

WHITE PAPER
Hyperthermie



Hyperthermie- Behandlung der Leber

TCS von Celsius42 – Das System Tumor Cell Solution für die regionale Hyperthermie-Behandlung von hepatozellulären Karzinomen und Lebermetastasen

Zusammengestellt von Martin Roesch im Auftrag der Celsius42 GmbH, Deutschland
mit Fachbeiträgen von Dr. Hüseyin Sahinbas, Bochum

Aufgrund der methodischen Ähnlichkeiten bei der Behandlung wird in dieser Arbeit keine Unterscheidung zwischen der Behandlung von Leberkarzinomen und Lebermetastasen vorgenommen.

Inhalt

1. Physikalisches Prinzip der kapazitiven Erwärmung mit der TCS – Tumor Cell Solution	4
2. Effekt und Nachweise der Tiefererwärmung	5
2.1. Phantommessungen	6
2.2. In-vivo-Messungen	8
3. Hyperthermie-Leberbehandlungen mit TCS – Tumor Cell Solution	10
3.1. Behandlungsapplikation	11
3.2. Standardprotokolle	12
3.3. Warnhinweise und Gegenanzeigen	14
3.4. Thermosensibilität des Patienten und Möglichkeiten, Einschränkungen zu überwinden	15
4. Begründung für den Einsatz der Hyperthermie bei Leberbehandlungen	15
5. Studien mit Hyperthermie-Behandlungen	15
5.1. Studie der Samsung Universitätsklinik in Seoul, Korea mithilfe des Geräts für regionale Hyperthermie TCS – Tumor Cell Solution	15
5.2. Andere, aus der Fachliteratur ausgewählte Studien über die Behandlung des Leberkarzinoms, die eine lokoregionäre Hyperthermie-Behandlung umfassen	16
6. Therapiestrategien beim Leberkarzinom, darunter Hyperthermie	18
6.1. Verfügbare Behandlungsstrategien	18
7. Schlussfolgerung	20
8. Fallberichte	21
Fallbericht 1: Lebermetastasen, Patient A	21
Fallbericht 2: Lebermetastasen, Patient B	22
Fallbericht 3: Lebermetastasen, Patient C	23
Fallbericht 4: Lebermetastasen, Patientin D	25
Herstellen eines Agar-Phantoms	30

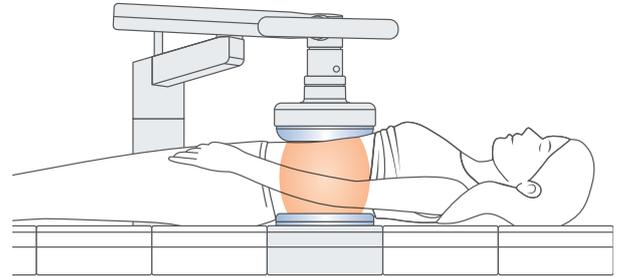
1. Physikalisches Prinzip der kapazitiven Erwärmung mit der TCS – Tumor Cell Solution

Celsius42 TCS – Tumor Cell Solution ist ein Gerät, das auf dem funktionalen Prinzip der kapazitiven Erwärmung beruht. Zum System gehören eine obere und eine untere Elektrode, die durch ein Gitter und einen Wasserbolus mit deionisiertem Wasser geschützt sind. Die Elektroden können an die Position des Patienten angepasst werden. Es muss auf einen vollständigen Kontakt mit dem Körper des Patienten geachtet werden, da sich die Leber auf der rechten Seite teilweise unterhalb der Abdominalebene befindet. Diese Lücke muss aufgefüllt werden (weitere Einzelheiten unten).



Das System wird mit einer Frequenz von 13,56 MHz bei einer Leistung von 600 W betrieben. Die größte, für Leberbehandlungen derzeit verfügbare Elektrode hat einen Durchmesser von 250 mm. Aufgrund der eingeschränkten Thermotoleranz von Patienten darf bei der 250-mm-Elektrode höchstens 50 % der maximalen Nennleistung für die Anwendung in der Leberregion verwendet werden.

