

# TRATAMENTO DO CÂNCER POR HIPERTERMIA

Sandrielle Silva<sup>1</sup>  
Thâmara Melo<sup>2</sup>  
Victor Arruda<sup>3</sup>  
André Barros<sup>4</sup>

Odontologia



ISSN IMPRESSO 1980-1769  
ISSN ELETRÔNICO 2316-3151

## RESUMO

O câncer é tratado, atualmente, como uma epidemia global e apesar dessa grande expressividade epidemiológica a base terapêutica utilizada no combate ao câncer limita-se a quimioterapia, a radioterapia e a cirurgia. Esses tratamentos apresentam uma série de limitações e efeitos adversos. Várias pesquisas têm buscado o desenvolvimento de novas tecnologias que sejam mais efetivas e que causem menos efeitos adversos, entretanto, poucas novidades são adicionadas à terapêutica convencional. A hipertermia é uma proposta de tratamento do câncer onde as células do tumor são afetadas pela elevação da temperatura local. Os tecidos tumorais são aquecidos por agentes externos a temperaturas de no mínimo 40-41°C durante um período de tempo cuidadosamente estabelecido. O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre o uso da hipertermia no tratamento do câncer e as principais respostas biológicas induzidas pela técnica.

## PALAVRAS CHAVE

Câncer. Hipertermia. Quimioterapia. Radioterapia.

## ABSTRACT

Cancer is currently a global epidemic and despite this, the main therapeutics modalities are limited to chemotherapy, radiotherapy and surgery. Several studies have sought to develop new technologies that are more effective and cause fewer side effects, however, few resources are added to conventional therapy. Hyperthermia is a proposal for treatment of cancer where tumor cells are affected by the increase of the local temperature. Tumor tissues are heated by external agents at temperatures of at least 40-41°C for a carefully defined period of time. The objective of this study was to conduct a literature review on the use of hyperthermia in cancer treatment and major biological responses induced by technique.

## KEYWORDS

Cancer. Hyperthermia. Chemotherapy. Radiotherapy.

## 1. INTRODUÇÃO

Câncer é o termo empregado a um conjunto de doenças que se familiarizam por apresentar uma desorganização genética que acarreta o descontrole celular. Os mecanismos de autossuficiência aos fatores de crescimento, evasão a apoptose, angiogênese e invasão tecidual são as principais características apresentadas pelas células malignas (HANAHAN; WEINBERG, 2011). A formação e progressão do câncer conhecido como carcinogênese é um processo complexo que se desenvolve em três principais etapas: iniciação, promoção e progressão (SANTELLA et al., 2005).

A iniciação é causada por alterações genéticas irreversíveis predispondo células normais susceptíveis à evolução maligna e imortalidade, sendo considerado um processo aditivo (COUSSENS; WERB, 2010). A iniciação também pode começar por mutações espontâneas, como por exemplo, erro na replicação do DNA, embora seja menos comum (COHEN; ARNOLD, 2011). A promoção ocorre através de agentes que aumentam a proliferação celular nos tecidos sensíveis, isso contribui para o aumento das alterações genéticas e interfere no controle do crescimento celular (MARTÍN DE CIVETTA; CIVETTA, 2011) and in order that a normal cell switches its phenotype and becomes a neoplastic cell, genetic mutations must occur on it. These genetic mutations modify the products that in normal conditions the gene would codify and, finally, cause cancer. Cancer may be hereditary (due to mutations in one or both of germinal cells alleles). A progressão é um processo irreversível caracterizado pela instabilidade genética, aceleração no crescimento, invasão, metástase e mudanças nas características bioquímicas e morfológicas das células (ABEL; DIGIOVANNI, 2011).

Por ser a segunda causa de morte no mundo, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares, e ter uma etiologia bem complexa, o câncer tem estimulado vários pesquisadores ao redor do mundo, na tentativa de se buscar tratamentos mais efetivos e que causem menos efeitos adversos, entretanto, poucas novidades são usadas na terapêutica convencional (MARAMALDI; DUNGAN; POORVU, 2008).

