

Hyperthermie in Kombination mit Strahlentherapie

Wirksamkeit bei Weichteilsarkomen und rezidivierenden Mammakarzinomen

Die lokale Hyperthermie besitzt einzigartige, thermobiologische Eigenschaften, die komplementär zu den strahlenbiologischen Mechanismen wirken. Die Hyperthermie ist daher ein sehr starker Radiosensibilisator mit synergistischen Effekten bei Kombination mit fraktionierter, ionisierender Strahlung und/oder Chemotherapie ohne erhebliche, langfristige Morbidität. Der vorliegende Artikel beschreibt das Grundprinzip der Hyperthermie in Kombination mit einer Strahlentherapie im klinischen Einsatz sowie ihre Rolle bei Weichteilsarkomen und Brustkrebsrezidiven.



Prof. Dr. med.
Niloy Ranjan
Datta
Aarau



Dr. med.
Emsad Puric
Aarau



Prof. Dr. med.
Stephan Bodis
Aarau, Zürich

✚ L'hyperthermie locale possède des propriétés thermobiologiques uniques qui agissent en complément avec les mécanismes radiobiologiques. L'hyperthermie est donc un radiosensibilisateur très fort ayant un effet synergique en combinaison avec un rayonnement ionisant et fractionné et/ou avec chimiothérapie pourtant sans morbidité significative à long terme. Cet article décrit le principe de base de l'hyperthermie en combinaison avec la radiothérapie dans l'utilisation clinique et son rôle dans les sarcomes des tissus mous et le cancer du sein récurrent.

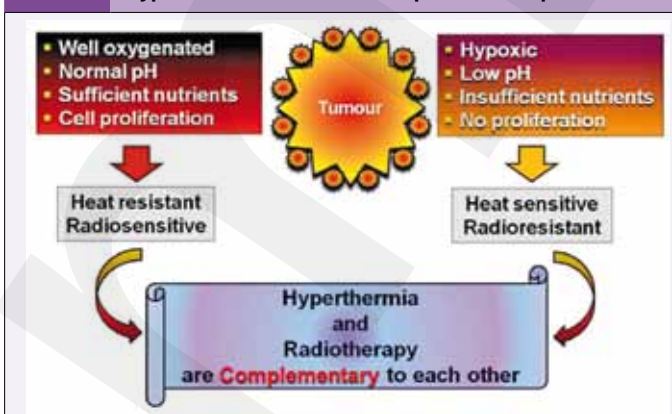
Die Hyperthermie stellt eine der ältesten Formen der Krebstherapie dar. Bereits vor 5000 Jahren wurde sie erfolgreich bei der Behandlung von Brustkrebs eingesetzt (1, 2, 3). Während den letzten fünf Jahrzehnten wurde das Grundprinzip der Anwendung für Hyperthermie bei der Behandlung von Krebs systematisch durch verschiedene in-vitro- und in-vivo-Studien evaluiert. Der Synergie-Effekt mit Chemotherapie schaffte die Grundlage für die Anwendung der Thermochemoradiotherapie im klinischen Umfeld. Technische

Entwicklungen verbesserten die Abgabe und die Überwachung der Hyperthermie und machten sie zu einem zuverlässigen Partner für die kombinierten Behandlungsmethoden. Mehrere, prospektive, randomisierte klinische Studien bei verschiedenen soliden Tumorarten wiesen den Vorteil einer Kombination von Hyperthermie mit Strahlentherapie und/oder Chemotherapie nach (4).

Die biologische Grundlage der Hyperthermie beruht zum einen auf der direkten Zytotoxizität und zum anderen auf der Radio-/Chemosensibilisierung. Die hyperthermische Zytotoxizität ist gekennzeichnet durch das direkte Hitze-Abtöten von Zellen, welche sich in einer ernährungsphysiologischen Mangelumgebung befinden (5). Diese Mangelumgebung ist gekennzeichnet durch unzureichende Blutversorgung und niedrigen pH-Wert durch anaeroben Stoffwechsel. So sind hypoxische und strahlenresistente Regionen des Tumorgewebes hitzeempfindlich. Daneben sind Zellen, die sich in der „S“-Phase befinden und folglich strahlenresistent sind, ebenfalls hitzeempfindlich. Hyperthermie kann auch zu einem Anstieg des Blutflusses und damit zur verbesserten Sauerstoffversorgung des Gewebes und einer erhöhten Strahlenempfindlichkeit führen (6,7). Es wurde auch dokumentiert, dass Hitze durch ihre Wirkung auf die zellulären Proteine, die zellulären DNA-Reparaturmechanismen stört.

