

Stellenwert der Hyperthermie in der Sarkomtherapie

Wirkmechanismen, Vorgehen, Studienresultate zur Effizienz

Die multimodale Behandlung von Weichteilsarkomen im Erwachsenenalter ist 2012 immer noch eine therapeutische Herausforderung. Bei primär inoperablen Tumoren oder bei funktionserhaltender radikaler Operation ist eine präoperative Therapie mit Bestrahlung und/oder Chemotherapie häufig indiziert. Neue Ansätze mit Hyperthermie als Ergänzung zum Standardverfahren können das Therapiespektrum erweitern.

EMSAD PURIC, STEPHAN BODIS



Emsad Puric



Stephan Bodis

Die Hyperthermie als Bestandteil der modernen multimodalen Therapie bei diversen soliden Tumoren hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Mehrere Phase-II/III-Studien der letzten fünf Jahre belegen den Stellenwert der Hyperthermie, beispielsweise bei den Hochrisiko-Weichteilsarkomen, Blasenkarzinomen, malignen Melanomen, dem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom, bei Brustwandrezidiven des Mammakarzinoms (1–5). Die Kombination der Wärme- mit onkologischer Standardbehandlung kann die Ansprechrate der Tumoren, vor allem im lokal fortgeschrittenen Tumorstadium, wesentlich verbessern und ermöglicht eine Re-Bestrahlung als Salvagetherapie in Rezidivsituationen auch in der bereits vorbestrahlten Region. Eine alleinige Re-Bestrahlung in dieser Situation ist meist obsolet. In einigen Ländern (USA, Deutschland, Niederlande etc.) gehört die Hyperthermie in Kombination mit Radio- oder Chemotherapie bei ausgewählten Tumor-entitäten wie Brustwandrezidiv bei Mammakarzinom,

ausgewählten Sarkomen oder lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom bereits zum (evidenzbasierten) Standardverfahren.

Hyperthermie: Definition und Wirkmechanismen

Unter onkologischer Hyperthermie versteht man die gezielte Erwärmung von tumortragenden Körperregionen auf eine Temperatur von 40 bis 43 °C unter kontinuierlichem Temperaturmonitoring. Die lokale Temperaturerhöhung wird durch Fokussierung elektromagnetischer Wellen und Navigation des Hitzefokus (der «Hitzekugel») in die Tumorregion erreicht. Die Temperaturmessung erfolgt meistens durch minimalinvasive Verfahren in Körperhöhlen der Tumorumgebung (z.B. Blase, Rektum, Scheide) sowie an der Körperoberfläche (Abbildung 1 und 2).

Die Hyperthermie, kombiniert mit einer Radio- oder Chemotherapie, ist vor allem bei grossen, primär inoperablen, relativ therapieresistenten oder rezidivierenden Tumoren indiziert. Die Wärmetherapie erfolgt ein- bis zweimal pro Woche während 60 Minuten. Die tumorspezifische, radio- oder chemotherapiespezifische Dosisintensität der Hyperthermie ist trotz ausgiebiger klinischer Forschung nicht bekannt. Das Tumorgewebe scheint aufgrund des spezifischen, irregulären Blutgefässnetzaufbaus anfälliger auf Wärme (Hitzebelastung) als Normalgewebe. Die Hyperthermie zeigt im Gegensatz zur Radiochemotherapie keine Wirkungsverminderung in hypoxischem Tumorgewebe.

Unter Einwirkung der lokal applizierten Wärme wird die Tumorzelle in eine Stresssituation versetzt, und dabei wird eine Vielzahl von intra- und interzellulären Prozessen auf verschiedenen Ebenen in Gang gesetzt, vor allem: ATP-Verarmung, Azidose der Tumorzelle, Störung der enzymatischen Reparaturmecha-

ABSTRACT

The role of Hyperthermia in the treatment of sarcomas

The multimodal treatment of soft tissue sarcomas remains a therapeutic challenge. For primary inoperable tumours or function retaining treatment concepts, a pre-operative therapy including irradiation and chemotherapy is often indicated and associated with increased toxicity.

Hyperthermia has become increasingly important as a potent radio-chemo sensitizer. The combination of heat with standard therapy can increase tumour response without increasing treatment toxicity. Several Phase II/III studies during the last five years confirmed the role of hyperthermia in solid tumours such as high-risk soft tissue sarcomas and bladder cancer.