O tratamento do câncer tem como principais metas a cura, o prolongamento da sobrevida e a melhoria da qualidade de vida. Dentre as principais formas de tratamento estão a cirurgia, a radioterapia, a quimioterapia e a terapia gênica. A cirurgia e a radioterapia são apropriadas para tratamento da doença localizada e regional e pode curar nos estágios iniciais do câncer, mais em geral possuem um papel limitado em cânceres mais avançados. Além disso, as células cancerígenas ainda apresentam alta resistência a diversas formas de tratamento tornando cada vez mais difícil a luta contra o câncer (VON MINCKWITZ; MARTIN, 2012)triple-negative breast cancer (TNBC).

A hipertermia é o tratamento clínico para doenças malignas, no qual os tecidos tumorais são aquecidos por agentes externos a temperaturas de no mínimo 40-41°C e mantidas por um longo período de tempo. A hipertermia é normalmente administrada em conjunto com outras modalidades terapêuticas, formando uma estratégia terapêutica multimodal. A eficiência terapêutica da hipertermia depende de uma resposta diferenciada ao calor para o tecido tumoral em relação ao tecido sadio (BARONZIO, 2014). Nesta revisão de literatura foi abordada as principais aplicações deste método e os efeitos biológicos induzidos.

## **2. O USO DA HIPERTERMIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER**

A humanidade tem explorado o calor para propósitos terapêuticos desde os tempos antigos. Existem inúmeros relatos históricos sobre o uso da cauterização contra tumores e varias doenças não malignas na cultura egípcia e oriental. A importância do uso terapêutico do calor na civilização grega é refletida no precedente aforismo atribuído a Hipócrates (460-357 a.C.), ele recomendou cauterização com aço incandescente para pequenos tumores e muitas outras doenças (HORSMAN; OVERGAARD, 2007). As aplicações da cauterização usando metais aquecidos ou lentes permaneceram populares entre a comunidade científica até a metade do século XIX, quando métodos mais sofisticados para elevação da temperatura local de tecidos tornaram-se disponíveis (GILDER, 1987).

Em 1866, a cura de um paciente com sarcoma, após um ataque de erisipela que induziu febre sugeriu a possibilidade do calor ser seletivamente letal a células neoplásicas (BUSCH, 1866). Esse relato impulsionou o uso de toxinas bacterianas para produção de hipertermia, através da febre, em pacientes com câncer (COLEY, 1910; STARNES, 1992; DAMSTRA et al., 2008). No começo do século XX, o maior desenvolvimento ocorreu com o advento de ondas curtas (ou radiofrequência), que permitiu

o aquecimento não invasivo tanto local como profundo (GILDER, 1987). Em 1927, o uso de radiofrequência para geração de calor demonstrou que temperaturas entre 44-45°C são letais em tumores de ratos (JONHSON, 1940).

No final da década de 60 a aplicação de sangue quente por perfusão local demonstrou ser capaz de provocar aquecimento em tumores humanos, o estudo mostrou que o calor sozinho pode permitir a total regressão de melanomas e sarcomas e aumentar a sobrevivência de pacientes (CAVALIERE; GIOGATTO; GIOVANELLA, 1967). Outro estudo indicou que o calor e uma droga anticâncer (Melphalan) não somente é capaz de curar o tumor principal, mas também reduzir a incidência de metástase desses tumores (STEHLIN, 1969). Os trabalhos desses dois grupos levaram a uma nova onda de interesse na pesquisa em hipertermia ao longo dos anos.

