

Emanuel Stutz, Emsad Puric, Olaf Timm, Dietmar Marder, Niloy R. Datta, Stephan Bodis¹

Hyperthermie in der Krebsbehandlung

Die Hyperthermie (HT) ist möglicherweise die älteste Form der Krebsbehandlung. Sie wurde erstmals 5000 v. Chr. in Überlieferungen der Ägypter [1] erwähnt. Anfang des 19. Jahrhunderts bemerkte man, dass es bei Sarkomen bei hohem Fieber zu Tumorregressionen kam. Fieber wurde darauf mit der Inokulation von *Streptococcus pyogenes* in den Tumor erzeugt, wobei es teilweise zu Remissionen von Sarkomen kam [2].

In den letzten 30 Jahren wurden, parallel mit dem technologischen Fortschritt, Geräte zur Wärmeapplikation entwickelt. Die Qualitätskontrolle der HT – namentlich das Messen der Temperatur im Tumor selbst – stellt weiterhin eine Herausforderung dar.

Durch die weiteren technischen Entwicklungen in der HT-Planung und der Thermometrie sollte die Erwärmung nun gezielt und monitoriert erfolgen, womit der Effekt der HT in Studien evaluiert und optimiert werden kann. Weiter konnten für definierte klinische Indikationen in den letzten Jahren prospektive Studien und Meta-Analysen publiziert werden, die einen wichtigen Grundstein für die Anerkennung dieser Modalität in der evidenzbasierten Medizin legten.

Technische Aspekte der Hyperthermie

Die HT ist eine induzierte Temperaturerhöhung im Tumorgewebe und kann je nach Lage des Tumors entweder als Oberflächen-HT (3 bis 4 cm ab Hautoberfläche) oder als Tiefen-HT (über 4 cm ab Hautoberfläche) durchgeführt werden.

Ein- bis zweimal wöchentlich, zeitnah vor oder nach der Bestrahlung, wird die Tumorregion mittels elektromagnetischer Wellen während 45 bis 60 Minuten auf eine Temperatur von 41 bis 43°C erwärmt.

Hierzu wird vor der ersten Sitzung eine Planungs-Computertomographie durchgeführt, wobei das zu erwärmende Volumen eingezeichnet wird. Entsprechend der Tumorage werden für die HT-Sitzungen Temperaturson-

den tumornah nicht-invasiv angelegt (Hautoberfläche, Blase, Rektum, Vagina), womit eine real-time Thermometrie und somit eine Qualitätssicherung möglich ist.

Wirkungsart der Hyperthermie

Die Erwärmung des Tumors führt zur Verstärkung der gleichzeitig angewandten Krebstherapien wie Radio- oder Chemotherapie, wobei die beste Datenlage in Kombination mit der Radiotherapie existiert.

Die HT ist ein potenter Radio-Sensitizer [3] und sensibilisiert die Krebszellen auf mehreren Ebenen. Vereinfacht führt die Wärme (a) zu einer Verbesserung der Tumormikroperfusion, womit hypoxische und somit radioresistente Tumorzellen besser oxygeniert werden. Dies führt in den Tumorzellen zu (b) vermehrten DNA-Einzel- und Doppelstrangbrüchen. Die entsprechenden (c) DNA-Reparaturmechanismen werden dann durch die HT gehemmt, was schlussendlich eine Apoptose einleiten kann. Weiter führt die HT über eine erhöhte Expression von *Heat-Shock-Proteinen* sowohl über *Natural Killer Cells* als auch über antigen-präsentierende, dendritische Zellen und CD8⁺-T-Lymphozyten zu einer immunsystemvermittelten, spezifischen Antitumorantwort [4–6].

Vorteile der Hyperthermie

Bei Tumorrezidiven im vorbestrahlten Gebiet ist aufgrund der Vorbelastrahlung eine für die Tumorkontrolle verlangte Dosis durch eine alleinige Radiotherapie wegen Nebenwirkungen häufig schwer applizierbar. In dieser Situation erlaubt die begleitende HT durch deren radiosensibilisierenden

L'hyperthermie dans le traitement du cancer

Selon des écrits égyptiens et indiens, l'hyperthermie pourrait bien être le plus ancien traitement anticancéreux. Le progrès technique a entraîné une amélioration des équipements d'application de chaleur. Avant tout, des avancées de premier plan ont été accomplies dans la planification thérapeutique et la thermométrie non invasive en temps réel pour le monitoring de la température de la tumeur.

Outre une bonne expérience clinique et les preuves existant en faveur de la thermo-radiothérapie concomitante, avant tout dans les situations de récurrence tumorale avec traitements préalables, il convient actuellement de focaliser la recherche clinique sur le traitement curatif primaire d'entités tumorales sélectionnées. L'objectif doit être la mise en évidence d'un bénéfice sur la survie globale.

Pour certaines entités tumorales et indications, il existe désormais une obligation de prise en charge des frais par l'assurance de base.

Effekt eine geringere Dosisapplikation ohne Wirkungseinbusse [7].

Sofern die HT qualitativ hochwertig und unter Temperaturkontrolle durchgeführt wird, führt dies zu keinen relevanten HT-induzierten Spättoxizitäten [5] (Bild 1 A und B; Referenzen und Bilder > Online).

Als relative und absolute Kontraindikationen für eine HT-Therapie gelten Metallprothesen in der Nähe des Tumorgebietes, ICD/Schrittmacher und eine schwere kardio-pulmonale Insuffizienz.

