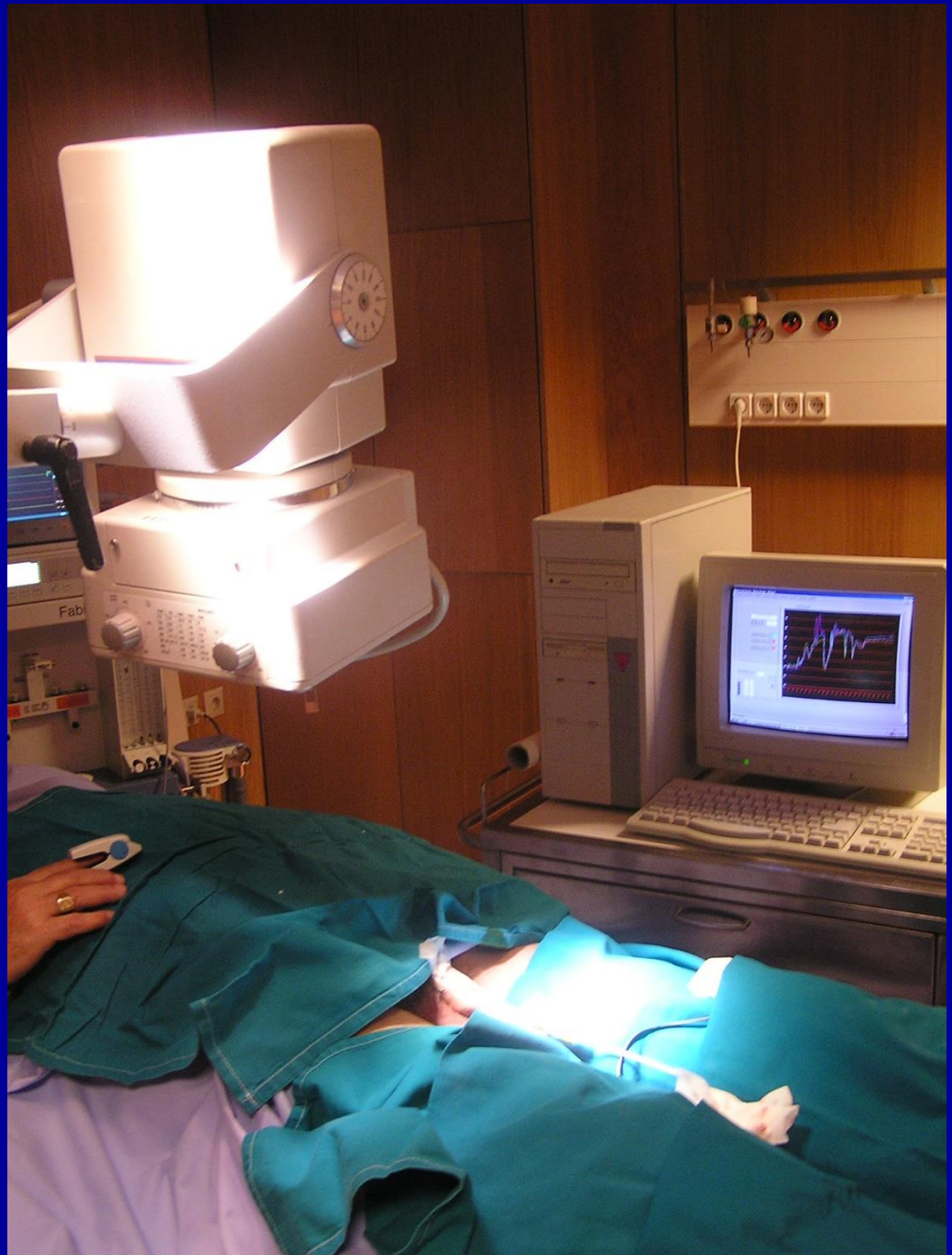
# Εφαρμογή διουρηθρικής ΥΘ ουροδόχου κύστης



