

10. Dezember 2004

Anwendungsstudien zur regionalen und Ganzkörper Hyperthermie

Die Elektrohyperthermie ist eine klinisch noch nicht etablierte Methode, die aber in vergleichenden Studien durchaus sehr überzeugende Ergebnisse vorweisen kann. Das Dilemma der Hyperthermie ist die fehlende Finanzierung von Studien, um wissenschaftliche Nachweise erbringen zu können.

Die vorliegenden kleineren Studien sind dennoch ermutigend, auf diesem Wege weiter zu forschen. Wissenschaftlicher Nachweis bedeutet auch Annahme durch die gesetzlichen Krankenkassen und Kostenübernahme. Hyperthermie ist eine zusätzliche Therapieoption, die erkrankten Menschen, hier onkologischen Patienten, nicht vorenthalten werden sollte.

Angewendet wird die Hyperthermie sowohl am ganzen Körper als auch regional begrenzt. Das Spektrum reicht von MRT-gestützter Kontrollüberwachung bis zur Ganzkörperhyperthermie unter Sedierung. In jedem Fall ist eine gute psychische Betreuung während der unter Umständen mehrstündigen Überwärmungsbehandlung auf Temperaturen über 40°C ganz wesentlich, so Professor Dr. med. H. Sommer.

Themengebiet Kopf

H. Sahinbas, Grönemeyer-Institut für Mikrotherapie der Universität Witten/Herdecke, Bochum, präsentierte eine Studie mit 106 Patienten im Durchschnittsalter von 47 Jahren. 30 % von ihnen leiden an einem anaplastischen Astrozytom und 60% an einem Glioblastoma multiforme. Voraussetzung für die Aufnahme in die Anwendungsbeobachtungsstudie war die Inoperabilität der Tumoren mit Rezidiven und weiterem Fortschreiten auch nach Radio- und Chemotherapie. Sie wurden mit Tiefentherapie mit Radiowellen behandelt.

Die Hyperthermie verfügt durch Kombination mit Zytostatika, ionisierenden Strahlen, Immuntherapeutika und Thermosensibilisatoren über synergistische Wirkungen, erläutert Sahinbas. Sein Fazit ist, dass kapazitativ gekoppelte niederfrequente Tiefenhyperthermie bei Hirntumoren angewendet werden kann. Teilweise Remissionen oder eine signifikante Verzögerung des Tumorwachstums wurden gezeigt sowie eine bedeutende Verbesserung der Überlebenszeit. Die Hyperthermiebehandlung wurde von den Patienten gut vertragen. Hyperthermie stelle eine vielversprechende Therapiemöglichkeit dar, die als zusätzliche Therapieoption zu Chirurgie, Bestrahlung und Chemotherapie angesehen werden sollte. Die Prüfung durch die Ethikkommission sei im Gange.

Dr. med. Dr. rer. nat. E.D. Hager, BioMed-Klinik Bad Bergzabern, stellte Fallstudien und klinische Studien über die Behandlung von Patienten mit rezidivierenden anaplastischen Astrozytomen (AAZ) und Glioblastomen multiforme (GBM) bei Z.n. Operation, Chemo- und Strahlentherapie vor. Durchgeführt wurde die Behandlung mit regionaler Tiefenhyperthermie (RF-THT) mit kapazitiv gekoppelten Radiowellen-Hyperthermie-Systemen (Oncotherm/EHY

2000 bzw. Synchrontherm) unter Behandlung p.o. mit *Boswellia serrata* (B.s.) (3x400 mg/die) als antiödemtöse Therapie. Ein Fallbericht, K.D.: 09/00 Exzision eines AAZ WHOoIII; 09/11/00 postoperative RTx; 09/00-01/01 Chemotherapie (BCNU+VM-26); 02/01 Rezidiv (4 x 1,5 cm); seit 02/01 RF-THT mit Thalidomid + B.s.; seit 09/01 Komplettremission.

In einer prospektiven Beobachtungsstudie mit 37 Patienten mit Gliomen WHOoIII/IV konnten beeindruckende Ergebnisse gezeigt werden: 42% CR+PR und 41% MR+SD bei AAZ mit einer medianen Überlebenszeit (MÜZ) von 103 Monaten und 16% PR und 20 % MR+SD beim GBM mit einer MÜZ von 16 Monaten. Zusammenfassend wurde gezeigt, dass RF-THT von Patienten mit hoch-malignen Hirntumoren mit kapazitiv gekoppelten Radiowellen mit 13,56 MHz möglich und gut verträglich ist. Komplette und partielle Remissionen wurden beobachtet. Eine wesentliche Verlängerung des Lebens und Verbesserung der Lebensqualität ist möglich im Vergleich zu historischen Kontrollen. Selbst Patienten im weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung können damit behandelt werden.

