

Stellenwert der Hyperthermie in der modernen Medizin am Beispiel des Mammakarzinoms. Scharlatanerie oder Chance?

Hüseyin Sahinbas

Abstract

Stellenwert der Hyperthermie in der modernen Medizin am Beispiel des Mammakarzinoms. Scharlatanerie oder Chance?

Hyperthermie, auch Thermotherapie 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. Hyperthermie ist neben der Immuntherapie eine weitere Säule in der Krebstherapie, die komplementär zur Chemo- und Strahlentherapie eingesetzt werden kann.

Die Hyperthermie ist eine gut untersuchte und viel versprechende innovative Methode in der Krebstherapie. 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. Neue technische Methoden und umfassende experimentelle und klinische Prüfungen haben die Effizienz dieser Methode demonstriert und rechtfertigen deren Anwendung in der Krebstherapie zum Vorteil der Patienten.

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 auf biologische Strukturen sind pleiotrop und komplex. Sie 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 zellularer 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.

Generelle Wirkmechanismen der Hyperthermie (in Abhängig von der Temperatur):

1. Direkte Tumornekrose durch Hitzeeinwirkung
2. Erhöhte Durchblutung im gesunden Gewebe führt zur Nährstoff und Sauerstoffverarmung des Tumorgewebes
3. Blutarmut im Tumor, hat wiederum eine Nährstoff- und Sauerstoffverarmung des Tumorgewebes zur Folge. Dies führt zur
4. Anaeroben Energiegewinnung über den Zuckerabbau zu einem sauren Milieu im Tumor (Apoptose durch anaerobe Stoffwechsel Induktion)
5. Sensibilisierung der Strahlen- und Chemotherapie (synergistischer Effekt): Unter Hyperthermie werden einzelne Chemotherapeutika in ihrer Wirkungsweise bis zum Fünffachen gesteigert, ohne dass die Nebenwirkungen mit steigen.
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 (Kennzeichnung der Tumorzellen = Erhöhung der Immunogenität der Tumorzellen => Tumorlyse durch T-Zellen)

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) konnte durch angiographische Untersuchungen nachweisen werden.
10. Schmerzreduktion
11. Erhöhung der Lebensqualität (Karnofsky-Index)

Der tumorselektive Effekt der Hyperthermie

In vivo kann ein selektiver tumordestruktiver Effekt bei Temperaturen zwischen 40 und 44 °C erreicht werden, der auf charakteristische Unterschiede zwischen normaler und maligner Physiologie der Zellen und des Gewebes zurückzuführen ist. 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. Die Effekte der Hyperthermie sind insbesondere abhängig von der Temperatur und der Expositionsdauer. Die Veränderungen der Mikrozirkulation im Tumor und dem umgebenden Gewebe sind abhängig von der Temperatur.

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. Hyperthermie verstärkt außerdem zytotoxische Strahleneffekte, insbesondere durch die Interferenz mit dem zellulären Reparatursystem. In-vivo-Studien haben gezeigt, dass der Effekt der Strahlentherapie durch die Hyperthermie um den Faktor 1,2 bis 5 verstärkt werden kann. Zusammenfassend ist die Hyperthermie wahrscheinlich der potenteste Radiosensibilisator, der zurzeit bekannt ist.

Hyperthermie in Ergänzung zur Chemotherapie

Die Wechselwirkungen von Hyperthermie und Zytostatika können unabhängig, additiv oder supra-additiv (synergistisch) sein. 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 können aber auch durch Veränderungen im Gewebe und den veränderten Metabolismus von Zytostatika infolge von Wärme entstehen (z.B. 5-FU). Neuere tierexperimentelle Untersuchungen zeigen einen sehr engen zeitlichen Zusammenhang in der Reihenfolge der Applikation von Zytostatika und Hyperthermie, die für die Therapieplanung von großer Bedeutung sind.

Formen der Hyperthermie

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

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 als bei der extremen Form und ist weniger aufwändig und kritisch.

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

Über die verschiedenen Methoden der Hyperthermie in Kombination mit Strahlen oder Chemotherapie liegen inzwischen umfangreiche klinische Untersuchungen vor. Im Allgemeinen ermöglicht die Kombination eine klinisch signifikante Verbesserung der therapeutischen Effizienz.

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 therapieresistenten 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. 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. 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.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Hüseyin Sahinbas

Parmenides Ärzte GmbH

Dr. Sahinbas & Kollegen

Massenbergstr. 19-21

44787 Bochum

E-Mail: post@hyperthermie-bochum.de

Internet: www.hyperthermie-bochum.de