



## Hyperthermie in der Tumorthherapie

# Anwendung in der klinischen Praxis

FRIEDRICH R. DOUWES

Nach Erforschung der thermobiologischen Grundlagen, die in ***gynäkologie + geburtshilfe*** 5/2006 beschrieben wurden, und Abschluss mehrerer Phase-III-Studien findet die Hyperthermie zunehmend Eingang in die Tumorbehandlung. Es gibt verschiedene Anwendungsformen, die je nach klinischer Situation allein oder in Kombination eingesetzt werden können.

**E**rst in den letzten Jahren ließen sich anhand der Ergebnisse aufwändiger und zeitintensiver vergleichender Studien etliche Fragestellungen beantwortet. Die meisten dieser Aktivitäten wurden und werden von der „Interdisziplinären Arbeitsgruppe Hyperthermie“ (IAH) der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Hyperthermie (DGHT) koordiniert.

### Hyperthermie plus Strahlentherapie

Es gibt mittlerweile für die Hyperthermie etablierte Indikationen, deren Wirksamkeit in randomisierten Phase-III-Studien überprüft werden konnte: So konnte Overgaard schon 1995 bei Patienten mit Melanomrezidiv zeigen, dass die Hyperthermie in Kombination mit einer Strahlentherapie nicht nur die Ansprechrate verbessert, sondern auch die Überlebenszeit verlängert. So fand sich in der Patientengruppe, in der Hyperthermie und Radiotherapie kombiniert wurde, eine Ansprechrate von 62%, bei den Patienten jedoch, die nur eine Strahlentherapie erhielten, betrug sie nur 35%. Auch die Überlebenszeit war in der Hyperthermie-Gruppe besser; nach zwei Jahren lebten noch 46%, in der Strahlentherapie-Gruppe nur 28%.

Auch bei Mamakarzinompatientinnen, mit Brustwandrezidiv ließen sich solche gute Ergebnisse erzielen. So erreichten Vernon et al. (1996) 59% komplette Remissionen mit der kombinierten Thermo-Radiotherapie,

aber nur 41% bei der Radiotherapie alleine. Schon 1994 haben Valdagni et al. nachweisen können, dass auch bei Kopf-Hals-Tumoren mit dieser Kombination die Überlebenszeit deutlich verlängert werden kann. So betrug die 5-Jahres-Überlebenszeit in der Hyperthermie-Gruppe 50% gegenüber 0% in der Strahlentherapie-Gruppe und die Remissionsraten 83% in der Thermo-Radiotherapie-Gruppe gegenüber 37% in der Strahlentherapie-Gruppe.

Ähnlich gute Ergebnisse erzielte man auch bei Zervixkarzinom-Patientinnen. So betrug die 3-Jahres-Überlebenszeit 52% in der Hyperthermie-Gruppe, aber nur 27% bei alleiniger Strahlentherapie. Die komplette Remissionsrate lag bei 55% in der Thermo-Radiotherapie- vs. 38% in der Radiotherapie-Gruppe. Die lokale Tumorkontrolle war beim Zervixkarzinom 63% bei Thermo-Radiotherapie vs. 44% bei Radiotherapie alleine.

Beim Rektumkarzinom konnte man 18% bei Thermo-Radiotherapie vs. 9% bei Radiotherapie alleine und beim Blasenkarzinom 49% bei der Thermo-Radiotherapie vs. Radiotherapie alleine 38% feststellen (van der Zee et al., 2000). Algan et al. konnten dies auch für das Prostatakarzinom bestätigen. Selbst bei Gliomen verbesserte die lokale Hyperthermie plus Radiotherapie die Ansprechraten und die progressionsfreie Überlebenszeiten (Sneed et al. 1992, 1998).