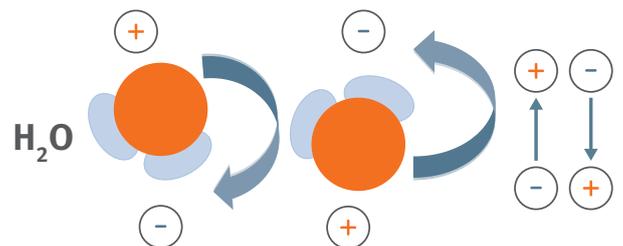
Das zwischen diesen beiden Elektroden liegende Körpergewebe des Patienten dient als Dielektrikum.



Das Celsius42 TCS-HF-Feld zwischen der oberen und der unteren Elektrode ändert seine positive/negative Ladung 13,5 Millionen Mal pro Sekunde.

Ionen im Dielektrikum (in jeder Zelle und in der extrazellulären Matrix) reagieren auf das elektromagnetische Feld, indem sie gemäß dessen Polarität rotieren → hierdurch wird Wärme erzeugt.

Wassermoleküle sind elektrisch gesehen nicht in Balance: Da O-Moleküle Elektronen stärker als H-Moleküle binden, ist die O-Seite des Wassers elektrisch negativ und passt sich den raschen Veränderungen des elektrischen Felds an. Die resultierende Reibung mit benachbarten Molekülen erzeugt Wärme/Hitze.



Die Betriebsfrequenz des Geräts von 13,56 MHz kann tief in das Körpergewebe eindringen. Dagegen haben die mit üblicherweise 2,4 GHz betriebenen Mikrowellengeräte lediglich eine Eindringtiefe von wenigen Millimetern. Frequenzen im Bereich von 400 MHz oder mehr wären nur zur Oberflächenerwärmung geeignet.

Wenn man von einer konstanten Abschwächungsrate bei wasserbasierten Gewebestrukturen ausgeht (wie z. B. dem menschlichen Körper) nimmt die Tiefenpenetration bei abnehmender Frequenz zu. Wie unten anhand von Temperaturmessungen dokumentiert, sind die für 13,56 MHz ausgelegten Systeme Celsius TCS – Tumor Cell Solution perfekt in der Lage, ausreichende Temperaturgradienten zu erreichen. Der Wert von 13,56 MHz wurde bewusst gewählt, da es sich um eine frei verfügbare Frequenz handelt, für die kein abschirmender Faradayscher Käfig erforderlich ist. Dies trägt zu Kosteneinsparungen bei.

Weitere Informationen über das technische Konzept des Systems Celsius42 TCS – Tumor Cell Solution finden Sie im Leitfaden für Anwender TEIL I, „Regionale Hyperthermie“.

Gewebeunterschiede

Wie nachfolgend dargestellt (*Abb. 1*), reagieren verschiedene Gewebe unterschiedlich auf elektromagnetische Felder. Es ist zu beachten, dass „hoch“ und „niedrig“ relative Begriffe sind in Bezug auf die verschiedenen Gewebe. Lebergewebe ist z. B. leichter zu erwärmen als normales Muskelgewebe.

Wenn analog dazu malignes Gewebe (wie von manchen Autoren behauptet) eine höhere Ionisierungsrate (negative elektrische Ladung) hätte, würde es für kapazitive Erwärmung empfänglicher sein. Wenn das so wäre, gäbe es einen zusätzlichen selektiven Effekt.

