

Regionale Hyperthermie

Multimodale Therapie bei Tumorerkrankungen

Prof. Dr. med. Lars H. Lindner
Leitung der Abteilung für Hyperthermie
Zentrum für Knochen- und Weichteiltumoren
Klinikum der Universität München, Campus Großhadern
Marchioninstr. 15, 81377 München



Dr. med. Anton Burkhard-Meier
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der Universität München, Campus Großhadern
Marchioninstr. 15, 81377 München
www.lmu-klinikum.de





Regionale Hyperthermie

Multimodale Therapie bei Tumorerkrankungen

Die regionale Hyperthermie (=Überwärmung) ist eine nebenwirkungsarme Methode, die in Kombination mit Radio- oder Chemotherapie, die Prognose lokal fortgeschrittener Tumorerkrankungen deutlich verbessern kann.



Prof. Dr. med. Lars H. Lindner



Dr. med. Anton
Burkhard-Meier

Mitte des 19. Jahrhunderts berichtete der deutsche Chirurg Carl W. Busch über eine Patientin, deren bösartiges Gesichtssarkom nach einem Erysipel-bedingten Fieberschub deutlich größenregredient war. Diese Beobachtung führte dazu, dass Tumorkranke eine bakterielle Vakzine zur künstlichen Fiebererzeugung verabreicht wurde.

Da eine kontrollierte und reproduzierbare Hyperthermie lange Zeit technisch nicht möglich war, geriet diese Methode zunächst in den therapeutischen Hintergrund. Rückblickend könnten diese Studien nicht nur den neuzeitlichen Beginn der Hyperthermie, sondern auch der Immuntherapien in der Onkologie markieren.

Der technische Fortschritt ermöglichte Verfahren wie die Ganzkörperhyperthermie und mündete schließlich in der radiativen regionalen Hyperthermie, die inzwischen Eingang in die internationalen Leitlinien der Onkologie gefunden hat. Am Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München wird die gezielte Überwärmung von Tumoren in Kombination mit Chemo- oder Strahlentherapie seit 1986 erfolgreich eingesetzt. Die Hyperthermie-Einheit unter Leitung von Professor Dr. med. Lars Lindner beschäftigt sich intensiv mit möglichen klinischen Anwendungen der Hyperthermie und hat dazu wegweisende Studien durchgeführt.

Effekte der Hyperthermie

Die Rationale für die Erwärmung von Tumoren auf 40 bis 44°C ist sowohl die Sensibilisierung von Tumorzellen für eine Chemo- und/oder Strahlentherapie sowie die Herbeiführung eines synergistischen Effekts. Diese Effekte lassen sich für die verschiedenen Chemotherapeutika auch in vitro nachweisen und über eine erhöhte Reaktivität mit den zellulären Zielstrukturen erklären (z. B. gesteigerte Alkylierung von DNA durch Ifosfamid). Im Zusammenhang mit der Strahlentherapie führt neben einer verbesserten Gewebeoxygenierung vor allem die Blockade von Zellreparaturmechanismen zu einer Verstärkung des Strahlentherapieeffektes. Bei Temperaturen von über 42,5°C kommt es außerdem zu einer direkten thermischen Zytotoxizität durch Denaturierung der Proteine v.a. in den hypoxischen Tumoranteilen. Durch die mit der Erwärmung einhergehende gesteigerte Durchblutung kann zudem die lokale Wirkstoffkonzentration erhöht werden. Zuletzt werden durch Hyperthermie eine zelluläre Stressantwort und eine adaptive Tumor-spezifische Immunreaktion ausgelöst, welche den Anti-Tumor-Effekt verstärken.