New multimodal therapy options including hyperthermia increase efficacy and can widen the therapeutic index of sarcoma treatments. Phase I studies (innovative technology and QA) as well as multi-institutional Phase III hyperthermia protocols are required to further increase and strengthen this evidence.

Keywords: hyperthermia, soft tissue sarcoma, thermoradiotherapy.

nismen, direkte Zerstörung der Tumorzellen ab Temperatur $> 42^{\circ}\text{C}$, Aktivierung des Immunsystems und dadurch – unter anderem – Induktion der sogenannten Hitzeschockproteine (z.B. Hsp70). Die Effekte der Hyperthermie sind zellzyklusunabhängig und damit auch während der strahlenresistenten S-Phase des Zellzyklus vorhanden, sodass sich Strahlentherapie und Hyperthermie in dieser Modellvorstellung ideal ergänzen. Auch die Wirksamkeit von Zytostatika kann durch die Hyperthermie, unter anderem infolge der gesteigerten Durchblutung im Tumorgewebe einerseits und durch ihre antiangiogenetische Wirkung andererseits, signifikant erhöht werden.

In-vivo-Studien haben gezeigt, dass der Effekt der Bestrahlung mit Hyperthermie meist synergistischer Art ist und um das Mehrfache (verglichen mit Bestrahlung allein) gesteigert werden kann. Die erhöhte lokale Effizienz von Zytostatika (z.B. Cisplatin, Doxorubicin, Mitomycin C, Mitoxantron, Bleomycin, Endoxan) durch eine Hyperthermie wurde auch in zahlreichen klinischen Studien aufgezeigt.

Ausgewählte Publikationen

In den letzten 15 Jahren wurden mehr als 30 randomisierte europäische und amerikanische Studien (davon 17 Phase-III-Studien) publiziert, welche den Nutzen der Hyperthermie (HT) in Kombination mit Strahlen- (RT) oder Chemotherapie (CT) belegen. Hier nur einige Beispiele:

Oberflächenhyperthermie

- ▲ Die randomisierte Phase-III-Studie von E. Jones, publiziert 2005, belegte den Stellenwert der Oberflächenhyperthermie bei oberflächlich lokalisierten Tumoren (Mammakarzinome, HNO-Tumore und Melanome). Die meisten Patienten im behandelten Kollektiv hatten ein Brustwandrezidiv. Die Rate der Komplettremissionen lag bei 66% unter den kombiniert behandelten Patienten (RT + HT) gegenüber 42% der Patienten ohne Hyperthermie. Insbesondere war der Effekt bei vorbestrahlten Patienten eindrucklich (68,2% vs. 23,5% Komplettremissionen). Ein Überlebensvorteil konnte noch nicht gezeigt werden (2).
- ▲ Analoge Ergebnisse bestätigten die Phase-III-Daten bei 306 Patienten mit Mammakarzinom von Vernon im Jahr 1996. Die rezidivfreie Überlebensrate konnte mit RT plus HT von 30% auf 50%, die Rate der Komplettremissionen von 41% auf 59% gesteigert werden (3).

Tiefenhyperthermie

- ▲ Die im Jahr 2000 publizierten Phase-III-Daten bei 358 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren im Becken von van der Zee zeigten eine Steigerung der kompletten Remissionen von 39% (RT) auf 55% (RT + HT) und für das Zervixkarzinom



Abbildung 1: BSD-2000-Hyperthermiegerät (am KS Aarau)

Foto: D. Desborough



Abbildung 2: Tiefenhyperthermie mit Sigma-Eye-Applikator

von 57% (RT) auf 83% (RT + HT). Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug 27% gegenüber 51% im Hyperthermiearm (4).

- ▲ 2008 wurde ein Update der niederländischen Daten von Francena veröffentlicht. In einer 12-jährigen Nachbeobachtung konnte das Gesamtüberleben bei Hochrisiko-Zervixkarzinomen im Hyperthermiearm um 17% signifikant verbessert werden (37% vs. 20%) gegenüber alleiniger Radiotherapie (5).

Radiotherapie der Weichteilsarkome

Weichteilsarkome (WTS) als heterogene Tumorgruppe sind mässig strahlensensibel und haben generell eine hohe Lokalrezidivrate von zirka 50% nach alleiniger Operation. Die Fernmetastasierungsrate steigt (34% bis 58%) im Hochrisikostadium (Tumorgröße $> 5\text{ cm}$; G2/3) und ist abhängig vom Grading und der Tumorgröße (6, 7). Standardtherapie ist im Allgemeinen eine funktionserhaltende, radikale Chirurgie, häufig in Kombination mit einer Bestrahlung.

