

### HIPERTERMIJA IN OBSEVANJE HYPERTHERMIA AND RADIATION

Jana Golob, dipl.inž.rad., ZD Kamnik  
jana.golob@gmail.com

#### IZVLEČEK

**Uvod:** Rak so bolezni, za katere je značilna nenadzorovana celična delitev in sposobnost teh celic, da napadejo druga tkiva, tako da se neposredno vrastejo v sosednje tkivo (invazija) ali, da se selijo (migracija) na oddaljena mesta (metastaze). Nekatere vrste raka zdravimo lahko tudi s hipertermijo.

**Metode dela:** Predmet raziskave je bil pregled strokovne domače in tuje literature s področja onkologije in zdravljenja s hipertermijo.

**Rezultati:** Heat-shock proteini v plazmi naj bi celico začasno zaščitili pred ponovno termično poškodbo. Z enako temperaturo drugič pri ponavljanjih termoradioterapije ne uspemo izzvati enake termične poškodbe, kot smo jo izzvali prvič, ker se pojavi se časna rezistenca celic na temperaturo, imenovana termotoleranca. Izvirna vrednost kliničnih raziskav termoradioterapije je dvojna. Ugotovljeno je bilo, da ne glede na način pregrevanja dober učinek zdravljenja lahko zagotovi že enkratna hipertermija (HT). Zaporedje obeh terapij, obsevanja in pregrevanja in višina neposrednega odmerka obsevanja odločilno vplivata na uspeh kombiniranega zdravljenja. Vendar pa je v kliničnih pogojih termoradioterapija manj učinkovita pri velikih, razsežnejših tumorjih. To dejstvo deloma zmanjšuje vrednost uporabe HT kot primarne oblike zdravljenja pri zelo obsežnih in inoperabilnih tumorjih. Dokazana je tudi uspešnost hipertermije pri kombiniranju z obsevanjem ali kemoterapijo. HT pomaga omiliti bolečine pri paliativnem zdravljenju.

**Razprava in sklep:** Glede na rezultate raziskav uveljavitev hipertermije kot samostojne metode zdravljenja ni mogoča.

**Ključne besede:** rak, celica, hipertermija, obsevanje

#### 1 UVOD

Hipertermija oz. termalna ali termoterapija je ena izmed možnosti zdravljenja tumorjev. Biološka učinkovitost hipertermije je odvisna od temperature in časa trajanja hipertermije. Prvi začetki uporabe hipertermije niso natančno znani, vendar domnevajo, da so nekateri zdravilci polagali vroče palice na tumorske mase že več tisoč let pr. n. št. 2000 let pr. n. št. je postala kavterizacija (izziganje) lokalnih tumorjev, široko uspešna metoda zdravljenja. Diatermija, to je globinsko pregrevanje tkiva s pomočjo elektromagnetnih valov, so po Nagelschmidtovem odkritju le-te leta 1907 množično uporabljali pri zdravljenju najrazličnejših obolenj. Leta 1910 pa je C. Müller ugotovil, da je z obsevanjem dosegel bistveno večji učinek, če je predhodno tkivo pregrel s pomočjo diatermije in tako okrepil pretok krvi skozi obsevano območje. To spoznanje kasneje privede do učinka povezanosti oksigenacije in obsevanja (Lesničar, 1997). V začetku sedemdesetih let prejšnjega stoletja se je hipertermija (HT) začela uporabljati tudi pri nas v zvezi z

