

Dr. Dr. E. D. Hager

Stellenwert der Hyperthermie in der Onkotherapie

**FORUM
MEDIZIN**
Verlagsgesellschaft

Stellenwert der Hyperthermie in der Onkotherapie

In der komplementären Behandlung von Karzinompatienten gewinnt die Hyperthermie zunehmend an Bedeutung. Sie bietet eine beträchtliche Erweiterung der kurativen und palliativen Therapiemöglichkeiten. Aus diesem Grund wird die Hyperthermie inzwischen auch hierzulande stationär und ambulant in onkologischen Schwerpunktpraxen immer öfter eingesetzt.

Mit der Bezeichnung „Hyperthermie“ ist im engeren Sinne die passive Form der Hyperthermie gemeint, also die Erwärmung tumorrelevanter Regionen von außen. Abzugrenzen ist diese Methode von der aktiven Hyperthermie, einer Fiebertherapie, die endogen durch die Gabe von Bakterien oder Zytokinen ausgelöst wird. Auf diese soll hier aber nicht näher eingegangen werden.

Mit der weiteren Entwicklung neuer Geräte für die passive Hyperthermie konnte inzwischen nicht nur die „intermediäre“ Temperaturerhöhung von 40 °C bis 41,5 °C optimiert, sondern auch eine „extreme“ Hyperthermie erreicht werden, bei der auf 41,5 °C bis 42,5 °C erhitzt wird. In besonderen Fällen, wie bei der Perfusionsbehandlung, wird die Durchspülungsflüssigkeit sogar auf 48 °C aufgeheizt. Und bei lokalen Behandlungen wie zum Beispiel der transurethralen Prostatahyperthermie werden sogar Temperaturen von über 50 °C (sogenannte Thermothe- rapie) erzielt.

Für jedes Tumorgeschehen eine individuell ausgerichtete Hyperthermie

Je nach Lokalisation und Stadium der Tumorerkrankung sowie nach Konstitution des betroffenen Patienten bieten sich verschiedene Formen der passiven Hyperthermiebehandlung an. Entsprechend dem individu-

Verschiedene Temperatur-Bereiche der Hyperthermie

37,0 - ≤ 38,5 °C	subklinische Hyperthermie
> 38,5 - ≤ 40,0 °C	moderate Hyperthermie
> 40,0 - ≤ 41,5 °C	intermediäre Hyperthermie
> 41,5 - ≤ 43,0 °C	hohe (extreme) Hyperthermie
> 43,0 °C	Thermothe- rapie

ellen Krankheitsgeschehen, kommen entweder lokale beziehungsweise regionale Hyperthermiemethoden, die Perfusionshyperthermie und die Ganzkörperhyperthermie zur Anwendung. Im einzelnen sind dies:

■ Die lokale Oberflächenhyperthermie, eine Bestrahlung mit wassergefiltertem Infrarot-A zur Behandlung von hautnahliegenden Tumoren und -metastasen. Dazu zählen zum Beispiel maligne Melanome, Lymphknotenmetastasen und Rezidive nach Mammakarzinomen.

■ Die regionale Tiefenhyperthermie, eine Therapie mit Kurz- oder Mikrowellen, zur Behandlung von begrenzten Tumoren in Organen wie der Leber, der Lunge, oder in den Knochen sowie im Becken, aber auch bei lokalen Rezidiven und einzelnen Organmetastasen. So konnten mit diesem Therapieverfahren – einer neueren Studie zufolge – bei-

spielsweise Patienten mit inoperablem Bauchspeicheldrüsenkrebs nicht nur eine wesentliche Verbesserung der Lebensqualität, sondern auch eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeit ermöglicht werden. Ähnliches wurde von Patienten mit sonst relativ therapieresistenten Nierenzellkarzinomen berichtet.

In Kombination mit Strahlen können damit die kompletten Ansprechraten meist verdoppelt werden, wie von verschiedenen Arbeitsgruppen in Phase-II- und Phase-III-Studien gezeigt wurde. Eine erste offene Studie konnte sogar den Beweis erbringen, daß mit Kurzwellen partielle und teilweise auch komplette Remissionen von Primärtumoren und Metastasen der Leber und Lunge bei einem hohen Anteil von Patienten mit lang anhaltenden stabilen Krankheitszuständen erreicht werden können. Dies drückte sich auch in einer Verdoppelung der Überlebenszeit gegenüber historischen Kontrollgruppen aus.