O aumento da temperatura no tumor tem sido obtido por meio de várias técnicas como, por exemplo, a utilização de fluidos magnéticos (JORDAN et al., 1999) but most of the studies were unfortunately conducted with inadequate animal systems, inexact thermometry and poor AC magnetic field parameters, so that any clinical implication was far behind the horizon. More than three decades later, it was found, that colloidal dispersions of superparamagnetic (subdomain, emissão de microondas (DUBOIS, 1996), nanopartículas magnéticas (JOHANNSEN et al., 2005) the number and position of magnetic fluid depots required for sufficient heat deposition was calculated while rectum and urethra were spared. Nanoparticle suspensions were injected transperineally into the prostate under transrectal ultrasound and fluoroscopy guidance. Treatments were delivered in the first magnetic field applicator for use in humans, using an alternating current magnetic field with a frequency of 100 kHz and variable field strength (0-18 kA m(-1, nanoesferas de ouro (TERENTYUK et al., 2009; O'NEAL et al., 2004), nanobastões de ouro (HUANG; REGE; HEYS, 2010), nanoshells (STERN et al., 2007) PC-3 and C4-2, were grown to 80% confluency in T medium with 5% fetal bovine serum. In order to determine a threshold concentration of gold nanoshells (GNS, laser intersticial (MA; GAO; ZHANG, 2003) temperature and thermal damage distributions during laser-induced interstitial thermo-therapy (LITT, radiofrequência (DUBOIS, 1996), ultra-som (EBBINI et al., 1988) author : [ { "dropping-particle" : "", "family" : "Ebbini", "given" : "Emad S.", "non-dropping-particle" : "", "parse-names" : false, "suffix" : "" }, { "dropping-particle" : "", "family" : "Umemura", "given" : "Shin ichiro", "non-dropping-particle" : "", "parse-names" : false, "suffix" : "" }, { "dropping-particle" : "", "family" : "Ibbini", "given" : "Mohammed", "non-dropping-particle" : "", "parse-names" : false, "suffix" : "" }, { "dropping-particle" : "", "family" : "Cain", "given" : "Charles A.", "non-dropping-particle" : "", "parse-names" : false, "suffix" : "" } ], "container-title" : "IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control", "id" : "ITEM-1", "issued" : { "date-parts" : [ [ "1988" ] ] }, "page" : "561-572", "title" : "Cylindrical-section ultrasound phased-array applicator for hyperthermia cancer therapy", "type" : "article-journal", "volume" : "35" }, "uris" : [ "http://www.mendeley.com/documents/?uuid=ae2860b7-112e-4f85-bb14-6aae4a2b526d" ] ], "mendeley" : { "formattedCitation" : "(EBBINI et al., 1988

e ultrassom focalizado de alta intensidade (UCHIDA et al., 2002) as evidenced by a negative postoperative prostate biopsy and no elevation on three successive prostate-specific antigen (PSA).