2. Effekt und Nachweise der Tiefenerwärmung

Die Systeme Celsius42 TCS – Tumor Cell Solution sind gut geeignet, um Wärme in tiefen Körperregionen zu erzeugen. Bei adipösen Patienten bestehen gewisse Einschränkungen im Abdomenbereich, weil übermäßig dicke Fettschichten dazu neigen, Energie aufzunehmen. Außerdem erhöhen solche Schichten den Abstand zwischen den Elektroden, was die Tiefenwirkung zusätzlich verringert. Bei Patienten mit morbider Adipositas sollten Temperaturmessungen durchgeführt werden, um diesen Effekt zu bestimmen.

Abb. 1:

Biologische Effekte kapazitiver elektromagnetischer Felder

Unterschiedliche Gewebestrukturen

Fett
Muskulatur
Innere Organe

Leitfähigkeit σ

niedrig
etwas höher
vergleichsweise höher

Dielektrische Leitfähigkeit ϵ_r

hoch
einigermaßen hoch
etwas geringer

Gesundes vs. malignes Gewebe

σ – Leitfähigkeit

ϵ – Dielektrische Leitfähigkeit

gesund



in Bezug
zueinander

maligne



Der nachstehende Abschnitt enthält kurze Zusammenfassungen über Phantommessungen, die den Einfluss des Systems Celsius42 TCS – Tumor Cell Solution ohne den variablen und irregulären Effekt der kühlenden Blutzirkulation zu zeigen.

Im Vergleich zu früheren Jahren empfehlen wir nun den Einsatz eines höheren Energieeintrags, um ausreichende Temperaturgradienten zu erreichen. Bei Leberbehandlungen können Patienten im Großen und Ganzen höhere Energieeinträge tolerieren (weitere Einzelheiten siehe Abschnitt 3.2).

Alle Messungen wurden mit Glasfaseroptiken durchgeführt, bei denen kleine Sensoren an der Spitze befestigt waren (*Abb. 2*).

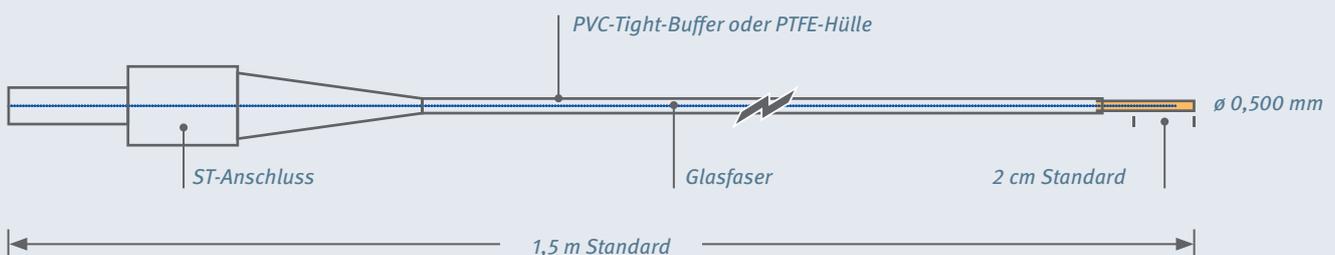


Durchmesser: Abhängig vom Modell 0,5 bis 0,9 mm

2.1. Phantommessungen

Ein Agar-Gelatinekörper, der durch Erhitzen von Wasser kurz unterhalb des Siedepunkts erzeugt wurde und aus 4 % Agar-Agar und 0,9 % NaCl

Abb. 2:



Die Gesamtsystemgenauigkeit beträgt $\pm 0,3$ °C

besteht, dient als muskeläquivalentes Temperaturmodell.

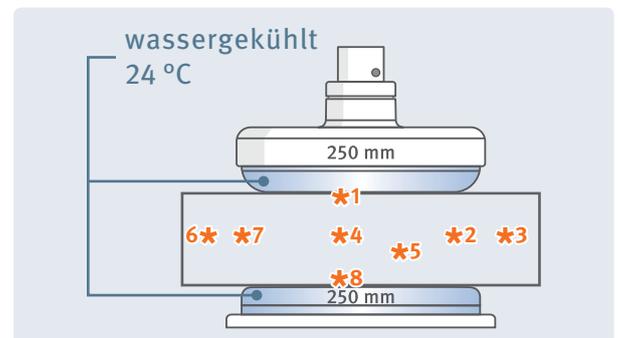


Nun können in alle gewünschten Lokalisationen invasive Temperatursensoren eingebracht werden.