■ Die Perfusionshyperthermie, eine Wärmekonvektion zur hyperthermen Perfusion von disseminiert mit Metastasen durchsetzten Hohlorganen. Für diese Technik wird beim Vorliegen eines Karzinoms und/oder von Metastasen im Bauchraum (zum Beispiel Magen-Ca. oder Ovarial-Ca.) dieser (intrakavitär) mit einer 48 °C warmen Flüssigkeit unter Zusatz von Zytostatika durchgespült – häufig mit dem Erfolg einer erheblichen Lebensverlängerung. Ver-

Stellenwert der Hyperthermie in der Onkotherapie

In der komplementären Behandlung von Karzinompatienten gewinnt die Hyperthermie zunehmend an Bedeutung. Sie bietet eine beträchtliche Erweiterung der kurativen und palliativen Therapiemöglichkeiten. Aus diesem Grund wird die Hyperthermie inzwischen auch hierzulande stationär und ambulant in onkologischen Schwerpunktpraxen immer öfter eingesetzt.

Mit der Bezeichnung „Hyperthermie“ ist im engeren Sinne die passive Form der Hyperthermie gemeint, also die Erwärmung tumorrelevanter Regionen von außen. Abzugrenzen ist diese Methode von der aktiven Hyperthermie, einer Fiebertherapie, die endogen durch die Gabe von Bakterien oder Zytokinen ausgelöst wird. Auf diese soll hier aber nicht näher eingegangen werden.

Mit der weiteren Entwicklung neuer Geräte für die passive Hyperthermie konnte inzwischen nicht nur die „intermediäre“ Temperaturerhöhung von 40 °C bis 41,5 °C optimiert, sondern auch eine „extreme“ Hyperthermie erreicht werden, bei der auf 41,5 °C bis 42,5 °C erhitzt wird. In besonderen Fällen, wie bei der Perfusionsbehandlung, wird die Durchspülungsflüssigkeit sogar auf 48 °C aufgeheizt. Und bei lokalen Behandlungen wie zum Beispiel der transurethralen Prostatahyperthermie werden sogar Temperaturen von über 50 °C (sogenannte Thermotherapie) erzielt.

Für jedes Tumorgeschehen eine individuell ausgerichtete Hyperthermie

Je nach Lokalisation und Stadium der Tumorerkrankung sowie nach Konstitution des betroffenen Patienten bieten sich verschiedene Formen der passiven Hyperthermiebehandlung an. Entsprechend dem individu-

Verschiedene Temperatur-Bereiche der Hyperthermie

37,0 - ≤ 38,5 °C	subklinische Hyperthermie
> 38,5 - ≤ 40,0 °C	moderate Hyperthermie
> 40,0 - ≤ 41,5 °C	intermediäre Hyperthermie
> 41,5 - ≤ 43,0 °C	hohe (extreme) Hyperthermie
> 43,0 °C	Thermothermie

ellen Krankheitsgeschehen, kommen entweder lokale beziehungsweise regionale Hyperthermiemethoden, die Perfusionshyperthermie und die Ganzkörperhyperthermie zur Anwendung. Im einzelnen sind dies:

■ Die lokale Oberflächenhyperthermie, eine Bestrahlung mit wassergefiltertem Infrarot-A zur Behandlung von hautnahliegenden Tumoren und -metastasen. Dazu zählen zum Beispiel maligne Melanome, Lymphknotenmetastasen und Rezidive nach Mammakarzinomen.

■ Die regionale Tiefenhyperthermie, eine Therapie mit Kurz- oder Mikrowellen, zur Behandlung von begrenzten Tumoren in Organen wie der Leber, der Lunge, oder in den Knochen sowie im Becken, aber auch bei lokalen Rezidiven und einzelnen Organmetastasen. So konnten mit diesem Therapieverfahren – einer neueren Studie zufolge – bei-

spielsweise Patienten mit inoperablem Bauchspeicheldrüsenkrebs nicht nur eine wesentliche Verbesserung der Lebensqualität, sondern auch eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeit ermöglicht werden. Ähnliches wurde von Patienten mit sonst relativ therapieresistenten Nierenzellkarzinomen berichtet.

