

Hyperthermie in der Onkologie

Sahinbas, H. Grönemeyer-Institut Universität Witten/Herdecke, 44799 BOCHUM

Hyperthermie, auch Thermotheapie genannt, ist eine Form einer multidisziplinären Krebsbehandlung, bei der das Körpergewebe erhöhten Temperaturen ausgesetzt wird, mit dem Ziel, Tumorgewebe zu zerstören und Synergieeffekte mit Zytostatika, Strahlen und Antikörpern auszunutzen.

Die Hyperthermie ist eine gut untersuchte und viel versprechende innovative Methode in der Krebstherapie und Therapie der chronischen Erkrankungen, die einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der Therapieergebnisse leistet. Die Ergebnisse experimenteller und klinischer Studien weisen darauf hin, dass Hyperthermie eine ideale komplementäre Behandlung und ein starker Sensibilisator für die Radio- oder Chemotherapie ist. Klinische Prüfungen haben die Effizienz dieser Methode demonstriert und rechtfertigen deren Anwendung in der Krebstherapie.

Je nach Lage, Größe und Entität der Tumoren kommen verschiedene technische Methoden der Wärmeinduktion zur Anwendung.

Rationale der Hyperthermie in der Onkologie

Die Effekte der Hyperthermie sind neben der Technik abhängig von der Temperatur, der Dauer der Applikation, der Aufwärmungszeit, der Form, Art und Größe des Gewebes, der Durchblutung und der Homogenität der Temperaturverteilung und reichen von der Denaturierung zellulärer und subzellulärer Elemente bis zur Beeinflussung des gesamten Tumorgewebes und der Umgebung des Tumors.

Biologische Effekte wie die Induktion von Tumorzell-Apoptose, Lymphozyten-Rekrutierung, Induktion von Zytokinen und Heat-Shock-Proteinen (HSP) und Veränderungen der Tumovaskularisation spielen genauso eine Rolle wie die bei höheren Temperaturen durch Denaturierung bedingten direkten zytostatischen beziehungsweise zytotoxischen Effekte.

Tabelle: Effekte der moderaten Hyperthermie:

Zytotoxische/zytostatische Effekte

- Apoptose-Induktion (Selbstmordprogramm der Zelle)
- Synergien mit Zytostatika (Chemotherapie) und ionisierenden Strahlen
- Erhöhter Stofftransport (Gewebeinfiltration, Permeabilität)
- Gesteigerter Metabolismus
- Verringerung der Chemotherapie- Resistenz
- Verringerung des intratumoralen Gewebedrucks

Immunologische Effekte

- Steigerung der Emigration, Migration und Phagozytose
- Induktion von Zytokinen, Chemokinen und Heat-Shock-Proteinen
- Modulation von Zelladhäsions-Molekülen (zur Erkennung des Tumors für die Immunzellen)
- Erhöhte Extravasation und Permeabilität für Antikörper (Durchgängigkeit für Immunzellen)

Molekularbiologische Effekte

- Antiangiogenetische (Hemmung der Gefäßneubildung) und
- Antivaskuläre Effekte

- Induktion von Heat-shock-Proteinen
- Antigenexpression
- Veränderungen der Genexpression

Die **generellen Wirkmechanismen der Hyperthermie** kann man wie folgt zusammenfassen:

1. Direkte Tumornekrose durch Hitzeeinwirkung
2. Erhöhte Durchblutung im gesunden Gewebe führt zur Nährstoff und Sauerstoffverarmung des Tumorgewebes.
3. Nährstoff- und Sauerstoffverarmung des Tumorgewebes. Dies führt zur
4. Anaeroben Energiegewinnung über den Zuckerabbau zu einem sauren Milieu im Tumor (Apothose durch anaerobe Stoffwechsel Induktion).
5. Sensibilisierung der Strahlen- und Chemotherapie (synergistischer Effekt)
6. Durchbrechung der Chemo- und Strahlenresistenz
7. Durch die Hyperthermie (wie auch bei Chemo- oder Strahlentherapie) wird die Expression von Stressproteinen (HSP) ausgelöst, dies verstärkt eine Oberflächenpräsentation des Tumors für das Immunsystem
8. Die Wärme aktiviert die ruhenden Zellen aus der G₀-Phase in die G₁ bzw. in die S-Phase und macht sie für die Chemo- oder Strahlentherapie zugänglich.
9. Die Mikroembolisation der Krebsgefäße (Angiogenetischer Block)
10. Schmerzreduktion

