



## Erweiterte Therapiekonzepte **Hyperthermie in der Tumorthherapie**

FRIEDRICH R. DOUWES

In Tumorthherapie gibt es seit einiger Zeit eine Diskrepanz zwischen den rapide gestiegenen tumorbiologischen Erkenntnissen und den eher zögernden oder gar stagnierenden Fortschritten in der Therapie. Dieses ist sicher ein wesentlicher Grund, weswegen man sich verstärkt mit erweiterten Therapiekonzepten beschäftigt, in denen neuartige oder bislang unkonventionelle Verfahren eingesetzt werden, wie z.B. die Hyperthermie.

Die „klassischen“ Therapieverfahren wie Chirurgie, Radiotherapie oder Chemotherapie stoßen gerade bei den fortgeschrittenen, metastasierten Tumorstadien an ihre Grenzen. Die Erfolge hinsichtlich einer Verlängerung der Überlebenszeit, der Verhinderung einer weiteren Progression und insbesondere Erhaltung der Lebensqualität sind häufig eher enttäuschend. Dieses ist sicher einer der wesentlichen Gründe, weswegen man sich verstärkt mit erweiterten Therapiekonzepten beschäftigt. Mittlerweile existieren eine ganze Reihe dieser Konzepte, und angesichts der Mannigfaltigkeit muss natürlich auch die Frage der Wirksamkeit immer wieder kritisch gestellt werden. Wesentlich für eine Beurteilung eines therapeutischen Verfahrens sind einerseits wissenschaftliche Erkenntnisse, welche die biologischen Grundlagen absichern, andererseits klinische Studien, in denen die praktische Anwendung erprobt und einer kritischen Überprüfung unterzogen wird.

### **Hyperthermie als komplementäre Therapiemethode**

Zu den Verfahren, die in der Behandlung von Malignomen als therapeutische Erweiterung zunehmend auch in der etablierten Onkologie Beachtung finden, zählen die verschie-



© Photodisc

denen Anwendungsarten der Hyperthermie. Diese Therapiemodalität verliert immer mehr den Charakter eines experimentellen Verfahrens; aufgrund von erfolgreich durchgeführten Studien beginnt sich diese Behandlungsform in der Klinik zu etablieren.

### **Historie**

Eine kontrolliert herbeigeführte Erwärmung (Hyperthermie) wird in der Medizin bereits seit dem Altertum beschrieben. In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurden die ersten onkologischen Behandlungsversuche unternommen, doch erst seit den siebziger Jahren wird die Hyperthermie gezielt wissenschaftlich untersucht. Die thermobiologischen Grundlagen der Hyperthermie sind mittlerweile weitgehend geklärt.

### **Thermobiologische Grundlagen**

Die Wirkung der Hyperthermie auf das Wachstum eines Tumors beruht dabei u.a. auf die direkt zytotoxischen Effekte der Temperaturerhöhung. Steigt die Temperatur im Gewebe, erhöht sich auch die Stoffwechselrate. Innerhalb des Tumors kann dies zu einem Missverhältnis zwischen Nachfrage und Angebot führen, d.h. es entsteht ein Sauerstoffmangel sowie ein Laktatüberschuss und daraus resultierend eine Azidose (Schäfer et al. 1993), die aufgrund der veränderten Gefäßversorgung stärker ausfällt als im gesunden Gewebe.

Weitere wesentliche Faktoren, die einen onkolytischen Effekt der Hyperthermie bedingen, beruhen auf molekularbiologischen Effekten. So wird das DNA-Reparatursystem beeinträchtigt (Li et al. 1998), das Tumorsuppressor-Gen p53 vermehrt exprimiert und die Apoptose ausgelöst (Sakaguchi et al. 1995). Ab einer bestimmten Temperatur (ab ca. 40 °C) verändern sich Proteinstrukturen bis hin zur Denaturierung. Das wiederum beeinflusst die Eigenschaften der Zellmembranen hinsichtlich ihrer Stabilität, Fluidität

### **Kongress- ankündigungen**

unter [www.natum.de](http://www.natum.de)

### **Neu im Internet: Das Gesundheitsportal der NATUM**

unter [www.gesundund-leben.info](http://www.gesundund-leben.info)

### **Geschäftsstelle der Natum e.V.**

Ansprechpartnerin:  
**Frau Katrin Harling**Elise-Averdieck-Str. 17  
27356 Rotenburg/WümmeTel.: 0 42 61 / 77 34 02  
Fax: 0 42 61 / 77 20 69E-Mail: [info@natum.de](mailto:info@natum.de)  
Internet: [www.natum.de](http://www.natum.de)

und der Transporteigenschaften. Nachfolgend wird u.a. der Spindelapparat der Zelle und somit auch die Fähigkeit zur Zellteilung beeinträchtigt, der Teilungszyklus wird in der S-Phase arretiert.

Die temperaturbedingte Stimulation des Immunsystems spielt ebenfalls eine wesentliche Rolle bei der antineoplastischen Wirkung der Hyperthermie. So stimuliert eine höhere Temperatur die Produktion und Ausschüttung von Zytokinen wie etwa IL-1b, IL-6, IL-8 und TNF-alpha (Katschinski et al. 1999). Über die Ausschüttung von Interleukinen kann u.a. auch die Apoptose ausgelöst werden, die als Effekt der Hyperthermie ebenfalls nachgewiesen werden konnte (Katschinski et al. 1999). Große Bedeutung für die temperaturbedingte Immunstimulation kommt sicherlich der Bildung von Hitzeschockproteinen (HSP) zu. Diese Proteine werden als biologische Stressantwort exprimiert und stellen an den Zelloberflächen eine spezifische Erkennungsstruktur für die Natural Killer (NK)-Zellen des Immunsystems dar (Multhoff 1997). Da die HSP nach der Durchführung der Hyperthermie auf Tumorzellen, nicht jedoch auf gesunden Gewebszellen nachweisbar sind, lässt sich auf diese Weise die Immunantwort gegen die Tumorzellen aktivieren und verstärken. Aufgrund der Interaktionen zwischen Temperaturerhöhung und Immunsystem gibt es auch die Möglichkeit, die Hyperthermie in der Immuntherapie klinisch einzusetzen.

