
Thermotherapie mit magnetischen Nanopartikeln (Nano-Krebs-Therapie)

Andreas Jordan, Burghard Thiesen

Einleitung

Bei der Thermotherapie mit magnetischen Nanopartikeln, auch kurz Nano-Krebs-Therapie genannt, handelt es sich um ein neues Therapiekonzept zur Behandlung solitärer Tumore, bei dem Tumorzellen durch Wärme selektiv geschädigt werden. Prinzip dieser Methode ist die direkte Einbringung magnetischer Nanopartikel in den Tumor und ihre anschließende Erwärmung in einem magnetischen Wechselfeld.¹ In Abhängigkeit von der erzielten Temperatur und der Einwirkdauer führt die Behandlung entweder direkt zur Zerstörung der Tumorzellen, oder sie macht diese empfindlicher gegenüber begleitender Radio- oder Chemotherapie.

Der zellschädigende Effekt der Hyperthermie wurde bereits 1979 nachgewiesen² und ist seitdem in zahlreichen klinischen Studien untersucht worden.³

Die Summe des Zelltodes ist bei der Hyperthermie abhängig von der applizierten Thermodosis, also von der im Behandlungsgebiet erzielten Temperatur, und von der Expositionszeit.⁴ Als ein wichtiger Grund für den sensibilisierenden Effekt von Behandlungstemperaturen ab 40° C wird eine Aufhebung der Gewebsazidose (Reoxygenierung) durch verbesserte Durchblutung angenommen.⁵ Temperaturen von über 42° C haben bei längerer Exposition einen direkten zytotoxischen Effekt.⁶ Dieser ist im Tumorgewebe wegen der dort vorliegenden schlechteren Thermoregula-

tion aufgrund des Vorhandenseins ungeordneter Gefäßstrukturen ausgeprägter als im gesunden Gewebe.

Die regionale Thermotherapie lässt sich im Allgemeinen auch bei vielfach vorbehandelten Patienten anwenden, hat keine Dosisgrenze wie die Strahlentherapie und kann deshalb im Prinzip beliebig oft wiederholt werden, sofern die Verträglichkeit auch bei wiederholter Anwendung entsprechend gut ist. Die Thermotherapie bildet keine Kreuzresistenzen gegenüber anderen Therapieformen aus und ist daher auch gut mit anderen Therapieformen kombinierbar.

Da sich die Wirkung von Wärme auf alle Proteine in der Zelle erstreckt, sind auch die Reparaturenzyme betroffen, die für die Reparatur von strahleninduzierten Schäden an der DNS verantwortlich sind. Entsprechend führt die Kombination von Hyperthermie und Bestrahlung vor allem bei einem kurzen Zeitintervall zwischen beiden Applikationen zu einer Verstärkung der zellschädigenden Wirkung, da strahleninduzierte Schäden an der DNS schlechter oder gar nicht mehr repariert werden können.⁷

In analoger Weise kann Wärme auch die multiple Chemoresistenz (*multiple drug resistance*, MDR) von Krebszellen brechen, indem z. B. P-Glycoproteine (Pgp), die bei resistenten Zellen exprimiert werden und den Rücktransport von chemotherapeutischen Wirkstoffen aus der Zelle ermöglichen, durch Wärme geschädigt werden. Dadurch verbleiben die Wirkstoffe in der Zelle und verursachen so den Zelltod, der bei MDR-Zellen durch die Pgp-Funktion zuvor ausgeblieben ist.⁸

Die molekularen Mechanismen, wie Wärme Krebszellen direkt zerstört oder wie Krebszellen gegenüber einer konventionellen Strahlen- und Chemotherapie sensibilisiert werden, sind demnach wohl verstanden und wissenschaftlich belegt. Dennoch ist der Stellenwert der Wärmebehandlung klinisch bisher eher gering. Offensichtlich liegt der Grund für die mangelnde Verbreitung der Wär-

mebehandlung vor allem in der Technologie, mit der die Wärme an den Wirkort, also den Tumor, gebracht wird. Hierbei ist die Begrenzung der Wärmedeposition auf den Tumor bzw. das Zielvolumen die eigentliche Herausforderung.