Der tumorselektive Effekt der Hyperthermie:

In vivo kann ein selektiver tumordestruktiver Effekt bei Temperaturen zwischen 40 und 44 °C erreicht werden. So ist z.B. die Vaskularisation von Tumorgewebe chaotisch und fragil, was dazu führt, dass Bereiche mit Hypoxie (Sauerstoffmangel) und niedrigem pH entstehen. Diese Umgebungsfaktoren machen die Krebszellen sensibler gegenüber der Hyperthermie.

Hyperthermie in Ergänzung zur Radiotherapie:

Verschiedene Mechanismen sind für den supra-additiven Effekt der Hyperthermie in Kombination mit der Strahlentherapie verantwortlich.

Hyperthermie kann außerdem eine erhöhte Durchblutung bewirken, die zu einer Steigerung der Oxygenierung des Gewebes führt, was in einer erhöhten Radiosensitivität resultiert.

In-vivo-Studien haben gezeigt, dass der Effekt der Strahlentherapie durch die Hyperthermie um den Faktor 1,2 bis 5 verstärkt werden kann.

Hyperthermie in Ergänzung zur Chemotherapie:

Die wichtigsten Mechanismen, die zu einem interaktiven Effekt mit Zytostatika führen, sind unter anderem eine erhöhte intratumorale Arzneimittelkonzentration, die auf eine gesteigerte Durchblutung und erhöhte Permeabilität der Membran mit einer gesteigerten intrazellulären Aufnahme zurückzuführen ist, sowie ein gesteigerter intrazellulärer Arzneimittelmetabolismus und eine beschleunigte Reaktionsrate.

SYNERGIEEFFEKTE DER HYPERTHERMIE

Effekte der Hyperthermie	→ Zytostatika
	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperthermie erhöht die Aufnahme von Zytostatika in neoplastischen Zellen • Hyperthermie verändert die intrazelluläre Verteilung von Chemotherapeutika • Hyperthermie erhöht den intrazellulären Metabolismus von Arzneimitteln • Hyperthermie erhöht die Reaktionsrate von Arzneimitteln • Hyperthermie unterdrückt die DNS-Reparatur
	→ ionisierenden Strahlen
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hyperthermie wirkt in hypoxischen Arealen, Strahlen dagegen in sauerstoffreichen 2. Hyperthermie wirkt in der G2- & S-Phase, Strahlen dagegen in der M- & G2-Phase
	→ Immuntherapeutika
	→ Thermosensibilisatoren
	→ Nichtthermische Effekte

Die Hyperthermie kann in drei Bereiche unterschieden werden, die aktive, passive Ganzkörper-Hyperthermie und die lokalen Hyperthermien.

<u>FORMEN DER HYPERTHERMIE</u>			
<ul style="list-style-type: none"> • Aktive Hyperthermie (Aktive Fiebertherapie) • Passive Hyperthermie (Gerätebedingt) <ul style="list-style-type: none"> A Ganzkörper Hyperthermie (GKH) <ul style="list-style-type: none"> • Milde (-38,5 °C) • Moderate (38,5-40,5 °C) • Extreme (40,5-42,8 °C) B „Lokale“ Hyperthermie 			
<table border="1"> <tr> <td> <p><u>Invasiv</u> :</p> <p>Laser Induzierte Thermo Ablation (LITT)</p> <p>Radiofrequenz (RF)</p> <p>Intracavitär (Harnblase)</p> <p>Peritoneal,.....</p> </td> </tr> </table>	<p><u>Invasiv</u> :</p> <p>Laser Induzierte Thermo Ablation (LITT)</p> <p>Radiofrequenz (RF)</p> <p>Intracavitär (Harnblase)</p> <p>Peritoneal,.....</p>	<table border="1"> <tr> <td> <p><u>Nicht invasiv:</u></p> <p>Lokale (Oberfläche)</p> <p>Regionale (Tiefe) (Phasengesteuerte Antennen Systeme)</p> <p>Lokoregionale (Oberfläche+Tiefe) (Kapazitive Radiofrequenz Elektrohyperthermie)</p> </td> </tr> </table>	<p><u>Nicht invasiv:</u></p> <p>Lokale (Oberfläche)</p> <p>Regionale (Tiefe) (Phasengesteuerte Antennen Systeme)</p> <p>Lokoregionale (Oberfläche+Tiefe) (Kapazitive Radiofrequenz Elektrohyperthermie)</p>
<p><u>Invasiv</u> :</p> <p>Laser Induzierte Thermo Ablation (LITT)</p> <p>Radiofrequenz (RF)</p> <p>Intracavitär (Harnblase)</p> <p>Peritoneal,.....</p>			
<p><u>Nicht invasiv:</u></p> <p>Lokale (Oberfläche)</p> <p>Regionale (Tiefe) (Phasengesteuerte Antennen Systeme)</p> <p>Lokoregionale (Oberfläche+Tiefe) (Kapazitive Radiofrequenz Elektrohyperthermie)</p>			