#### ABSTRACT

Cancer is a class of diseases, which are characterized by uncontrolled cell division and the ability of these cells to invade other tissues either to directly grow in neighboring tissue (invasion), or the migration of cancer cells to distant site (metastasis). Some types of cancer can be treated also with hyperthermia. The subject of research was the review of professional domestic and foreign literature in the field of oncology and the treatment cancer with hyperthermia. Heat-shock proteins in the plasma temporarily protect cell against thermal damage again. By the same temperature in the second repetition of thermoradiotherapy we succeed not duplicate the thermal damage, as we first reaction, because there is a temporary resistance to the temperature of cells, called thermotolerance. The original value of clinical research of thermoradiotherapy is double. It was found that regardless of the mode of heating, a good effect can already provide a unique hyperthermia (HT). The sequence of the two therapies, irradiation and overheating, and the amount of direct dose irradiation decisive influence on the success of combination therapy. However, in clinical conditions is thermoradiotherapy less effective in large dimension tumors. This fact partly reduces the value of the use of HT as a primary form of treatment in the very large and inoperable tumors. It also demonstrated the effectiveness of hyperthermia in combination with radiation or chemotherapy. HT helps to alleviate the pain with palliative treatment.

According to the research results, which were made and all the results obtained, the enforcement of hyperthermia, as a separate method of treatment is not possible.

**Key words:** cancer, cell, hyperthermia, radiation

zdravljenjem in z drugimi metodami zdravljenja tumorjev. Narejenih je bilo veliko raziskav na tem področju, vendar pa se zdaj HT na Onkološkem inštitutu v Ljubljani ne uporablja več. Temeljni raziskovalni projekt z naslovom: Poskus izboljšanja zdravljenja malignih tumorjev, zmanjšanja posledic zdravljenja in proučevanje prognostičnih dejavnikov je potekal od 1.1.1996 - 30.6.2001 (<http://sicris.izum.si/search/prj.aspx?opt=1&lang=slv&id=1231>).

**Glede na uporabo temperature poznamo dva načina, pri katerih lahko uporabimo hipertermijo:**

- Zelo visoke temperature uporabimo pri zdravljenju majhnih območij celic, območje tumorja. Ta način je lokalna hipertermija.
- Zdravljenje tumorjev s sočasno hipertermijo celega telesa ali dela telesa in ostalimi možnostmi zdravljenja raka, kot so radioterapija, imunoterapija ali kemoterapija. Temperatura pregrevanja ni tako visoka, da bi rakave celice neposredno uničila, pomaga pa izboljšati učinke v kombinaciji z ostalimi tipi zdravljenja, navaja Hill (1992).

## Prognostični dejavniki, ki vplivajo na učinkovitost načina zdravljenja s HT, so:

- lastnosti tumorja: velikost (volumen), status (primarni, recidiv, metastatski), anatomske položaj,
- kondicija in starost pacienta,
- doza iradiacije (vključno frakcije),
- termalna doza v tumorskem volumnu (minimalna temperatura in čas ekspozicije) (Hill, 1992).

## Glede na področje uporabe poznamo tri načine HT:

- lokalno hipertermijo,
- regionalno (območno) hipertermijo,
- sistemsko hipertermijo (celega telesa).

## Z ozirom na dostopnost do dela telesa, ki ga želimo pregrevali, pa ločimo:

- perkutani ali zunanji,
- intraluminalni,
- intrakavitarni,
- perfuzijski,
- intersticijski tip termalne terapije (<http://oncology.thelancet.com>).



Slika 1: Lokalna hipertermija (<http://www.kam.soltek.de>).

## Lokalna hipertermija

Toplota je uporabljena na majhnem območju (velikost tumorja), z uporabo raznih tehnik, ki dajejo energijo za pregretje tumorja. Za pregrevanje uporabimo različne tipe energije: mikrovalove, radiofrekvenco in ultrazvok. V odvisnosti od lokacije tumorja so pri lokalni hipertermiji možni različni pristopi:

