



Die kapazitive Hyperthermie scheint das Schmerzansprechen bei der palliativen Bestrahlung von schmerzhaften Knochenmetastasen zu verbessern

Pirus Ghadjar¹ · Peter Wust¹ · Volker Budach¹ · Wilfried Budach²

© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Hintergrund Die palliativ-analgetische Radiotherapie ist eine häufig angewendete Therapie für schmerzhafte Knochenmetastasen. Meist erfolgt die Bestrahlung fraktioniert, z. B. mit 10×3 Gy. Allerdings erfahren durch die alleinige Radiotherapie etwa ein Drittel der Patienten keine Schmerzbesserung und nur ein Viertel der Patienten eine vollständige Schmerzreduktion [1, 2]. Die Hyperthermie, d. h. die Erwärmung des Gewebes auf etwa $40\text{--}43^\circ\text{C}$, kann die Wirksamkeit der Radiotherapie steigern. Einerseits werden DNA-Reparaturmechanismen durch die Erwärmung gestört, andererseits werden die Tumoren über die konsekutiv folgende bessere Durchblutung verstärkt oxygeniert [3, 4]. Die kapazitive Hyperthermie nutzt die einfachste Methode, über ein alternierendes elektromagnetisches Feld Wärme zu erzeugen, den Plattenkondensator. Für die kapazitive Hyperthermie liegen positive Daten aus randomisierten Studien zu HNO-Tumoren, Zervixkarzinomen und Ösophaguskarzinomen vor [4]. Da die kapazitive Technik auch für eine lokale Hyperthermie geeignet ist (die üblicherweise mit Mikrowellenapplikatoren durchgeführt wird), gelten die positiven randomisierten Studien zur lokalen Hyperthermie (Melanommetastasen, Mammakarzinomrezidive) analog für die kapazitive Technik. Wenig war bisher bekannt zur Kombination aus kapazitiver Hyperthermie

und Radiotherapie bei der Behandlung von schmerzhaften Knochenmetastasen.

Patientengut und Methoden Chi und Kollegen führten eine randomisierte Phase-III-Studie durch, bei welcher die Kombination aus kapazitiver Hyperthermie und Radiotherapie mit alleiniger Radiotherapie im Hinblick auf Unterschiede bei der Schmerzreduktion von Patienten mit schmerzhaften Knochenmetastasen verglichen wurde [5]. Der primäre Endpunkt war die Rate von Patienten mit kompletter Schmerzreduktion an festgelegter Stelle (Index-Läsion) innerhalb von 3 Monaten nach Radiotherapie, welche als BPI-Score (Brief Pain Inventory) von 0 Punkten ohne Erhöhung der vorbestehenden Analgesie definiert war. Sekundäre Endpunkte beinhalteten den Zeitpunkt und die Dauer der vollständigen Schmerzbeseitigung, Unterschiede im radiologischen Tumoransprechen und behandlungsassoziierte Nebenwirkungen. Eingeschlossene Patienten hatten Knochenmetastasen von soliden Tumoren mit einer Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten. Die Index-Läsion sollte <20 cm messen, eine Schmerzhaftigkeit von mindestens 4 Punkten im BPI haben und effektiv von der maximal 30 cm durchmessenden Elektrode abgedeckt sein. Jeder Patient durfte nur eine Index-Läsion haben; die Bestrahlung weiterer Läsionen war jedoch zulässig. Die analgetische Medikation und sonstige Systemtherapie sollten für insgesamt 4 Wochen vor und nach der Radiotherapie nicht verändert werden. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Läsionen am Schädel, Patienten mit pathologischen Frakturen, an der Läsion vorbestrahlte Patienten sowie Patienten mit Metallimplantaten und Herzschrittmachern. Die Patienten wurden nach Anzahl der Knochenmetastasen (solitär vs. multipel), BPI-Score (4–6 vs. 7–10 Punkte) und nach Art des Primärtumors (Mammakarzinom und Prostatakarzinom vs. andere Tumore) stratifiziert. Die Radiotherapie erfolgte über 2 Wochen mit 5 Fraktionen pro Woche entweder mittels 3-D-konformaler Radiotherapie oder intensitätsmodulierter Radiotherapie. Die Hyperthermie wurde in kapazitiver Technik in Rückenlage am Thermotron-

Originalpublikation Chi MS, Yang KL, Chang YC et al (2018) Comparing the effectiveness of combined external beam radiation and hyperthermia versus external beam radiation alone in treating patients with painful bony metastases: a phase 3 prospective, randomized, controlled trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 100:78–87