Die optimale Therapie bei Hochrisiko-WTS ist weiterhin unklar. Bei grossen oder ungünstig gelegenen Sarkomen ist ein radikaler chirurgischer Eingriff kaum mit ausreichender Funktionserhaltung vereinbar, sodass in der Regel eine präoperative Behandlung (RT +/- CT) indiziert ist (8).

Prä- versus postoperativ

Mit der Frage der Wertigkeit der prä- versus postoperativen Radiotherapie befasste sich eine kanadische Sarkomgruppe. In einer randomisierten Studie wurden 190 Patienten über median 3,3 Jahre beobachtet. Gemäss den 2002 publizierten Daten von O'Sullivan verdoppelte sich die Rate von postoperativen Komplikationen (v.a. Wundheilungsstörung) bei vorbestrahlten Sarkompatienten von 17% auf 35% im Vergleich zum postoperativ bestrahlten Kollektiv. Die lokale Tumorkontrolle und das krankheitsfreie Überleben waren ähnlich in beiden Gruppen (9). Hingegen berichteten Davis und Kollegen im Jahr 2005 über verstärkte therapieinduzierte Langzeittoxizität im Sinne funktioneller Störungen (Gelenksteife, Ödem, Fibrose \geq Grad 2) nach postoperativer Radiotherapie, da ein grösseres Bestrahlungsvolumen und eine höhere Bestrahlungsdosis gewählt werden mussten (10).

Hyperthermie und Radiotherapie (+/- Chemotherapie) bei Sarkomen

Über die Bestrahlung in Kombination mit Hyperthermie in der Sarkombehandlung gibt es erstaunlicherweise wenig publizierte und kaum randomisierte Daten. Die publizierten monoinstitutionellen retrospektiven Studien zu diesem Thema berichteten von zum Teil exzellenter Verbesserung der lokalen Kontrolle, wenn die Hyperthermie mit präoperativer Radiotherapie kombiniert wird. Hier ein kurzer Überblick der wichtigsten Publikationen mit allerdings niedriger Evidenz:

- ▲ Phase-II-Studiendaten von Prosnitz (1999) zur präoperativen Thermoradiotherapie bei 97 Patienten mit Hochgrad-WTS: Die 10-Jahres-Lokalkontrolle betrug 94% bei 78 Patienten mit Extremitätentumoren respektive 63% bei Nicht-Extremitätentumoren. Zudem konnte eine Erhaltung der Extremitäten in 80% erreicht werden. Das 10-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 50% (11).
- ▲ Die nichtrandomisierten Daten von Ivanov (2005) bei 175 Patienten mit inoperablem WTS zeigten eine Verbesserung der kompletten und partiellen Remissionen im Hyperthermiearm: Die 5-Jahres-Lokalkontrolle betrug 37% und das 5-Jahres-Gesamtüberleben 44% unter alleiniger Radiotherapie (n = 57). Dagegen lagen die Raten bei 48% und 50% unter RT plus HT (n = 102). Unter RT plus HT und CT lagen sie bei 56% und 60% (n = 16) (12).

- ▲ Ähnliche Resultate bestätigten auch die retrospektiven Daten von Goldobenko (1996) bei 138 Patienten mit lokal ausgedehntem WTS: Das 5-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 26% unter RT alleine respektive bei 54% unter RT plus HT (13).

Hyperthermie und Chemotherapie (+/- Radiotherapie) bei Sarkomen

Die grösste Hyperthermie-Phase-III-Studie (EORTC 62961) von Issels mit neun Zentren aus Europa und den USA wurde 2010 im «Lancet Oncology» publiziert. In dieser zweiarmligen Studie konnte zum ersten Mal ein signifikanter Nutzen der Hyperthermie in Kombination mit (neo)adjuvanter Chemotherapie (Etoposid, Ifosfamid und Doxorubicin) und nur einer postoperativen Bestrahlung bei Hochrisiko-WTS gezeigt werden.

