

# Regionale Tiefenhyperthermie in der Onkologie

Zu dem Beitrag von Privatdozent  
Dr. med. Dipl. biochem. Rolf D. Issels  
und Mitarbeitern in Heft 4/1991

## 1 Weitere Studien notwendig

Die Autoren haben aufgrund ihrer hervorragenden Sachkenntnis und Erfahrung eine an interessanten Details reiche Übersicht über das schwierige Thema geschrieben. Sie haben dem Leser dargelegt, daß die regionale Hyperthermie als experimentelles Therapieverfahren im Rahmen wissenschaftlich kontrollierter Studien eingesetzt werden sollte, um möglichst rasch ihren Stellenwert in der onkologischen Therapie festzulegen. Wie wir aus vielen Anfragen erfahren, gibt es nicht selten falsche Vorstellungen über das Behandlungsverfahren, die durch das Übersichtsreferat zumindest in der Ärzteschaft ausgeräumt sein sollten. Wie die Hyperthermie in kontrollierten Studien zum Wohle der Patienten und zur Ermittlung ihres Stellenwertes in den onkologischen Behandlungsverfahren eingesetzt werden kann, zeigt ihre Aufnahme in kooperative Studien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (GPO).

Der Einsatz der Hyperthermie bei Kindern und Jugendlichen ist an drei Voraussetzungen geknüpft: 1. Die Patienten sind durch die etablierten Behandlungsverfahren nachweislich ungenügend behandelt. 2. Der erhoffte Nutzen muß Nachteile und Risiken der Therapie deutlich überwiegen. 3. Die Behandlung muß praktikabel sein.

Für die Mehrzahl der Patienten mit nicht metastasierten soliden Tumoren im Kindes- und Jugendalter bestehen heute gute Heilungsaussichten. Aus diesem Grund sind sie zunächst von einer regionalen Hy-

perthermie auszuschließen, da hier mögliche Risiken und Nebenwirkungen der neuen Therapie die Heilungsaussichten gefährden könnten. Solche Risiken können theoretisch entstehen durch die Invasivität der Thermometrie (Infektion, Metastasierung), durch gekreuzte Therapieresistenz (durch Hitzeschock induzierte Wärme- und Zytostatikaresistenz), durch unerwünschte Veränderungen im Tumor (Minderung von Perfusion) sowie durch die Steigerung der Nebenwirkungen der begleitenden Therapie am gesunden Gewebe.

Die Indikation zur regionalen Hyperthermie ist dagegen unstrittig bei einer Gruppe von Kindern und Jugendlichen mit prognostisch ungünstigen Tumoren, wie ein Lokalrezidiv eines Ewing- oder Weichteilsar-

## 2 Zuspruch für bestimmte Indikationen

Die regionale Hyperthermie (RHT) ist zunehmend Gegenstand lebhafter Diskussionen im Kreis der onkologischen Fachrichtungen, was ihren steigenden Bekanntheitsgrad anzeigt. Die Abteilung für pädiatrische Hämatologie und Onkologie der Uni-Kinderklinik München hat seit 1986 Verbindung zur Medizinischen Klinik III an dem Klinikum Großhadern und betreibt seit 1989 – unterstützt durch die Deutsche Krebshilfe – mit Professor Issels gemeinsamein Projekt zur Überprüfung des Stellenwertes der RHT in der pädiatrischen Onkologie. Ein analoges Projekt existiert auch am westdeutschen Tumorzentrum in Essen.

koms oder ein inoperables Weichteilsarkom, das auf Chemotherapie nur ungenügend anspricht. Der Einsatz der Behandlung ist durch technische Gegebenheiten limitiert, da die externe regionale Hyperthermie-Behandlung in Deutschland zur Zeit außer bei oberflächlich gelegenen Tumoren nur bei tiefen Tumoren des Beckens und des Peritoneal- und Retroperitonealraumes sowie der Extremitäten möglich ist. Die genannten Indikationen wurden in multizentrische Studien der Pädiatrischen Onkologie aufgenommen.