# Εφαρμογή διουρηθρικής ΥΘ ουροδόχου κύστης

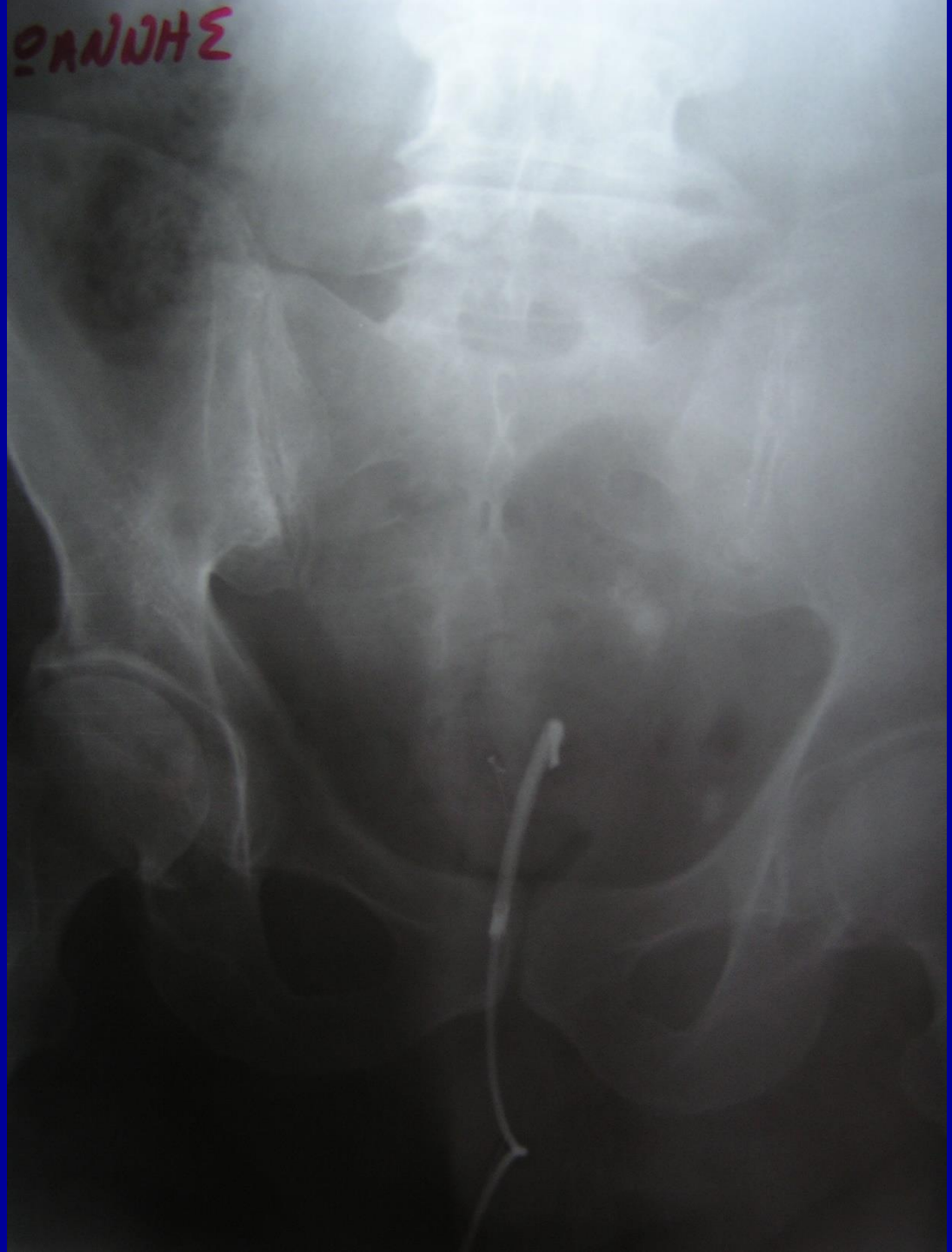


Εφαρμογή  
διουρηθρικής  
ΥΘ ουροδόχου  
κύστης

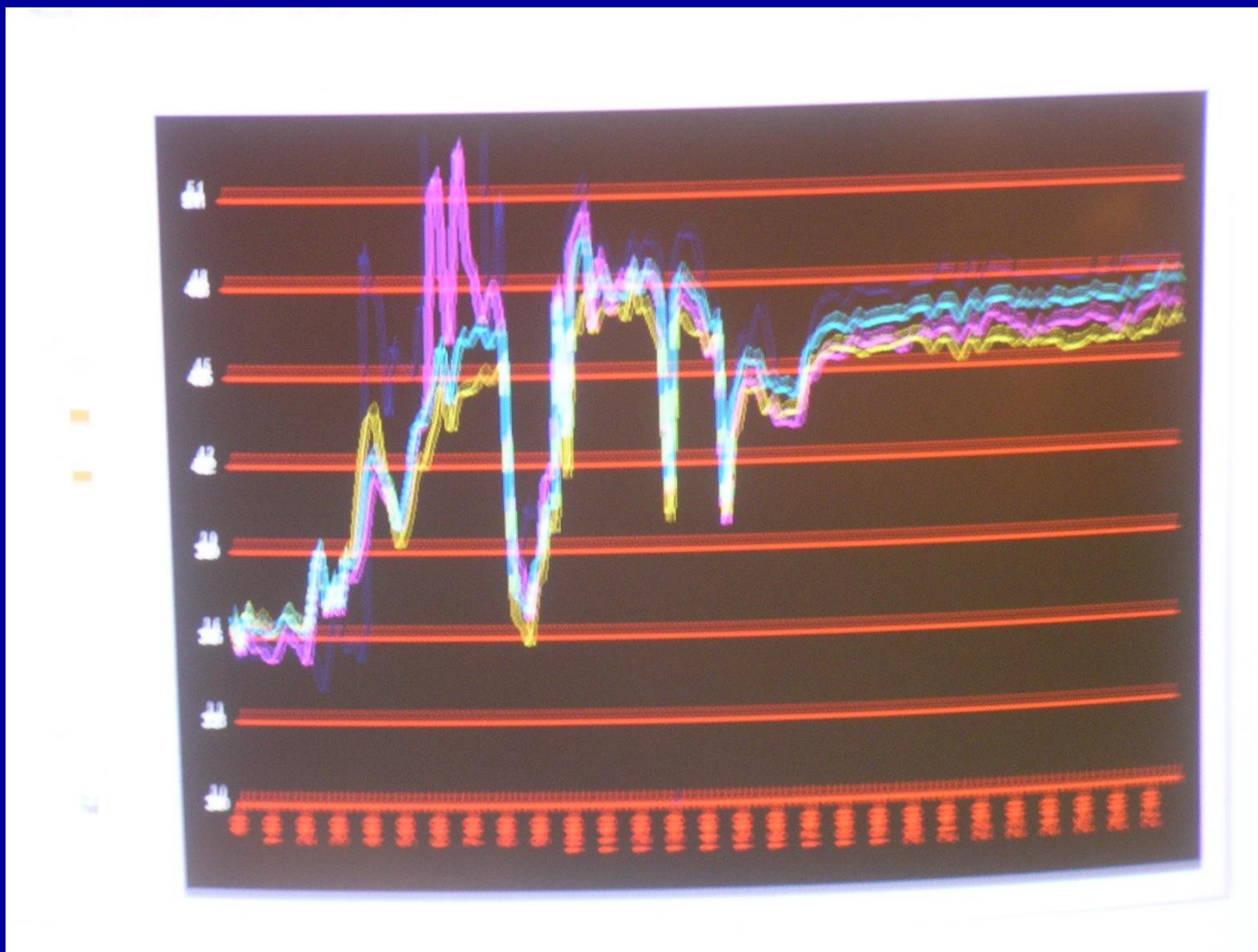




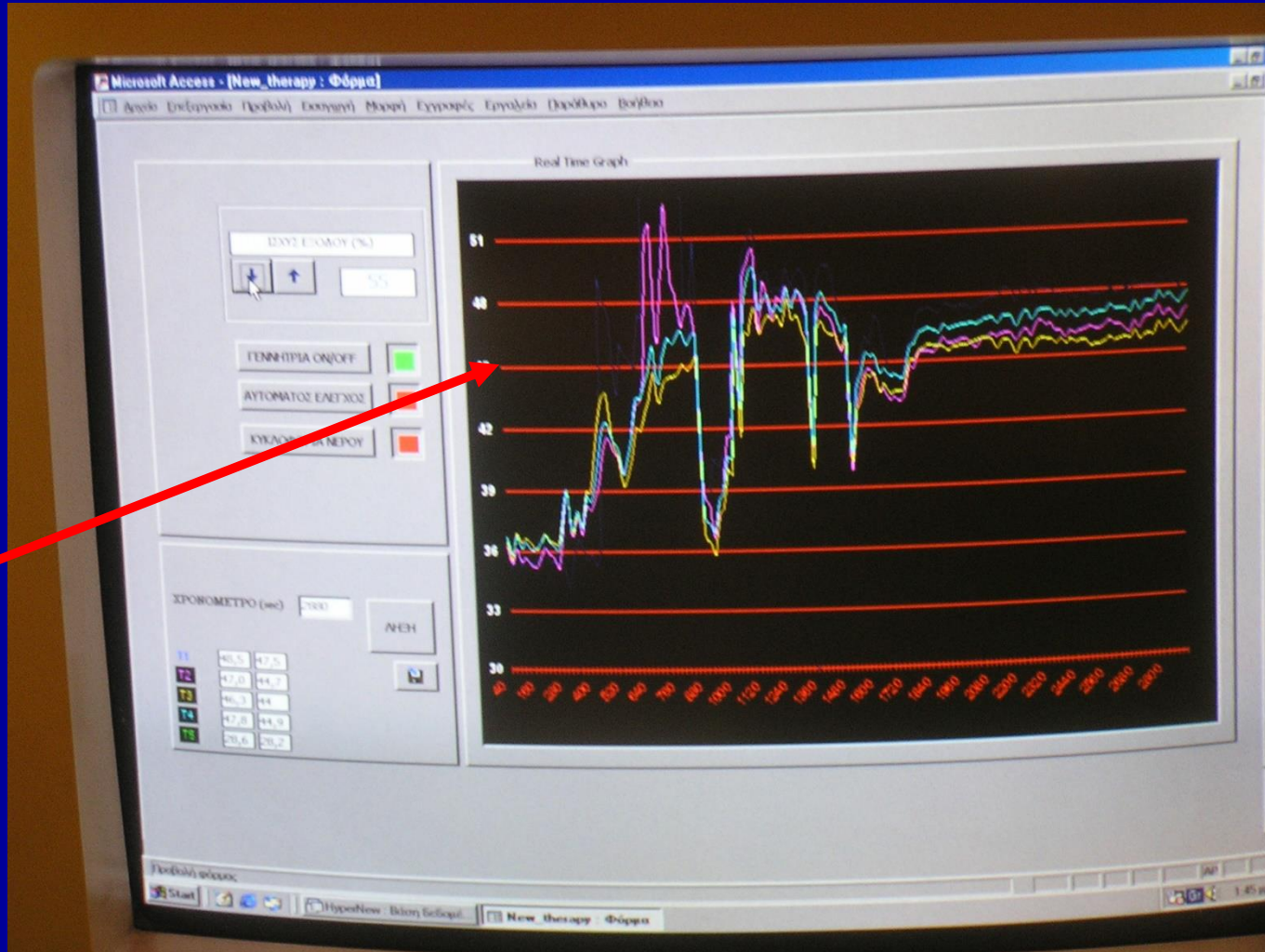
Εντοπιστική



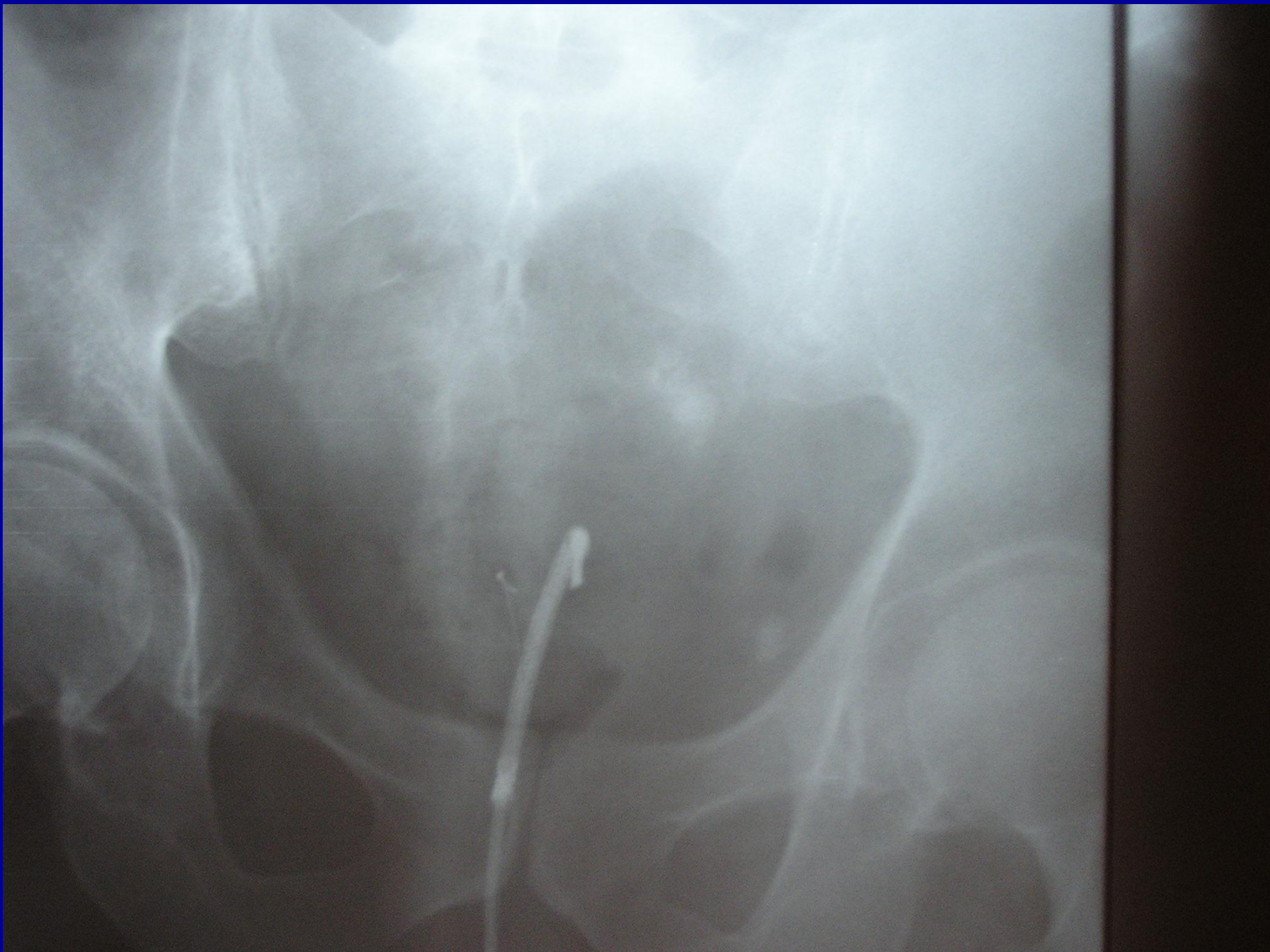
# Χρονικές κατανομές θερμοκρασίας



# Χρονικές κατανομές θερμοκρασίας



43°C



# Συμπεράσματα από την πολύχρονη εμπειρία εφαρμογής Υπερθερμίας

- Ασφαλής και με σοβαρές ανταποκρίσεις.
- Αποτελεσματική με το συνδυασμό και Ακτινοθεραπείας και Χημειοθεραπείας.
- Καλύτερη θέρμανση λόγω καλύτερης διεισδυτικότητας (433MHz έναντι 915MHz)
- Πρωτοποριακές εφαρμογές ειδικά για θέρμανση με ενδοκοιλοτικούς εφαρμογείς.

- ESHO 2006. Re-irradiation, melanoma, NHL of the skin, kaposi Sa, soft tissue sarcoma.
- Intraperitoneal chemotherapy + hyperthermia for ovarian cancer. (Jaaback et al. 2006) FDA
- Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy for oesophageal carcinoma (Malthaner et al. 2004).
- Irradiation after local recurrence from mastectomy for front chest wall. (Vernon et al. 1996)

# Evidence based (Cochrane)

- ESHO 2006. Re-irradiation, melanoma, NHL of the skin, kaposi Sa, soft tissue sarcoma.
- Intraperitoneal chemotherapy + hyperthermia for ovarian cancer. (Jaaback et al. 2006) FDA
- Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy for oesophageal carcinoma (Malthaner et al. 2004).
- Irradiation after local recurrence from mastectomy for front chest wall. (Vernon et al. 1996)
- Radiotherapy + Hyperthermia for inoperable



cancer.<sup>466-469</sup> Substantial selection biases exist in all of these studies and are likely to confound the study results.<sup>470,471</sup> Nevertheless, the Panel recognizes the need for randomized clinical trials that will address the risks and benefits of local therapy for patients with stage IV disease while eliminating selection biases. Patient enrollment in such trials is encouraged.