### 3. EFEITOS BIOLÓGICOS INDUZIDOS PELA HIPERTERMIA.

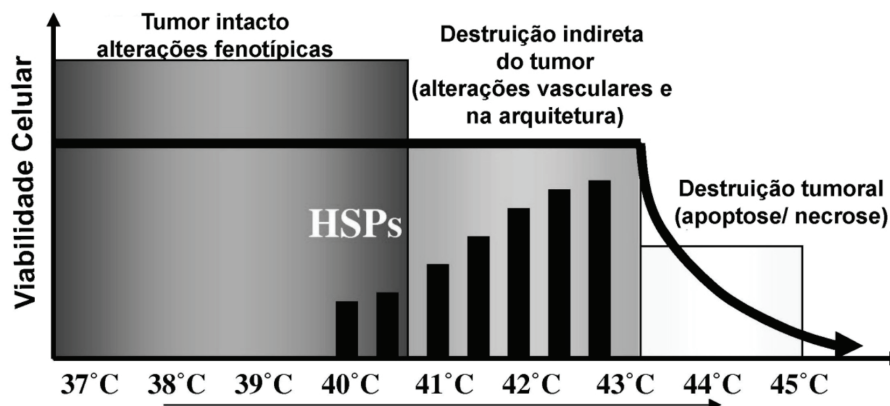
Os diversos efeitos do aquecimento podem estar associados a impactos diretos ou indiretos no funcionamento celular, estes podem induzir condições de apoptose, ou mesmo alterar o sistema de reparação e/ou mutação. Estudos de sobrevivência de células *in vitro* mostraram que o efeito citotóxico do calor é fortemente dependente do valor de temperatura e do tempo de exposição. Matar células depende da duração do aquecimento e da alta temperatura atingida durante uma particular sessão de tratamento (figura 1). Quanto maior a temperatura e mais longa a duração no tumor, mais forte o efeito letal e menor termotolerância. As proteínas são os alvos predominantes na hipertermia, à desnaturação intracelular de proteínas desestabilizam membranas celulares, citoesqueletos, enzimas, tradução de sinais, sínteses macromoleculares e o núcleo celular (HILDEBRANDT et al., 2002; VAN DER ZEE, 2002) conditions that are found specifically within tumour tissue, due to insufficient blood perfusion. Under such conditions radiotherapy is less effective, and systemically applied cytotoxic agents will reach such areas in lower concentrations than in well perfused areas. Therefore, the addition of hyperthermia to radiotherapy or chemotherapy will result in at least an additive effect. Furthermore, the effects of both radiotherapy and many drugs are enhanced at an increased temperature. Hyperthermia can be applied by several methods: local hyperthermia by external or internal energy sources, regional hyperthermia by perfusion of organs or limbs, or by irrigation of body cavities, and whole body hyperthermia. The use of hyperthermia alone has resulted in complete overall response rates of 13%. The clinical value of hyperthermia in addition to other treatment modalities has been shown in randomised trials. Significant improvement in clinical outcome has been demonstrated for tumours of the head and neck, breast, brain, bladder, cervix, rectum, lung, oesophagus, vulva and vagina, and also for melanoma. Additional hyperthermia resulted in remarkably higher (complete. Esse conjunto de alterações pode levar a morte celular por necrose ou apoptose (figura 2) (ROTI ROTI, 2008).

Em tecidos normais, é sabido que o calor induz uma rápida resposta do aumento do fluxo sanguíneo, que é acompanhado pela dilatação dos vasos e um aumento da permeabilidade da parede vascular (SONG, 1984) the distribution of vasculature and blood flow is quite heterogeneous. The tumor blood flow generally decreases as the tumors grow larger, owing partially to progressive deterioration of vascular beds and to the rapid growth of tumor cell population relative to vascular beds. Contrary to the general notion that blood flow is less in tumors than in normal tissues, blood flow in many tumors, particularly in small tumors, is actually greater than that in surrounding normal tissues at normothermic conditions. Compared to the normal tissue blood flow, however, the capacity of tumor blood flow to increase upon heating appears to

be rather limited. Consequently, the heat dissipation by blood flow in tumors is slower than that in normal tissues, and thus the temperature of tumor rises higher than that in normal tissue during heating. Preferential heating of tumors, however, may not be achieved all the time because the relative blood perfusion in some tumors remains greater than that in the surrounding normal tissues despite the profound increase in normal tissue blood flow during heating. The vasculature in tumor can be significantly damaged at temperatures which may alter but do not damage the vasculature of normal tissue. Upon heating, the intratumor environment becomes acidic, hypoxic, and nutritionally deprived due probably to vascular damage. Such a suboptimal environment in the heated tumors potentiates the response of tumor cells to hyperthermia, inhibits the repair of thermal damage, and also interferes with the development of thermal tolerance. The acidic environment also appears to potentiate the response of tumor cells to certain drugs at elevated temperatures. The changes in oxygenation of tumors and normal tissues caused by the changes in blood flow may have significant implications in the effectiveness of different sequences of hyperthermia and radiotherapy in the combined use of these two modalities. Changes in the distribution of drugs in tumors and normal tissues due to changes in blood flow will also determine the optimal use of hyperthermia in conjunction with chemotherapy.