Behandlungsablauf und technisches Prinzip

Die Hyperthermie wird ausschließlich in Kombination mit einer Radio- oder Chemotherapie appliziert. Nach Indikationsstellung durch ein spezialisiertes Tumorboard ist eine multidisziplinäre Planung analog der Qualitätsrichtlinien der European Society of Hyperthermic Oncology (ESHO) notwendig. Vor Therapieeinleitung ist die Festlegung des Zielgebiets mittels einer aktuellen Bildgebung erforderlich. Die gezielte Erwärmung erfolgt durch die Einkopplung von elektromagnetischen Wellen über spezielle Applikatoren mit einer ringförmigen Antennenanordnung um den Patientenkörper. Hier wird der physikalische Effekt, dass sich wasserhaltige Gewebe über elektromagnetische Wellen erhitzen lassen, therapeutisch genutzt. Es kann zwischen Oberflächen- (Tumortiefe bis 3cm) und Tiefenhyperthermie mittels Ringapplikatoren unterschieden werden. Bei beiden Applikatoren befindet sich ein Wasserkissen zwischen Patienten und Applikator, welches die Kopplung der elektromagnetischen Wellen im Tumorgewebe ermöglicht und gleichzeitig die Hautoberfläche kühlt. Ziel ist es, nach einer 30-minütigen Aufwärmphase das vollständige Tumorgewebe für 60 Minuten auf 40–44°C zu erhitzen. Maßgeblich für das Therapieansprechen ist die während der Behandlung erreichte Tumortemperatur. Da in mehreren klinischen Studien ein Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und Temperaturverteilung im Tumor nachgewiesen wurde, ist eine präzise Temperaturüberwachung essentiell. Nur noch selten müssen für die ersten Hyperthermie-Behandlungen Thermosonden mittels CT-gesteuerter Punktion in den Tumor implantiert werden. Bei Tumorlokalisationen im Beckenbereich konnte eine Korrelation zwischen der nicht-invasiven Messung durch die natürlichen Körperhöhlen (Rektum, Blase) und der im Tumor tatsächlich erzielten Temperatur nachgewiesen werden. Bei oberflächlich liegenden Tumoren werden Temperaturmessensoren auf der Hautoberfläche angebracht. Inzwischen haben sich auch Hybridsysteme etabliert, die eine Temperaturmessung mittels MRT-Monitoring ermöglichen. Es besteht eine zeitabhängige Dosis-Wirkungs-Beziehung, die trotz unterschiedlich hitzeempfindlicher Zellen eine Berechnung des zytotoxischen Effekts durch die thermische Dosis ermöglicht. Erfreulicherweise stellt die Hyperthermie eine sehr nebenwirkungsarme Methode dar. Häufigste Nebenwirkungen sind reversible Hautrötungen und leichte Schmerzen, insbesondere durch den Druck des Wasserkissens. Da die Wirksamkeit der Chemo- oder Strahlentherapie gesteigert wird, ist prinzipiell auch eine Zunahme der Nebenwirkungen möglich. Das konnte in klinischen Studien bislang aber nicht eindeutig bestätigt werden. Bei Patienten mit Metallimplantaten oder medizinischen Geräten in der Nähe des Hyperthermiefeldes (z. B. Hüft-Total-Endoprothesen oder Herzschrittmacher) ist die Hyperthermie wegen eines erhöhten Verbrennungsrisikos in der Regel kontraindiziert.

Anwendungsgebiete

Weichgewebssarkome

Mit jährlich etwa 4000 Neuerkrankungen macht die Gruppe der Weichgewebssarkome weniger als 1 % aller bösartigen Tumorerkrankungen in Deutschland aus. Neben dem Ursprungsgewebe (z. B. Fett, Muskel- und Bindegewebe) sind die Tumorgöße, die Lage und der Differenzierungsgrad entscheidend für die Prognose. Aufgrund des hohen Risikos einer Metastasierung und eines Lokalrezidivs hat sich bei hochgradigen und lokal fortgeschrittenen Weichgewebssarkomen eine multimodale Therapie, bestehend aus präoperativer Chemotherapie, gefolgt von Operation und Strahlentherapie sowie adjuvanter Komplettierung der Chemotherapie etabliert. Durch die präoperative Systemtherapie wird versucht, möglichst früh Mikrometastasen, also in der Bildgebung noch nicht sichtbare gestreute Tumorzellen, anzu-

greifen und eine Resektion im Gesunden zu vereinfachen. In einer an der LMU München initiierten Phase-III-Studie konnte erstmals die Effektivitätssteigerung einer systemischen Chemotherapie in Kombination mit regionaler Hyperthermie bei Weichgewebssarkomen gezeigt werden. Durch die regionale Hyperthermie an zwei Tagen pro Chemotherapiezyklus konnte eine signifikante Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse ließen sich nach medianer Nachbeobachtungszeit von über 11 Jahren auch in eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens übertragen.