Anhand des unten gezeigten Experiments sollte der vorwiegend horizontale Effekt der Temperaturverteilung im Modell bestimmt werden. Es weist nach, dass eine ausreichende Temperatur im Phantom erzeugt wurde.



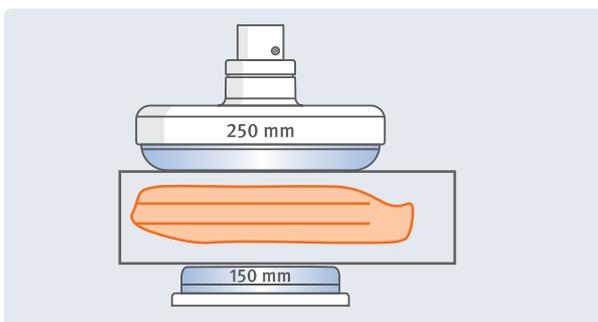
Muskel-äquivalentes Phantom: 1 % Agar und 0,9 % NaCl



Ergebnisse:

- » **Ergebnis 1:**
**1 und *8: Relativer Temperaturanstieg von 3,1/3,3 °C über 45 Minuten (Periode 5-50); konsistenter Kühlungseffekt aufgrund eines gekühlten Wasserbolus an der Oberfläche*
- » **Ergebnis 2:**
**4 und *5: Hohe, konsistente Temperatureinwirkung in der Mitte und zwischen den Elektroden bei einem Anstieg von 9,3 °C und 8,5 °C*
- » **Ergebnis 3:**
**3 und *6: Keine Temperatureinwirkung außerhalb der Elektroden*
**7 und *2: Geringer Anstieg von 2,0 und 1,6 °C an der Elektrodenkante*

In der nächsten Phase wurde eine Kuhleber in das Phantom eingebaut, um die verschiedenen Temperatursensibilitäten zu messen. Wie erwartet, erzeugte der Leistungseintrag einen viel schnelleren Temperaturanstieg im Lebergewebe als im Muskelgewebe. Jedoch lag, wie in allen anderen Fällen, keine kühlende Blutzirkulation vor.



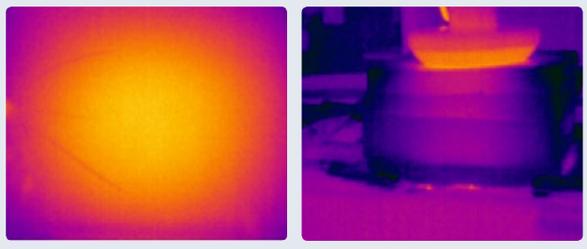
Ergebnisse:

- » *In dieser Konfiguration liegt bei einer oberen Elektrode von 250 mm und einer unteren Elektrode von 150 mm die maximale Temperatureinwirkung in der Mitte des behandelten Bereichs (mit einem Temperaturanstieg von 3,3 °C bei nur 150 Watt Leistungseintrag und 9,4 °C bei 300 Watt)*
- » *In dieser Konfiguration liegt bei einer oberen Elektrode von 250 mm und einer unteren Elektrode von 150 mm die maximale Temperatureinwirkung in der Mitte des behandelten Bereichs.*
- » *Das Lebergewebe überträgt diese Leistungseinwirkung erheblich schneller zu einer höheren Temperatur als das umgebende (temperaturäquivalente) Muskelgewebe. (Ohne (kühlende) Blutzirkulation)*

Die unten dargestellten Infrarotbilder zeigen lediglich die Merkmale der Erwärmung. Bei der Vorbereitung wurde das Agar-Phantom in Scheiben geschnitten. Nach der Erwärmung wurde es in der Mitte getrennt, wobei unmittelbar Infrarotbilder aufgenommen wurden. Im Bild ist unterhalb der Elektroden eine relativ homogene Wärmezone deutlich sichtbar und messbar. Außerhalb des Elektrodenradius fällt die Temperatur schnell ab.