In Kombination mit Strahlen können damit die kompletten Ansprechraten meist verdoppelt werden, wie von verschiedenen Arbeitsgruppen in Phase-II- und Phase-III-Studien gezeigt wurde. Eine erste offene Studie konnte sogar den Beweis erbringen, daß mit Kurzwellen partielle und teilweise auch komplette Remissionen von Primärtumoren und Metastasen der Leber und Lunge bei einem hohen Anteil von Patienten mit lang anhaltenden stabilen Krankheitszuständen erreicht werden können. Dies drückte sich auch in einer Verdoppelung der Überlebenszeit gegenüber historischen Kontrollgruppen aus.

■ Die Perfusionshyperthermie, eine Wärmekonvektion zur hyperthermen Perfusion von disseminiert mit Metastasen durchsetzten Hohlorganen. Für diese Technik wird beim Vorliegen eines Karzinoms und/oder von Metastasen im Bauchraum (zum Beispiel Magen-Ca. oder Ovarial-Ca.) dieser (intrakavitär) mit einer 48 °C warmen Flüssigkeit unter Zusatz von Zytostatika durchgespült – häufig mit dem Erfolg einer erheblichen Lebensverlängerung. Ver-

gleichbare Erfolge konnte man mit diesem Verfahren auch bei Patienten mit Dickdarm- und Blasenkarzinomen beobachten. Durch die Wärme kann die Resistenz gegenüber Zytostatika häufig durchbrochen werden.

■ Die Ganzkörperhyperthermie, wobei Infrarot-A, -B oder -C beziehungsweise ein extrakorporaler Wärmeaustausch in einer Wärmezelle oder -kammer zur Anwendung kommt. Diese Methode eignet sich besonders zur Behandlung einer schon fortgeschrittenen Krebserkrankung mit ausgedehnter Metastasenbildung, die sich systemisch in mehreren Organen ausgebreitet hat. In einer Phase-I- und Phase-II-Studie wurde in diesem Zusammenhang von Ansprechraten bis zu 60 oder gar 70 Prozent bei austerapierten beziehungsweise chemotherapieresistenten Patienten berichtet, die eine Kombinationsbehandlung von extremer Hyperthermie mit einer zusätzlichen „Überzuckerung unter Sauerstoffzufuhr“ nach der von Prof. VON ARDENNE entwickelten systemischen Krebsmehrschritt-Therapie (KMT) erhalten haben. Dieses Therapiekonzept wird zur Zeit unter anderem auch in Dresden, Berlin und Bad Bergzabern sowie in Japan eingesetzt. Ohne die KMT wird eine ähnliche Methode auch an den Universitäten in Lübeck und Wisconsin (USA) angewendet.

Wie reagieren Körper und Tumor auf Überwärmung?

Sinn und Zweck einer Überwärmung ist zum einen die Aktivierung des Immunsystems. Dieses Ziel verfolgt auch die anfangs erwähnte endogene Fiebertherapie. Bei der Anwendung von exogener, also der passiven Hyperthermie, kommt es zwar ebenfalls zu einer Abwehrsteigerung, doch mit Hilfe der unterschiedlichen physikalischen Technik solcher Überwärmungsgeräte sollen außerdem die Tumoren beziehungsweise Metastasen gleichzeitig gezielt zerstört werden.

Diese therapeutische Intention basiert auf der Annahme, daß Tumorgewebe auf Hitze empfindlicher reagieren als normale Zellen und daher angreifbar werden. Der Effekt ist in übersäuertem Gewebe noch mehr ausgeprägt. So bewirkt die Überwärmung von gesundem Gewebe eine Vasodilatation der Gefäße, die durch erhöhten Blutfluß und Konvektion zu einer erhöhten Wärmeabgabe führt. Dagegen kann die Gefäßreaktion im Tumorgewebe ganz anders verlaufen. In den temperaturempfindlicheren Tumoren werden bei der Überwärmung ganz bestimmte biochemische Veränderungen ausgelöst: Vor Ort kommt es zu einer Hypoxie und Azidose (Abb. 1). Außerdem werden freie Radikale vermehrt freigesetzt,

- Hemmung zellulärer Reparaturvorgänge (DNA-repair)
- Hemmung von Enzymen
- Schäden an der Zellmembran und am Zytoskelett
- Unspezifische Immunstimulation (Migration, Aktivierung von Leukozyten, Induktion)
- Spezifische Immunisierung (Expression von HSP mit TAA/TSA)
- Induktion von Zytokinen
- Expression des Tumor-Suppressorgens p53
- Expression von Apoptose-Genen
- Zytotoxizität in G2-/S-Phase-Zellzyklen
- Arretierung des Zellzyklus in S-Phase
- Veränderung im Zellmetabolismus (z.B. Glykolyse, Zitratzyklus, oxidative Phosphorylierung, Lipidstoffwechsel, hohes Laktat)
- vaskulärer Zusammenbruch, Mikrothrombosen
- Senkung des Sauerstoffpartialdrucks (pO₂)