Themengebiet Thorax

Update - Hyperthermie bei malignen Melanomen

N.H. Brockmeyer, S. Rotterdam, Klinik für Dermatologie und Allergologie der Ruhr-Universität Bochum, erläuterte, dass die Prognose des malignen Melanoms abhängig sei von der Tumordicke sowie von einer möglichen Metastasierung. Bei Fernmetastasierung sei die Prognose in der Regel infaust, die mediane Überlebenszeit betrage ohne Behandlung nur ca. 4-6 Monate. Durch Monochemotherapien mit Zytostatika wie Dacarbazin (DTIC), Temozolomid oder Fotemustin würden in randomisierten Studien übereinstimmend Remissionsraten von 10 bis 20 Prozent erzielt. Über geringgradig besseres Ansprechen durch Polychemotherapien wie BHD-, BOLD- und DVP-Schema werde berichtet. Allerdings könne durch höhere Remissionsraten nicht unbedingt auf eine signifikante Überlebensverlängerung geschlossen werden. Eine Heilung erfolge nur bei 1-2% der Patienten.

Im Rahmen multimodaler Behandlungskonzepte fände die lokale Hyperthermie Anwendung. Signifikante Verbesserungen des Outcomes seien für die Behandlung des kutanen Melanoms als auch von Lymphknoten- und Organmetastasen dieses Tumors beschrieben, wobei dauerhafte kontrollierte Temperaturerhöhungen auf 40-44 Grad Celsius angenommen würden. Ein additiver Effekt erfolge, da durch die Überwärmung zytotoxische Prozesse induziert würden, die überwiegend im schlecht durchbluteten, sauren Tumormilieu aufträten.

Sensitizing von Radio- und Chemotherapie hätte nachgewiesen werden können, eine Verbesserung der Radiotherapie um das 2fache könne erreicht werden.

Neben direkt zytotoxisch wirkenden Mechanismen würden durch die Überwärmung immunmodulierende Effekte erzeugt. Beispielsweise käme es zur extrazellulären Expression von verschiedenen intrazellulär liegenden Heat Shock Proteinen (HSP), und verschiedene DNA- Reparaturmechanismen würden inhibiert. Ein Review der beim Melanom bisher bekannten Hyperthermie induzierten Wirkmechanismen wurde gegeben und bisherige Studienergebnisse wurden dargestellt.

Themengebiet Becken

Dr. Holger Wehner, Gisunt Klinik, Wilhelmshaven, berichtete über prospektive Anwendungsbeobachtung zum

Vergleich der Hyperthermiemodalitäten Regional Radiowellen-Tiefenhyperthermie und Transurethrale Mikrowellen-Thermotherapie beim Prostata-Carcinom.

Die Zielstellung der Anwendungsbeobachtung sei gewesen, dass die Hyperthermie additiv unter Fortführung einer bestehenden Therapie (Hormontherapie/keine Hormontherapie) eingesetzt werde. Bei Vergleichen sei die Basistherapie zu berücksichtigen. Verglichen wurden Patienten, die eine einmalige TUMT erhalten hatten (n=5), mit Patienten, die mit einer Serie von 6-8 RHT-Behandlungen therapiert worden waren (n=13). Als dritte Gruppe wurden die Ergebnisse von 16 Patienten ausgewertet, die zusätzlich zur RHT-Serie mit einer TUMT behandelt worden waren. Untersucht werden sollte die Fragestellung, ob TUMT einen wesentlichen Vorteil bringt gegenüber alleiniger Behandlung mit der einfacher durchführbaren RHT.

In die Anwendungsbeobachtung eingeschlossen waren Patienten aller Altersklassen mit vorbehandelten, progredienten, bioptisch gesicherten Prostatakarzinomen, für die eine Änderung der Therapiemodalität im Bemühen um Prognoseverbesserung indiziert war. Akute Begleiterkrankungen, ein Karnofsky-Index kleiner gleich 50% sowie bekannte Fernmetastasen waren Ausschlusskriterien.

Die Anwendungsbeobachtung erfolgte im Zeitraum 30.08.2003 bis 30.06.2004. Generell erfolgten die Hyperthermiebehandlungen als Zusatz zur weiter laufenden (konventionellen) Basistherapie, deren mögliche Einflüsse bei den vergleichenden Auswertungen Berücksichtigung fanden.

Bewertet wurden Markerverlauf und subjektive Einschätzung der Patienten zur Lebensqualität. Es zeigte sich eine weit gehende Konformität in den Ergebnissen beider Kriterien. Auch war ein deutlicher Trend zu erkennen. Am schlechtesten mit 40% weiterem Markeranstieg stellte sich die Gruppe 1 mit alleiniger TUMT dar. In Gruppe 2 (RHT-Serie) betraf der weitere Markeranstieg nach Ende der Behandlung nur 30% der Patienten, und eine geringfügige Verbesserung auf 25% Therapieversager wurde in Gruppe 3 (RHT + TUMT) gefunden.

Dr. Wehner fasste die Untersuchungsergebnisse wie folgt zusammen: Die Hyperthermie habe sich als additive Behandlungsmöglichkeit in der Therapie des Prostatakarzinoms etabliert. Die häufigen Einzelfallbeschreibungen über Erfolge auch bei späteren Stadien forderten geradezu nähere, statistische Untersuchungen heraus.