Evidenz für die Hyperthermie

Die Evidenzlage für die kombinierte (Hyper-)Thermo-Radiotherapie (HTRT) oder Kombination von HT mit Chemotherapie muss vor allem für die kurativen Indikationen verbessert werden.

Die Aussagen von zum Teil über 20 Jahre alten klinischen Studien ist beschränkt. Dringend nötig sind klinische Studien, die nicht nur einen Lokalkontroll(LC)-, sondern auch einen *Overall Survival(OS)-Benefit* zeigen. Bei ausgewählten kurativen Indikationen, wo das Ziel ein OS-Benefit ist, braucht es wie beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom [8,9] randomisierte Phase-III-Studien mit einem Langzeit-Follow-up.

Bei drei Tumorentitäten, namentlich Zervixkarzinom [8,9], Malignes Melanom [10] und Weichteilsarkom [11], letztere hingegen mit HT und Chemo-

¹ Radio-Onkologie Zentrum KSA-KSB, Kantonsspital Aarau



therapie, konnte in publizierten Studien ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden.

Um die Datenlage zu verbessern, haben wir an unserer Institution weltweit erstmals Meta-Analysen im Bereich der HT durchgeführt. Dabei konnten wir mit der kombinierten HTRT bei Mammakarzinomen/Brustwandrezidiven (+22%), HNO-Tumoren (+23%) und Zervixkarzinomen (+23%) eine jeweils signifikant ($p < 0,0001$ resp. $p < 0,001$) verbesserte *Complete response* (CR) und somit LC gegenüber der alleinigen Radiotherapie nachweisen [7, 8, 12].

Ein OS-Benefit konnte bei den zwei Erstgenannten nicht evaluiert werden, da er in den entsprechenden Studien nicht Gegenstand der Untersuchung oder der Follow-up zu kurz war.

Eine tumorentitätenübergreifende Meta-Analyse von randomisierten und nicht-randomisierten Studien zeigte eine 15%-Verbesserung der CR durch die konkumitierende HTRT gegenüber der alleinigen Radiotherapie [5]. Somit konnte zusammengefasst der Benefit der konkumitierenden HTRT vor allem bei lokal-fortgeschrittenen Tumoren betreffend CR und damit verbesserter LC dokumentiert werden.

Für eine evidenzbasierte Hyperthermie ist in Zukunft von Nöten:

- Nachweis eines OS-Benefits mittels qualitativ hochstehender, randomisierter Phase-III-Studien mit Langzeit-Follow-up.
- Eine Verbesserung und Standardisierung des Temperaturmonitorings in einem definierten Tumolvolumen.
- Weitere Erforschung der optimalen Frequenz, Dauer und der genauen Kombination von HT mit Bestrahlung oder Chemotherapie.

Entität	Spezifizierung
Mammakarzinom	Inoperable Brust/Brustwandrezidive in vorbestrahltem Areal
HNO-Tumore	Inoperable Lymphknotenmetastasen in vorbestrahltem Areal
Malignes Melanom	Oberflächliche Lymphknoten -oder Lokalrezidive mit/ohne Vorbestrahlung
Alle	Tumor-Lokalrezidive mit Kompressionssymptomatik mit/ohne Vorbestrahlung

Tabelle 1A. Indikationen für Oberflächenhyperthermie

Entität	Spezifizierung
Zervixkarzinom	Kontraindikation für Chemotherapie oder lokal vorbestrahlt
Rektumkarzinom	Funktionserhalt und/oder Kontraindikation für Chemotherapie, Lokalrezidiv in vorbestrahltem Areal
Weichteil-Sarkome	Funktionserhalt und/oder Kontraindikation für Chemotherapie
Pankreaskarzinom	Lokal fortgeschrittener, primär inoperabler Tumor
Blasenkarzinom	Funktionserhalt und/oder Kontraindikation für Chemotherapie

Tabelle 1B. Indikationen für Tiefenhyperthermie

Klinische Hyperthermie-Studien in der Schweiz

Es wurden drei klinische HT-Studien initiiert: (a) Eine Phase-II-Studie bei **muskelinvasivem Blasenkrebs** bei älteren Patienten, welche für eine radikale Operation nicht qualifizieren. Es erfolgt eine blasenerhaltende Therapie mit TUR-B gefolgt von HT zusammen mit Radiotherapie +/- Chemotherapie [13]. (b) Eine Phase-I/II-Studie (**HYPRO-SAR**) mit einer Kombination von HT und Protonen-Bestrahlung in Kollaboration mit dem Paul Scherrer Institut bei **Weichteilsarkomen** [14, 15]. (c) Vergleich einer Radiochemotherapie (RCT) plus HT mit der alleinigen RCT für nicht-resektable, lokal fortgeschrittene **Pankreaskarzinome (HEAT-PAC)** im Rahmen einer randomisierten Phase-II- Studie [16].

Kostenübernahmepflicht der Hyperthermie

Bisher musste die Kostenübernahme jeweils bei der Krankenkasse des Patienten beantragt und bei Ablehnung vom Patienten selbst übernommen

werden. Beim BAG (Bundesamt für Gesundheit, Schweiz) wurde eine Kostenübernahmepflicht durch die Krankenkasse beantragt, wobei die dargelegte Evidenz anerkannt wurde und nun seit 2017 eine Kostenübernahmepflicht in der Grundversicherung für die in der Tabelle 1 genannten Indikationen besteht.

Korrespondenz:
stephan.bodis@ksa.ch

Referenzen und Bilder

Online unter: www.sulm.ch/d/pipette → Aktuelle Ausgabe (Nr. 6-2017).