Damit werden die durch Strahlung verursachten, potentiellen und subletalen Schäden mittels Hyperthermie in irreversible Schäden umgewandelt (Abb. 1). Durch eine erhöhte intrazelluläre Arzneimittelaufnahme und einem beschleunigten DNA-Schaden wurde dieser thermale Synergismus auch für eine Vielzahl chemotherapeutischer Mittel, wie Alkylierungsmittel, Nitrosoharnstoffe und Platin-Analoga, dokumentiert. Es wurde ferner beobachtet, dass Hyperthermie natürliche Killerzellen gegen Tumore induzieren können. Da Wärme in Verbindung mit Strahlentherapie/Chemotherapie auch dendritische Zellen aktiviert, können Tumorantigene aus den

ABB. 1 Hyperthermie und Radiotherapie sind komplementär



Tumorzellen von dendritischen Zellen aufgenommen werden, was zur Heat-Schock-Protein vermittelten Induktion immunogener Tumorzellen und einer möglichen „In-situ-Tumorimpfung“ durch Wärme führt (8).

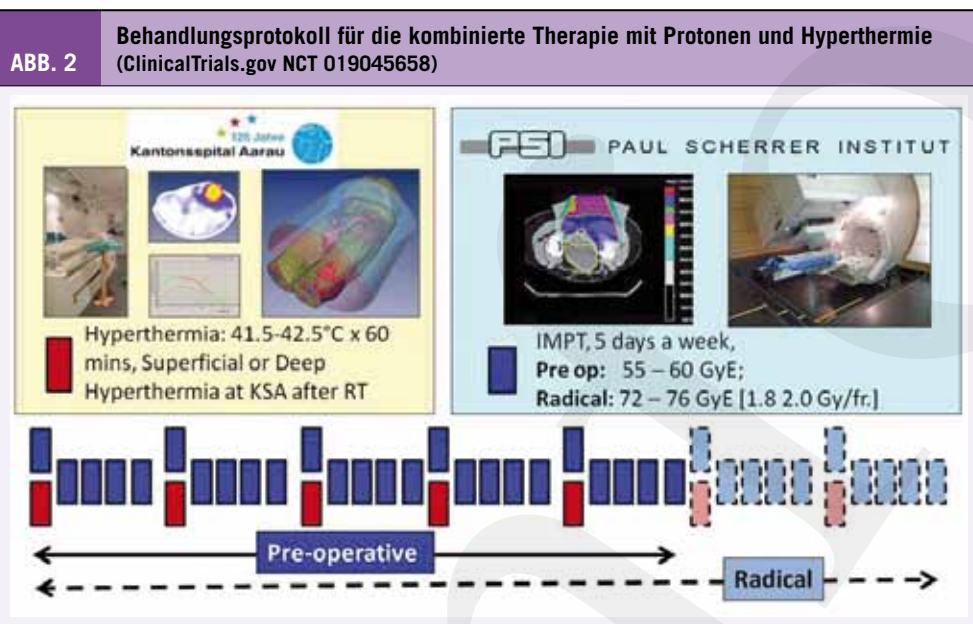
Hyperthermie bei Weichteilsarkomen

Weichteilsarkome (Soft Tissue Sarcomas/STS) sind relativ strahlenresistente Tumore und sie werden hauptsächlich chirurgisch behandelt. Allerdings müssen grosse inoperable Tumore zunächst möglichst gut verkleinert werden, um anschliessend eine R0-Resektion mit Organ- und Funktionserhaltung der Gliedmassen durchführen zu können. Zusammen mit Radiotherapie, könnte die Hyperthermie ein wirksamer Therapieansatz für diese Tumore sein (9).

In Kombination mit präoperativer Strahlentherapie, wurde die Hyperthermie bei der Behandlung von Grad-2- und Grad-3-Weichteilsarkomen an der Duke Universität im Bundesstaat North Carolina, USA, angewendet. Insgesamt 97 Patienten erhielten eine präoperative RT von 50,4 Gy bei 1,9 bis 2 Gy pro Fraktion zusammen mit regionaler Hyperthermie. Eine invasive Thermometrie wurde in allen Fällen durchgeführt. Die lokale Tumorkontrolle nach 10 Jahren betrug für Extremitätsläsionen 95% und für Nicht-extremitätsläsionen 63%, während das 10-Jahres-Gesamtüberleben, das tumorspezifische Überleben und das rezidivfreie Überleben 50%, 47% bzw. 47% betragen. Die akuten Komplikationen der Behandlung wurden als akzeptabel bezeichnet. Die Autoren folgerten, dass die Thermoradiotherapie zu einer ausgezeichneten, lokalen Kontrolle führte und die Rate von Fernmetastasen sowie das Überleben nicht beeinflusste (10).