Wir erhoffen uns von der regionalen Hyperthermie kurzfristig eine verbesserte Behandlungsmöglichkeit bei ungünstigen Krankheitsverläufen, langfristig auch eine Reduzierung schädlicher Nebenwirkungen bisheriger Behandlungsverfahren durch Dosisminderung. Derzeit können wir aber aufgrund des Kenntnisstandes (noch) keine der etablierten Behandlungsverfahren der Chirurgie, Radiotherapie und Chemotherapie zugunsten des Einsatzes der regionalen Hyperthermie zurückstellen.

Dr. med. Ralf Romanowski  
Prof. Dr. med. Werner Havers  
Abteilung für Pädiatrische  
Hämatologie und Onkologie  
Westdeutsches Tumorzentrum  
Hufelandstraße 55  
W-4300 Essen 1

Die Indikation zum Einsatz der regionalen Hyperthermie in Kombination mit systemischer Chemotherapie bei pädiatrisch-onkologischen Patienten besteht unseres Erachtens dann, wenn es sich um einen Weichteiltumor oder ein Ewing-Sarkom mit Lokalisation im Becken, im Abdomen, an den Extremitäten oder an der Körperoberfläche ohne erkennbare Fernmetastasierung handelt – und wenn die Erkrankung auf vorausgegangene etablierte Therapieverfahren nachweislich nicht, beziehungsweise schlecht angesprochen hat – oder eine chirurgische Kompartimentresektion mit einer schweren Verstümmelung verbunden wäre. Wohlbewußt der Tatsache, daß es sich somit um Patienten mit ungünstiger Prognose handelt, ist die Ziel-

setzung bei genauer Indikationsstellung prinzipiell kurativ, jedoch wird in Einzelfällen auch unter primär palliativem Aspekt behandelt.

Seit 1986 wurden in München insgesamt 18 Patienten zwischen drei und 18 Jahren mit RHT behandelt, eine hinsichtlich Erkrankungstyp und Krankheitsstadium zumindest in den ersten Jahren sehr heterogene Gruppe.

Es hat sich gezeigt, daß die regionale Hyperthermie auch bei Kindern mit drei Jahren technisch und medizinisch/pflegerisch durchführbar ist, auch wenn die besonderen Modalitäten, wie eine annähernd zweistündige RHT-Behandlung und das notwendige, meist mehrmonatige Verbleiben der Thermometrikatheter im Körper die starke Belastung der Patienten und ihrer Eltern erahnen läßt.

Akute, direkt behandlungsassoziierte Nebenwirkungen der regionalen Hyperthermie bestehen vorwiegend aus Unbehagen, Angstgefühlen und lokalen Schmerzen, die von der zugeführten Energie abhängig oder unabhängig sein können. Das Ausmaß systemischer Streßwirkung ist tolerabel, schwere Nebenwirkungen wie thermische Schädigung des Gewebes sind selten.

Die Ergebnisse an 16 auswertbaren Patienten sind in Anbetracht der Ausgangssituation (Mehrfachrezidive, große Tumorumfänge, Nonresponder, zum Teil regional ausgedehnte Metastasierung) mit einer objektiven Responderate von 38 Prozent insgesamt ermutigend, in Einzelfällen besteht ein erkrankungsfreies Überleben von bereits ein bis vier Jahren. Eine weitergehende Aussage ist naturgemäß noch nicht möglich.

Zur genaueren Festlegung des Stellenwertes dieser Therapiemodalität und aufgrund der genannten Phase-I- und Phase-II-Erfahrungen hat die Gesellschaft für pädiatrische Onkologie die regionale Hyperthermie in das Behandlungsprotokoll für Patienten mit einem Rezidiv eines Weichteilsarkoms oder eines Ewing-Sarkoms an zentraler Stelle integriert, und es ist in dem Behandlungsprotokoll für Weichteilsarkome – Primärerkrankung – für Patienten

vorgesehen, die auf die Primärtherapie nicht ansprechen.

Es ist zu hoffen, daß durch die sehr gute Kooperation innerhalb der pädiatrischen Onkologie und der Hyperthermiezentren möglichst viele Patienten, auf die diese Indikation zutrifft, der Hyperthermiebehandlung zugeführt werden und sich ihre Möglichkeiten und Grenzen besser erkennen lassen.

