Im Leistungskatalog der Grundversicherung aufgenommen

Stellenwert der regionären Hyperthermie in der Krebstherapie

Dr. med. Emanuel Stutz, Prof. Dr. med. Niloy R. Datta, Dr. med. Emsad Puric, Prof. Dr. med. Stephan Bodis

Radio-Onkologie Zentrum KSA-KSB, Kantonsspital Aarau, Aarau

Technische Fortschritte und zunehmende Evidenz lassen derzeit die älteste Form der Krebstherapie, die Hyperthermie, ein Revival erleben. Seit Anfang 2017 besteht neu eine Kostenübernahmepflicht in der Grundversicherung für ausgewählte Indikationen.

Einleitung

Die Hyperthermie (HT) kann als älteste Form der Krebstherapie bezeichnet werden. Sie wurde erstmals 5000 v.Chr. in Überlieferungen der Ägypter [1] und später auch in der Antike von Hippokrates erwähnt. Anfangs des 19. Jahrhunderts bemerkte man zudem, dass es während hohen Fiebers bei bakteriellen Infektionen zu Tumorregressionen kam [2]. In der Neuzeit fristete die HT aufgrund fehlender randomisierter Studien und fehlender Möglichkeiten zur kontrollierten Wärmeanwendung vorwiegend ein Dasein im Bereich der Alternativmedizin. Durch die technischen Entwicklungen in der HT-Planung und der Thermometrie erfolgt die Erwärmung nun reproduzierbar, gezielt und monitorisiert, womit der Effekt der HT objektiv evaluiert und optimiert werden kann.

Für definierte klinische Indikationen konnten in den letzten Jahren prospektive Studien und Metanalysen in «peer-reviewed» Fachzeitschriften publiziert werden. Ein Grundstein gemäss den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin konnte gelegt werden.

Anwendung und Funktionsweise der regionären Hyperthermie

Die HT ist eine induzierte Temperaturerhöhung auf 39–45 °C [3]. Sie kann als Oberflächen-HT bis in eine Tiefe von 3–4 cm ab Hautoberfläche oder als Tiefen-HT über 4 cm ab Hautoberfläche erfolgen. Die Tumorregion wird mittels elektromagnetischen oder Ultraschallwellen während 45–60 Minuten auf eine Temperatur von 41–43 °C erwärmt. Dies erfolgt ein- oder zweimal wöchentlich zeitnah vor oder nach der Bestrahlung. Durch die HT-Planung kann die Erwärmung lokal und zielgenau appliziert und durch «real-time»-Thermometrie monitorisiert werden.

Emanuel Stutz

Der Ablauf der HT-Behandlung ist mit demjenigen einer Bestrahlung vergleichbar: Indikationsstellung am HT-Tumorboard; danach erfolgt die CT-basierte Therapieplanung, um das zu erwärmende Volumen und die Zieltemperaturen festzulegen. In Koordination mit der konkomitierenden Radiotherapie wird die HT-Sitzung mit standardisierter Qualitätssicherung unter anderem mit einer «real-time»-Thermometrie durchgeführt.

Die Erwärmung des Tumors führt zur Verstärkung der gleichzeitig angewandten Krebstherapien wie Radio- oder Chemotherapie, wobei die beste Datenlage in Kombination mit der Radiotherapie existiert. Die HT ist ein potenter Radio-Sensitizer [4] und sensibilisiert die Tumorzellen auf mehreren Ebenen. Stark vereinfacht führt die HT zu einer Verbesserung der Tumormikroperfusion, womit hypoxische und somit radioresistente Tumorzellen besser oxygeniert werden. Durch die Anwesenheit von Sauerstoff werden durch die Bestrahlung vermehrt HO_2-Radikale produziert, welche in den Tumorzellen zu vermehrten DNA-Einzel- und -Doppelstrangbrüchen führen. Die HT greift dann zusätzlich in die darauffolgenden DNA-Reparaturmechanismen ein, wobei unter anderem das beim Menschen vorherrschende «non-homologous end-joining» (NHEJ) bei Doppelstrangbrüchen gehemmt und somit je nach Histologie und Zelltyp eine Apoptose eingeleitet werden kann [5]. Weiter führt die HT zu einer erhöhten Expression von Heat-Shock-Proteinen (z.B. HSP70), welche über die NK-Zellen (natürliche Killerzellen) und antigen-präsentierenden, dendritischen Zellen zu einer vermehrten Aktivierung von $CD8^+$-T-Lymphozyten und somit zu einer immunsystemvermittelten, spezifischen Antitumor-Antwort führen. Somit kann die HT zusätzlich zur lokalen, auch eine systemische Wirkung entfalten [6, 7]. Eine detailliertere Übersicht über die HT-induzierten molekularbiologischen Prozesse liegt in den oben genannten zwei aktuellen Reviews vor.