### Regionale Hyperthermie plus Chemotherapie

Zur Kombination von Chemotherapie und regionaler Hyperthermie liegen etliche Phase-I- bis -II- Studien vor. Bei Weichteilsarkomen z.B. konnten Remissionsraten von 17% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 49% erzielt (Issels et al. 2001) werden. Mitomycin-C plus 5-FU plus regionale Hyperthermie mit Radiowellen führte beim fortgeschrittenem Magenkarzinom und Pankreaskarzinom zu Ansprechraten von 39% bzw. 36% (Kakehi et al. 1990). In einer von uns durchgeführten klinischen Studie mit Pankreaskarzinom-Patienten waren die Ansprech-

#### Kongress-ankündigungen

unter [www.natum.de](http://www.natum.de)

#### Neu im Internet: Das Gesundheitsportal der NATUM

unter [www.gesundund-leben.info](http://www.gesundund-leben.info)

#### Geschäftsstelle der Natum e.V.

Ansprechpartnerin:  
**Frau Katrin Harling**Elise-Averdieck-Str. 17  
27356 Rotenburg/WümmeTel.: 0 42 61 / 77 34 02  
Fax: 0 42 61 / 77 20 69E-Mail: [info@natum.de](mailto:info@natum.de)  
Internet: [www.natum.de](http://www.natum.de)

## Die verschiedenen Hyperthermieverfahren in der Tumorthherapie

Tabella

### 1. Lokale Hyperthermie (Oberflächenhyperthermie)

Mit Kurz- oder Mikrowellen, Infrarot-A Strahlung oder Ultraschall werden oberflächliche Tumoren bis zu einer Tiefe von 3–4 cm behandelt. Eine wichtige Variante der lokalen Hyperthermie ist die transurethrale Prostata-Hyperthermie, bei der eine Elektrode so in der Harnröhre platziert wird, dass von dort die Prostata gezielt erwärmt werden kann. Bei der interstitiellen Hyperthermie werden Elektroden bzw. Antennen oder auch magnetische Flüssigkeiten in das Tumorgewebe eingebracht und somit der Tumor direkt erwärmt.

### 2. Regionale Hyperthermie

Bei dieser Methode werden ganze Körperpartien erwärmt. Dabei können Temperaturen innerhalb des Tumors von 40–43 °C erreicht werden. Es gibt verschiedene technische Möglichkeiten, diese Erwärmung zu erzielen:

- Abstrahlung elektromagnetischer Energie; die Körperregion wird unter Verwendung von Dipolantennen erwärmt.
- Kapazitive Erwärmung; ein elektrisches Wechselfeld wird zwischen Kondensatorplatten erzeugt.
- Induktive Erwärmung; die Erwärmung erfolgt über Spulen, die Magnetfelder erzeugen und dadurch elektrische Ströme im Körper generieren.

### 3. Systemische Ganzkörper-Hyperthermie (SGHT)

Bei fortgeschrittenen und metastasierten Tumoren wird der gesamte Organismus erwärmt, dabei werden Temperaturen bis zu 41,6 °C erreicht. Die Wärmezufuhr geschieht mit Hilfe von Infrarot-A Strahlung. Die Abstrahlung erfolgt unter Verwendung von wassergefüllten Röhren wassergefilterter Infrarot-A Strahler oder mit Lichtröhren, die überwiegend Infrarot verschiedener Wellenlängen abgeben. Die Behandlung erfordert eine Analgosedierung und intensive Überwachung des Patienten. Um die metabolische Azidose zu forcieren, wird häufig eine künstliche Hyperglykämie induziert und mit Insulin potenziert.

raten deutlich höher und vor allem die 1- und 2-Jahresüberlebenszeit deutlich verlängert (Douwes et al. 2005). Cisplatin in Verbindung mit lokoregionärer Hyperthermie konnte in einer Phase-III-Studie beim rezidierten Zervixkarzinom Ansprechraten von 52% erzielen (Riebroek et al. 1997). Bei rezidierten Keimzelltumoren wurden Remissionsraten von über 70% erreicht (Wessalowski et al. 1998). Mit Cisplatin/5-FU plus Hyperthermie konnten Leber-Metastasen nach Magen- und Kolonkarzinom erfolgreich behandelt werden. Beim kolorektalen Karzinom waren die Remissionsraten immerhin bei 55% vs. 47% (Chemotherapie allein), beim Magenkarzinom bei 66% vs. 10% (Chemotherapie allein). Die mediane Überlebenszeit betrug beim kolorektalen Karzinom 23 Monate vs. 11 Monate (Hamazoe et al. 1991).

Ähnlich wie bei der Strahlentherapie konnte auch für die Kombinationstherapie Chemotherapie plus Hyperthermie zweifelsfrei ein positiv synergis-

tischer Effekt nachgewiesen werden, der den regelmäßigen Einsatz von Hyperthermie in der Onkologie rechtfertigt.