Ganzkörper-Hyperthermie:

Bei der Ganzkörper-Hyperthermie wird der gesamte Körper auf Temperaturen von 39–40 °C (moderate Form) oder 41,5–42,5 °C (extreme Form) erhitzt.

Die moderate Langzeit-Ganzkörper-Hyperthermie lässt in Kombination mit Zytostatika und Zytokinen einen größeren therapeutischen Index erwarten.

Lokale Hyperthermie:

Die lokale Hyperthermie kann durch externe, intraluminale oder interstitielle Methoden erreicht werden. Die externe Anwendung von Wärme wird für die Oberflächenhyperthermie und lokoregionale Tiefenhyperthermie benutzt. Für die interstitielle Hyperthermie wird die Energie meist durch Laser oder Hochfrequenzströme übertragen.

Regionale Hyperthermie:

Z.B. mit kapazitiv gekoppelten Elektroden oder radiativen Hochfrequenzmethoden können Teilkörper-Hyperthermien erzielt werden.

Klinische Ergebnisse

Ganzkörperhyperthermie: Über die Ganzkörperhyperthermie liegen bisher Phase-I- und Phase-II-Studien vor, die eine Durchführbarkeit der Methode belegen und ein besseres Ansprechen insbesondere bei therapierrefraktären und -resistenten Tumoren erwarten lassen (Pankreas-, Kolon-, und Ovarialkarzinome, Sarkome).

Lokale Hyperthermie:

Untersuchungen zeigen übereinstimmend deutlich höhere Raten an kompletten Remissionen in der Kombination von Strahlentherapie mit Hyperthermie im Vergleich zur Strahlentherapie allein. Auch die Kombination von Hyperthermie mit Chemotherapie zeigte in den ersten klinischen Studien viel versprechende Ergebnisse. In mehr als 28 randomisierten kontrollierten klinischen Studien wurde die Hinzunahme von Hyperthermie zur Radio- oder Chemotherapie untersucht. In 21 Studien wurden signifikant bessere Ergebnisse durch die Kombination mit Hyperthermie.

Signifikante Verbesserungen konnten in randomisierten kontrollierten Studien bei Tumoren der Zervix, der Blase, der Lunge, des Ösophagus, des Rektums, der Vagina und der Vulva gezeigt werden. In prospektiv randomisierten Phase-III-Studien von rezidierten Hals- und Kopf-Tumoren, Mammakarzinomen und Melanomen wurden in der Kombination von Radiotherapie plus Hyperthermie jeweils eine signifikant höhere Ansprechrate beschrieben. Insbesondere bei der Behandlung von Patienten mit primären hochmalignen Hirntumoren (Gliome WHO Grad III und IV) wurden bei fortgeschrittenen, therapieresistenten Patienten komplette und lang anhaltende partielle Remissionsraten erzielt, die sehr viel versprechend und den bisherigen Methoden deutlich überlegen sind.

Grönemeyer-Institut für MikroTherapie Universitätsstr. 140
44799 Bochum Tel.: 0234-9780-480

Dr. med. H. Sahinbas

Kontak: info@hypal.eu