- Zunanji dostopi so uporabljeni pri tumorjih na površini ali tik pod kožo. Zunanji aplikatorji so postavljeni okoli ali poleg določene regije, energija je fokusirana na tumor.
- Intraluminalna ali endokavitarna metoda je uporabljena pri zdravljenju tumorjev znotraj ali blizu telesnih votlin (kot sta na primer požiralnik ali dank). Sonde za dovod energije in neposredno pregrevanje območja tumorja so postavljene znotraj votline ali vstavljene v tumor.
- Radiofrekvenčna ablacija (RFA) je navadno najbolj uporaben tip lokalne hipertermije. Za zdravljenje uporabljamo visokoenergijske radiovalove. Intersticijske tehnike uporabljamo za zdravljenje tumorjev znotraj telesa (na primer na možganih ali jetrih). Ta tehnika omogoča, da tumor pregrevamo z mnogo višjimi temperaturami kot pri tehniki zunanjega pregrevanja. Pod anestezijo in kontrolo UZ ali CT pregleda vstavijo v tumor sondo, ki je v njem od 10 do 15 minut. Sonda oddaja visokofrekvenčni tok, ki ustvarja toploto med 50°C in 100°C. RFA uporabljamo pri ponovnem pojavu tumorja, razrasti tumorja ali nepopolnem predhodnem zdravljenju. Dodamo jo lahko ostalim vrstam zdravljenja, kot so kirurško zdravljenje, radioterapija



Slika 2: Regionalna hipertermija (<http://www.kam.soltek.de>).

(RT), kemoterapija (KT), jetrna arterialna infuzijska terapija, alkoholna ablacija ali kemoembolizacija.

## Regionalna hipertermija

Tudi pri tej terapiji so za pregrevanje velikih območij tkiva (telesne votline, organi ali udi) možni različni pristopi. Ponavadi je kombinirana s KT ali RT.

- Globoka regionalna hipertermija: tumor leži v globini več kot 3 cm od površine kože. Zdravljenje globokega tkiva znotraj telesa (primer je tumor hrbtenice ali mehurja). Zunanji aplikatorji so postavljeni okoli telesne votline ali organa. Tumor pregrevamo z elektromagnetno energijo (mikrovalovi ali radiofrekvenca) s frekvenco okrog 100 MHz.
- Regionalne perfuzijske tehnike so uporabljene pri zdravljenju raka na udih (kot sta na primer melanom ali sarkom) ali pa pri tumorjih v nekaterih organih, kot so npr. jetra ali pljuča. Pri tem načinu zdravljenja odvzamejo pacientu nekaj krvi, jo pregrejejo in pozneje prečrpajo nazaj v organ ali ud. Navadno dajo pacientu med tem postopkom kot dodatno terapijo kemoterapevtike ali radioterapijo.
- Intraperitonealna hipertermična perfuzija - Intraperitoneal hyperthermic perfusion (IPHP) je tehnika za zdravljenje tumorjev znotraj peritonealne votline. Primerna je za zdravljenje primarnega peritonealnega mezotelioma in raka želodca ter pri napredujočem karcinomu jajčnika. Med operacijo cirkulirajo kemoterapijska zdravila skozi peritonealno votlino in grelno napravo. Temperature v peritonealnem predelu dosežejo od 41,1°C do 42,2°C.



Slika 3: Hipertermija celega telesa (<http://www.kam.soltek.de>).

## Hipertermija celega telesa

### HT celotnega telesa delimo na:

- neinvazivno ali perkutano: uporaba radiofrekvence (induktivno sklapljanje - tu se uporablja električno in magnetno polje, kapacitivno sklapljanje), mikrovalov ali ultrazvoka,
- invazivno ali intersticijsko: elektromagnetno: radiofrekvenca (lokalizirana tekoča polja), mikrovalovi (koaksialni kabli), vroči viri: feromagnetna semena, cirkulirajoča vroča voda.

Tako intersticijska kot perkutana tehnika imata nekaj

# radioterapija

*prednosti, kot tudi pomanjklivosti.*

Hipertermija celotnega telesa se uporablja pri zdravljenju raka, ki se je razširil (metastaze), npr. pri levkemiji in limfomih. S pomočjo HT postane tudi kemoterapija bolj učinkovita. To se doseže z različnimi tehnikami, ki dvignejo telesno temperaturo na 41,6 do 42,2°C, mednje sodijo uporaba termalnih komor (podobnih velikim inkubatorjem), električnih blazin z induktivno spiralo (navitjem) ali blazin, napolnjenih z vročo vodo ali voskom.