Bisher gebräuchliche Methoden für eine lokale oder regionale Hyperthermie basieren häufig auf der Verwendung von externen Strahlern (Radiofrequenz-, Mikrowellen oder Ultraschall-Techniken).⁹ Diese Verfahren haben häufig den Nachteil einer inhomogenen Erwärmung im Zielvolumen. Bei der regionalen E-Feld-Hyperthermie hängt die Leistungsabsorption von den elektrischen Eigenschaften des Gewebes ab, die sich z. B. zwischen Knochen und Muskelgewebe stark unterscheiden. Entsprechend ist ein homogener Leistungseintrag aus einem E-Feld gerade bei Tumoren, die sich über verschiedene Gewebeareale ausdehnen, praktisch nicht möglich. Besonders an den Grenzflächen unterschiedlicher Gewebe kommt es zu Leistungsüberhöhungen, die sich sogar auf weit entfernte Gewebeareale und Organe auswirken können. Bei der E-Feld-dominanten Therapie ist eine Ankopplung des elektromagnetischen Feldes an den zu behandelnden Körper erforderlich, die üblicherweise über einen Wasserbolus erfolgt. Dennoch findet aus physikalischen Gründen die höchste Leistungsabsorption an der Oberfläche des Körpers statt und fällt mit zunehmender Gewebetiefe stark ab, sodass eine Erwärmung von tiefliegenden Tumoren insgesamt schwierig ist. Durch eine ringförmige Anordnung von Dipolantennen um den Behandlungskörper und eine präzise gesteuerte Interferenz der abgestrahlten Wellen erreicht man, dass in der Tiefe des Körpers ein zweites Leistungsabsorptionsmaximum zur Aufheizung des Tumors entsteht. Dieses ist allerdings erheblich geringer als die Energieabsorption an der Körperoberfläche, sodass sich hieraus auch klar die Notwendigkeit einer effizienten

Oberflächenkühlung bei diesem Thermotherapieverfahren ergibt. Da sich das zweite Maximum nur in groben Grenzen räumlich steuern lässt, ist so eine Begrenzung auf den Tumor fast nicht möglich, insbesondere je kleiner die Zielregion ist, die erwärmt werden soll.

Die magnetisch induzierte interstitielle Hyperthermie bietet die Möglichkeit, diese Limitierungen zu überwinden, besonders bei der Therapie tief gelegener und schwer zugänglicher Tumoren. Durch die direkte magnetische Kopplung zwischen Partikel und Magnetfeld entsteht eine von den Gewebeeigenschaften (mit Ausnahme der Perfusion) unabhängige Leistungsübertragung, die sich entsprechend gut planen und steuern lässt, da sie praktisch nur von der Menge der Nanopartikel am Zielort und der Stärke des applizierten magnetischen Feldes abhängt. Auch die freie Wahl der Zieltemperatur nach einmaliger Applikation der Nanopartikel ist ein Vorteil der Methode, da sowohl eine Sensibilisierung mit Strahlen- und Chemotherapie im Sinne einer Hyperthermie durchgeführt werden kann als auch eine direkte Gewebeerstörung bei hohen Temperaturen, die sog. Thermoablation. Die Wärmeentwicklung wird in der Planung durch die bekannte Leistungsaufnahme je Nanopartikel aus der computertomografisch (CT) bestimmten Gewebeverteilung abgeleitet, womit eine dreidimensionale Berechnung und Planung der Temperaturverteilung möglich wird.

Die Sicherheit und die Wirksamkeit der intratumoralen Thermotherapie konnten in zahlreichen präklinischen¹⁰ und klinischen¹¹ Untersuchungen nachgewiesen werden.

Nano-Krebs-Therapie

Magnetfeldapplikator und magnetische Flüssigkeit

Für die hier beschriebene Thermo-therapie mit magnetischen Nanopartikeln wird der Magnetfeldapplikator NanoActivator[®] (Typ MFH 300F, Abb. 1) mit integrierter Thermometrie-Einheit verwendet (MagForce Nanotechnologies AG, Berlin).



Abb. 1: Magnetwechselfeldapplikator NanoActivator[®] für die Thermo-therapie mit magnetischen Nanopartikeln.

Das 100-kHz-Magnetwechselfeld kann in Abhängigkeit von Spaltabstand und Spulenstrom auf Feldstärken von ca. 2–15 kA/m eingestellt werden. Aufgrund seiner Konstruktion ist der Applikator universell für Tumoren aller Körperregionen einsetzbar.