author : [ { "dropping-particle" : "", "family" : "Song", "given" : "C. W.", "non-dropping-particle" : "", "parse-names" : false, "suffix" : "" } ], "container-title" : "Cancer Research", "id" : "ITEM-1", "issued" : { "date-parts" : [ [ "1984" ] ] }, "title" : "Effect of local hyperthermia on blood flow and microenvironment: A review", "type" : "article-journal", "volume" : "44" }, "uris" : [ "http://www.mendeley.com/documents/?uuiid=7041da47-158c-4abe-b16d-ab80631729ae" ] }, "mendeley" : { "formattedCitation" : "(SONG, 1984. No caso de tecidos tumorais, sabe-se que as alterações no fluxo sanguíneo, induzidas pelo calor, são consideravelmente distintas dos tecidos sadios. Achados anteriores indicam que o aumento do fluxo sanguíneo na região tumoral responde a um fator de aproximadamente duas vezes quando aquecido por uma hora a 43,5 °C, enquanto o fluxo sanguíneo em tecidos sadios sofre um aumento muito superior (CHO et al., 2010).

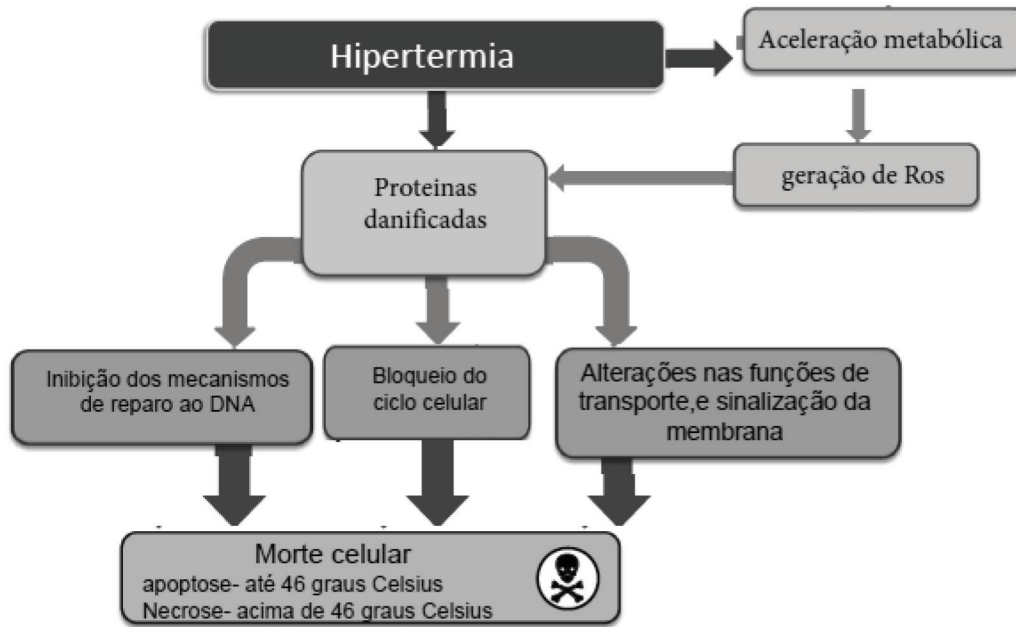
Figura 1- Comportamento dos efeitos celulares e moleculares em função da Temperatura.



Fonte: Adaptado de Issels, 2008.



Figura 2- Esquematização dos efeitos celulares induzidos por hipertermia.



Fonte: Adaptado de (BETTAIEB; WRZAL; AVERILL-BATES, 2013)

Em resumo, existem diversos relatos que evidenciaram que a resposta da rede vascular tumoral ao calor é consideravelmente inferior ao comportamento do tecido sadio. O efetivo uso clínico da hipertermia depende da manipulação cuidadosa destes princípios biológicos. A vascularização tumoral é menos eficaz em trocar calor e mais propícia a ser danificada quando tratada com hipertermia.

Em certas circunstâncias, a hipertermia parece estimular o sistema imune inibindo o crescimento tumoral por um desarranjo das paredes celulares. Já em outras situações a elevação da temperatura inibe a ação imune, devido à indução de danos específicos principalmente nos macrófagos. Ainda em relação ao processo de modulação imunológica, temperaturas menores que 40°C, promovem um aumento de células NK ativadas por linfocina ou LAK, em função a exposição a IFN-gama, porém estes efeitos são reversos em temperaturas acima de 42°C (HILDEBRANDT et al., 2002; ZHANG et al., 2008) the term 'hyperthermia' refers to the treatment of malignant diseases by administering heat in various ways. Hyperthermia is usually applied as an adjunct to an already established treatment modality (especially radiotherapy and chemotherapy).