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Sofern die HT qualitativ hochwertig und unter Temperaturmessung und -kontrolle durchgeführt wird, führt dies zu keinen relevanten HT-induzierten Spättoxizitäten [6]. Bei Rezidiven im vorbestrahlten Gebiet erlaubt die begleitende HT zudem eine schonendere und wirkungseffizientere Re-Bestrahlung. In dieser Situation wäre ohne HT die Applikation einer für die Tumorkontrolle suffizienten Dosis aufgrund von Nebenwirkungen erschwert [8].

Als relative und absolute Kontraindikationen für eine HT-Therapie gelten Metallprothesen und Osteosynthesematerial in der Nähe des Tumorgebietes, implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren (ICD) /Schrittmacher und eine schwere kardiopulmonale Insuffizienz (NYHA III–IV).

Welche Evidenz besteht für die Hyperthermie?

Trotz klinischer Etablierung der HT seit mehr als zwei Jahrzehnten, insbesondere in Kombination mit der Bestrahlung, fehlen weitere gute multizentrische Phase-III-Studien.

Unter anderem durch drei Metaanalysen unserer Hyperthermie-Arbeitsgruppe [8–10] existiert bei einer Auswahl von Tumorentitäten eine gute Evidenzlage. Diese wird in der Tabelle 1 basierend auf Datta et al. [6] und Peeken et al. [7] zusammengefasst.

Bei Tumorentitäten, welche in kurativer Intention mit Thermo-Radiotherapie behandelt werden, konnte ein Hinweis für ein verbessertes «overall survival» (OS) gezeigt werden.

Der Benefit der konkomitierenden Thermo-Radiotherapie ist hingegen vor allem bei lokal fortgeschrittenen Tumoren betreffend «complete response» (CR) und damit verbesserter «local control» (LC) dokumentiert. Eine Tumorentitäten-übergreifende Metaanalyse von randomisierten und nichtrandomisierten Studien zeigte eine 15%ige Verbesserung der CR durch die konkomitierende Anwendung der HT mit Bestrahlung von 39,8% auf 54,9% [6].

Sehr häufig findet die Hyperthermie auch in nichtkurativen Situationen bei Tumorrezidiven Anwendung, beispielsweise bei Mammakarzinom-/Brustwandrezidiven. Hier steht die temporäre, lokale Tumorkontrolle mit dem Ziel einer Symptomlinderung zur Wahrung

Tabelle 1: Überblick über die Evidenzlage der Hyperthermie anhand ausgewählter Studien für die etablierten Tumorentitäten mit dem jeweiligen Studienergebnis basierend auf Datta et al. [6] und Peeken et al. [7]. Zusätzlich wurden relevante laufende Studien integriert. Verglichen zur Radiotherapie alleine, zeigte keine Studie eine signifikante Toxizitätszunahme im Hyperthermie-Arm.