### Ganzkörperhyperthermie plus Chemotherapie

Für die Ganzkörperhyperthermie existieren abgeschlossene randomisierte Phase-III-Studien bisher nicht. Die klinische Anwendung und Sicherheit aber haben Studien der Phase I und II bestätigt (Robins et al. 1985, Van der Zee 1983, Douwes et al. 2005). Die Kombination von systemischer Ganzkörperhyperthermie (SGHT) mit Chemotherapie wurde ebenfalls geprüft. So konnten Robins et al. 1997 mit Melphalan und SGHT bei rezidierten Tumoren (Pankreaskarzinom, Melanom) Ansprechraten von 19% erreichen. Mit Carboplatin, Ifosfamid, Etoposid (ICE-Schema) plus SGHT wurde bei Sarkom-Patienten Remissionsraten von 58% erzielt (Wiedemann et al. 1996). Bei der IAH läuft zurzeit eine Phase-III-Studie zur Therapie des rezidierten, platinrefraktären

Ovarialkarzinom (Dolphin-1 Studie).

Die Behandlung des fortgeschrittenen platinresistenten Ovarialkarzinoms stellt die Tumorthherapie vor große Herausforderungen und ist meist nur noch palliativ. Wesentliches Ziel einer Behandlung mit SGHT und Chemotherapie ist es daher, eine im Verlauf der vorausgegangenen Therapie aufgetretene Multi-Drug-Resistance (MDR) zu überwinden und ein erneutes Ansprechen auf die Behandlung zu erreichen. Eine retrospektive Analyse von Patientinnen, die in den letzten sechs Jahren aufgrund ihres fortgeschrittenen und therapieresistenten Ovarialkarzinoms (FIGO III oder IV) in unserer Klinik mit SGHT so behandelt wurden, ergab eine Remissionsrate von 39,2%, bei weiteren 33% kam es zu einem Stillstand der Erkrankung. Nur 27% hatten keinen Vorteil von der Therapie. Das Wiederansprechen auf Carboplatin unterstreicht die synergistische Wirkung der Kombination Ganzkörperhyperthermie mit niedrig dosierter Chemotherapie (Douwes F et al. 2003).

Auch bei der Behandlung des fortgeschrittenen, vielfach vorthera-pierten Mammakarzinoms lassen sich mit der SGHT in Kombination mit einer Polychemotherapie gute Ergebnisse erzielen. So konnten wir bei 49 Patientinnen eine Remissionsrate von 44% erreichen. Bei Frauen, die bereits multiple Vorthera-pien hatten, lag die Ansprechrate immerhin noch bei 36,1%.

Auch bei der Behandlung des fortgeschrittenen hormonrefraktären Prostatakarzinoms lassen sich mit der SGHT plus Chemotherapie beachtliche Therapieerfolge erzielen. Mit einer SGHT plus niedrig dosierte Chemotherapie nach dem FEM-Schema ließ sich bei 34 Patienten in 78% ein Ansprechen erreichen, auch die progressionsfreie Zeit war mit 12,7 Monaten erheblich höher als bei Patienten, die nur mit Chemotherapie behandelt wurden (5,6 Monate).

### Fazit

Da Hyperthermie im Wesentlichen onkolytisch, nicht jedoch zytostatisch wirkt, wird sie in fortgeschrittenen Stadien meist in Kombination mit Strahlen und oder Chemotherapie eingesetzt. Man erreicht dadurch nicht nur

eine höhere Ansprechrate, sondern auch ein längere Überlebenszeit. Es ist daher zu wünschen, dass sich die Hyperthermie als effektive, wenig toxische, sich mit allen gängigen Therapiemethoden kombinierbare Therapiemodalität rasch durchsetzt und eine breitere Verwendung zum Wohle unserer Patienten findet.

#### **Literatur beim Verfasser**

---

**Dr. med. Friedrich Douwes**

Ärztl. Direktor der Klinik St.Georg  
Präsident der Deutschen Gesellschaft für  
Onkologie  
Rosenheimerstr.6–8, 83043 Bad Aibling  
E-Mail: drdouwes1@aol.de