Als Energiewandler (Transducer) wird die magnetische Flüssigkeit NanoTherm[®] verwendet (MagForce Nanotech-

nologies AG, Berlin). Sie besteht aus einer Dispersion superparamagnetischer Eisenoxid-Partikel in Wasser mit einer Eisenkonzentration von 112 mg/ml. Die Nanopartikel bestehen aus einem Eisenoxid-Kern mit einem mittleren Durchmesser von ca. 15 nm und einer Umhüllung aus Aminosilanen. Diese Hüllstruktur sorgt für ein Verbleiben der Partikel im Tumor. Der aus Magnetit bestehende Kern besitzt ein intrinsisches magnetisches Moment, welches durch das von außen angelegte magnetische Wechselfeld angeregt wird. Durch Relaxationsprozesse geben die Partikel Wärme an die Umgebung ab.

Durch die hervorragende Gewebeständigkeit der Nanopartikel, die ein Therapiefenster von mehreren Monaten erlaubt, wird ein Einbinden der Thermotherapie in multimodale Therapieansätze (Kombination mit Radio- und Chemotherapie) möglich.

Applikation der Magnetflüssigkeit

Vor der Injektion der magnetischen Flüssigkeit in den Tumor werden die Eintrittspunkte, die genaue Anzahl und Lokalisation der Punktionskanäle sowie die Menge der zu applizierenden Flüssigkeit anhand präoperativer Bilddatensätze festgelegt (z. B. Magnetresonanztomografie [MRT] beim Glioblastom, einem sehr bösartigen Hirntumor, oder Ultraschall beim Prostatakarzinom). Angestrebt wird dabei eine Dosierung von 0,2–0,4 ml magnetischer Flüssigkeit pro cm^3 Tumolvolumen bei einem Höchstabstand der einzelnen Punktionskanäle untereinander von 8–10 mm (Abb. 2).

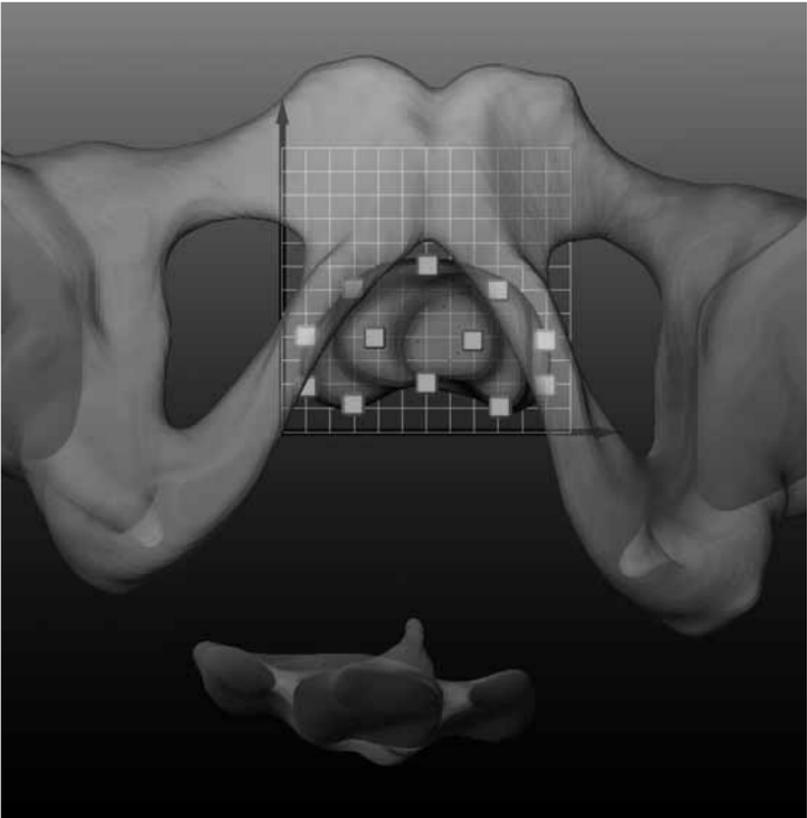


Abb. 2: 3D-Planung der Punktionskanäle zur Applikation der Magnetflüssigkeit in die Prostata. Template mit den Koordinaten für die transperineale Einbringung (über den Damm).

Berechnung der Temperaturverteilung

Die Therapieplanung wird auf der Basis eines postoperativen Computertomogramms durchgeführt, in dem die Nanopartikel-Depots als Signal-intense Areale sichtbar werden. Auf der Basis dieser Daten kann die Behandlungstemperatur innerhalb des Tumors sowie die entsprechende Magnetfeldstärke unter Zugrundelegung der bekannten

Leistungsaufnahme der Nanopartikel sowie einer angenommenen Perfusion (wichtig für die Wärmeabfuhr) im Tumorgebiet berechnet werden. Dieser Vorgang wird als Postimplantationsanalyse (PIA) bezeichnet (Abb. 3).