Prof. Dr. med. Rainer J. Haas  
Dr. med. Christian Schött  
Abteilung für Hämatologie und Onkologie  
Dr. von Haunersches Kinderspital  
der Universität München  
Lindwurmstraße 4  
W-8000 München 2

### Schlußwort

In Ergänzung zu der Stellungnahme der Kollegen Prof. Haas/Dr. Schött (München) zu den Ausführungen von Prof. Havers/Dr. Romanowski (Essen) aus pädiatrisch-onkologischer Sicht sollen die von der Essener Arbeitsgruppe angesprochenen „möglichen Risiken und Nebenwirkungen der regionalen Tiefenhyperthermie (RHT)“ nochmals diskutiert werden.

Die symptomlose, bakterielle Kontamination der für die Temperaturmessung notwendigen Hohlkatheter und die klinisch faßbare lokale Entzündung am Ort der invasiven Temperaturmessung (zwölf Prozent) stellen zweifellos ein ernst zu nehmendes Problem nach den RHT-Behandlungen dar. Von Seiten der häuslichen Pflege läßt sich durch sorgfältige Desinfektion der Kathetereinstichstellen und täglichen Verbandswechsel sowie rechtzeitige, hausärztliche Konsultation bei Fieber, Erythem oder eitriger Sekretion das Risiko septischer Komplikationen, die eine Antibiotikagabe notwendig machen, gering halten.

Im Gegensatz dazu ist das von Havers/Romanowsky spekulierte Risiko einer Induktion von Fernmetastasen im Rahmen der Hohlkatheterimplantation mit dem allgemein akzeptierten Risiko bei invasiver Histologiegewinnung (Feinnadelbiop-

sie/Inzisionsbiopsie) gleichzusetzen. In einer kürzlich durchgeführten Analyse der RHT-86-Studie (Laufzeit vier Jahre) bei 65 fortgeschrittenen und meist (88 Prozent) vorbehandelten Sarkompatienten (426 RHT-Behandlungen) war die objektive Responderate (34 Prozent) vergleichbar mit den bereits veröffentlichten Daten der Interim-Analyse (37 Prozent) an 40 Patienten (J. Clin. Oncol. Volum. 8/Nov. 1990). Bei keinem der hyperthermierten Patienten mit lokalem Ansprechen am Ort der kombinierten Therapie wurde im Beobachtungszeitraum ein Auftreten von Fernmetastasen beobachtet. Inwieweit die verabreichte systemische Chemotherapie (Ifosfamid/VP-16) das klinisch-manifeste Auftreten von Fernmetastasen effektiv unterdrückt, ist aus den Daten nicht eruierbar. Der Möglichkeit einer Verschleppung von Tumorzellen entlang des Stichkanals der Hohlkatheter wird von uns insofern Rechnung getragen, in dem für jeden Patienten nach Abschluß der RHT/Chemotherapie-Zyklen eine Nachresektion eingeplant ist und dabei der Stichkanal im Resektat in toto mitentfernt wird.

Im Hinblick auf die von Prof. Havers und Dr. Romanowsky angesprochene gekreuzte Therapieresistenz (durch Hitzeschock induzierte Wärme- und/oder Zytostatikaresistenz) sollte betont werden, daß in experimentellen In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen durch Hyperthermie eine Steigerung der zytostatischen Effektivität in Abhängigkeit von der Temperaturerhöhung beobachtet wurde. Darüber hinaus konnte für einige Zytostatika (zum Beispiel Cisplatin, Methotrexat, Mitomycin) eine Zytostatika-Resistenz durch Hyperthermie durchbrochen werden. Thermotolerante Zellen (hitzevorbehandelt) wurden in ihrer Empfindlichkeit auf Zytostatika in keiner Weise beeinträchtigt. Nur das Etoposid (VP-16) stellt eine Ausnahme dar, da bei dieser Substanz die Empfindlichkeit von Zellen durch eine Hitzevorbehandlung herabgesetzt wird. Es ist sicherlich richtig, daß für ein besseres Verständnis der Interaktion von chemotherapeutischen Substanzen mit regionaler Hyper-