In einem In-vivo-Modell würde eine größere Verteilung des Blutflusses jedoch die Wärme in benachbarte Gewebe weiterleiten.

Wie erwartet, ist die Temperatureinwirkung in der Nähe der oberen Elektrode etwas stärker als unten. Dieser Effekt ist für ca. 20 % verantwortlich und kann für eine adäquate Positionierung des Patienten genutzt werden. Bei Leberbehandlungen sollte der Patient jedoch am besten auf dem Rücken liegen.



SAT00224.SAT

SAT00238.SAT

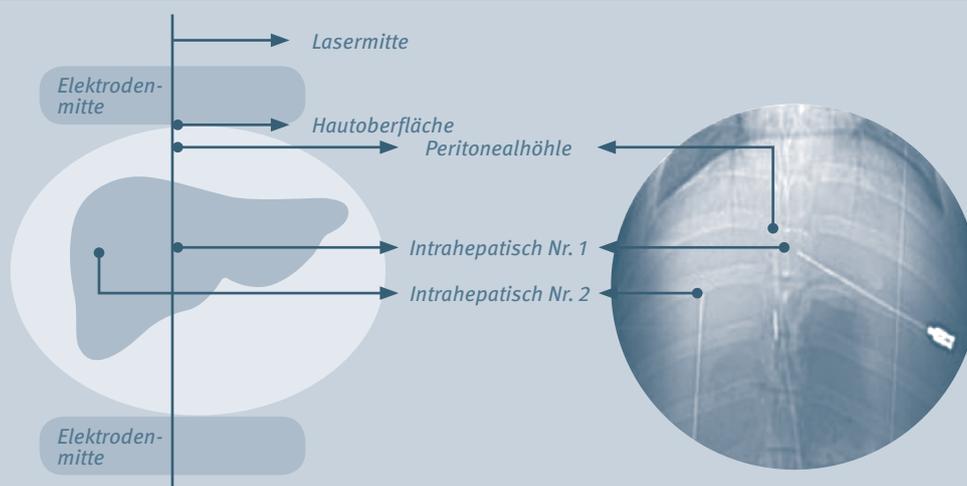


Muskel-äquivalentes
Phantom: 1 % Agar und
0,9 % NaCl

Ergebnisse:

- » *Es ist klar ersichtlich, dass sich die Temperatureinwirkung deutlich in die Tiefe des Volumens erstreckt. Obwohl ein geringfügig höherer Temperaturanstieg in der Elektrodenmitte beobachtet werden kann (wahrscheinlich aufgrund der Wärmeverteilung), ist dieser Effekt auch im Bereich zwischen den beiden Elektroden bemerkbar. Trotz der geringfügig schwächeren Leistung der unteren Elektrode besteht eine offensichtliche lokoregionäre Breiten- und Tiefeneinwirkung.*

Abb. 3:



2.2. In-vivo-Messungen

Natürlich würden Temperaturmessungen in der Leber den endgültigen Beweis liefern. Invasive Messungen stellen jedoch stets Punktmessungen dar. Die benachbarten Regionen können jedoch auch wärmer oder kälter sein, wenn eine andere Vaskularisierungsstruktur vorliegt.