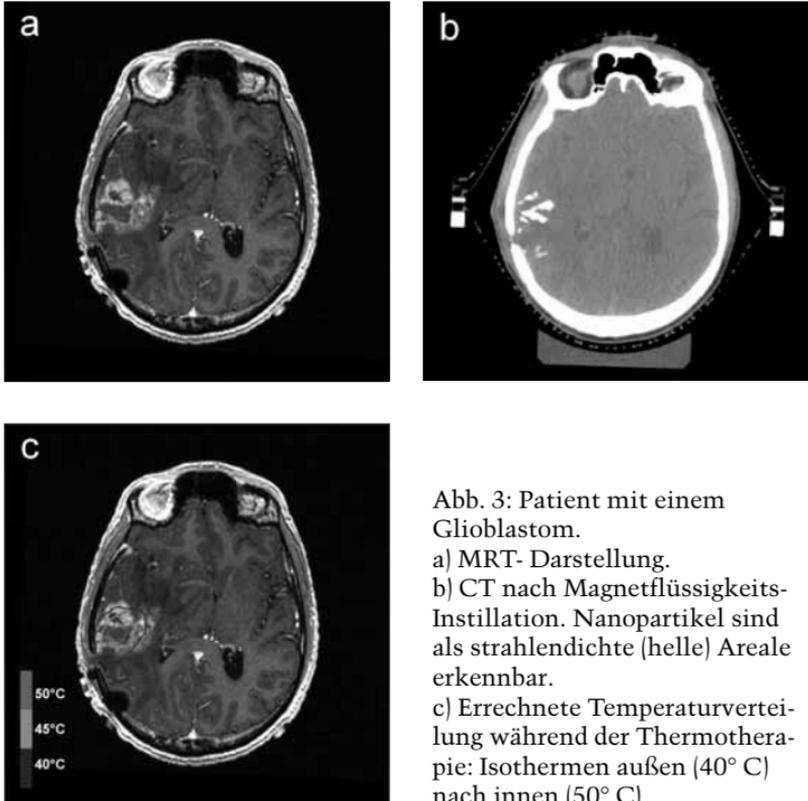


Abb. 3: Patient mit einem Glioblastom.
a) MRT- Darstellung.
b) CT nach Magnetflüssigkeits-Instillation. Nanopartikel sind als strahlendichte (helle) Areale erkennbar.
c) Errechnete Temperaturverteilung während der Thermotherapie: Isothermen außen (40° C) nach innen (50° C).

Behandlung im Magnetwechselfeldapplikator

Während der ersten Behandlung eines Therapiezyklusses werden die im Rahmen der PIA ermittelten Behandlungstemperaturen durch direkte Temperaturmessung über einen oder mehrere Messkatheter überwacht, die bei bzw. nach der Instillation der Magnetflüssigkeit durch das Ziel-

gebiet gelegt werden. Da die genaue Position der Thermometrie-Messkatheter auch im CT dokumentiert wird, können somit die berechneten Temperaturen in jedem einzelnen Punkt mit den während der Behandlung tatsächlich gemessenen Temperaturen abgeglichen werden. Auf diese Weise kann ein System zur nicht invasiven Temperaturberechnung etabliert werden.

In der Regel erhält der Patient sechs Behandlungen von jeweils einer Stunde Dauer, bei einem Mindestabstand von 48 Stunden zwischen zwei Behandlungen.

Da sich metallische Implantate abhängig von Größe und Form ebenfalls im magnetischen Wechselfeld aufheizen, können Patienten mit nicht entfernbaren Metallteilen in weniger als 40 cm Abstand vom Tumor sowie Patienten mit Herzschrittmachern oder implantierten Defibrillatoren nicht behandelt werden. Metallischer Zahnersatz (Kronen, Brücken usw.) muss vor der Behandlung von Tumoren im Kopfbereich ersetzt werden, z. B. durch Keramikmaterialien.

Während der Einsatz konventioneller Tiefenhyperthermiegeräte eine komplexe Steuerung der elektromagnetischen Felder und ihrer Interferenzen impliziert und daher auch beim Bedien- und Planungspersonal in jeder Therapiesitzung umfangreiche Kenntnisse und Erfahrungen erforderlich sind, besteht der kritische Teil der Nano-Krebs-Therapie stattdessen in der einmaligen präzisen Einbringung der Nanopartikel in die Zielregion. Die nachfolgende Durchführung der Therapie mit dem NanoActivator gestaltet sich dann sehr einfach, da ohne die Notwendigkeit einer räumlichen Feldsteuerung (homogen im Behandlungsspalt) lediglich die Feldstärke gemäß vorheriger Planung einzustellen ist, um zu der gewünschten Erwärmung des Tumors zu kommen.