Bei 341 Patienten und einer medianen Beobachtungszeit von 36 Monaten zeigte sich ein Vorteil in Bezug auf das lokal progressionsfreie Überleben von 15% (76% vs. 61%) wie auch ein um 14% verbessertes krankheitsfreies Überleben (58% vs. 44%) im Hyperthermie- und Chemotherapiearm verglichen mit der alleinigen präoperativen Chemotherapie. Auch das Ansprechen auf die Induktionstherapie konnte im Hyperthermiearm von 12,7% auf 28,8% mehr als verdoppelt werden. Das mediane krankheitsfreie Überleben wurde um 14 Monate verlängert (32 vs. 18 Monate zugunsten der Hyperthermiegruppe). In einer Subgruppenanalyse, welche 269 Patienten erfasste, verbesserte sich das Gesamtüberleben der im Hyperthermiearm behandelten Patienten (HR 0,66, p = 0,38). Die Toxizität war insgesamt moderat und im Hyperthermiearm stärker (Leukopenie Grad III oder IV: 77%). Die Autoren schliessen aus den Ergebnissen auf eine neue, effektive Behandlungsstrategie bei WTS (14). Diese Studie wurde kürzlich in die NCCN-Richtlinien integriert (15).

Diskussion

Die Hyperthermie, kombiniert mit Radio- oder Chemotherapie, kann gemäss den vorliegenden Daten zur Effektivitätssteigerung einer multimodalen onkologischen Behandlung bei lokal fortgeschrittenen Sarkomen des Erwachsenen führen und vor allem die lokale Tumorkontrolle verbessern. Eine postoperative Bestrahlung mit mehr als 50 Gy (v.a. bei Sarkomen mit retroperitonealem Sitz) ist aufgrund der Toxizität in der Regel schwierig. Die EORTC-Studie zeigte eine um knapp 10% höhere Rate der R0-Resektionen (51%) im kombiniert mit Hyperthermie und Chemotherapie behandelten Arm bei Tumoren der Extremitäten. Ferner ergaben sich bei 37% R0-Resektionen (in beiden Armen) bei Nicht-Extremitätentumoren. Gut ein Drittel des Gesamtkollektivs mit einem wesentlichen Anteil der Nicht-Extremitätentumoren (mit retroperitonealem oder pelvinem Sitz)

liess sich postoperativ aus Toxizitätsgründen nicht nachbestrahlen, obwohl hier in 46% (CT + HT) respektive in 43% (CT alleine) eine R1- oder R2-Resektion vorlag.

Bei lokal fortgeschrittenen oder primär inoperablen Sarkomen sind neue, möglichst präoperative Therapieansätze dringend nötig. Dafür eignet sich die lokoregionäre Wärmebehandlung als wenig toxische Massnahme mit starkem Radiosensitizereffekt – nicht zuletzt auch im Sinne einer möglichen Reduktion der notwendigen Bestrahlungsdosis. Diese klinische Fragestellung sollte in künftigen Studien prioritär verfolgt werden. Obwohl sich in den letzten zwei Jahrzehnten einiges im Gebiet Hyperthermie bewegt hat, ist es bisher nicht gelungen, die Hyperthermie stärker in die etablierten Behandlungsstrategien bei der multimodalen Sarkombehandlung einzubinden, insbesondere in Kombination mit der Radiotherapie.

Die Gründe dafür sind multifaktoriell:

- ▲ Komplexität der Hyperthermieprozedur
- ▲ Dokumentation und Datenanalyse (z.B. Thermometrie, Dosisintensität der Hyperthermie)
- ▲ ungenügende Anreize für Partnerschaften zwischen Akademie und Industrie
- ▲ niedrige Evidenz der bisherigen klinischen Daten (v.a. für die Radiotherapie).

Die Hyperthermie ist mit einem grossen personellen, technischen und zeitlichen Aufwand verbunden. In technischer Hinsicht wie der Thermometrie, der Hyperthermieplanung sowie der Qualitätssicherung gibt es einiges zu verbessern (bzw. im Vergleich mit dem etablierten Radiotherapiestandard nachzuholen). Die Kostenvergütung durch Versicherer bleibt in einigen Ländern ein Problem. Zurzeit wird die Hyperthermie nur in knapp 20 Zentren in Europa offeriert. Es werden Anstrengungen unternommen, insbesondere in den letzten fünf Jahren, die Aktivitäten auf diesem Gebiet intensiv zu koordinieren (z.B. Treffen der Experten aus den USA und Europa in der Atzelsberger Arbeitsgruppe).