Chemoradiotherapie zusammen mit Hyperthermie wurde ebenfalls bei STS eingesetzt. In einer vor kurzem publizierten, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie, in Zusammenarbeit mit der EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group und der ESHO, erhielten 341 Patienten eine neoadjuvante EIA-Chemotherapie allein (n=172) oder eine EIA-Chemotherapie in Kombination mit regionaler Hyperthermie (n=169) (11). Nach 2 Jahren betrug das lokale, progressionsfreie Überleben 76% bei Patienten mit EIA und Hyperthermie im Vergleich zu 61% bei EIA allein (p=0.003). Sowohl das krankheitsfreie Überleben (Median 32 vs. 18 Monate, p=0,01) als auch die lokale Ansprechrates (28,8% vs. 12,7%, p= 0.002) sprachen zugunsten von EIA mit Hyperthermie. Man beobachtete bei den mit Hyperthermie behandelten Patienten ein erhöhtes Risiko für Leukopenie. Dagegen waren die hyperthermiebedingten Nebenwirkungen, wie Schmerzen, Bolus-Druck und Hautverbrennungen mild bis moderat.

Für Patienten mit primär-inoperablen Weichteilsarkomen wurde in unserem Zentrum, in Zusammenarbeit mit dem Paul-Scherrer-Institut, der Universitätsklinik Balgrist und dem Universitätsspital Zürich, kürzlich eine Phase-I/II-Studie ins Leben gerufen.



Diese Pilotstudie beabsichtigt die Erforschung einer neuen Behandlungsstrategie zur Erhöhung der Wirksamkeit der Protonentherapie durch Kombination mit Hyperthermie. Als primäre Ziele wurde die Evaluierung der Sicherheit und der Wirksamkeit dieser Strategie bei STS, vor allem im Zusammenhang mit therapieinduzierter Morbidität, die postoperativen Wundkomplikationen sowie die lokale Tumorregrression definiert. Als sekundärer Endpunkt wurde das lokale krankheitsfreie 2-Jahres-Überleben gewählt. Unseres Wissens ist dies die erste klinische Studie, welche eine Kombination von Protonen und Hyperthermie untersucht. Ein Überblick über das Behandlungsschema zeigt die Abb. 2.

Hyperthermie in der Behandlung von Brustkrebsrezidiven.

Die Behandlung von lokoregionalen Thoraxwandrezidiven bei bestrahlten Brustkrebspatientinnen ist anspruchsvoll. Die meisten dieser Patientinnen wurden nebst der Radiotherapie bereits mit Chirurgie, Chemotherapie und Hormontherapie vorbehandelt. Lokalrezidive beeinträchtigen die Lebensqualität stark. Eine alleinige Chirurgie, Chemotherapie oder sogar Wiederbestrahlung sind oft von begrenztem Nutzen (12).

Verschiedene Autoren berichteten über vielversprechende Ergebnisse bei der Anwendung von Hyperthermie mit erneuter Bestrahlung. Hyperthermie wird bei diesen rezidivierenden Läsionen in der Regel mit moderaten Strahlungstherapiedosen angewendet. Die lokalen Kontrollraten liegen zwischen 68% und 81% (12-15). Auch Linthorst et al. berichteten kürzlich über ihre Ergebnisse bei 198 Patientinnen mit vorbestrahlten Brustkrebsrezidiven, welche erneut mit 28-36 Gy (Median 32 Gy) bestrahlt wurden, in Kombination mit 2-8 Hyperthermie-Sitzungen von jeweils 60 Minuten bei einer Temperatur von 41°-43°C. Bei einem medianen Follow-up von 42 Monaten betragen die lokalen 3- und 5-Jahreskontrollraten 83% und 78% (16).

In unserer Abteilung wurden 24 Patientinnen mit vorbestrahlten, lokoregionalen Brustkrebsrezidiven mit moderaten Strahlungsdosen (20-50 Gy) und mit 2-11 Sitzungen oberflächlicher Hyperthermie am BSD 500 Oberflächen-Hyperthermie-System



Abb. 3: (a) Lokoregionäres Rezidiv eines bereits vorbestrahlten Mammakarzinoms; (b) Volle Remission nach lokaler Hyperthermie und Re-Bestrahlung

mit Mikrowellen von 915MHz behandelt. In der Zielregion (Brustwand) erfolgten während der Hyperthermie-Sitzungen Echtzeit-Temperaturmessungen an 4 bis 6 Punkten und die Temperatur wurde auf ca. 41°–43°C gehalten. Das Intervall zwischen der ersten Behandlung und der Überweisung für eine erneute Behandlung für lokoregionäre Rezidive betrug 1–22 Jahre. Es wurde eine objektive Gesamtansprechrate von 91,7% beobachtet, davon bei 66,7% eine komplette Remission. In der Auswertung war das Ansprechen nach der Behandlung bis zum Tod oder dem letzten Follow-up während 2–32 Monaten (Median: 10 Monate) nachhaltig. Die Hyperthermie war gut verträglich und es gab keine Hinweise auf relevante Spättoxizitäten.