Klinische Studien zur Nano-Krebs-Therapie

Zwischen März 2003 und Juli 2004 wurden in einer ersten klinischen Studie zur Machbarkeit und Tolerabilität der Thermotherapie mit magnetischen Nanopartikeln 14 Patienten mit einem Glioblastom am Bundeswehrkrankenhaus Berlin behandelt.¹²

Die Instillation der magnetischen Flüssigkeit erfolgte neuronavigationsgestützt. Bei einem behandelten Tumolvolumen von median 12,1 cm³ (Spanne: 4,0–41,2) wurde die Eingabe der Magnetflüssigkeit im Mittel über fünf Punktionen durchgeführt. Das applizierte Volumen betrug 1,0–5,5 ml (Median: 3,0), was einer Dosierung von ca. 0,2 ml Magnetflüssigkeit pro cm³ Tumolvolumen entspricht. Durch die präoperative Planung und die Neuronavigation verlief die Prozedur nahezu atraumatisch, die Applikation wurde ohne Nebenwirkungen toleriert.

Um den strahlensensibilisierenden Effekt der Hyperthermie maximal auszunutzen, wurde die Thermotherapie parallel zu einer perkutanen Radiotherapie durchgeführt. Alle Patienten erhielten zwei Wärmebehandlungen in jeder Bestrahlungswoche, und zwar direkt im Anschluss an die Bestrahlung.

Die Gesamtbestrahlungsdosis wurde in Abhängigkeit von der Vorbehandlung, vom Tumolvolumen und vom Allgemeinzustand des Patienten festgelegt. Daraus resultierte eine Anzahl von 4–10 Wärmebehandlungen pro Patient (Median: 6,5). Dabei wurden maximale Behandlungstemperaturen von 42,4–49,5° C gemessen (Median 44,6). Die Wärmebehandlungen wurden mit nur geringen und zudem reversiblen Nebenwirkungen toleriert (vornehmlich geringfügiges Ansteigen der Körpertemperatur).

Obwohl das Überleben der Patienten in dieser Studie nicht primärer Endpunkt war, erscheinen die Ergebnisse trotz der zum Teil sehr schlechten Prognosen mit einer me-

dianen Gesamt-Überlebenszeit von 14,5 Monaten vielversprechend. Eine Patientin ist mehr als sechs Jahre nach der Reintervention immer noch progressionsfrei.

Eine weitere Phase-I-Studie zur Thermotherapie mit magnetischen Nanopartikeln wurde an der Klinik für Urologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, durchgeführt.¹³ Zehn Patienten mit einem bioptisch gesicherten lokalen Progress eines Prostatakarzinoms wurden in diese Studie eingeschlossen.

Die intraprostatiche Injektion der magnetischen Flüssigkeit erfolgte in Lithotomieposition des Patienten unter transrektaler Ultraschall- und Röntgenkontrolle. Die Applikationsnadel wurde dabei von perineal über ein Template in die Prostata eingeführt. Die periurethrale Region wurde ausgespart, um eine thermische Schädigung der Urethra während der Therapie zu vermeiden. Ebenso wurde auf einen ausreichenden Abstand zum Rektum geachtet.

Die Patienten erhielten sechs einstündige Thermotherapie-Behandlungen über einen Zeitraum von sechs Wochen. Magnetfeldstärken von 4–5 kA/m wurden toleriert. Die mittlere Temperatur in 90 % des Prostatavolumens betrug 40,1° C (38,8–43,4), bei invasiv gemessenen maximalen Temperaturen von bis zu 55° C.

Eine systemische Toxizität wurde nicht beobachtet. Lediglich moderate lokale Nebenwirkungen traten auf. Bei vier Patienten mit vorbekannten Harnröhrenstrikturen bzw. kompensierten Blasenentleerungsstörungen nach vorangegangener Strahlentherapie kam es zum akuten Harnverhalt. In allen Fällen war eine temporäre Harnableitung erforderlich, die nach der Therapie wieder entfernt werden konnte. Dysurische Miktionsbeschwerden Grad 2–3 traten in zwei Fällen, Grad 1–2 in weiteren fünf Fällen auf und bestanden für die Dauer der ersten Therapiewochen. Die Lebensqualität (nach den QLQ-PR25-Fragebögen) war nur ge-

ringgradig und dann auch nur vorübergehend (für die Dauer der Therapie) eingeschränkt.