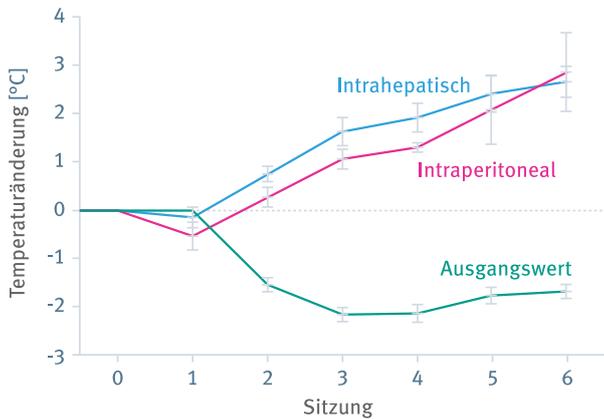
Ein koreanisches Gruppe der Samsung Universität führte eine Studie mit In-vivo-Temperaturmessungen in der Leber von drei lebenden Schweinen durch (40 kg).

Noh, M., Kim, H. Y., Park, H. C., Lee, S. H., Kim, Y. S., Hong, S. B., ... Han, Y. (2014). In vivo verification of regional hyperthermia in the liver. *Radiation Oncology Journal*, 32(4), 256–261. <https://doi.org/10.3857/roj.2014.32.4.256>

Die glasfaseroptischen Sensoren befanden sich – wie oben beschrieben – in der Leber und wurden nach den Messungen im CT-Bild verifiziert (Abb. 3).

Das Studienprotokoll basierte auf der in Abschnitt 3.2 dieser Arbeit beschriebenen Empfehlung. Während die Ausgangs-Kerntemperatur aufgrund der Anästhesie des Schweins sank, zeigten die intrahepatischen und intra-peritonealen Temperaturen ausreichende Temperaturgradienten. In diese Graphen ist auch eine weniger effektive erste Sitzung mit erheblich geringerer Leistung eingeflossen. Dieses

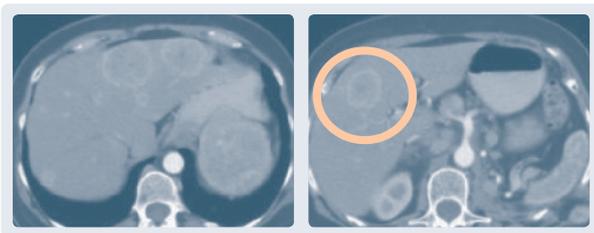
Muster ist jedoch erforderlich, um eine ausreichende Hitzetoleranz in späteren Sitzungen zu erreichen. Es wurde der gewünschte Temperaturgradient von 2 °C erreicht. Die Autoren schlussfolgerten, dass ein mittlerer Anstieg von 2,67 °C in der Leber und von 2,87 °C in der Peritonealhöhle beobachtet wurde.



Radiat Oncol J. 2014 Dec; 32(4): 258

Messungen bei Menschen

Der folgende Abschnitt verweist auf zwei Messungen, die bei einem Menschen durchgeführt wurden. Die CT-Bilder dieses Patienten zeigen Lebermetastasen (Primärtumor des Pankreas-kopfs).



CT-Bild der Leber, 28. Februar, 2013 S., M.



○ Kanüle
 Ultraschallbild,
 19. März 2013
 S., M.

Die beiden Temperatursensoren in Kanülen wurden ultraschallgestützt platziert.

Alle Behandlungen wurden von Dr. Sahinbas, Hyperthermiezentrum, Bochum durchgeführt.



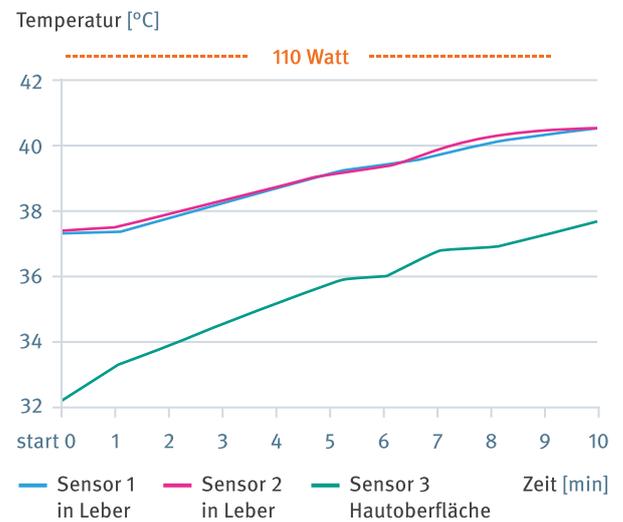
Temperatursensoren, 19. März, 2013 S., M.