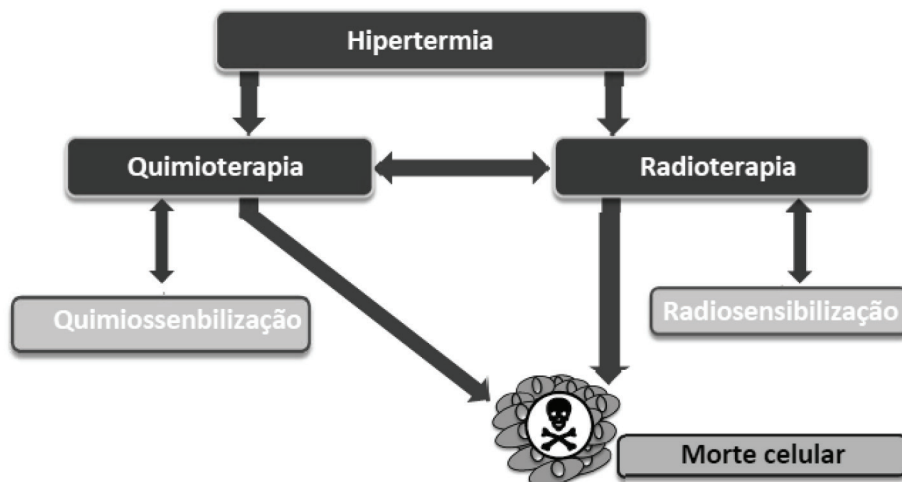
#### 4. HIPERTERMIA ASSOCIADA À RADIOTERAPIA E AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

O uso combinado da radiação e hipertermia no tratamento do câncer baseia-se, principalmente, no aumento da oxigenação no tumor. Células em condições de hipóxia são aproximadamente três vezes mais radioresistentes quando comparadas com

células em condições normais de oxigenação e, em tumores sólidos humanos as condições de baixa oxigenação reduz a sensibilidade do tumor à radiação ionizante, através de mecanismos indiretos que incluem mudanças proteômicas e genômicas. A hipertermia moderada pode alterar esta limitação, pois a alteração do fluxo sanguíneo e aumento da permeabilidade dos vasos aumenta diretamente a concentração de oxigênio no tecido (GONZALEZ GONZALEZ et al., 1986; VAN DER ZEE, 2002; ZAGAR et al., 2010a, 2010b) combined treatment with radiation and hyperthermia was administered to 38 localizations, radiation alone to 8 comparative localizations and hyperthermia alone to 3 localizations. Hyperthermia was administered during one hour by using a 433 MHz microwave generator. The heat treatment was given within 30 min following irradiation. Although an intratumoral temperature of 43 degrees C was aimed, considerable variations occurred during one session and from session-to-session. Radiation schedules consisted in either one large fraction (6-8 Gy).

A combinação de calor com agentes quimioterápicos pode produzir um efeito cooperativo, que deve depender do agente específico. Em geral, a citotoxicidade de drogas demonstra um aumento na inibição do crescimento celular (*in vitro*) em condições de temperaturas elevadas. Existem extensivas revisões avaliando os efeitos positivos da combinação da hipertermia e quimioterapia publicados na literatura (COLOMBO et al., 2003; ISSELS et al., 2010; KULSHRESTHA et al., 2012; OWUSU; ABERN; INMAN, 2013; TSCHOEP-LECHNER et al., 2013) Figura 3.

Figura 3- Esquematização dos principais efeitos da hipertermia usada como adjuvante.