Ein PSA-Abfall wurde bei acht von zehn Patienten am Ende der Therapie festgestellt.

Nanopartikel waren noch nach einem Jahr histologisch und mittels CT in der Prostata nachweisbar.

Zusammenfassend konnte also gezeigt werden, dass die interstitielle Thermotherapie mittels magnetischer Nanopartikel bei Patienten mit lokalem Progress eines Prostatakarzinoms durchführbar ist und dass therapeutische Behandlungstemperaturen erreicht werden können.

In einer weiteren Phase-I-Studie der Nanopartikel-Thermotherapie in Verbindung mit Strahlentherapie bei Rezidivtumoren verschiedener Entität, bei der auch Patienten mit einem Prostatakarzinom behandelt wurden, konnten darüber hinaus erste Erfahrungen mit der Salvage-Brachytherapie in Kombination mit der Nano-Krebs-Therapie gewonnen werden.¹⁴ Die Kombinationstherapie war trotz vorheriger Bestrahlung mit ausreichender Verträglichkeit durchführbar.

Die Kombinierbarkeit von Nano-Krebs-Therapie und Radiochemotherapie wurde dagegen in einer Machbarkeitsstudie am metastasierten Ösophaguskarzinom untersucht (Abb. 4). Durchgeführt wurde die Studie an der Klinik für Chirurgie und Chirurgische Onkologie, Charité Campus Buch, im Helios-Klinikum Berlin. Eingeschlossen wurden elf Patienten.¹⁵

Die Nanopartikel wurden unter endoskopischer oder endosonografischer Kontrolle eingebracht. Das mediane Zielvolumen betrug $27,6 \text{ cm}^3$, appliziert wurde ein medianes Volumen von $3,0 \text{ ml}$ ($1,2\text{--}12,0 \text{ ml}$) Magnetflüssigkeit.

Direkte Temperaturmessungen während der Behandlung durch im Ösophagus liegende Messsonden gestalteten sich schwierig, da es nicht gelang, diese fest an der Oberfläche der Tumore zu fixieren. Im Behandlungsbereich konn-

ten maximale Temperaturen von 39,5° C und höher berechnet werden. Vier Patienten zeigten eine deutliche Besserung ihrer dysphagischen Beschwerden.

Nach dem Nachweis der Verträglichkeit des neuen Therapieansatzes bei der Behandlung zahlreicher Tumorentitäten konnte nun auch eine Verlängerung des Überlebens durch die Nano-Krebs-Therapie in einer Phase-II-Studie zur Behandlung von Rezidiven des Glioblastoms aufgezeigt werden. Im Vergleich zu einem historischen Kollektiv¹⁶ wurde die Überlebenszeit nach Diagnose des Rezidivs in einer Kombination mit perkutaner Strahlentherapie von 6,2 Monate auf 13,4 Monate mehr als verdoppelt.¹⁷



Abb. 4: 3D-Rekonstruktion eines Ösophaguskarzinoms nach Instillation der magnetischen Nanopartikel. Knochen, Einschub: Nanopartikel, Tumor, Ösophagus.

Fazit für die Praxis

Die Daten der vorliegenden Phase-I-Studien zeigen, dass die Thermotherapie mit magnetischen Nanopartikeln sicher angewendet werden kann und von den Patienten mit z. T. nur sehr geringen Nebenwirkungen toleriert wird. Therapeutische Behandlungstemperaturen konnten in allen Studien erreicht werden, wobei die Tumorabdeckung noch optimiert werden muss.

Verbesserte Applikationstechniken, die zu einer gleichmäßigeren Verteilung der Nanopartikel im Behandlungsgebiet führen, bergen das Potenzial für bessere Tumorabdeckungen; die Verwendung höher konzentrierter Magnetflüssigkeitsdispersionen oder von Nanopartikeln höherer spezifischer Leistungsabsorption lassen zudem eine Verbesserung der thermischen Effizienz und somit des therapeutischen Nutzens der Methode erwarten.

Nachdem für das Glioblastom-Rezidiv eine deutliche Verlängerung des Überlebens durch die Nano-Krebs-Therapie in Kombination mit stereotaktischer Bestrahlung erreicht wurde, hat die neue, auf Nanotechnologie basierte Methode das Potenzial, den Stellenwert der Thermotherapie für eine noch nicht absehbare Zahl lokaler Tumorerkrankungen wesentlich zu erhöhen.