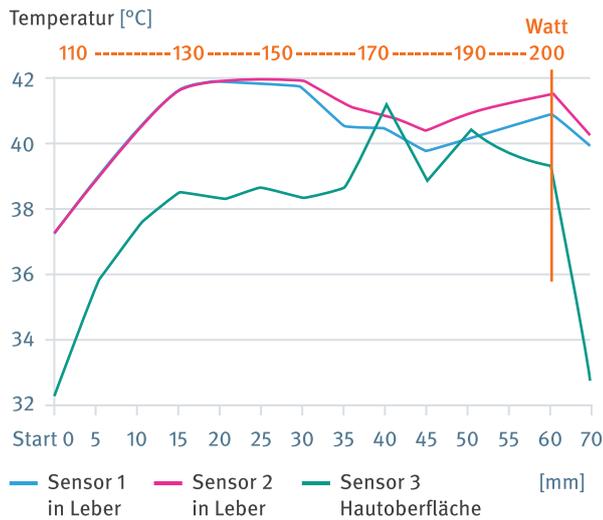
Zwei Sensoren wurden in der Leber und ein Sensor wurde auf der Hautoberfläche platziert; die Wasserkühlung wurde auf 8 °C eingestellt.

Behandlungsdauer: 60 Minuten von 110 bis 200 Watt, 590 kJoule.

Ergebnisse:



Auszug der ersten 10 Minuten (bei 110 W)



Volle 60 Minuten (Anstieg von 20 W alle 10 Minuten)

» In den ersten 10 Minuten betrug der Temperaturanstieg in der Leber 3,2 bzw. 3,3°C, bis 40,6 °C erreicht waren.

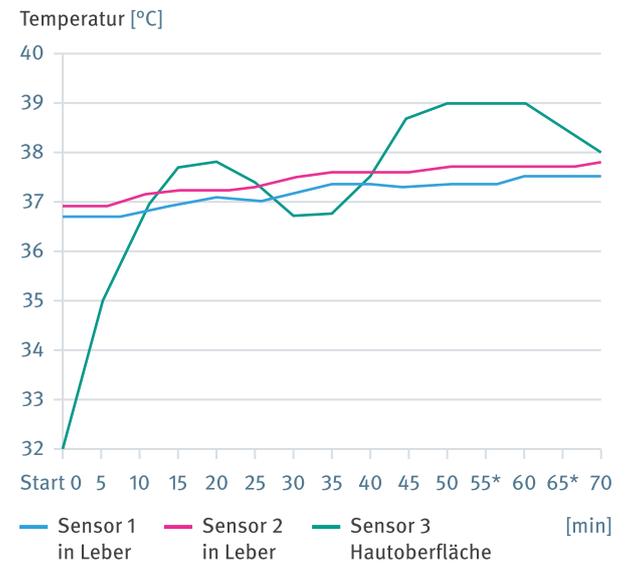
» Dies entspricht demnach einer SAR (Specific Absorption Rate) von erheblich mehr als gemäß den Übereinstimmungskriterien der European Society of Hyperthermia in Oncology (ESHO) geforderten Steigerung um 1°C pro 5 Minuten.

Die Spitzentemperatur erreichte insgesamt 42,0 °C; mit einem Plateau von 50 Minuten Dauer bei über 40 °C.