*Distant Sites of Recurrence Requiring Consideration of Therapies Local to the Metastatic Site*

Surgery, radiation, or regional chemotherapy (eg, intrathecal methotrexate) may be indicated as needed for localized clinical scenarios such as brain metastases, leptomeningeal disease, choroid metastases, pleural effusion, pericardial effusion, biliary obstruction, ureteral obstruction, impending pathologic fracture, cord compression, localized painful bone, or soft-tissue disease.

The guidelines include consideration of the addition of hyperthermia to irradiation for localized recurrences/metastasis (category 3). There have been several prospective randomized trials comparing radiation to radiation plus hyperthermia in the treatment of locally advanced/recurrent cancers, primarily breast cancer chest wall recurrences.<sup>472,473</sup> While there is heterogeneity among the study results, a series with strict quality assurance demonstrated a statistically significant increase in local tumor response and greater duration of local control with the addition of hyperthermia to radiation compared to radiation alone.<sup>472</sup> No differences in OS have been demonstrated. Delivery of local hyperthermia is technically demanding and requires specialized expertise and equipment (eg, the monitoring of temperatures and management of possible tissue burns). The Panel thus recommends that the use of hyperthermia be limited to treatment centers with appropriate training, expertise, and equipment. The

addition of hyperthermia generated substantial discussion and controversy among the Panel and is a category 3 recommendation.