Tumorentität	Relevante Studien (Jahr)	Ergebnis
Mammakarzinom-/ Brustwandrezidiv	Metaanalyse aus 5 randomisierten Studien (1996) [11]	CR: RT 41% vs. HTRT 59% (p <0,001). 50% der Patienten waren initial metastasiert, weshalb die HTRT nicht zu einem verbesserten OS führte.
	Metaanalyse aus 26 «single-arm»- und 8 (nicht)-randomisierten Studien (2016) [8]	CR für 26 Single-Arm-Studien mit HTRT: 63,4%
		CR für 2-Arm-Studien: RT 38,1% vs. HTRT 60,2% (p <0,0001)
HNO-Tumore	Metaanalyse aus 5 randomisierten Studien und einer 2-Arm-Studie (2016) [10]	CR: RT 39,6% vs. HTRT 62,5% (p <0,0001)
Malignes Melanom	Multizentrische, randomisierte Studie (1995) [12]	CR: RT 35% vs. HTRT 62% (p <0,05) 2-Jahres-LC: RT 28% vs. HTRT 46% (p <0,05)
Zervixkarzinom	Multizentrische, randomisierte Studie (2009) [13]	12-Jahres-LC: RT 37% vs. HTRT 57% (p = 0,01) 12-Jahres-OS: RT 20% vs. HTRT 37% (p = 0,03)
	Metaanalyse aus 6 randomisierten Studien (2016) [9]	CR: RD +22% (p <0,001) LC: RD +23% (p <0,001) OS: RD +8% (nicht sign)
Rektumkarzinom (präoperativ)	Cochrane-Analyse von 6 randomisierten Phase II und III Studien (2009) [14]	CR: HTRT vs. RT, RR 2,76 (p = 0,0001) 2-Jahres-OS: HTRT vs. RT, HR 0,49 (p = 0,001) Dieser Benefit konnte in den darauffolgenden Jahren nicht mehr gezeigt werden.
	Multizentrische Phase I/II Studie (HyRec) [15]	*Rekrutierung läuft.*
Weichteilsarkome	Multizentrische, randomisierte Studie (2010) [16]	2-Jahres-DFS: CT 44% vs. HTCT 58% (p = 0,011) Per protocol OS: HR 0,66 (p = 0,038)
	Phase I/II Studie (HYPROSAR) [17]	*Rekrutierung läuft (KSA).*
Blasenkarzinom	Randomisierte Studie (2000) [18]	CR: RT 51% vs. HTRT 73% (p = 0,01) 3-Jahres-OS: RT 22% vs. HTRT 28% (p = 0,33)
	Phase I/II Studie [19]	*Rekrutierung läuft (KSA).*

Abkürzungen: CR = «complete response», CT = Chemotherapie, DFS = «disease-free survival», HR = «hazard ratio», HTCT = Thermo-Chemotherapie, HTRT = Thermo-Radiotherapie, KSA = Kantonsspital Aarau, LC = «local control», OS = «overall survival», RD = «risk difference», RR = relatives Risiko, RT = Radiotherapie.

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Stephan Bodis
Radio-Onkologie Zentrum
KSA-KSB
Kantonsspital Aarau
Tellstrasse 25
CH-5001 Aarau
stephan.bodis[at]ksa.ch

der Lebensqualität im Vordergrund. Weiter kann die HT bei Tumormetastasen mit Kompressionssymptomen eingesetzt werden, insbesondere bei voluminösen Metastasen oder in bereits vorbestrahlten Regionen mit einer beschränkten Wirkung einer alleinigen Re-Bestrahlung.

Bei zahlreichen Indikationen bedeutet die Lokalkontrolle durch die kombinierte Thermo-Radiotherapie auch einen funktionellen Organerhalt. Somit kann Patienten beispielsweise beim muskelinvasiven Blasenkarzinom durch die Thermo-Radiotherapie eine radikale Zystektomie erspart werden. Dies ist insbesondere bei älteren und polymorbiden Patienten eine am Tumorboard und im Beratungsgespräch zu diskutierende Option. Eine Salvage-Zystektomie wäre bei einer späteren Tumorprogression immer noch möglich.

Das Ziel ist, bei laufenden und neuen klinischen Studien mit einem kurativen Therapieziel, in der Kombination von HT plus Radiotherapie und/oder HT plus Systemtherapie einen OS-Benefit dokumentieren zu können.

Kostenübernahmepflicht für die Hyperthermie

Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) der Schweiz anerkennt die dargelegte Evidenz. Seit dem 1. Januar 2017 besteht neu eine Kostenübernahmepflicht in der Grundversicherung für die in Tabelle 2 genannten Indikationen zur kombinierten Thermo-Radiotherapie. Als Voraussetzung muss die Indikation am Tumorboard des «Swiss Hyperthermia Networks» (SHN) geprüft und gestellt werden. Die Leistungspflicht für die Tiefen-HT ist vorerst auf zwei Jahre beschränkt.