Fonte: Adaptado de (BETTAIEB; WRZAL; AVERILL-BATES, 2013)

## 5. CONCLUSÃO

Nas últimas décadas, a compreensão dos efeitos biológicos e físicos correlacionados ao câncer teve um progresso considerável. Os novos métodos de produ-



ção da hipertermia foram usados de forma eficiente na terapêutica direta e em associação aos tratamentos convencionais como a radioterapia e a quimioterapia. Os efeitos biológicos induzidos pelo aumento da temperatura no ambiente tumoral são decorrentes do rompimento da membrana plasmática e mitocôndrias, aglomeração da cromatina nuclear e tumefação celular. É importante salientar que estes efeitos dependem do tempo de exposição e da temperatura utilizada, sendo mais efetivo com a utilização de temperaturas acima de 40°C.

## REFERÊNCIAS

- ABEL, E. L.; DIGIOVANNI, J. Multistage carcinogenesis. **Current Cancer Research**, v. 6, p. 27–51, 2011.
- BARONZIO, G. A Brief Overview of Hyperthermia in Cancer Treatment. **Journal of Integrative Oncology**, v. 03, n. 01, p. 1–10, 2014.
- BETTAIEB, A.; WRZAL, P.; AVERILL-BATES, D. Hyperthermia: Cancer Treatment and Beyond. **Cancer Treatment - Conventional and Innovative Approaches**, p. 28, 2013.
- CAVALIERE, R.; GIOGATTO, B.; GIOVANELLA, B. Selective heat sensitivity of cancer cells. **Cancer**, 1967.
- CHO, C.-H. et al. Tumour perfusion assessment during regional hyperthermia treatment: comparison of temperature probe measurement with H(2)(15)O-PET perfusion. **International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group**, v. 26, p. 404–411, 2010.
- COHEN, S. M.; ARNOLD, L. L. Chemical carcinogenesis. **Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology**, v. 120 Suppl , p. S76–S92, 2011.
- COLEY, W. B. The Treatment of Inoperable Sarcoma by Bacterial Toxins (the Mixed Toxins of the Streptococcus erysipelas and the Bacillus prodigiosus). **Proceedings of the Royal Society of Medicine**, v. 3, p. 1–48, 1910.
- COLOMBO, R. et al. Combination of intravesical chemotherapy and hyperthermia for the treatment of superficial bladder cancer: preliminary clinical experience. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 47, p. 127–139, 2003.
- COUSSENS, L. M.; WERB, Z. Inflammation and cancer. **Nature**, v. 420, p. 860–7, 2010.
- DAMSTRA, R. J. et al. Erysipelas as a sign of subclinical primary lymphoedema: A prospective quantitative scintigraphic study of 40 patients with unilateral erysipelas of the leg. **British Journal of Dermatology**, v. 158, p. 1210–1215, 2008.

DUBOIS, L. Temperature control and thermal dosimetry by microwave radiometry in hyperthermia. **IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques**, v. 44, p. 1755–1761, 1996.

EBBINI, E. S. et al. Cylindrical-section ultrasound phased-array applicator for hyperthermia cancer therapy. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control**, v. 35, p. 561–572, 1988.

GILDER, S. S. B. Hyperthermia in cancer therapy. **South African Medical Journal**, v. 72, p. 589, 1987.

GONZALEZ GONZALEZ, D. et al. Combined treatment with radiation and hyperthermia in metastatic malignant melanoma. **Radiother Oncol**, v. 6, p. 105–113, 1986.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. **Hallmarks of cancer: The next generation** *Cell*, 2011.

HILDEBRANDT, B. et al. **The cellular and molecular basis of hyperthermia** *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2002.

HORSMAN, M. R.; OVERGAARD, J. Hyperthermia: a potent enhancer of radiotherapy. **Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))**, v. 19, n. 6, p. 418–26, ago. 2007.

HUANG, H. C.; REGE, K.; HEYS, J. J. Spatiotemporal temperature distribution and cancer cell death in response to extracellular hyperthermia induced by gold nanorods. **ACS Nano**, v. 4, p. 2892–2900, 2010.

ISSELS, R. D. Hyperthermia adds to chemotherapy. **European Journal of Cancer**, v. 44, p. 2546–2554, 2008.