Literatur

Algan, O. / Fosmire, H. / Hynynen, K. / Dalkin, B. / Cui, H. / Drach, G. / Stea, B. / Cassady, J. R.: External beam radiotherapy and hyperthermia in the treatment of patients with locally advanced prostate carcinoma. In: *Cancer* 89 (2000), 399–403.

Anscher, M. S. / Samulski, T. V. / Dodge, R. / Prosnitz, L. R. / Dewhirst, M. W.: Combined external beam irradiation and external regional hyperthermia for locally advanced adenocarcinoma of the prostate. In: *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 37 (1997), 1059–1065.

Hildebrandt, B. / Wust, P. / Ahlers, O. / Dieing, A. / Sreenivasa, G. /

- Kerner, T. / Felix, R. / Riess, H.: The cellular and molecular basis of hyperthermia. In: *Critical Reviews in Oncology, Hematology* 43 (2002), 33–56.
- Issels, R. D. / Lindner, L. H. / Verweij, J. / Wust, P.: Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. In: *Lancet Oncology* (Early Online Publication, 29.04.2010).
- Johannsen, M. / Thiesen, B. / Gneveckow, U. / Taymoorian, K. / Waldofner, N. / Scholz, R. / Deger, S. / Jung, K. / Loening, S. A. / Jordan, A.: Thermo-therapy using magnetic nanoparticles combined with external radiation in an orthotopic rat model of prostate cancer. In: *Prostate* 66 (2006), 97–104.
- Johannsen, M. / Gneveckow, U. / Taymoorian, K. / Thiesen, B. / Waldofner, N. / Scholz, R. / Jung, K. / Jordan, A. / Wust, P. / Loening, S. A.: Morbidity and quality of life during thermo-therapy using magnetic nanoparticles in locally recurrent prostate cancer: Results of a prospective phase I trial. In: *International Journal of Hyperthermia* 23 (2007), 315–323 (= 2007a).
- Johannsen, M. / Gneveckow, U. / Thiesen, B. / Taymoorian, K. / Cho, C. H. / Waldofner, N. / Scholz, R. / Jordan, A. / Loening, S. A. / Wust, P.: Thermo-therapy of Prostate Cancer Using Magnetic Nanoparticles: Feasibility, Imaging, and Three-Dimensional Temperature Distribution. In: *European Urology* 52 (2007), 1653–1662 (= 2007b).
- Jordan, A. / Wust, P. / Fahling, H. / John, W. / Hinz, A. / Felix, R.: Inductive heating of ferrimagnetic particles and magnetic fluids: Physical evaluation of their potential for hyperthermia. In: *International Journal of Hyperthermia* 9 (1993), 51–68.
- Jordan, A. / Scholz, R. / Wust, P. / Fahling, H. / Krause, J. / Wlodarczyk, W. / Sander, B. / Vogl, T. / Felix, R.: Effects of magnetic fluid hyperthermia (MFH) on C3H mammary carcinoma in vivo. In: *International Journal of Hyperthermia* 13 (1997), 587–605.
- Jordan, A. / Scholz, R. / Maier-Hauff, K. / van Landeghem, F. K. / Waldofner, N. / Teichgraeber, U. / Pinkernelle, J. / Bruhn, H. / Neumann, F. / Thiesen, B. / von Deimling, A. / Felix, R.: The effect of thermo-therapy using magnetic nanoparticles on rat