In der prospektiven Anwendungsbeobachtung mit zwei Hyperthermieverfahren, die in seiner Klinik durchgeführt wurde, erhärteten sich die bisherigen Daten. Auch unterstreiche die überwiegende Verbesserung des subjektiven Befindens sowie der Markerabfall die Hyperthermieverfahren zumindest als additive Behandlungsoptionen.

Hier sei ein Vergleich zu einer konventionellen Prüfgruppe wünschenswert, denn ggf. könnte sich bestätigen, dass es tatsächlich zu einer prognostischen Verbesserung mit dem Zeitpunkt des Einsatzes der Hyperthermie käme. Aus einer Zwischenauswertung zog das Team um Dr. Wehner den Schluss, ihre Untersuchungen fortzuführen, um sie auch auf statistische Signifikanzen untersuchen zu können. Deshalb sei die wissenschaftliche Beobachtung bis zum 30.06.2005 verlängert worden. Da es sich hierbei um Verfahren mit geringem Nebenwirkungsprofil handele und auch von ihnen sehr gute Verträglichkeiten beobachtet worden sind, erscheine der weitere Einsatz diese Methode bei der bisherigen Datenlage gerechtfertigt.

Themengebiet Abdomen

Prof. Dr. med. R. Issels, Ludwig-Maximilian-Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik III Großhadern,

stellte die Regionale Hyperthermie (RHT) in Kombination mit systemischer Chemotherapie bei retroperitonealen Hochrisiko-Weichteilsarkomen vor.

Vorgestellt wurden die Phase II -Studie RHT 91/ RHT 95. Patientenkollektiv R91 (59 Pat.) erhielt prä- und postoperativ RHT und R95 (54 Pat.) nur präoperativ. Beide Kollektive erhielten im definierten Protokoll EIA + RHT Chemotherapie (EIA) als Standardmedikation für Weichteilsarkome: Etoposide 125 mg/m^2 (total dose 250 mg/m^2), Ifosfamid 1500 mg/m^2 (total dose 6 g/m^2), Adriamycin 50 mg/m^2 (total dose 50 mg/m^2) plus 2 RHT's über 60 Minuten mit $> 42^\circ \text{ C}$ Überwärmung.

Ifosfamid und Adriamycin wirken synergistisch zur RHT. Ein Temperaturprofil wurde mit Hohlkathetern im Tumor, im Rektum und in der Blase erstellt. Beide Gruppen wurden bestrahlt und operiert. Bei der Auswertung ergab sich, dass die 91-er Gruppe hochsignifikant besser lokal progressionsfrei überlebte, sodass als Ergebnis feststand, dass künftig in den Studien auf die postoperative RHT auf keinen Fall verzichtet werden kann. Die regionale Tiefenhyperthermie in Kombination mit Chemotherapie habe sich als innovatives Therapieverfahren im Bereich der Onkologie bei den Sarkomen etabliert. In Modellvorhaben werde bisher nach § 26 BPSV ihr Stellenwert für die Patientenversorgung bei anderen soliden malignen Tumoren im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien überprüft. Derzeit gibt es in München Protokolle für Weichteilsarkome, Gebärmutterhals-Karzinome und Pankreas-Tumore.

Herr Dr. med. Hartmut H. Kirchner, Klinikum Hannover Siloah, verglich in seiner Untersuchung die Wirksamkeit von Chemotherapie und Hyperthermie versus Chemotherapie allein beim fernmetastasierten colorektalen Karzinom Stadium I bis IV. Die Studie wurde mit 15 Patienten durchgeführt, 6 Männer und 9 Frauen im Alter von 53 – 78 J. (im Schnitt: 74 J.). Die Chemotherapie für alle Patienten bestand aus Oxiplatin/Leukovorin/5-FU; Irinotecan (CPT 11)/Capecitabin.

8 Patienten wurden zusätzlich mit Hyperthermie behandelt und 9 Patienten erhielten keine Hyperthermie. Es konnte gezeigt werden, dass bei Einsatz der Hyperthermie die Tumormarker CEA und CA signifikant sanken. Zusammenfassend konstatiert Dr. Kirchner, dass die regionale Elektrohyperthermie ist eine gut verträgliche, nebenwirkungsarme Therapieform bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen sei. Die Beobachtung individueller Krankheitsverläufe lege eine additive /synergistische Wirksamkeit insbesondere in der Kombination mit Chemotherapie oder modernen „targeted“ Therapieformen nahe. Prospektive vergleichende Untersuchungen seien notwendig, um den Stellenwert der EHT wissenschaftlich zu sichern.

Trotz der widrigen Lage der Studienfinanzierung konnten die Forscher Ergebnisse präsentieren, die den Anforderungen der Evidence Based Medicine eine qualitativ hochwertige Studiengrundlage bieten. Modellprojekte sind im Gange. Bleibt für die Patienten zu hoffen, dass die Hyperthermie bald den ihr gebührenden Stellenwert und Platz in der Reihe der von den Kassen finanzierten Therapieoptionen erhält.

(Eva-Maria Koch)

Quelle: „Hyperthermie auf dem richtigen Weg“, Symposium vom 15. bis 16. Oktober 2004 in Köln; Hot-Oncotherm