✉ PD Dr. med. Pirus Ghadjar
pirus.ghadjar@charite.de

¹ Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Deutschland

² Düsseldorf, Deutschland

RF-8-System zweimal pro Woche insgesamt viermal appliziert. Die Hyperthermie erfolgte jeweils innerhalb von 2h nach der Radiotherapie, die Zieltemperatur wurde für 40min aufrechterhalten. Eine invasive Temperaturmessung erfolgte in den meisten Fällen nicht. Der BPI wurde insgesamt 15-mal während einer sechsmonatigen Nachbeobachtungsphase gemessen. Hyperthermieassoziierte Nebenwirkungen wurden mit dem Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0, erfasst. Das radiologische Ansprechen wurde 3 Monate nach Behandlung mit Computertomographie und Anwendung des Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Version 1.1) beurteilt. Die Studie wurde nach einer geplanten Interimsanalyse, 3 Jahre nach Studienbeginn, nach Einschluss von 57 Patienten (29 Patienten im Kombinationsarm, 28 Patienten mit alleiniger Radiotherapie) vorzeitig beendet, nachdem sich im primären Endpunkt ein signifikantes Ergebnis zugunsten des Kombinationsarms gezeigt hatte. Außerdem hätte man aufgrund der langsamen Rekrutierung noch weitere >3 Jahre benötigt, um die initial geplanten 152 Patienten zu rekrutieren.

Ergebnisse Es gab keinen signifikanten Unterschied der Patientencharakteristika zwischen den beiden Therapiearmen. Die akkumulierte Rate an kompletter Schmerzreduktion innerhalb von 3 Monaten nach Behandlung betrug 58,6% im Kombinationsarm und 32,1% im alleinigen Radiotherapie-Arm ($p=0,045$). Im alleinigen Radiotherapie-Arm betrug die mediane Zeitspanne bis zur Schmerzprogression 55 Tage bei Patienten mit kompletter Schmerzreduktion ($n=9$), wohingegen dieser Endpunkt im Kombinationsarm nicht erreicht wurde ($p<0,01$). Die Rate an kompletten Schmerzreduktionen 3 Monate nach Behandlung (nicht akkumuliert) betrug 37,9% im Kombinationsarm und 7,1% im alleinigen Radiotherapie-Arm ($p=0,006$). Weiter wurde eine signifikant höhere Rate an radiologischem Ansprechen bei Patienten im Kombinationsarm festgestellt als bei Patienten nach alleiniger Radiotherapie (73,4% vs. 25%, $p=0,014$). Acht Patienten (53,3%) hatten zumindest eine partielle Ossifikation im Kombinationsarm, wobei dies nur bei 2 Patienten (16,7%) nach alleiniger Radiotherapie der Fall war. Die Nebenwirkungen waren generell in beiden Studienarmen mild, Grad-3-Nebenwirkungen waren nicht zu verzeichnen. Im Kombinationsarm trat häufiger ein wärmebedingter lokaler Schmerz auf (48,3% [$n=14$] vs. 0%; $p<0,001$). Bei übergewichtigen Patienten beobachtete man gehäuft eine subkutane Fettgewebsinduration (13,7%, $n=4$), welche jeweils mehrere Wochen anhält.

Schlussfolgerung der Autoren Die Kombination aus Radiotherapie und lokaler kapazitiver Hyperthermie steigert die Schmerzkontrolle signifikant und verlängert die Dauer der Schmerzfreiheit im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie bei Patienten mit schmerzhaften Knochenmetastasen.

Kommentar

Als Ergebnis der Arbeit von Chi et al. steht fest, dass insbesondere die Rate an kompletter Schmerzreduktion 3 Monate nach palliativer analgetischer Radiotherapie mit 10×3 Gy signifikant erhöht ist, wenn zusätzlich zur Strahlentherapie eine kapazitive Hyperthermie durchgeführt wird. Auch die Zeit bis zur Schmerzprogression war nach der Kombinationstherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie im Median signifikant verlängert.

Hierzu ist festzustellen, dass der primäre Endpunkt der Studie eigentlich die akkumulierte Rate an kompletten Schmerzreduktionen innerhalb von 3 Monaten nach Behandlung war, welche selbst nur knapp eine statistische Signifikanz zugunsten des Kombinationsarms zeigte. Dennoch wurde die Studie nach geplanter Interimsanalyse frühzeitig beendet, einerseits angesichts der langsamen Patientenrekrutierung und andererseits, weil der Unterschied an kompletten Schmerzreduktionen nach 3 Monaten deutlich zugunsten der kapazitiven Hyperthermie ausfiel und dieses Resultat als der bedeutsamere Endpunkt angesehen wurde. Letztlich wurde der Verzicht auf die Hyperthermie als unethisch eingeschätzt.

Insgesamt fällt auf, dass die Rate an vollständiger Schmerzreduktion 3 Monate nach alleiniger Radiotherapie mit 7,1% vergleichsweise niedrig war [1, 2]. Dies mag an bestimmten Merkmalen der in die Studie eingeschlossenen Patienten liegen, bei denen möglicherweise häufiger fortgeschrittene Knochenmetastasen mit Weichteilbeteiligung vorlagen, ohne dass dazu in der Veröffentlichung Angaben zu finden sind. Dies könnte auch den relativ großen Zusatznutzen der Hyperthermie erklären, da Weichteilläsionen generell besser als Knochenläsionen erwärmt werden können. Solche Knochenmetastasen mit größerem Weichteilanteil könnten möglicherweise mit höheren Strahlendosen, z. B. 13×3 Gy, effektiver behandelt werden. Ob dann der Zusatznutzen der kapazitiven Hyperthermie gleich groß wäre, kann nur spekuliert werden.