Fazit

Die Hyperthermie in Kombination mit Standardtherapie verbessert die lokale Tumorkontrolle und kann zu einer erhöhten Überlebensrate führen bei kaum gesteigerter Langzeittoxizität. In den letzten fünf Jahren konnte ein wesentlicher Fortschritt im Bereich der onkologischen Hyperthermie erreicht werden. Prospektive Phase-III-Studiendaten mit homogenen, balancierten Patientenkohorten, genügend statistischer Power und Langzeitbeobachtung fehlen jedoch noch für viele Tumorentitäten. Um die Evidenz zu steigern, sind neue, multizentrische, prospektive Phase-I- (technische Verbesserungen) und Phase-III-Studien (Standardtherapie vs. Standardtherapie mit Hyperthermie) mit genügend grossen Pati-

entenzahlen für gut ausgewählte Tumorentitäten dringend nötig.

Bei primär inoperablen WTS oder bei funktionserhaltender radikaler Chirurgie sollten die Patienten möglichst präoperativ (Bestrahlung und/oder Chemotherapie kombiniert mit Hyperthermie) und innerhalb einer klinischen Studie behandelt werden. Ein Hyperthermieprotokoll für Patienten mit primär inoperablen retroperitonealen Sarkomen ist am Kantonsspital Aarau gemeinsam mit dem Protonenzentrum am Paul-Scherrer-Institut in Villigen in Vorbereitung (16). ▲

Dr. med. Emsad Puric
(Korrespondenzadresse)
Ärztlicher Leiter Hyperthermie
E-Mail: emsad.puric@ksa.ch

und

Prof. Dr. med. Stephan Bodis
Chefarzt

Institut für Radioonkologie
Kantonsspital Aarau
5001 Aarau

Quellen:

1. Overgaard JD, Gonzalez-Gonzalez MC, Hulshof C, et al.: Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology. *Int. J. Hyperthermia* 1996; 12: 3–20.
2. Jones EL, Vujaskovic Z, Dewhirst MW, et al.: Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3079–85.
3. Vernon C, van der Zee J, van Rhoon GC, et al.: Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 731–44.
4. Van der Zee J, Gonzalez Gonzalez D, van Rhoon GC et al.: Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2000; 355: 1119–25.
5. Franckena M, van der Zee J, van Rhoon GC: Long-term improvement in treatment outcome after radiotherapy and hyperthermia in locoregionally advanced cervix cancer: an update of the Dutch Deep Hyperthermia Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 1176–82.

Merkpunkte

- ▲ **Hyperthermie erweitert das Therapiespektrum** bei diversen soliden Tumoren, vor allem durch eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle.
- ▲ **Hyperthermie ist ein guter Radio- und Chemosensitizer** mit kaum erhöhter Langzeittoxizität.
- ▲ **Um die Evidenz zu steigern**, sind Phase-I-Studien (innovative Technologie und QA) sowie multizentrische Phase-III-Hyperthermie-Protokolle zwingend nötig.

6. Potter DA, Glenn J, Kinsella T, et al.: Patterns of recurrence in patients with high-grade soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1985; 3: 353–66.
7. Spiro IJ, Gebhardt MC, Jennings LC, et al.: Prognostic factors for local control of sarcomas of the soft tissues managed by radiation and surgery. *Semin Oncol* 1997; 24: 5460–66.
8. Demetri GD, Antonia S, Benjamin R, et al.: Soft Tissue Sarcoma: Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8: 630–74.
9. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al.: Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2235–41.
10. Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, et al.: Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiotherapy & Oncology* 2005; 75: 48–53.
11. Prosnitz LR, Maguire P, Anderson JM et al.: The treatment of high-grade soft tissue sarcomas with pre-operative thermoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 941–49.
12. Ivanov SM, Tkachev SI, Nazarenko AV, et al.: Thermoradiotherapy of inoperable soft tissue sarcoma. *Vopr Onkol* 2005; 51(3): 350–54, (nur Abstract, Artikel in Russisch).
13. Goldobenko GV, Tkachev SI, Ivanov SM, et al.: Thermoradiotherapy in locally extensive soft tissue sarcoma. *Vopr Onkol* 1996; 42: 67–71, (nur Abstract, Artikel in Russisch).
14. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, et al.: Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 561–70.
15. NCCN: Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 1.2012; (MS-9).
16. Chung CS et al.: A comparison of 3D conformal proton therapy, intensity modulated proton therapy, and intensity modulated photon therapy for retroperitoneal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 66 (3S): 116.