**Monitoring Metastatic Disease**

Monitoring the treatment of metastatic breast cancer involves a wide array of assessments and the need for the clinician to integrate several different forms of information, to make a determination of the effectiveness of treatment and the acceptability of toxicity. The information includes those from direct observations of the patient including patient reported symptoms, performance status, change in weight, and physical examination; laboratory tests such as alkaline phosphatase, liver function, blood counts, and calcium; radiographic imaging; functional imaging; and, where appropriate, tumor biomarkers. The results of these evaluations generally are classified as response, continued response to treatment, stable disease, uncertainty regarding disease status, or progression of disease. The clinician typically must assess and balance multiple different forms of information to make a determination regarding whether disease is being controlled and the toxicity of treatment is acceptable. Sometimes, this information may be contradictory.

The Panel recommends using widely accepted criteria for reporting response, stability, and progression of disease such as the RECIST criteria<sup>474</sup> and the WHO criteria.<sup>475</sup> The NCCN Panel also recommends using the same method of assessment over time. For example, an abnormality initially found on diagnostic CT scan of the chest should be monitored with repeat diagnostic CT scans of the chest.

The optimal frequency of testing is uncertain, and is primarily based on the monitoring strategies utilized in breast cancer clinical trials. The page titled *Principles of Monitoring Metastatic Disease* provides a table outlining general recommendations for the frequency and type of



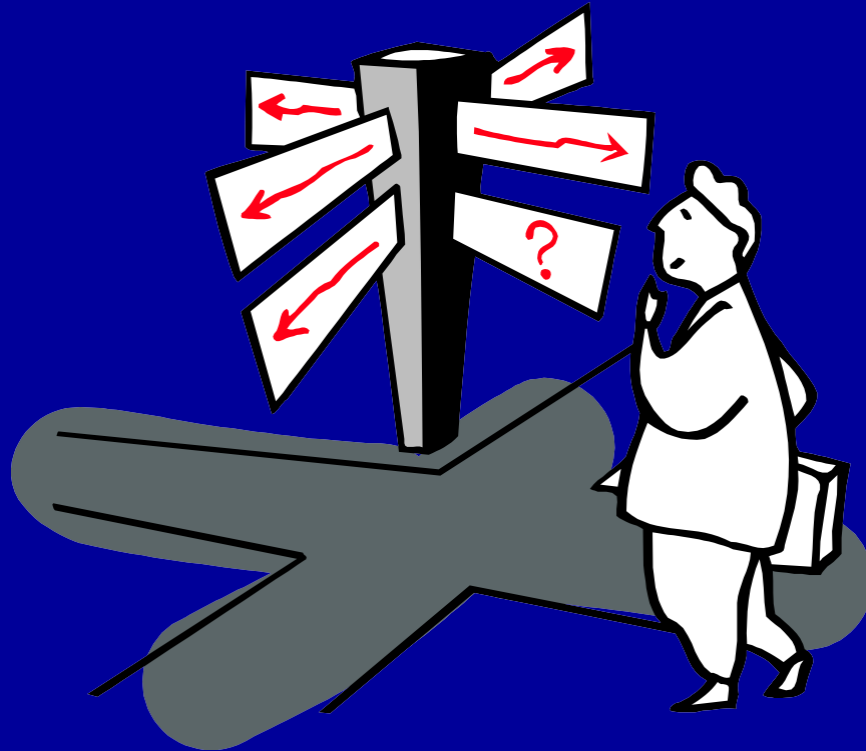
# Conclusions

Hyperthermia is tumour selective and has limited toxicity.