Das Überleben konnte im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie um 27 % gesteigert werden (absolute Zahlen des 5- bzw. 10-Jahres-Überlebens: 62,7 vs. 51,3 % bzw. 52,6 vs. 42,7 %). In einer Analyse von Tumorproben dieser Patienten zeigte sich, dass diese Form der Vorbehandlung der Patienten zu einer vermehrten Einwanderung von Immunzellen in den Tumor geführt hatte. Basierend auf diesen beeindruckenden Ergebnissen wird die Hyperthermie im zertifizierten Sarkomzentrum der LMU München als Therapiebaustein einer multimodalen Therapie bei Hochrisiko-Weichgewebssarkomen (> 5cm, hochgradig, tiefe Lokalisation) standardmäßig eingesetzt. Es kann auch nach bereits erfolgter Operation eine Chemotherapie inklusive Hyperthermie in einem interdisziplinären Tumorboard empfohlen werden. Im Gegensatz zur Ganzkörperhyperthermie, für die keine kontrollierten klinischen Studien vorliegen, wird die regionale Hyperthermie in der aktuellen S3-Leitlinie „Adulte Weichgewebesarkome“ aufgeführt. Aufgrund der limitierten Verfügbarkeit der radiativen Geräte und dem im Vergleich zur Phase-III-Studie inzwischen leicht abgewandelten Chemotherapie-Standard wurde folgender Konsensus formuliert: „Eine neoadjuvante Chemotherapie (...) sollte/kann mit einer Tiefenhyperthermie kombiniert werden.“ Die Behandlungen werden von den Krankenkassen erstattet und bieten Patienten mit Weichgewebssarkomen die Chance, durch eine nebenwirkungsarme Therapie ihre Prognose zu verbessern. Aktuell wird beim Weichgewebssarkom auf den synergistischen Effekt der Hyperthermie mit konventionellen Chemotherapeutika wie Ifosfamid, Dacarbazin und platinhaltigen Zytostatika gesetzt. In den letzten Jahren wurde ausgehend von der LMU München eine Phase-II-Studie zur Hyperthermie und dem Sarkom-spezifischen Chemotherapeutikum Trabectedin durchgeführt. In präklinischen Untersuchungen wurde zuvor festgestellt, dass die Wirksamkeit von Trabectedin bei Vorliegen eines bestimmten Defekts in der DNA-Reparatur bedeutend höher ist. Durch die regionale Hyperthermie kann dieser Defekt gezielt im Tumorgewebe erzeugt und eine zielgerichtete Therapie ermöglicht werden. Die Ergebnisse der klinischen Studie werden mit Spannung erwartet. Außerdem ist der baldi-



Modernes Hybridsystem Temperaturmessung mittels MRT-Monitoring

ge Start einer Phase-I-Studie mit thermosensitiven Liposomen (TSL) in Kombination mit Hyperthermie bei Weichgewebssarkomen geplant. Diese Technik ermöglicht es, in Nanocarrier eingekapselte Chemotherapeutika durch Wärme gezielt im Tumorgewebe freizusetzen, um eine höhere lokale Wirksamkeit bei gleichzeitiger Reduktion systemischer Nebenwirkungen zu erreichen. In Kooperation mit der Tierklinik der LMU München wurden so bereits an Weichgewebssarkom erkrankte Hauskatzen erfolgreich behandelt. Hier zeigte sich eine deutliche Überlegenheit gegenüber den üblichen Chemotherapeutika.

Tumoren im Beckenbereich

Durch den Einsatz der Hyperthermie kann die Sensibilität des Tumorgewebes auch gegenüber einer Strahlentherapie gesteigert werden. Gerade nach Vorbestrahlung, wenn zur Vermeidung von Normalgewebstoxizität nur eine reduzierte Strahlendosis möglich ist, ist eine Effektivitätssteigerung durch die Hyperthermie höchst relevant. In einer multizentrischen Studie aus den Niederlanden wurden lokal fortgeschrittene Tumoren im Bereich des Beckens (Zervix-, Rektum- und Harnblasenkarzinom) untersucht, da hier trotz Strahlentherapie hohe Lokalrezidivraten zu einer ungünstigen Prognose führen. Durch Hinzunahme einer regionalen Tiefenhyperthermie konnten die Komplettremissionen entitätsübergreifend von 39 auf 55 % gesteigert werden.

Besonders beim Zervixkarzinom ergaben sich eindruckliche Ergebnisse, welche zu einem signifikanten Überlebensvorteil nach 12-jähriger Nachbeobachtung führten. Zwar ist die Erkrankung in entwickelten Ländern durch die flächendeckende HPV-Impfung selten geworden, stellt aber weltweit immer noch die vierthäufigste Krebserkrankung der Frau dar. Die Hyperthermie in Kombination mit Bestrahlung kann beim Zervixkarzinom als Therapieoption bei Kontraindikationen gegen eine Platin-Chemotherapie oder bei inadäquater möglicher Strahlendosis erwogen werden.