Tabelle 2: Indikationen für Oberflächenhyperthermie und Tiefenhyperthermie kombiniert mit Radiotherapie. Bei ersterer gilt die zeitlich unbeschränkten Kostenübernahmepflicht durch die Krankenkassen, bei letzterer besteht eine provisorische Leistungspflicht mit einer vorläufigen Befristung bis Ende 2018 (adaptiert von «Verordnung des EDI über Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung; Änderung vom 25. November 2016» für Hyperthermie in Verbindung mit der Strahlentherapie).

Indikationen für Oberflächenhyperthermie	
Entität	**Spezifizierung**
Mammakarzinom	Inoperable Brust-/Brustwandrezidive in vorbestrahltem Areal
HNO-Tumore	Inoperable Lymphknotenmetastasen in vorbestrahltem Areal
Malignes Melanom	Oberflächliche Lymphknotenmetastasen oder Lokalrezidive mit/ohne Vorbestrahlung
Alle	Tumor-Lokalrezidive mit Kompressionsymptomatik mit/ohne Vorbestrahlung
Indikationen für Tiefenhyperthermie	
Entität	**Spezifizierung**
Zervixkarzinom	Kontraindikation für Chemotherapie oder lokal vorbestrahlt
Rektumkarzinom	Funktionserhalt und/oder Kontraindikation für Chemotherapie, Lokalrezidiv in vorbestrahltem Areal
Weichteilsarkome	Funktionserhalt und/oder Kontraindikation für Chemotherapie
Pankreaskarzinom	Lokal fortgeschrittener, primär inoperabler Tumor
Blasenkarzinom	Funktionserhalt und/oder Kontraindikation für Chemotherapie

«Swiss Hyperthermia Network»

Das SHN unter Leitung des Kantonsspitals Aarau bildet ein Netzwerk, welches die Forschung zur Weiterentwicklung der HT im klinischen/technischen Bereich und der Grundlagenforschung unterstützt. Als Schwerpunkte stehen die Entwicklung von neuen HT-Applikatoren und klinischen Studien im Vordergrund.

Laufende klinische Hyperthermie-Studien in der Schweiz

Bei älteren Patienten mit *muskelinvasivem Blasenkrebs*, welche für eine radikale Operation nicht qualifizieren oder diese ablehnen, besteht die Möglichkeit einer blasenerhaltenden Therapie mit transurethraler Blasenresektion (TUR-B) gefolgt von HT zusammen mit Radiotherapie +/– Chemotherapie [19].

Weltweit einzigartig ist die *HYPROSAR-Studie* mit einer Kombination von HT und Protonen-Bestrahlung in Kollaboration mit dem Paul Scherrer Institut bei Rezidiven beziehungsweise bei primär *nichtresektablen Weichteilsarkomen* [17]. Letztere sind wegen ihrer limitierten Radio- und Chemosensitivität schwer therapierbar. Schon behandelte Patienten konnten erfreuliche Resultate vorweisen [20].

Jüngst wurde zudem eine randomisierte Phase-II-Studie für nichtresektable, lokal fortgeschrittene Pankreaskarzinome (HEATPAC) eröffnet [21]. Dabei wird die Radio-Chemotherapie puls HT mit der alleinigen Radiochemotherapie verglichen.

Konklusion

Die älteste Krebstherapie erlebt ein Comeback durch die Verfügbarkeit von (a) moderner Technik in der nichtinvasiven Wärmemessung und -applikation, (b) kontinuierlich zunehmender Evidenz für die klinische Wirkung und (c) die Aufnahme in den Leistungskatalog der Krankenversicherung mit Kostenübernahme.

Disclosure statement
Die Autoren bieten die Hyperthermie in Kombination mit Radiotherapie im Kantonsspital Aarau an. Zusammen mit Dr. med. Markus Notter, Lindenhofspital Bern, sind sie Gründer des «Swiss Hyperthermia Networks».

Literatur
Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.medicalforum.ch.

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html