Almost all published comparative trials show a **significant** benefit from adding hyperthermia to radiotherapy and/or chemotherapy, in a wide variety of tumour types. The effects are large.

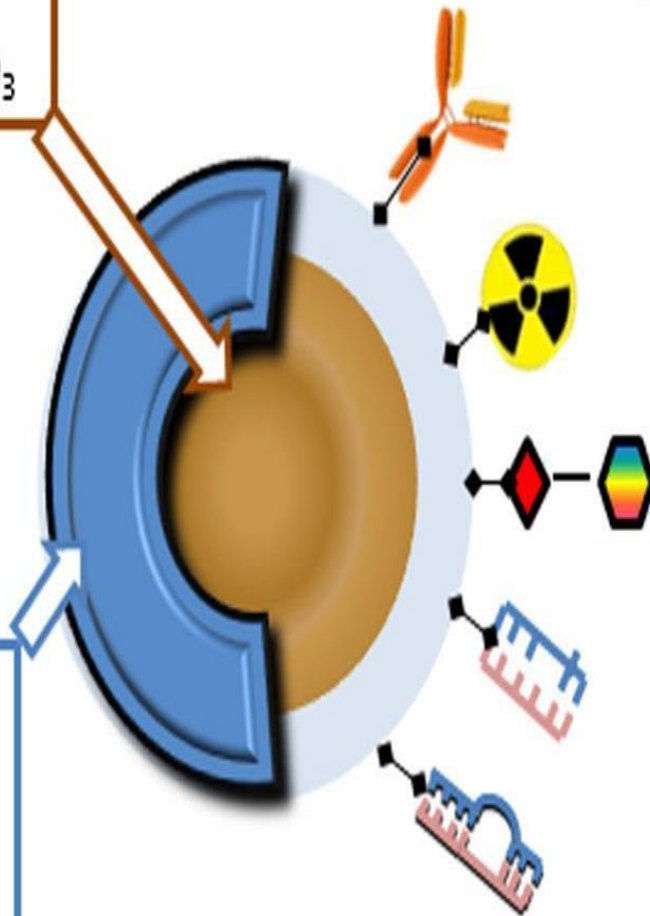
**Therefore hyperthermia should be available in cancer institutes.**