Die kapazitive Hyperthermie nimmt hinsichtlich der erreichbaren Eindringtiefe eine Mittelstellung zwischen der lokalen und der regionalen Hyperthermie ein. Es können verschiedene Frequenzen angewendet werden, z. B. 8 MHz beim in Asien verbreiteten und von Chi et al. angewendeten Thermotron-System oder auch die zugelassene ISM (Industrial, Scientific and Medical Band)-Frequenz von 13,56 MHz bei den in Europa verbreiteten kapazitiven Geräten der Firma Celsius 42 bzw. Oncotherm. Diese Geräte sind in Deutschland weit verbreitet. Während die kapazitive Hyperthermie relativ einfach durchzuführen und auch für den Patienten gut verträglich ist, sind die erreichten Temperaturverteilungen nur unter bestimmten Voraussetzungen zufriedenstellend: Zwischen den zwei Elektroden kann sich nur dann ein homogenes elektroma-

gnetisches E-Feld aufbauen, wenn die Abmessungen der Elektroden größer sind (idealerweise viel größer) als die Distanz zwischen beiden Polen, was im menschlichen Körper je nach Habitus und Region nicht immer erreicht wird. Das größte Hindernis zum Erreichen einer befriedigenden Wärmeverteilung mithilfe der kapazitiven Hyperthermie sind Inhomogenitäten des Körpers, vor allem Luft, größere Knochenabschnitte und Fettschichten >1 cm. Im „elektrisch dünneren“ Medium (Fett) kann es oberflächlich zu unerwünschten Überwärmungen kommen, die nur teilweise durch Kühlung der Oberfläche mittels Bolus verhindert werden können. Gerade beim Übergang von Muskel (hohe dielektrische Konstante und hohe elektrische Leitfähigkeit) zu Knochen (niedrige dielektrische Konstante und niedrige elektrische Leitfähigkeit) stellt jedoch der Knochen das „elektrisch dünnere“ Medium dar, sodass im eigentlichen Zielgebiet (Knochen) die höhere Feldstärke/Temperatur erreicht wird.

Bei den vorliegenden Studienergebnissen aus Taiwan sollte neben der Patientenselektion auch der relativ schlanke Habitus der asiatischen Patienten berücksichtigt werden, so dass die Ergebnisse möglicherweise auf Mitteleuropäer mit durchschnittlich höherem BMI (Body mass index) nur eingeschränkt zu übertragen sind. Eine bestätigende Studie unter Berücksichtigung von höheren Strahlendosen bei Läsionen mit Weichteilanteil sollte in Deutschland durchgeführt werden, um den Stellenwert der Hyperthermie in Kombination mit der palliativen Radiotherapie weiter zu charakterisieren. In der Zwischenzeit kann aufgrund der vorliegenden randomisierten Daten von Chi et al. die zusätzliche kapazitive Hyperthermie, soweit verfügbar, den Patienten angeboten werden. Die Abrechnung wäre vorerst mit den gesetzlichen Krankenkassen auszuhandeln.

Fazit

Die Kombination aus palliativer Radiotherapie und kapazitiver Hyperthermie scheint bzgl. des Schmerzansprechens nach 3 Monaten der alleinigen Radiotherapie überlegen zu sein. Ähnliche Resultate können auch bei Anwendung einer regionalen Hyperthermie angenommen werden. Es bestehen aber weiterhin offene Fragen, z. B. bzgl. der Patientenselektion und der Hyperthermietechnik, sodass weitere Studien zu diesem Thema durchgeführt werden sollten. Die Voraussetzungen für die Patientenbehandlung und für weitere Studien sind in Deutschland günstig.

*Pirus Ghadjar, Peter Wust und Volker Budach, Berlin,
und Wilfried Budach, Düsseldorf*

Interessenkonflikt P. Ghadjar berät die Firma BYTEC Medizintechnik GmbH. P. Wust, V. Budach und W. Budach geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Chow E, Harris K, Fan G et al (2007) Palliative radiotherapy trials for bone metastases: A systematic review. *J Clin Oncol* 25:1423–1436
2. Agarawal JP, Swangsilpa T, van der Linden Y et al (2006) The role of external beam radiotherapy in the management of bone metastases. *Clin Oncol* 18:747–760
3. Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, Felix R, Schlag PM (2002) Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol* 3:487–497
4. Wust P (2016) *Thermotherapy in Oncology*. UNI-MED Science, Bremen, London, Boston
5. Chi MS, Yang KL, Chang YC et al (2018) Comparing the Effectiveness of Combined External Beam Radiation and Hyperthermia Versus External Beam Radiation Alone in Treating Patients With Painful Bony Metastases: A Phase 3 Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 100:78–87