Abkürzungen:

HSP: Hitze-Schock-Proteine
TAA: Tumor-assoziierte Antigene
TSA: Tumor-spezifische Antigene

Tab. 1: **Biophysikalische und molekulare Wirkmechanismen der Hyperthermie.** [nach E. D. HAGER]

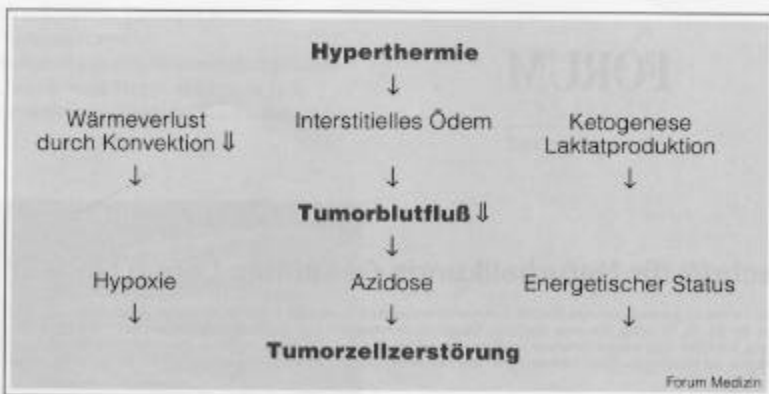


Abb. 1: **Folgen der Hyperthermie im Tumor.** [nach E. D. HAGER]

die die Zellmembranen schädigen. Zusätzlich bilden sich noch sogenannte Hitzeschockproteine, die die Erkennbarkeit der Krebszellen steigern und die Tumorzellen damit auch für Zytostatika und Strahlen angreifbarer macht. Dazu kommen synergistische Effekte mit Zytostatika und Strahlen.

Durch die Kombination einer Hyperthermie mit konventionellen Methoden, wie Strahlen- und Chemothera-

pie, lassen sich also additive und sogar potenzierte Therapieeffekte nutzen. Nach Erfahrungen von Dr. D. HAGER, Chefarzt der BioMed-Klinik in Bad Bergzabern, kann mit einer Hyperthermie das Ansprechen auf Bestrahlung um 50 bis 100 Prozent erhöht werden. Auch die Ansprechrate von Chemotherapeutika läßt sich mit dieser Methode steigern – es wirkt sogar bei Patienten, die bereits als chemoresistent gelten.

Zytostatisch effektiv kann die Überwärmung aber auch als Monotherapie sein. Und diese hat schon zu erstaunlichen Teil- oder Vollremissionen geführt, wie aktuelle Untersuchungen bei Patienten mit Leber- oder Lungentumoren gezeigt haben. Aus dieser Erfahrung entstand die Idee, die Hyperthermie in bestimmten Fällen sogar präoperativ anzuwenden, um so einen relativ großen Tumor vorab zu verkleinern. Diese Methode konnte daher vor allem bei asymptomatischen Patienten im frühen Stadium der Metastasierung eingesetzt werden.

Risikoarm, gut verträglich und erfolgversprechend

Abgesehen davon, daß man dem Patienten mit dieser Behandlungsform eine risikoarme und relativ gut verträgliche Therapie anbieten kann, macht sie dem Betroffenen Hoffnung – zurecht. Denn feststeht, daß durch die Hyperthermie die körpereigenen Immunreaktionen wieder aktiviert (Tab. 1) und daß die Tumorzellen gegenüber Strahlen und Zytostatika sensibilisiert werden, wodurch oft eine Wirkungssteigerung beziehungsweise Toxizitätsminderung erreicht werden kann.

Über all diese Erkenntnisse der verschiedenen Hyperthermieverfahren liegen inzwischen zahlreiche klinische Erfahrungen vor – die meisten

allerdings nicht aus der BRD, sondern aus Ländern wie Japan, Rußland, China, Italien und Holland. So wurden auf dem 20. Kongreß der internationalen Hyperthermiegesellschaft, der zum erstem Mal in Deutschland (Baden-Baden) stattfand, die neuesten Ergebnisse von über 65 Referenten aus über 20 Nationen zu diesem Thema präsentiert.