# Nanoparticles and hyperthermia ?



# multifunctional magnetic nanoparticle

Inner core  
of  
 $\text{Fe}_3\text{O}_4$  or  $\text{Fe}_2\text{O}_3$

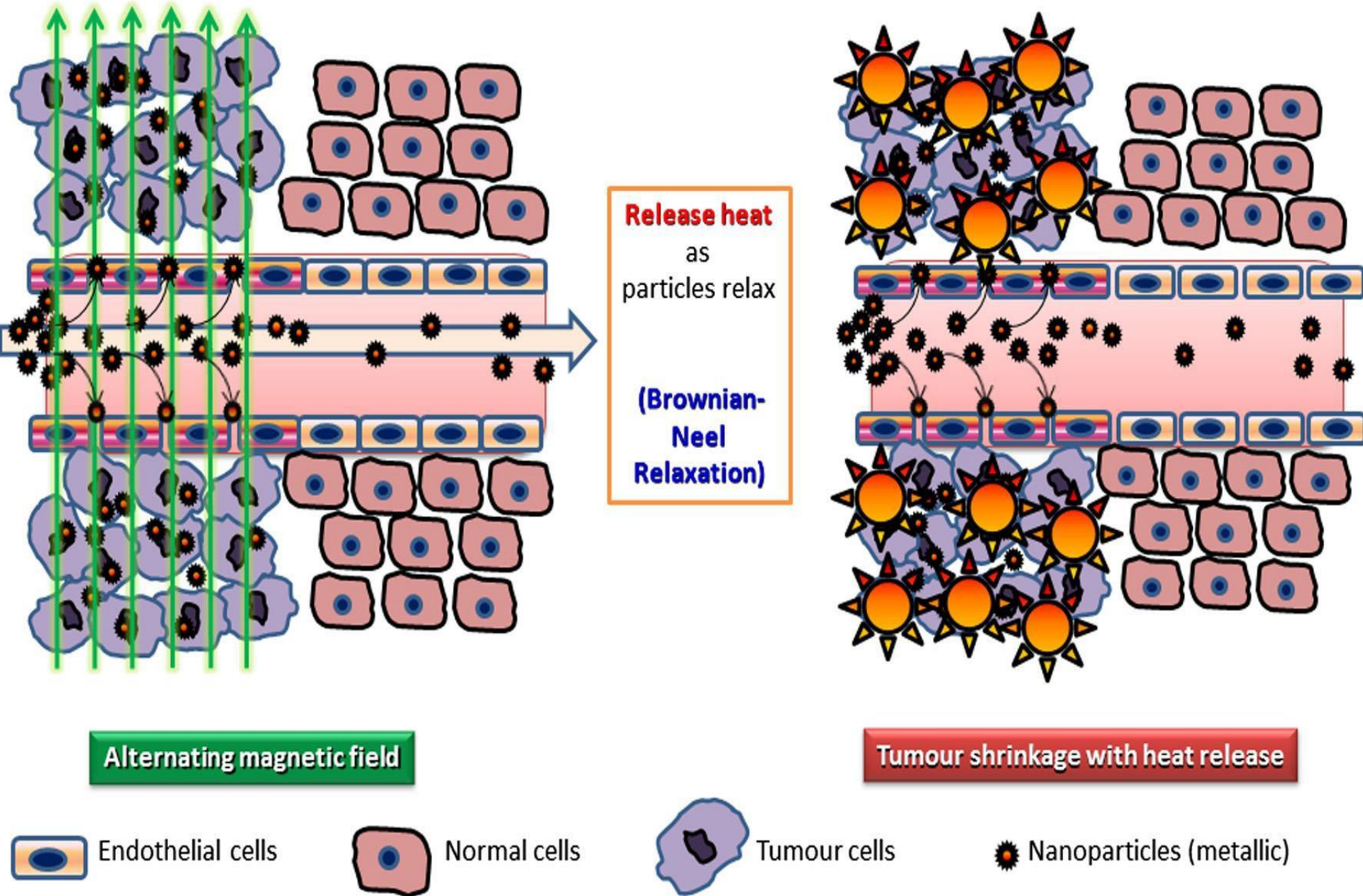


**Outer coating**  
with biocompatible material  
(polysaccharide, synthetic  
polymer, lipid or protein)

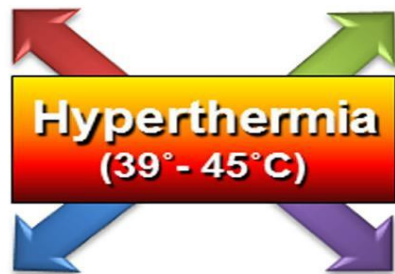
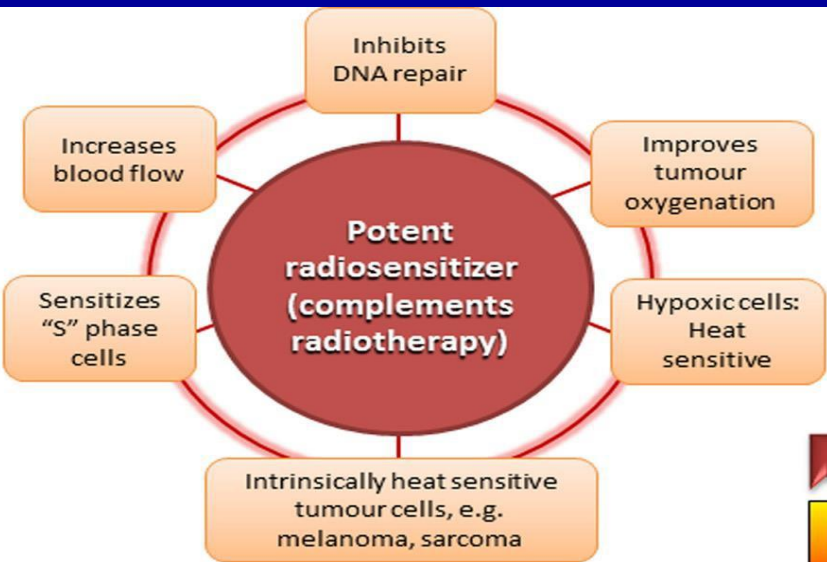
## Possible ligands on the outer surface

- Tumour specific monoclonal antibody
- Radionuclide payload  
(for diagnosis and therapy)
- Chemotherapeutic agent
- small interfering RNA (siRNA)
- micro RNA (miRNA)

# Mechanism of hyperthermia induced by magnetic nanoparticles



The multifaceted action of clinical hyperthermia at 39–45 C and its effects as (a) a potent radiosensitizer; (b) independent, additive and synergistic action with chemotherapeutic agents; (c) a tumour immunomodulator with potential as an in situ tumour vaccinator and (d) its future prospects when mediated using magnetic nanoparticles.

