

Cancer en cuirasse: Hyperthermie beim rezidivierenden Mammakarzinom

«Nothing to do» – oder besteht noch eine lokale Therapieoption mit low-dose Re-Bestrahlung und Oberflächenhyperthermie?

Inoperable Lokalrezidive eines Mammakarzinoms stellen eine grosse therapeutische Herausforderung dar: Betroffene leiden unter dem sichtbar wachsenden Tumor und lokale Therapieoptionen sind häufig bereits ausgeschöpft. Zusammen mit einer low-dose Re-Bestrahlung kann die Oberflächenhyperthermie in vielen Fällen noch eine Option darstellen, mit einer niedrigeren Bestrahlungsdosis und dadurch günstigerem Nebenwirkungsprofil.

MARKUS NOTTER

SZO 2022; 4: 24–29



Fotos: vlg

Markus Notter

Inoperable Lokalrezidive eines Mammakarzinoms stellen unverändert eine grosse therapeutische Herausforderung dar, sowohl in onkologischer als auch in pflegerischer Hinsicht. Betroffene leiden unter dem sichtbaren Tumorprogress – offenen ulzerierenden Stellen, die eine besondere Wundpflege verlangen. Zugleich sind lokale Therapien wie Re-Operation oder Re-Bestrahlung bereits ausgeschöpft und die Rezidive wachsen zudem häufig unter der laufenden Systemtherapie weiter. Zuletzt wird die Patientin immer stärker von einem panzerartigen Tumor, der sich rund um den Oberkörper ausbreitet, eingeengt (sog. Cancer en cuirasse), nicht selten droht das Ersticken. Die Oberflächenhyperthermie kombiniert mit einer low-dose Re-Bestrahlung ermöglicht in vielen Situationen noch einmal eine effektive lokale Tumorkontrolle

oder zumindest erhebliche Linderung. Für Betroffene besonders wichtig ist dabei, dass die Re-Bestrahlungsdosis erheblich gesenkt werden kann, ohne an Wirksamkeit zu verlieren, mit wesentlich günstigerem Nebenwirkungsprofil.

Risiko für lokoregionäre Rezidive

75% aller primären Mammakarzinome können brusterhaltend (BET) operiert werden. Standard ist eine darauffolgende adjuvante Strahlentherapie (RT) mit einer Gesamtdosis von 50 – 60 Gy, um verbliebene Krebszellen zu beseitigen und das Risiko eines lokoregionären Rezidivs (LRBC) zu verringern. Durch die Früherkennung von Brustkrebs und verbesserte Operations- und RT-Techniken konnten die Inzidenzraten für lokoregionäre Rezidive vor allem in Ländern mit hohem Einkommen auf 0,6% pro Jahr gesenkt werden. Gleichzeitig erhöht die zunehmende Anzahl von Langzeitüberlebenden die Anzahl der Patientinnen mit einem Risiko, später ein LBRC zu entwickeln – was zu einer medianen kumulativen Lokalrezidivrate von 6,2% führt (1).

In Untergruppen, wie beispielsweise dem triple negativen Mammakarzinom, tritt ein Lokalrezidiv deutlich häufiger und rascher auf. Die erste Manifestation eines LRBC nach BET wird in der Regel durch Mastektomie behandelt, ausnahmsweise durch eine erneute Tumorexzision. In diesen Einzelfällen kann eine sekundär adjuvante RT erwogen werden, z. B. eine intraoperative RT (IORT), eine Brachytherapie oder eine perkutane Teilbrustbe-

ABSTRACT

Inoperable local recurrences of breast cancer continue to represent a major therapeutic challenge, both from an oncological and nursing perspective. Those affected suffer from the visible tumor progression, open ulcerating areas that require special wound care. At the same time, local therapies such as re-operation or re-radiation have already been exhausted and the recurrences often continue to grow under the ongoing systemic therapy. Finally, the patient becomes more and more constricted by a shell-like tumor progression around the upper body (so-called cancer en cuirasse), often there is a risk of suffocation. In many situations, superficial hyperthermia combined with low-dose re-irradiation enables effective local tumor control or at least significant relief. It is particularly important for those affected patients that the re-irradiation dose can be significantly reduced without losing effectiveness, but with a significantly more favorable side effect profile.