### Kombinationstherapie

Bei der Behandlung von Malignomen spielt die Monotherapie mit Hyperthermie eine untergeordnete Rolle. Größere Bedeutung hat die synergistische Wirkung der Hyperthermie in Kombination mit anderen Verfahren aus der Onkologie, insbesondere der Strahlentherapie und der Chemotherapie. In der vorklinischen Forschung konnte die Wirkungssteigerung in vielen Experimenten nachgewiesen werden. Diese Effizienzsteigerung hat in der klinischen Praxis zur Folge, dass die eingesetzte Dosis bei gleicher Wirksamkeit verringert werden kann und somit auch die entsprechenden Nebenwirkungen redu-

ziert werden können. Die Wirkungssteigerung kann dabei mit der Ratio des „Thermal-Enhancement“ (TER) quantifiziert werden. Diese sog. TER gibt das Verhältnis der Zytotoxizität einer Substanz oder Verfahrens mit bzw. ohne Temperaturerhöhung wieder. Der Effekt einer Kombination von Chemotherapie und Hyperthermie ist von der Temperatur, der Dauer der Hyperthermie und natürlich auch von der eingesetzten zytotoxischen Substanz abhängig. Die Interaktion zwischen Thermo- und Chemotherapie lässt sich dabei wie folgt klassifizieren (Issels 1999):

- **Unabhängige Wirkungen;** es besteht keine Wechselwirkung. Zu den Substanzen, für die keine nennenswerte Kombinationswirkung nachgewiesen werden konnte, zählen Antimetabolite wie 5-FU und Methotrexat sowie die Taxane.
- **Additive Interaktion;** die Effekte der Chemotherapie und der Hyperthermie summieren sich. Diese Art der Wechselwirkung tritt u.a. bei alkylierenden Zytostatika wie Cyclophosphamid und Ifosfamid sowie Nitroseharstoffen wie ACNU und BCNU auf.
- Bei der **synergistischen Interaktion** kommt es zu einer Sensibilisierung oberhalb einer bestimmten Temperaturschwelle (ca. 41–42°C). Dieser für die onkologische Praxis bedeutsame Effekt tritt u.a. bei der Verwendung von Platinderivaten und Mitomycin C auf.

### Multi Drug Resistance (MDR)

Durch eine Kombination von Chemo- und Hyperthermie besteht die Möglichkeit, ein wesentliches Problem des Einsatzes von Zytostatika zu überwinden. In der Second-line-Therapie oder nach multiplen Vortherapien tritt das Phänomen einer Resistenz, auch Multi-Drug-Resistenz (MDR) genannt, vermehrt auf. Die Folge ist, dass die Tumorzellen immer weniger auf die Zytostatika ansprechen. Aufgrund neuerer Studien und auch Erfahrungen in unserer Klinik scheint die Hyperthermie geeignet, eine Resistenz gegenüber platinhaltigen Zytostatika zu überwinden (Raaphorst et al. 1996, Westermann et al. 2001, Douwes et al. 2003).

### Ursachen der Wirkungssteigerung

Die Mechanismen, die der Wirkungssteigerung von Zytostatika zugrunde liegen, sind vielfältig und nur zum Teil erforscht. Die Temperaturerhöhung z.B. hat zur Folge, dass vermehrt antineoplastische Substanzen in die Zelle aufgenommen werden und erhöht allgemein die Reaktivität der Zytotoxine, so wird z.B. die Alkylierungsrate bei den betreffenden Zytostatika gesteigert. Andere Ursachen für den Synergismus liegen in der gesteigerten Durchblutung, die wiederum für eine vermehrte Anflutung der Zytostatika sorgt. Die Steigerung der Tumorperfusion ist allerdings temperaturabhängig, ab einem Schwellenwert nimmt die Durchblutung aufgrund von Endothelschwellungen und Mikrothrombosen häufig wieder ab und kann so wiederum für einen verminderten Abtransport der in der Aufwärmphase angereicherten Chemotherapeutika sorgen (Bogovic J, Douwes FR et al. 2001).

### Applikationszeitpunkt

Wichtig für die Anwendung der Kombinationstherapie ist neben Art und Dosis des verwendeten Zytostatikums vor allem die Temperatur und die Dauer des Temperaturplateaus der Hyperthermie, aber auch der Zeitpunkt der Applikation, also wann ein Zytostatikum gegeben wird. Die synergistische Wirkung kann, wie in der Mehrzahl der Fälle, zeitgleich oder auch zeitversetzt erfolgen.

### Literatur beim Verfasser

#### Dr. med. Friedrich Douwes

Ärztl. Direktor der Klinik St.Georg  
Präsident der Deutschen Gesellschaft für Onkologie  
Rosenheimerstr.6–8, 83043 Bad Aibling  
E-Mail: drdouwes1@aol.de

### Mehr zur Hyperthermie

Nach den Grundlagen, also die praktische Umsetzung: In der nächsten Ausgabe stellt Dr. Douwes die verschiedenen Hyperthermie-Verfahren vor, die in der Onkologie eingesetzt werden, und führt die unterschiedlichen Kombinationsmöglichkeiten weiter aus.