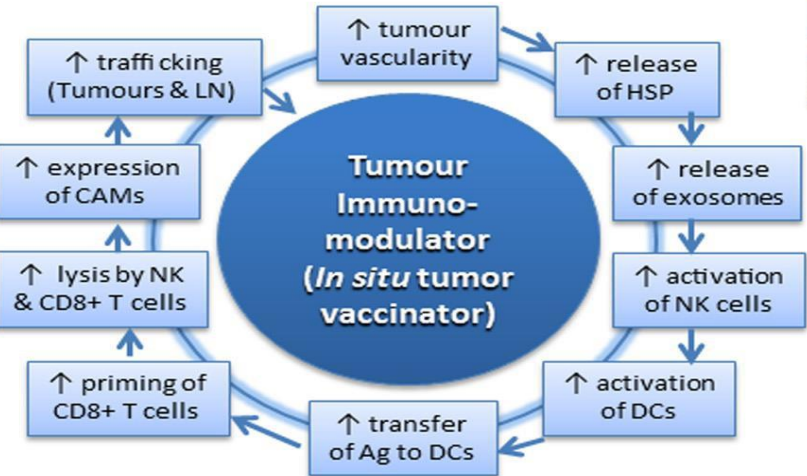


### Interaction with Chemotherapeutic Agents

**Independent:**  
5-Fluorouracil, Methotrexate, Actinomycin D, Cytarabine, Taxanes,

**Additive:**  
Doxorubicin, Cyclophosphamide, Ifosphomide, Gemcitabine

**Synergistic:**  
Cisplatin, Carboplatin, Mitomycin C, Bleomycin

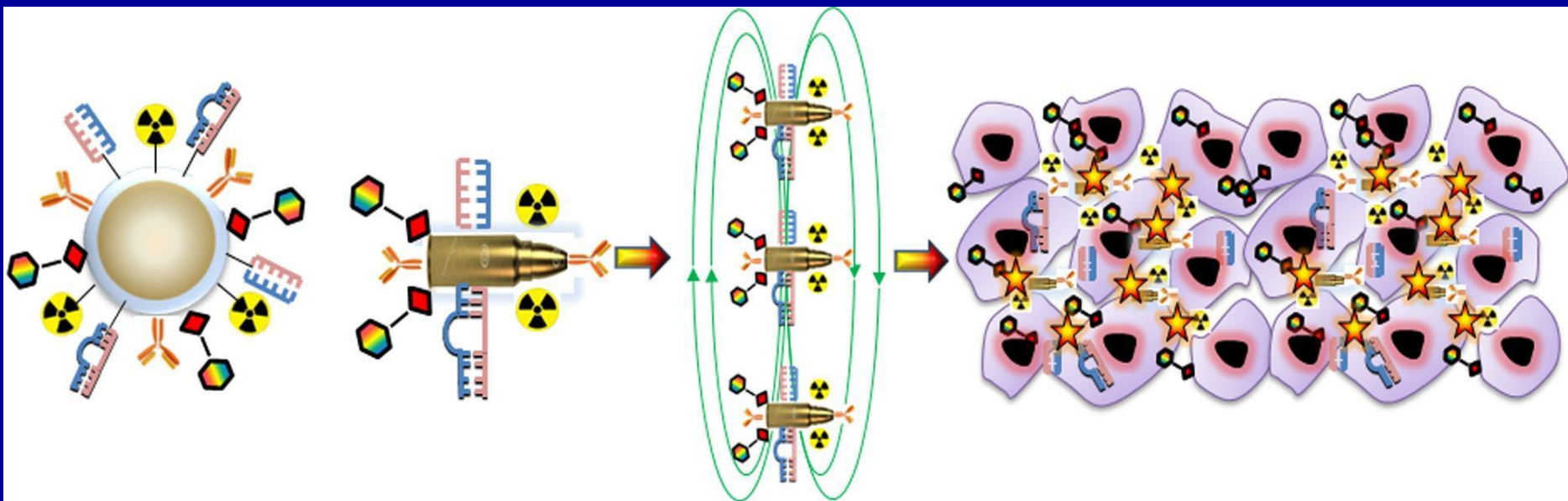


### Nanoparticle based Hyperthermia

- Enhanced permeability & retention effect
- Closer proximity to tumour vasculature results in higher global parenchymal tumour temperature
- Heating "inside out" results in higher intratumoral temperature and reduced damage to normal tissue
- Sensitizes cancer stem cells
- Theranostics
- Could be designed to deliver targeted chemotherapeutic agents and radioactive tracers

HSP: Heat shock proteins; NK: Natural killer; DC: Dendritic cells; Ag: Antigens; CAM: Cell adhesive molecule; LN: Lymph nodes

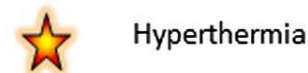
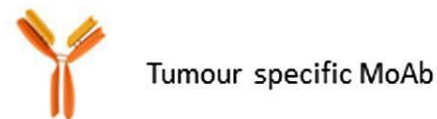
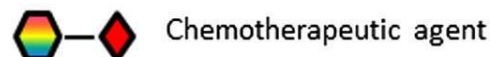
The “magic (nano)bullet”: A conceptual multifunctional MNPs having a stealth covering with appropriate payloads of (a) radioisotopes for radiotheranostics (both tumour imaging and radiotherapy), (b) chemotherapeutic and immunotherapeutic agents and (c) siRNA and miRNA for therapeutic gene silencing. The specificity of these nanoparticles could be enhanced using tumour specific monoclonal antibodies on the outer surface of the MNPs



The magnetic nanoparticle (MNPs)  
“Nanobullet” with payloads

MNPs under alternating  
magnetic field

Thermochemoradiotherapy along with  
gene silencing therapy



# Modes of NPdelivery

# Modes of NPactivation

Direct intratumoral injection



Interstitial illumination of intratumoral catheters



Surface illumination with laser



Alternating magnetic field generator



Intravenous injection

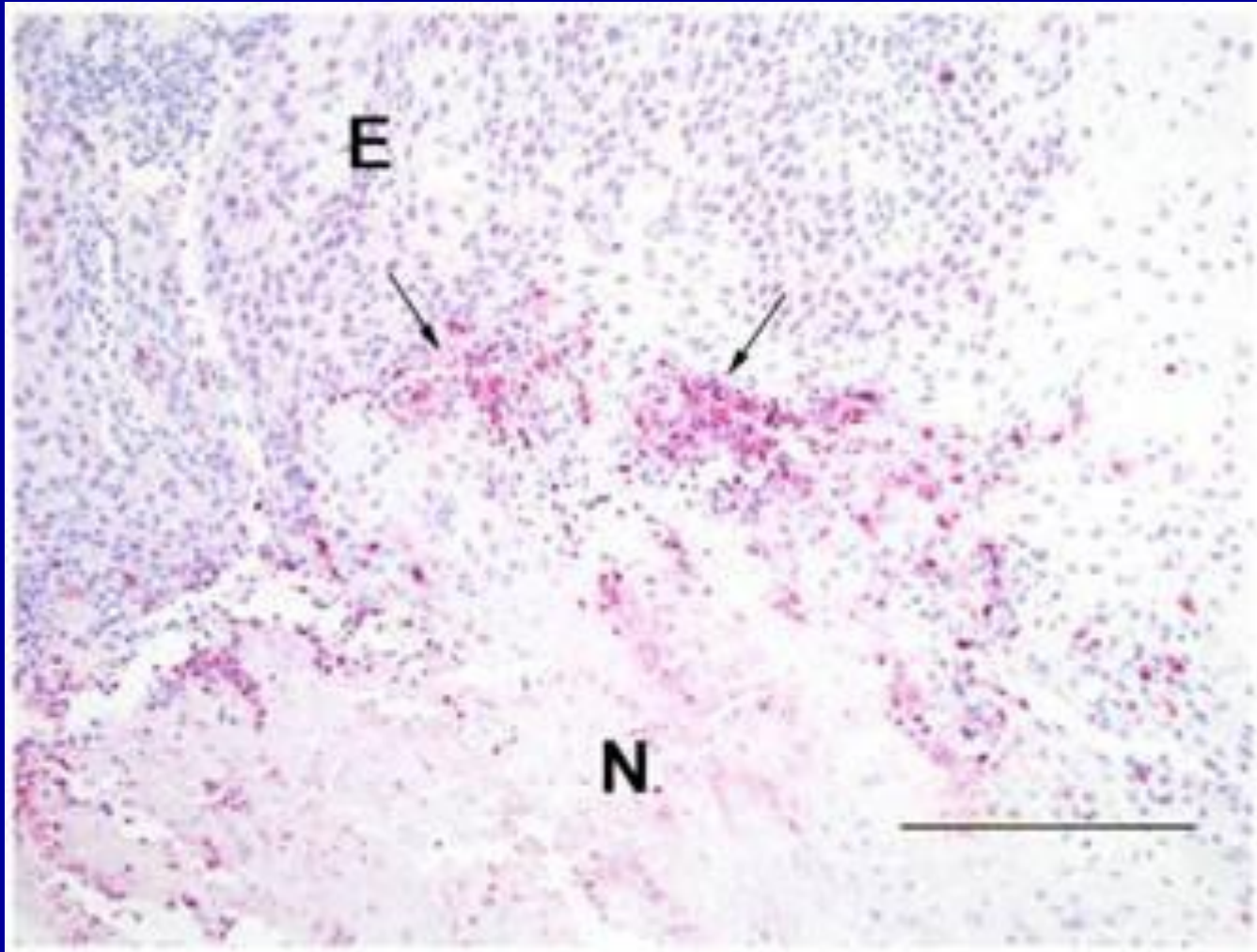


## **Magnetic Nanoparticle-Based Hyperthermia for Head & Neck Cancer in Mouse Models . Czo et al. Theranostics 2012; 2(1):113- 121.**

- In this study, magnetic iron oxide nanoparticle induced hyperthermia is applied for treatment of head and neck cancer using a mouse xenograft model of human head and neck cancer (Tu212 cell line).
- A hyperthermia system for heating iron oxide nanoparticles was developed by using alternating magnetic fields. Both theoretical simulation and experimental studies were performed to verify the thermotherapy effect.
- Experimental results showed that the temperature of the tumor center has dramatically elevated from around the room temperature to about 40°C within the first 5-10 minutes.