ISSELS, R. D. et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: A randomised phase 3 multicentre study. **The Lancet Oncology**, v. 11, p. 561–570, 2010.

JOHANNSEN, M. et al. **Clinical hyperthermia of prostate cancer using magnetic nanoparticles: presentation of a new interstitial technique**. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, 2005.

JORDAN, A. et al. **Magnetic fluid hyperthermia (MFH): Cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles** *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 1999.

- MA, N.; GAO, X.; ZHANG, X. X. Two-layer simulation model of laser-induced interstitial thermo-therapy. ***Lasers in Medical Science***, v. 18, p. 184–189, 2003.
- MARAMALDI, P.; DUNGAN, S.; POORVU, N. L. Cancer treatments. ***Journal of gerontological social work***, v. 50 Suppl 1, p. 45–77, 2008.
- MARTÍN DE CIVETTA, M. T.; CIVETTA, J. D. [Carcinogenesis]. ***Salud pública de México***, v. 53, p. 405–14, 2011.
- ROTI ROTI, J. L. Cellular responses to hyperthermia (40–46 degrees C): cell killing and molecular events. ***International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group***, v. 24, p. 3–15, 2008.
- SANTELLA, R. M. et al. **DNA adducts, DNA repair genotype/phenotype and cancer risk** Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. ***Anais...2005***
- SONG, C. W. Effect of local hyperthermia on blood flow and microenvironment: A review. ***Cancer Research***, v. 44, 1984.
- STARNES, C. O. Coley's toxins in perspective. ***Nature***, v. 357, p. 11–12, 1992.
- STEHLIN, J. S. Hyperthermic perfusion with chemotherapy for cancers of the extremities. ***Surgery, gynecology & obstetrics***, v. 129, p. 305–308, 1969.
- STERN, J. M. et al. Efficacy of laser-activated gold nanoshells in ablating prostate cancer cells in vitro. ***Journal of endourology / Endourological Society***, v. 21, p. 939–943, 2007.
- TERENTYUK, G. S. et al. Laser-induced tissue hyperthermia mediated by gold nanoparticles: toward cancer phototherapy. ***Journal of Biomedical Optics***, v. 14, n. 2, p. 21016–21019, 2009.
- TSCHOEP-LECHNER, K. E. et al. Gemcitabine and cisplatin combined with regional hyperthermia as second-line treatment in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. ***International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group***, v. 29, p. 8–16, 2013.
- UCHIDA, T. et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of patients with stage T1b-2n0m0 localized prostate cancer: A preliminary report. ***Urology***, v. 59, p. 394–398, 2002.

VAN DER ZEE, J. **Heating the patient: A promising approach?** *Annals of Oncology*, 2002.

VON MINCKWITZ, G.; MARTIN, M. Neoadjuvant treatments for triple-negative breast cancer (TNBC). *Annals of Oncology*, v. 23, 2012.

ZAGAR, T. M. et al. Hyperthermia combined with radiation therapy for superficial breast cancer and chest wall recurrence: a review of the randomised data. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, v. 26, p. 612–617, 2010a.

ZAGAR, T. M. et al. Hyperthermia for locally advanced breast cancer. *Int.J.Hyperthermia*, v. 26, p. 612–617, 2010b.

ZHANG, H. G. et al. **Hyperthermia on immune regulation: A temperature's story** *Cancer Letters*, 2008.

---

**Data do recebimento:** 15 de Abril de 2016

**Data da avaliação:** 24 de Maio de 2016

**Data de aceite:** 30 de Maio de 2016

---

- 
1. Acadêmica da Faculdade Integrada de Pernambuco. E-mail: sandrimaria23@gmail.com
  2. Acadêmica da Faculdade Integrada de Pernambuco. E-mail: sandrimaria23@gmail.com
  3. Acadêmico da Faculdade Integrada de Pernambuco. E-mail: sandrimaria23@gmail.com
  4. Docente da Faculdade Integrada de Pernambuco. E-mail: alsb5@yahoo.com.br