Različne metode hipertermije celotnega telesa so bile opuščene zaradi nesprejemljivih škodljivih učinkov in omejene učinkovitosti.

## Kako se celica brani?

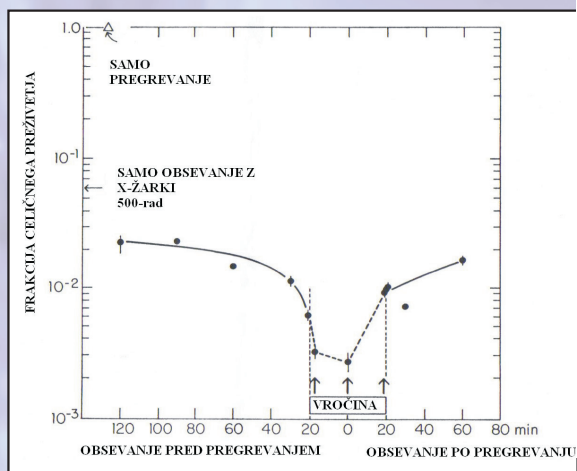
Izkazalo se je, da celica, ki je izpostavljena visoki temperaturi, sintetizira HPS (heat shock proteins). Ti proteini imajo nalogo, da zaščitijo celico pred poškodbami DNK in RNK in da onemogočajo celici, da se popravi po termičnih poškodbah. V malignih tkivih je občutljivost na temperaturo večja, prisotni sta acidoza in hipoksija, slabi sta mikrocirkulacija in oskrba s hranljivimi snovmi. Vse to vpliva na občutljivost celice na povišano temperaturo??. V normalno grajenem tkivu se pretok krvi lahko poveča tudi do desetkrat, na ta način se tkivo hladi. Tumorsko tkivo te sposobnosti nima. Tumorske krvne žilice so zaradi pospešene rasti poškodovane, zaradi tega pod vplivom povišane temperature pokajo. Zaradi slabe prekrvavljenosti se v njih nabira mlečna kislina, prisotna je tudi hipoksija. Celice z normalnim pH hitro razvijejo termotoleranco (prehodna lastnost celic, da razvijejo odpornost na toplotno obdelavo), kar je razlog, da hipertermijo kombiniramo z radioterapijo. Zaradi termotolerance se pojavi trenutna rezistenca celic na temperaturo, ki traja od 12 do 48 ur po toplotni izpostavljenosti. Odpornost na vnovično pregrevanje izzveni po preteku okoli 72 ur in popolnoma izgine po 120 urah. Ob določanju frakcij HT moramo upoštevati termotoleranco. Večina protokolov navaja aplikacijo HT dvakrat tedensko z najmanj 72-urnim presledkom (Hall, 2000).

## RADIOTERAPIJA IN HIPERTEMIJA

Hipertermija je pomembna pri večanju selektivnosti radioterapije. Hipoksične tumorske so celice najbolj termolabilne in jih lahko uničimo s povišano temperaturo, ki na zdravih celicah ne povzroči smrti. Preostale, oksigenirane celice lahko uničimo s pravilno časovno usklajenim obsevanjem (Fras, 1994).