**Pathological studies demonstrate epithelial tumor cell destruction associated with the hyperthermia treatment.**

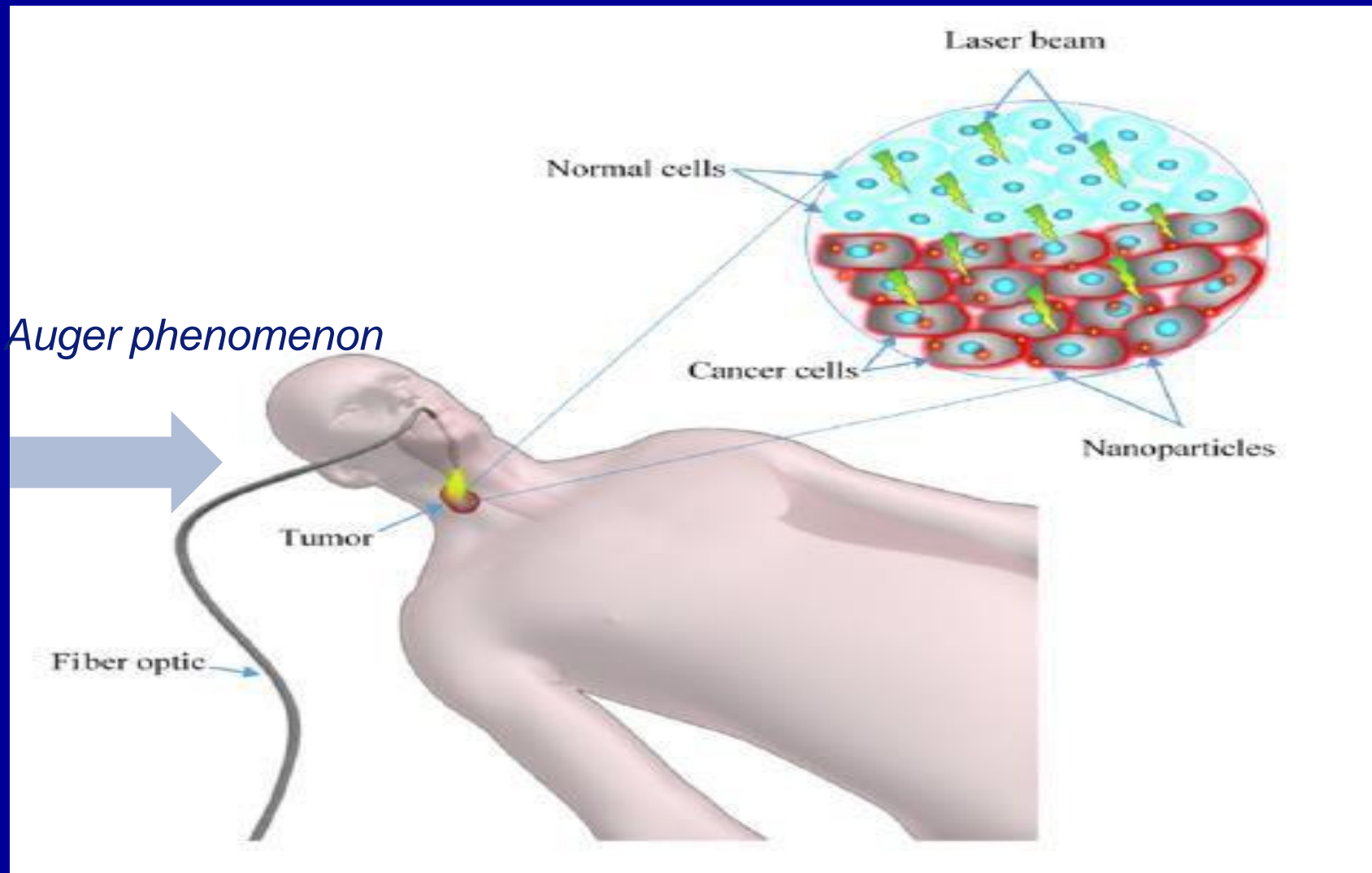


- A unique attribute of nanoparticle-mediated HT is the potential for confinement of HT conformally to the tumor via active targeting of the nanoparticle to the tumor as a means of enhancing the tumor-to-normal-tissue ratio of nanoparticle accumulation.
- This is typically achieved by decoration of nanoparticles with peptides and antibodies that allow tumor-specific homing and accumulation.
- The benefit of active targeting extends beyond an increase in tumor accumulation to a change in the distribution of the nanoparticle within the tumor at the level of the cell and/or tissue, i.e. cellular internalization or confinement to specific cells of the tumor microenvironment such as fibroblasts, endothelial cells and immune cells

# Int J Hyperthermia

- Formulation that has made inroads into clinical practice is the use of iron oxide nanoparticles directly injected into tumors under image-guidance prior to exposure to an AMF source.
- While its therapeutic efficacy is being validated in larger randomized trials, similar approaches with other nanoparticles warrant being evaluated in coming years. Different techniques of nanoparticle-mediated HT will have different clinical scenarios where they will find optimal utility and these will need to be defined as clinical translational efforts are advanced.
- Conceivably, with successful demonstration of clinical efficacy of nanoparticle-mediated HT combined with standard-of-care cancer therapies, this technology may provide a boost to on-going efforts to integrate HT into the workflow in routine clinical practice.

# ESHO suggestion for new clinical trials. Photodynamic therapy with nanoparticles with chemotherapy agents, RT and heating



**Η υπερθερμία αποτελεί σήμερα την καλύτερη και πιο τεκμηριωμένη μέθοδο ακτινοευαισθητοποίησης.  
J. Overgaard. Ed. Chief R&O**