Keywords: Cancer en cuirasse, low dose Re-Bestrahlung, Hyperthermie, wIRA

strahlung (PBI). Allerdings muss dabei das Risiko schwerer Langzeitfolgen der Re-RT in Betracht gezogen werden.

Eingeschränkte therapeutische Optionen

Könnte das Lokalrezidiv durch eine Mastektomie nicht vollständig mit ausreichendem Sicherheitsabstand entfernt werden oder fand der Pathologe sogar Krebszellen im Rand des entfernten Gewebes, birgt diese mikroskopische Erkrankung ein hohes Risiko für ein erneutes makroskopisches Rezidiv. Weitere lokoregionäre Rezidive an der Brustwand im vorbestrahlten Bereich sind dann oft nicht mehr resezierbar oder die Resektion würde eine komplizierte Operation erfordern, die unter Umständen mit grösseren Verstümmelungen einhergeht. Eine grossvolumige Re-Bestrahlung mit Standarddosierung zur effektiven Tumorkontrolle muss wegen zu erwartender inakzeptabler Toxizität unter anderem für Herz, Lunge sowie für die Rippenknochen verworfen werden. Eine entzündliche Untergruppe lokoregionärer Rezidive, die Lymphangiosis carcinomatosa, neigt sogar dazu, nach kurzen Zeitabständen wiederholt zu rezidivieren. Palliative Systemtherapien werden versucht, wirken aber in voroperierten und vorbestrahlten Arealen oft leider nicht mehr genügend. In diesen Endstadien einer inoperablen Lokalrezidivkrankung an vorbestrahlten Stellen wird das Ziel der Tumorkontrolle oft aufgegeben und die Patientinnen leiden

unter einem enormen Verlust an Lebensqualität durch unkontrolliertes lokales Tumorstadium mit Symptomen wie Schmerzen, Einengungen, Blutungen, Ulzerationen, Infektionen und Erstickenangst. Zudem führen diese Symptome oft zu sozialer Isolation. Das Maximalbild wird dann als cancer en cuirasse bezeichnet.

Kombination Hyperthermie und Radiotherapie

Die Kombination von RT mit Oberflächenhyperthermie (sHT) bietet eine evidenzbasierte, effektive Therapieoption für Patientinnen mit LRBC. Eine milde Hyperthermie (HT) mit Gewebetemperaturen zwischen 39–43 °C ist ein effizienter Radiosensibilisator und kann die Antitumor-Immunantwort verstärken. Diese Kombination bietet die Möglichkeit, die Strahlendosen und damit die Strahlentoxizität deutlich zu reduzieren. Dieser Effekt wird hauptsächlich durch (a) gesteigerte Tumorperfusion, (b) verbesserte Gewebeoxygenierung, (c) Hemmung der DNA-Reparatur und (d) die Förderung immunologischer Wirkungen erreicht. Daher ist die HT speziell in zuvor bestrahlten Zielvolumina indiziert, in denen häufig ungünstige, hypoxische Bedingungen vorliegen. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2016 zeigte die Effizienz des kombinierten sHT/Re-RT-Protokolls in Bezug auf LRBC (2). Die Anwendung dieser Behandlungskombination gilt nicht mehr als «Aussenseitermethode»; es sollte bei eingeschränkten therapeuti-

Tabelle

Ergebnisse der kombinierten oberflächlichen Hyperthermie und erneuten Bestrahlung bei lokal rezidivierendem Brustkrebs

Autor (Jahr)	n	HT-Technik	Total RT-Dosis (Gy)	CR	RT-HT bezogene Toxizität ≥ G2
Randomisierte Studien					
Vernon et al. (1996) (3)	56	100 – 1000 MHz	32	38% (RT) 78% (HT-RT)	23%
Jones et al. (2005) (4)	39	434 MHz	30 – 66	24% (RT) 68% (HT-RT)	21%
Nicht randomisierte Studien/retrospektive Analysen					
Oldenburg et al. (2015) (5)	414	434 MHz	32 (20 – 40)	58%	13%
Linthorst et al. (2015) (6)	248	434 MHz	32	70%	23%
Bakker et al. (2017) (7)	262	434 MHz	32	59%	26%
Oldenburg et al. (2018) (8)	156	434 MHz	32* 36*	65%	40% 18%
Notter et al. (2020) (9)	201	wIRA	20	43% (2–76%)**	0%