Hipertermija deluje učinkoviteje na hipoksične celice, obsevalna terapija pa na oksigenirane celice. Tako HT poveča učinkovitost radioterapije. Temperatura poveča cirkulacijo krvi skozi tumor, ta v tkivih skrbi za termoregulacijo, torej da pri pregrevanju pride do čimmanj poškodb. Tkiva tumorja, ki imajo nizek pretok krvi, so odporna na RT in občutljiva na HT. Ker pregrevanje povzroči popoln zastoj pretoka krvi v tumorju, HT močno poveča učinek RT na hipoksičnih (radiorezistentnih) celicah. V celici se zaradi pregrevanja ustavijo procesi popraviljanja, nato pa še sama replikacija DNK. V tumorju pride do pomanjkanja kisika, spremeni se tudi pH (kislota okolje). Visoka interakcija obeh načinov zdravljenja tumorjev ima zato dober učinek. Toplota načne membrano celice, zato X-žarki lahko vdrejo v celico z večjo destruktivno močjo. Največ poškodb utрпи celica v S fazi celičnega ciklusa. S faza je ponavadi bolj rezistentna na radiacijo, ampak bolj senzitivna na pregrevanje, kot pa to velja za fazi G1 ali G2, razlaga Lesničar (1997). V biološko interakcijo med toploto in obsevanjem sta vključena najmanj dva različna mehanizma:

- **Neposredna toplotna citotoksičnost:** celice, ki so izpostavljene temperaturam nad 41°C, reagirajo s podobnimi oblikami krivulje celičnega preživetja, kot celice, ki so bile radiacijsko obsevane. Kljub tem podobnostim obstajajo izrazite razlike v mehanizmih, s pomočjo katerih se razvije letalna poškodba. Na primer, pri obsevanju je S faza celičnega ciklusa najbolj radiorezistentna, nasprotno je pri hipertermiji, kjer je S faza celičnega ciklusa najbolj termosenzitivna. Pri obsevanju se celična smrt zgodi po mitozii, pri hipertermiji je celična smrt interfaznega tipa (Benulič in sod., 1992).
- **Hipertermična radiosenzibilizacija:** HT lahko celo z uporabo nižjih (neletalnih) toplotnih odmerkov poveča odgovor na radioterapijo. Možni mehanizmi vpliva HT so:
  - znižana možnost poprave subletalne poškodbe,
  - dvig letalne poškodbe,
  - senzitivacija celic v radiorezistentni fazi celičnega ciklusa,
  - inhibicija poprave potencialne letalne poškodbe.Kadar je RT kombinirana s citotoksičnimi dozami toplote (nad 42,5°C), lahko pričakujemo boljši efekt celične smrti, posledično pa je pričakovati tudi več poškodb normalnega tkiva. HT dobro potencira tudi citotoksični učinek kemoterapije. Možni mehanizmi v tej kombinaciji zdravljenja so:
  - dvig intracelularne koncentracije kemoterapevтика zaradi membranske prepustnosti, povzročene zaradi HT,
  - inhibicija poprave kemično inducirane poškodbe,
  - spremembe biokemičnega okolja v celicah (Benulič in sod., 1992).



Slika 4: Krivulja preživetja rakavih celic, obsevanih s 5 Gy pred, med in po uporabi hipertermije (Hall, 2000).

Slika 6 prikazuje, da med termalno terapijo samo ni bilo opaziti nobene celične smrti (odprt trikotnik). Učinek 5 Gy (500 rad) X-žarkov, brez kombinacije s HT, je prikazan s puščico. Interakcijo z največjim učinkom opazimo pri sočasni uporabi toplote in X-žarkov, ko se je obsevanje pričelo nekaj časa po začetku toplotne obdelave (Hall, 2000, cit. po Sapa-reto, 1978).

## KEMOTERAPIJA IN HIPERTEMIJA

S kombinacijo kemoterapije in hipertermije izboljšamo in povečamo učinke zdravljenja. Celice tumorja lahko senzibiliziramo z nekaterimi zdravili, celice tako postanejo

dovzetnejše za HT. Hipertermija s pregretjem tumorja poveča koncentracijo citostatika v tumorju, saj poveča krvni pretok skozenj. Zdravila veliko lažje prehajajo v celico pri višjih temperaturah (43°C) kot pri 37°C. Tako pri višjih temperaturah pride na celico do poškodbe na membrani, kar poveča njeno prepustnost (Hall, 2000). Mehanizmi interakcije, ki povzročijo ob povečanju temperature večjo toksičnost zdravil, so verjetno različni za različna zdravila. Raziskave interakcij med toploto in alkilirajočimi citostatiki prikazujejo povečanje števila zlomov DNA ter ovirajo popravilo teh lezij. Ravno tako so lahko vpletene spremembe v dostavi zdravila do pregrevanega tumorja, rezultat tega so spremembe na ožilju. Pri uporabi antibiotikov mehanizmi najverjetneje vključujejo inhibicijo popravila potencialno letalne poškodbe in spremembe v membranski prepustnosti za ta zdravila. (Hall, 2000)