Für die Therapie des lokal fortgeschrittenen und rezidivierten Rektumkarzinoms hat sich die regionale Hyperthermie ebenfalls als förderlich erwiesen. Im vergangenen Jahr wurden zwei deutsche Phase-II-Studien publiziert, die mit der Kombination aus präoperativer Radiochemotherapie und regionaler Tiefenhyperthermie gute Therapieergebnisse ohne Verstärkung der unerwünschten Nebenwirkungen erzielten. Patienten, bei denen höhere Temperaturen im Tumor erreicht wurden, wiesen stärkere Tumorrückgänge auf. Beim lokal rezidivierten und vorbestrahlten Rektumkarzinom könnte die Hinzunahme der Hyperthermie zur maximalen Tumorrückbildung und Ermöglichung einer erneuten Resektion im Gesunden sogar einen neuen Therapiestandard darstellen. Aber auch bei erstmalig aufgetretenen lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen wird die Hyperthermie angesichts der aktuellen Diskussion um die Vermeidung einer Operation bei Erreichen einer Komplettremission zunehmend in den Vordergrund rücken. Das Analkar-

zinom stellt eine weitere Tumorentität mit überzeugenden klinischen Daten von Hyperthermie in Kombination mit Radiochemotherapie dar. Hierzu wird aktuell eine Phase-II-Studie unter der Federführung der Universität Erlangen durchgeführt.

Eine besondere Beachtung verdient eine Phase-II-Studie an der Uniklinik in Düsseldorf, die den Effekt der Hyperthermie bei Kindern und Jugendlichen mit refraktären oder rezidivierten extragonadalen Keimzelltumoren untersuchte. Hier führte die Hinzunahme der Hyperthermie zur Standardchemotherapie bestehend aus Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid zu einer sehr guten Langzeitprognose.

Oberflächliche Tumoren

In einer großen multizentrischen Studie wurden oberflächliche Tumoren (neben Mammakarzinomen auch maligne Melanome und Kopf-Hals-Tumoren) mit Hyperthermie in Kombination mit Strahlentherapie behandelt. Bei allen Tumorentitäten konnte das Therapieansprechen verbessert werden. Besonders deutlich haben vorbestrahlte Rezidive profitiert. Zum rezidivierten oder metastasierten malignen Melanom wurde sogar eine Phase-III-Studie durchgeführt, in welcher die zweijährige lokale Kontrolle von 28 % durch Bestrahlung alleine auf 46 % durch die Kombination mit Hyperthermie verbessert wurde. Bei den genannten oberflächlichen Tumoren ohne Möglichkeit der Operation im Gesunden kann eine dosisreduzierte Bestrahlung mit Hyperthermie als Radiosensitizer diskutiert werden. Die Kostenübernahme durch die Krankenversicherungen für diese Patienten kann in Einzelfällen durch Aufnahme in eine Fallserie vereinfacht werden.

Fazit

Die regionale Hyperthermie ist eine nebenwirkungsarme und effektive Methode, um die Wirksamkeit von Chemo- und Strahlentherapie durch gezielte Überwärmung zu steigern. Bei Weichgewebssarkomen ist die Hyperthermie Teil der multimodalen Standardtherapie geworden. Auch bei anderen Beckentumoren, insbesondere dem Zervix- und Rektumkarzinom, und bei oberflächlichen Tumoren können mittels Hyperthermie in Kombination mit Bestrahlung +/- Chemotherapie die Ansprechraten verbessert werden. Gerade bei Vorbestrahlung bietet die Effektivitätssteigerung durch Hyperthermie einen relevanten Therapieansatz. Da Weichgewebssarkome als wenig immunogen gelten, könnte die Kombination von immunstimulierender Hyperthermie und Immuntherapie einen vielversprechenden Therapieansatz in der nahen Zukunft bieten („Make cold tumors hot“). Die therapeutischen Möglichkeiten der regionalen Hyperthermie sind noch lange nicht ausgeschöpft. Mit Weiterentwicklung der radiativen Geräte und Optimierung der Temperaturüberwachung wird es in Zukunft möglich sein, noch gezielter thermische Dosis einzusetzen.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ **Prof. Dr. med. Lars H. Lindner**
Leitung der Abteilung für Hyperthermie
Vorstand Zentrum für Knochen- und
Weichteiltumoren (SarKUM)
Dr. med. Anton Burkhard-Meier
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der Universität München
Campus Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München
www.lmu-klinikum.de

■ **Weitere Informationen**
<https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/therapieformen/hyperthermie-behandlung.html>
<https://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft-wtr/deutsche-krebsgesellschaft/ueber-uns/organisation/sektion-b-arbeitsgemeinschaften/iah.html>
<http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Medizinische-Klinik-und-Poliklinik-III/de/klinik/hyperthermie-start/index.html>