*Vergleich zweier Kliniken mit unterschiedlicher Dosierung bei postoperativen mikroskopischen Erkrankungen

**Remission nach Tumorausdehnung der makroskopischen Erkrankung

n: Anzahl der behandelten Patientinnen; HT-Technik: Hyperthermiertechnik mit Mikrowellen (MHz) oder Infrarot (wIRA); RT: Strahlentherapie; HT: Hyperthermie; CR: komplette Remission

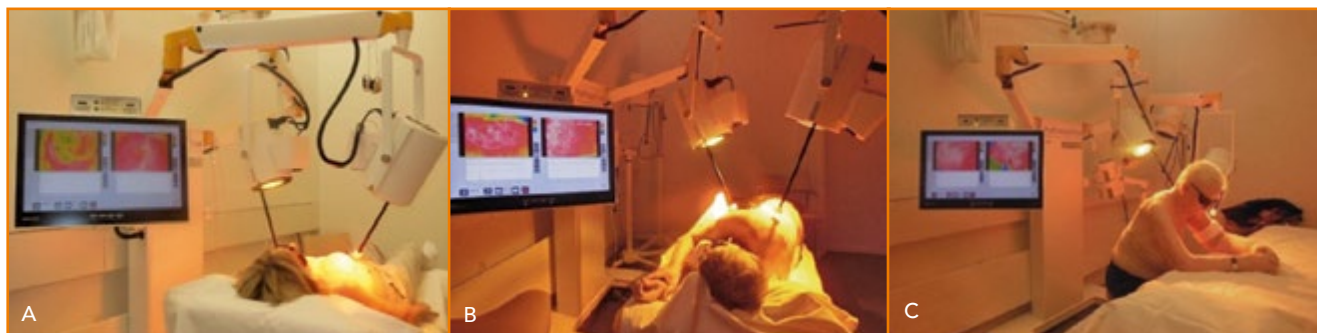


Abb. 1 A-C: Therapeutisches Setting der oberflächlichen Hyperthermie mit wIRA (wassergefiltertes Infrarot-A, TWH 1500, Hydrosun®, Müllheim, Deutschland) bei Patientinnen mit ausgedehnten Brustwandrezidiven (cancer en cuirasse). Sogar Positionen im Sitzen bei Rückenhautbefall sind möglich.

schen Möglichkeiten eingesetzt werden. Vor diesem Hintergrund ist es wichtig, dass Ärzte und Patientinnen wissen, dass diese Behandlung eine praktikable Option für LRBC ist. Die Tabelle fasst die bisherigen Ergebnisse von Studien zur Re-RT und HT zusammen.

In den meisten veröffentlichten Studien zur HT wurden Mikrowellengeräte (MW) eingesetzt; dazu gehören eine Mikrowellenantenne und ein Wasserbolus, der direkt auf die Zielregion aufgebracht wird, um Impedanzprobleme zu vermeiden und eine einwandfreie Energieübertragung zu gewährleisten. Die MW-HT kann effektive Temperaturerhöhungen > 39°C bis zu einer Tiefe von ca. 30 – 40mm erreichen. Die MW-Technik ist jedoch limitiert bei der Behandlung von grossflächigen, diffusen Tumorausbreitungen, die nicht mit einem Applikator abgedeckt werden können, oder bei unregelmässigen Körperkonturen. Bei ulzerierenden Läsionen kann der Kontakt mit dem Applikator unangenehm und schmerzhaft sein. Darüber hinaus ist die Inzidenz thermischer Hautschäden relativ hoch (10).

Neue Hyperthermietechnik

Ein neuartiges technisches Verfahren, die thermografisch gesteuerte wassergefilterte Infrarot-A-Oberflächenhyperthermie (wIRA-sHT), ermöglicht eine berührungslose Energieapplikation auf grosse Flächen mit heterogenen Körperkonturen (11). Die Erwärmung der Oberfläche wird automatisch auf 43°C begrenzt, wodurch die Gefahr von Verbrennungen und Blasenbildung bei Narben oder Hauttransplantaten praktisch eliminiert wird. Die wIRA-sHT kann sehr flexibel und patientenorientiert eingesetzt werden.