Somit ist die lokale Hyperthermie, zusammen mit moderaten Strahlungsdosen, eine effektive, therapeutische Option bei vorbestrahlten Brustkrebsrezidiven und bietet eine nachhaltige Linderung ohne nennenswerte Nebenwirkungen. Dies trägt auch wesentlich zur Verbesserung der Lebensqualität dieser Patientinnen bei.

Prof. Dr. med. Niloy Ranjan Datta
Dr. med. Emsad Puric

RadioOnkologie Zentrum KSA-KSB, Kantonsspital Aarau
Tellstrasse, 5001 Aarau
niloyranjan.datta@ksa.ch

Prof. Dr. med. Stephan Bodis

RadioOnkologie Zentrum KSA-KSB, Kantonsspital Aarau, und Klinik für Radio-Onkologie, UniversitätsSpital Zürich

Literatur:

1. Breasted JH. The Edwin Smith surgical papyrus. Chicago: University of Chicago Press, 1930
2. Hornback NB. Historical aspects of hyperthermia in cancer therapy. Radiol Clin North Am. 1989; 27:481–488
3. Hippocrates. On the articulations. The genuine works of Hippocrates. Clin Orthop Relat Res.2002; 400:19–25
4. Overgaard J. The heat is (still) on – the past and future of hyperthermic radiation oncology. Radiother Oncol 2013; 109: 185-87
5. Overgaard J. The current and potential role of hyperthermia in radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 16; 535-549

6. De Nardo GL, DeNardo SJ. Update: Turning the heat on cancer. Cancer Biother Radiopharm, 2008; 23; 671-680
7. Wust P, Hildebrandt B, Sreenivas G, Rau B, Gellermann J et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. Lancet Oncol, 2002; 3: 487-97
8. Frey B, Weiss EM, Rubner Y, Wunderlich R, et al. Old and new facts about hyperthermia – induced modulations of the immune system. Int J Hyperthermia, 2012;28: 1-15
9. Puric E, Bodis S. Stellenwert der Hyperthermie in der Sarkomtherapie, Schweizer Zeitschrift für Onkologie,02.2012:18-22(www.ch-onkologie.ch)
10. Prosnitz LR, Maguire P, Anderson JM, et al. The treatment of high grade soft tissue sarcomas with preoperative thermoradiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45: 941-49
11. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localized high-risk soft-tissue sarcoma: a randomized phase 3 multicentre study. Lancet Oncol 2010; 11: 561-570
12. Müller AC, Eckerst F, Heinrich V, et al. Re-surgery and chest wall re-irradiation for recurrent breast cancers - second curative approach. BMC Cancer 2011;11:1-8
13. Kapp DS, Cox RS, Ben-Yosef R. Thermoradiotherapy for residual microscopic cancer: elective or post-excisional hyperthermia and radiation therapy in the management of local-regional recurrent breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;24:261-77
14. Welz S, Hehr T, Lamprecht U, et al. Thermoradiotherapy of the chest wall in locally advanced or recurrent breast cancer with marginal resection. Int J Hyperthermia 2005;21:159-67
15. Oldenborg S, Van Os RM, Van Rij CM, et al. Elective re-irradiation and hyperthermia following resection of persistent locoregional recurrent breast cancer: a retrospective study. Int J Hyperthermia 2010;26:136-44
16. Linthorst M, van Geel AN, Baaijens M, et al. Re-irradiation and hyperthermia after surgery for recurrent breast cancer. Radiother Oncol 2013; 109:188-93

Take-Home Message

- ◆ Die Hyperthermie ist ein potenter Radiosensibilisator
- ◆ Die Hyperthermie verstärkt die Wirkung der Chemotherapie und weist eine einzigartige immunmodulierende Wirkung auf
- ◆ Die Hyperthermie in Kombination mit Strahlentherapie verbessert bei Weichteilsarkomen präoperativ die lokalen Kontrollraten und in Kombination mit Chemotherapie die Überlebensrate
- ◆ Die Hyperthermie kann in Kombination mit moderaten Strahlendosen bei lokalen Brustkrebsrezidiven bei vorbestrahlten Patientinnen eine langandauernde Kontrolle bieten

Message à retenir

- ◆ L'hyperthermie est un radiosensibilisateur puissant
- ◆ L'hyperthermie augmente l'effet de la chimiothérapie et montre un effet immunomodulateur unique
- ◆ L'hyperthermie en combinaison avec la radiothérapie a amélioré les taux de contrôle local dans les sarcomes des tissus mous préopératoire et en combinaison avec la chimiothérapie néoadjuvante également le taux de survie
- ◆ L'hyperthermie combinée avec des doses modérées de rayonnement peut offrir un contrôle durable dans le cancer local du sein récurrent chez des patientes pré-irradiées