- malignant glioma. In: *Journal of Neuro-Oncology* 78 (2006), 7–14.
- Lage, H. / Jordan, A. / Scholz, R. / Dietel, M.: Thermosensitivity of multidrug-resistant human gastric and pancreatic carcinoma cells. In: *International Journal of Hyperthermia* 16 (2000), 291–303.
- Maier-Hauff, K. / Rothe, R. / Scholz, R. / Gneveckow, U. / Wust, P. / Thiesen, B. / Feussner, A. / von Deimling, A. / Waldoefner, N. / Felix, R. / Jordan, A.: Intracranial thermotherapy using magnetic nanoparticles combined with external beam radiotherapy: Results of a feasibility study on patients with glioblastoma multiforme. In: *Journal of Neuro-Oncology* 81 (2007), 53–60.
- Maier-Hauff, K. / Ulrich, F. / Nestler, D. / Niehoff, H. / Wust, P. / Thiesen, B. / Orawa, H. / Budach, V. / Jordan, A.: Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme (zur Publikation eingereicht 2010).
- Raaphorst, G. P. / Romano, S. L. / Mitchel, J. B. / Bedford, J. S. / Dewey, W. C.: Intrinsic differences in heat and/or X-ray sensitivity of seven mammalian cell lines cultured and treated under identical conditions. In: *Cancer Research* 39 (1979), 396–401.
- Seegenschmiedt, M. H. / Feldmann, H. J.: Clinical rationale for thermoradiotherapy. In: *Seegenschmiedt, M. H. / Fessenden, P. / Vernon, C. C. (Hrsg.): Thermoradiotherapy and thermochemotherapy. Berlin/Heidelberg/New York 1996, 3–23.*
- Sneed, P. K. / Stauffer, P. R. / McDermott, M. W. / Diederich, C. J. / Lamborn, K. R. / Prados, M. D. / Chang, S. / Weaver, K. A. / Spry, L. / Malec, M. K. / Lamb, S. A. / Voss, B. / Davis, R. L. / Wara, W. M. / Larson, D. A. / Phillips, T. L. / Gutin, P. H.: Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost +/- hyperthermia for glioblastoma multiforme. In: *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 40 (1998), 287–295.
- Song, C. W. / Shakil, A. / Osborn, J. L. / Iwata, K.: Tumour oxygenation is increased by hyperthermia at mild temperatures. In: *International Journal of Hyperthermia* 12 (1996), 367–373.
- Steinbach, M. / Koswig, S. / Dresel, S. / Huenerbein, M. / Wust, P. / Ollek, J.-T. / Jordan, A. / Rau, B.: Thermotherapy with super-

paramagnetic nanoparticles in advanced oesophageal cancer: A pilot experience. In: *Journal of Experimental Therapy and Oncology* (zur Publikation angenommen 2010).

Stupp, R. / Hegi, M. E. / Mason, W. P. / van den Bent, M. J. / Taphoorn, M. J. / Janzer, R. C. / Ludwin, S. K. / Allgeier, A. / Fisher, B. / Belanger, K. / Hau, P. / Brandes, A. A. / Gijtenbeek, J. / Marosi, C. / Vecht, C. J. / Mokhtari, K. / Wesseling, P. / Villa, S. / Eisenhauer, E. / Gorlia, T. / Weller, M. / Lacombe, D. / Cairncross, J. G. / Mirimanoff, R. O.: Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. In: *Lancet Oncology* 10 (2009), 459–466.

Wust, P. / Hildebrandt, B. / Sreenivasa, G. / Rau, B. / Gellermann, J. / Riess, H. / Felix, R. / Schlag, P. M.: Hyperthermia in combined treatment of cancer. In: *Lancet Oncology* 3 (2002), 487–497.

Wust, P. / Gneveckow, U. / Johannsen, M. / Bohmer, D. / Henkel, T. / Kahmann, F. / Schouli, J. / Felix, R. / Ricke, J. / Jordan, A.: Magnetic nanoparticles for interstitial thermotherapy – feasibility, tolerance and achieved temperatures. In: *International Journal of Hyperthermia* 22 (2006), 673–685.

van der Zee, J. / Gonzalez Gonzalez, D. / van Rhoon, G. C. / van Dijk, J. D. / van Putten, W. L. / Hart, A. A. (*Dutch Deep Hyperthermia Group*): Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. In: *Lancet* 355 (2000), 1119–1125.

van der Zee, J.: Heating the patient: a promising approach? In: *Annals of Oncology* 13 (2002), 1173–1184.

Anmerkungen

¹ Jordan et al. 1993.

² Raaphorst et al. 1979.

³ Sneed et al. 1998; Wust et al. 2002; van der Zee et al. 2000; Issels et al. 2010.

⁴ Hildebrandt et al. 2002.

⁵ Song et al. 1996.

⁶ Hildebrandt et al. 2002; van der Zee 2002.

⁷ Seegenschmied / Feldmann 1996.

⁸ Lage et al. 2000.

⁹ Anscher et al. 1997; Algan et al. 2000.

¹⁰ Jordan et al. 1997; Jordan et al. 2006; Johannsen et al. 2006.

¹¹ Maier-Hauff et al. 2007; Johannsen et al. 2007a; Johannsen et al. 2007b; Wust et al. 2006; Maier-Hauff et al. (2010).

¹² Maier-Hauff et al. 2007.

¹³ Johannsen et al. 2007a; Johannsen et al. 2007b.

¹⁴ Wust et al. 2006.

¹⁵ Steinbach et al. (2010).

¹⁶ Stupp et al. 2009.

¹⁷ Maier-Hauff et al. (2010).