Therapiedosierungen

Mehrere Fraktionierungs- und Dosierungsschemata sind für die Re-RT mit sHT publiziert. In den Niederlanden werden als sogenannter nationaler Standard mit sHT 10 – 12 x 3 Gy 2x/w empfohlen, während die früher gängigen 8 x 4 Gy 2x/w wegen

verstärkter Toxizität eher verlassen worden sind. Als ebenso wirksames Therapieprotokoll erweist sich die hypofraktionierte Re-Bestrahlung mit 5 x 4 Gy 1x/w, immer mit vorgängiger wIRA-Oberflächenhyperthermie während 45 bis 60 Minuten (12). Dieses Schema erleichtert zudem die ambulante Durchführung.

Ergebnisse

Eine retrospektive Analyse von 201 Patientinnen mit inoperablem, zuvor bestrahltem LRBC, die mit dem oben genannten Protokoll behandelt wurden, wurde 2020 veröffentlicht (9). Die Ausdehnung der Lokalrezidive wurde als einer der wichtigsten prognostischen Faktoren erfasst. Daher wurde eine neue Grössenklassifizierung vorgeschlagen (siehe Abbildung 2), und die Behandlungsergebnisse wurden in Beziehung zu den Tumorausdehnungen gesetzt. Die Ansprechraten waren wie folgt:

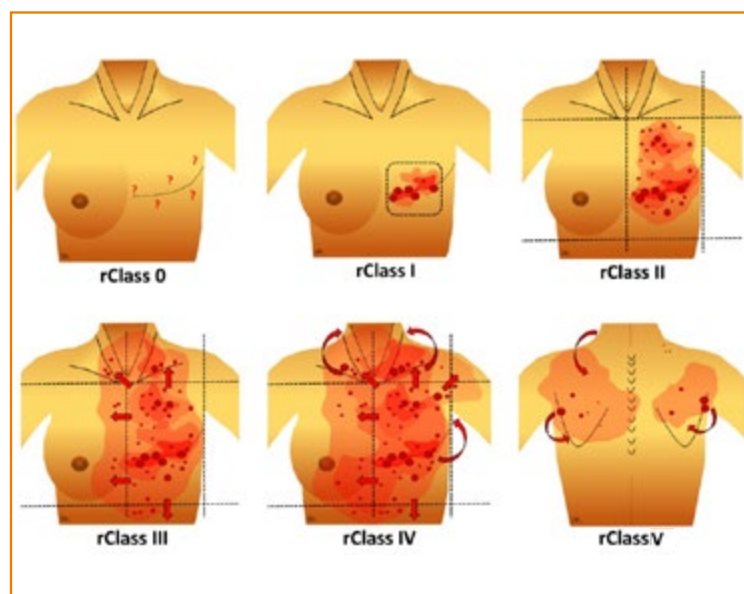


Abb. 2: Vorschlag zur Klassifizierung von Thoraxwandrezidiven modifiziert nach Notter et al. (9): rClass 0: mögliche mikroskopische Reste nach Mastektomie oder Rezidivresektion; rClass I: Rezidivausdehnung maximaler Durchmesser < 10 cm; rClass II: Rezidivausdehnung auf die homolaterale Thoraxwand beschränkt; rClass III: Rezidivausdehnung über die homolaterale Thoraxwand hinaus; rClass IV: Ausbreitung über die Schultern (Supraclaviculärregion) oder über beide ventralen Thoraxwände hinaus bis auf den Rücken (sog. cancer en cuirasse).



Abb. 3: Cancer en cuirasse, progredient trotz palliativer Systemtherapien. A: vor Re-RT und Hyperthermie (9.9.2014), B: 6 Wochen nach 5 x 4 Gy 1x/ und wIRA-Hyperthermie: guter Palliativeffekt und erhebliche Pflegeerleichterung (9.1.2015)



Abb. 4: Lokal fortgeschrittenes Lokalrezidiv progredient trotz zahlreicher palliativer Systemtherapien. A: Situation vor kombinierter Re-RT und Hyperthermie (1.3.2017), B: 6 Wochen nach Re-RT mit 5 x 4 Gy 1x/w und wIRA-Hyperthermie: erhebliche Tumorrückbildung, komplette Schmerzfreiheit (5.7.2017)