### 3 RAZPRAVA

Različne celice so različno občutljive na toploto. Razlike v občutljivosti med zdravimi in tumorskimi celicami so večinoma zanemarljive. S faza celične delitve, ki je rezistentna na X-žarke, je občutljiva na toploto. Hipoksija ne štiti celice pred pregrevanjem, kot jo štiti pred X-žarki. Obsevanje rakastih obolenj s kombinacijo HT in RT je možna le enkrat do dvakrat tedensko, in sicer zaradi termotolerance obsevanih celic. Postopek HT sestavljata tehnični in klinični del, ki potekata sočasno. Pri zdravljenju s hipertermijo je zelo pomembna termometrija. Ravno tako je potrebno strokovno osebje, ki je dobro podkovano v tej smeri zdravljenja. Hipertermija je ponavadi vedno v uporabi s kakšno drugo vrsto zdravljenja tumorjev, kot sta radioterapija ali kemoterapija. HT lahko naredi nekatere rakave celice bolj občutljive za radiacijo ali pa poškoduje ostale rakave celice, ki jih obsevanje ne more poškodovati. HT lahko poveča tudi učinek določenega kemoterapevтика.

Prednosti hipertermije:

- Največja prednost regionalne hipertermije ali hipertermije celega telesa je, da s pregrevanjem celic tumorja do 45°C izboljšata učinke ostalih načinov zdravljenja (KT, RT), torej tako celice lažje uničimo.
- Prednost RFA metode hipertermije je, da uničimo tumorske celice z zelo visokimi temperaturami in tako pacientu prihranimo operativni poseg.
- S kombiniranim zdravljenjem lahko zdravimo številne tipe ravnih obolenj.
- HT prednostno poškoduje ožiljenje tumorja. Po pregrevanju se pretok krvi v tumorju zniža, v zdravem tkivu pa se zviša, kar je ugodno za nadaljnjo RT.
- Blaga HT pomaga pospešiti reoksigenacijo v tumorju, kar je dokazano s poskusi na živalih in s kliničnimi študijami.
- HT okrepi delovanje nekaterih citostatikov.
- Uporaba HT je učinkovita tudi pri paliativnem zdravljenju in pri zdravljenju ponovljenih tumorjev.

Komplikacije hipertermije ali stranski učinki:

- Različna tkiva se zaradi različne občutljivosti na zdravljenje s HT odzovejo različno.
- Pri odločitvi za zdravljenje sta pomembni globina in lokacija tumorja.
- Težje kontroliranje temperature v notranjosti telesa.
- Večina stranskih učinkov je kratkotrajnih, nekateri pa so lahko resni. Med hipertermijo, ki ne preseže 43,8°C, ostane večina zdravega tkiva nepoškodovanega.
- Regionalna HT lahko povzroči nastanek opeklin, mehurjev, vznemirjenosti, infekcije, poškodbe kože, mišic in živcev okoliškega tkiva, neugodje pacienta ali lokalne

bolečine.

- Stranski učinki so pri kombinaciji HT in RT podobni kot pri RT sami. Opeklina lahko nastanejo zaradi previsoke temperature in zaradi nepravilnega načina hlajenja kože.
- Perfuzijske tehnike lahko povzročijo otekanje tkiva, krvne strdke, krvavitve in ostale poškodbe zdravih tkiv v perfuzijskem področju. Večina teh stranskih učinkov je začasnih.