Abb. 5: Haut- respektive Implantationsmetastasen eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms mit Befall der gesamten Abdominalwand sowie der rechten Brust. Kein Ansprechen mehr auf die palliative Chemotherapie. A: vor Beginn der low-dose RT und Hyperthermie (22.10.2019). B: 4 Wochen nach 5 x 4 Gy 1x/Woche und wIRA-Hyperthermie: deutliche Rückbildung der zahlreichen Metastasen, grösste exulzerierte Stelle abgetrocknet, erhebliche Schmerzreduktion und Komfortsteigerung (7.1.2020)

- Klasse I (grösster Durchmesser ≤ 10 cm):
CR (vollständige Remission): 76%, PR (partielle Remission): 24%
- Klasse II (> 100 cm², aber beschränkt auf die ipsilaterale Brustwand):
CR: 61%, PR: 36%, NC (keine Veränderung): 3%
- Klasse III (Ausdehnung über die ipsilaterale Brustwand hinaus):
CR: 36%, PR: 61%, PD (progressive Erkrankung): 2%
- Klasse IV (Ausdehnung von beiden Brustwänden nach hinten, klassischer cancer en cuirasse):
CR: 2%; PR: 83%; NC: 10%; PD: 5%.

Die Gesamtansprechrate in dieser Analyse lag bei 95%, was bedeutet, dass nur für einen kleinen Prozentsatz der Patientinnen kein klinischer Nutzen berichtet wurde. Bei 2/3 der Patientinnen mit CR konnte die lokale Kontrolle aufrechterhalten werden und bei mehr als der Hälfte der Patientinnen mit PR konnte lebenslang eine lokal progressionsfreie Situation erreicht werden – trotz überdurchschnittlicher vorheriger Strahlendosen und Tumorausdehnungen im Vergleich zu anderen Studien. Darüber hinaus war die verwendete Re-RT-Dosis die niedrigste, die jemals in der Literatur berichtet wurde (siehe Tabelle).

Nebenwirkungen

Für dieses Behandlungsprotokoll wurden sehr wenig Nebenwirkungen berichtet: 114 (57%) der 201 Patientinnen wiesen überhaupt keine akuten Nebenwirkungen auf, bei 65 (33%) kam es zu akuten Hautreaktionen Grad I und bei 4 Patientinnen (2%) zu Hautreaktionen Grad II. Chronische Reaktionen wie eine Hyperpigmentierung Grad I (26%) und neue Teleangiektasien Grad II (3%) wurden bei insgesamt 56 Patientinnen beobachtet. Diese geringe Toxizität ermöglicht es, das Behandlungsschema mehrmals anzuwenden, sogar mehrmals in der gleichen zuvor behandelten Region. Das könnte für die Behandlung einer Lymphangiosis carcinomatosa (Befall des Lymphabflusssystems der Haut durch Krebszellen) mit der Neigung zu immer wiederkehrenden Rezidiven von Vorteil sein.

Fazit und Ausblick

Vergleichende Bestätigungs-Phase-III-Studien zum Vergleich von sHT/Re-RT versus best supportive care (ohne tumorgerichtete Therapie) sind für LRBC aufgrund patientenbezogener Faktoren und ethischer Erwägungen nicht durchführbar (13). Patientinnen mit stark vorbehandelten Rezidiven würden eine Randomisierung verweigern oder könnten auch auf dem Behandlungsbeginn bestehen mit dem Ziel, eine effektive lokale Tumorkontrolle oder zumindest eine deutliche Linderung der Symp-

tome zu erreichen. Vergleichsstudien mit sHT/Re-RT mit reduzierten Dosen versus Re-RT allein mit konventionellen Dosen würden Patientinnen, bei denen das Risiko einer inakzeptablen kumulativen Toxizität besteht, entweder ausschliessen oder gefährden. Zudem erschweren die sehr individuellen Unterschiede in Läsionsgrösse, Art und Anzahl der Vorbehandlungen, Resistenzen gegen andere Therapien, Komorbiditäten etc. eine Randomisierung in vergleichbare Gruppen. Es kann aber festgehalten werden, dass eine sHT mit unmittelbar folgender low-dose Re-RT ein akzeptables Behandlungsprotokoll und eine therapeutische Erwägung wert ist (14).

Auch Patientinnen mit mikroskopischer Erkrankung nach Resektion eines LRBC mit R1-Rändern (nicht radikale Operation) oder mit hohem Lokalrezidivrisiko aufgrund eingeschränkter Resektionsränder profitieren von der kombinierten sHT-Re-RT (6, 8). Das vorgestellte Behandlungsschema kann auch zur Behandlung anderer oberflächlicher Tumorentitäten verwendet werden, z. B. primärer Hautkrebs (Melanom- und Nicht-Melanom-Tumoren), Merkel-Zell-Karzinom, kutane Lymphome, Hautmetastasen (siehe Abbildung 5A-B), primäre oder strahlenassoziierte Angiosarkome usw. Letztere Tumorentität ist eine seltene Erkrankung, bei der der klinische Nutzen mit dem vorgestellten Therapieschema ebenfalls gezeigt werden konnte (15). Zusammenfassend ist die sehr hohe PR-Rate von 83% vor allem bei rClass-IV-Patientinnen mit cancer en cuirasse als bedeutend einzuschätzen und eröffnet eine Perspektive für aussichtslos erscheinende Situationen.

Dr. Markus Notter
Radio-Onkologie
Lindenhofspital
3012 Bern
E-Mail: markus.notter@lindenhofgruppe.ch

Interessenkonflikte: Keine
Alle Abbildungen: © Notter

Literatur

1. Spronk I et al.: Incidence of isolated local breast cancer recurrence and contralateral breast cancer: A systematic review. *The Breast*. 2018;39:70-79.
2. Datta NR et al.: Hyperthermia and radiation therapy in locoregional recurrent breast cancers: A systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;94(5):1073-1087.
3. Vernon CC et al.: Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. *International collaborative hyperthermia group*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;35(4):731-744.
4. Jones EL et al.: Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):3079-3085.
5. Oldenborg S et al.: Reirradiation and hyperthermia for irresectable locoregional recurrent breast cancer in previously irradiated area: size matters. *Radiother Oncol*. 2015;117(2):223-228.
6. Linthorst M et al.: Local control rate after the combination of re-irradiation and hyperthermia for irresectable recurrent breast cancer: results in 248 patients. *Radiother Oncol*. 2015;117(2):217-222.

7. Bakker A et al.: Analysis of the required number of sensors for adequate monitoring of skin temperature distribution during superficial microwave hyperthermia treatment. *Int J Hyperthermia*. 2018;34(7):910-917.
8. Oldenburg S et al.: Impact of technique and schedule of reirradiation plus hyperthermia on outcome after surgery for patients with recurrent breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11(6):782.
9. Notter M et al.: Combined wIRA-hyperthermia and hypofractionated re-irradiation in the treatment of locally recurrent breast cancer: Evaluation of therapeutic outcome based in a novel size classification. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):606.
10. Bakker A et al.: Temperature and thermal dose during radiotherapy and hyperthermia for recurrent breast cancer are related to clinical outcome and thermal toxicity: a systematic review. *nt J Hyperthermia*. 2019;36(1):1024-103.
11. Vaupel P et al.: Biophysical and photobiological basics of water-filtered infra-red-A hyperthermia of superficial tumors. *Int J Hyperthermia*. 2018;35(1):26-36.
12. Notter M et al.: Hypofractionated re-irradiation of large-sized recurrent breast cancer with thermography-controlled, contact-free water-filtered infra-red-A hyperthermia: a retrospective study of 73 patients. *Int J Hyperthermia*. 2017;33(2):227-236.
13. Thomsen A.R et al.: Hyperthermia plus re-irradiation in the management of unresectable locoregional recurrence of breast cancer in previously irradiated sites. *Clin Oncol*. 2020;38(30):3576-3577.
14. Buchholz TA et al.: Reply to A. Thomsen et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(30):3577.
15. Notter M et al.: Radiation-associated angiosarcoma of the breast and chest wall treated with thermography-controlled, contactless wIRA-hyperthermia and hypofractionated re-irradiation. *Cancers (Basel)*. 2021;13(15):3911.