Poleg vsega naštetega mora pacient ležati oz. biti čim bolj miren vsaj eno do dve uri (to vključuje namestitev in pripravo pacienta ter pregrevanje samo). Dejstvo je tudi, da so bolniki z napredovanim malignim obolenjem le redko kondicijsko sposobni za tako zahteven poseg, kot je zdravljenje s HT.

### 4 ZAKLJUČEK

Klinične raziskave so dokazale, da tudi hipertermija sama v polovici primerov lahko pomaga k zmanjšanju spontanega tumorja pri ljudeh ali na testnih živalih, z minimalnimi akutnimi komplikacijami na zdravem tkivu. Različni histološki tipi tumorja so podobno odreagirali na zdravljenje, pa tudi zdravljenje z različnimi načini pregrevanja je bilo enako učinkovito. Vendar pa je kombinirano zdravljenje z RT veliko bolj uspešno od HT same.

HT na Onkološkem Inštitutu v Ljubljani ne uporabljajo več, potekajo pa nove raziskave na področju zdravljenja malignih tumorjev z elektrogensko terapijo, radiosenzibilizacijo tumorjev z elektrokemoterapijo.

Vse navedeno kaže na napredek, saj je bilo na tem področju narejenih veliko raziskav, in ne glede na kar nekaj pozitivnih rezultatov uveljavitev hipertermije kot samostojne metode zdravljenja ni mogoča, zaradi kompliciranega zdravljenja, raznih poškodb zdravega tkiva in precej drage opreme za zdravljenje.

#### Reference:

- Andrew JM (1984). Whole-Body Hyperthermia Induction Techniques. [http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/reprint/44/10\\_Supplement/4869s?maxtoshov=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=whole+body+hyperthermia&searchid=1&FIRSTINDEX=0&resourcetype=HWCIT](http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/reprint/44/10_Supplement/4869s?maxtoshov=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=whole+body+hyperthermia&searchid=1&FIRSTINDEX=0&resourcetype=HWCIT) <28.08.2008>
- Cancer.org. Hyperthermia. American Cancer Society, Inc (2009). [http://www.cancer.org/docroot/ETO/content/ETO\\_1\\_2x\\_Hyperthermia.asp](http://www.cancer.org/docroot/ETO/content/ETO_1_2x_Hyperthermia.asp) <10.08.2008>
- Fras A P (1994). Onkologija. Ljubljana: Onkološki inštitut, 13–126.
- Hall E J (2000). Radiobiology for the radiologist. 5. izd., ZDA. 96–109, 495–518.
- Horvat C D (2001). Radiobiologija – zdravljenje malignih obolenj s hkratnim obsevanjem in pregrevanjem. Diplomsko delo. Ljubljana: Visoka šola za zdravstvo.
- Informacijski sistem o raziskovalni dejavnosti v Sloveniji. <http://sicris.izum.si/search/prj.aspx?opt=1&lang=slv&id=1231> <21.09.2008>
- Karner KB (2001). Učinek električnih impulzov in pregrevanja na krvni pretok in rast mišjega tumorja in vivo. Magistrska naloga. Ljubljana: Medicinska fakulteta.
- Lesničar H (1997). Zdravljenje lokalno napredovalnih malignih obolenj s hkratnim obsevanjem in pregrevanjem. Doktorsko delo. Ljubljana: Medicinska fakulteta.
- phpBB Group (2000). Hipertermija. <http://www.kam.soltek.de/viewtopic.php?t=110> <02.09.2008>
- Tannock I F, Hill R P (1992). The basic science of oncology. 2. izd. USA: For Library of Congress, 360–71.
- The 20th anniversary of the international clinical hyperthermia society (ICHS). <http://www.exp-oncology.com.ua/en/archives/1/body14.pdf> < 21.09.2008>
- Hyperthermia in combined treatment of cancer. <http://oncology.thelancet.com> <02.09.2008>

Članek je povzetek diplomskega dela, ki je nastal pod mentorstvom prof. dr. Gregor Serša, univ. dipl. biol.