Zu beachten ist, dass in der ersten früheren Sitzung mit demselben Patienten vor 2 Tagen bei Verwendung desselben Protokolls lediglich ein sehr moderater Temperaturanstieg von 0,8 bzw. 0,9 °C in der Leber gemessen wurde; die Spitzentemperatur betrug hierbei lediglich 37,8 °C. Gegen Ende der Sitzung bat der Patient um eine Unterbrechung der Behandlung, da sie seine Thermotoleranz überstieg.

Diese niedrige Messung können wir noch immer nicht richtig interpretieren. In der nächsten Sitzung wurden unter demselben Protokoll 42 °C erzielt. Die Lokalisation der Sensoren hat

möglicherweise einen größeren Einfluss als ursprünglich angenommen.



Applizierte Leistung: Beginn bei 110 W über einen Zeitraum von 20 Minuten, anschließend Steigerung um 20 W alle 10 Minuten.

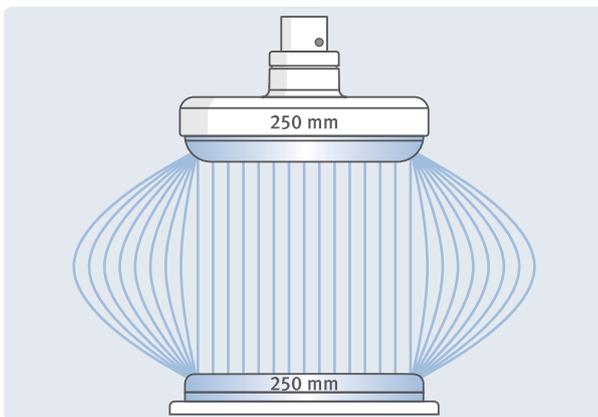
3. Hyperthermie-Leberbehandlungen mit TCS – Tumor Cell Solution

Leberbehandlungen sind in der Regel gut verträglich und scheinen sich günstig auszuwirken. Temperaturmessungen zu Qualitätskontrollzwecken sind jedoch nicht einfach und würden ein invasives Verfahren erfordern. Auf der Grundlage früherer Erfahrungen und mehrerer gemessener Temperaturgradienten können wir Empfehlungen für die Verabreichung von TCS-Sitzungen für Leberpatienten wie unten zusammengefasst geben. Allgemeine Hinweise über die Anwendung von Celsius42 TCS-Gerä-

ten finden Sie im Leitfaden für Anwender TEIL I, den Sie von Celsius42 erhalten.

3.1. Behandlungsapplikation

Bei Leberbehandlungen wird empfohlen, 250-mm-Elektroden auf der Ober- und Unterseite anzubringen. Achten Sie darauf, dass die Elektroden richtig ausgerichtet sind. Überprüfen Sie, dass sich die Mitte der Arm-Elektrode genau über der unteren Elektroden befindet (siehe Benutzerhandbuch und Leitfaden für Anwender TEIL I). In dieser Konfiguration ist das Energiefeld symmetrisch, wie nachfolgend dargestellt.



Achten Sie genau darauf, dass die obere Elektrode vollständigen Kontakt mit dem Körper des Patienten hat. Da sich die Leber auf der rechten Seite des Elektrodensystems befindet, neigt die obere Elektrode dazu, auf die Körperseite zu rutschen, was schnell zum Verlust des vollen Kontakts führen kann. Dies wäre von Nachteil, da ein Teil der Energie nicht durch den Körper des Patienten aufgenommen würde und im Elektrodenbereich, der vollen Körperkontakt hat, eine höhere Energiekonzentration auftreten würde. Luft isoliert wesentlich besser als wasserbasiertes Gewebe.

Bei gerundeten und unebenen Körperbereichen sollte der Elektrodenkontakt mithilfe von Wasserkissen hergestellt werden. Das Bild unten

rechts zeigt das Prinzip, obwohl ein kleineres Wasserkissen, wie links abgebildet, für Leberbehandlungen besser geeignet ist.



Bei Leberbehandlungen von kachektischen Patienten sind zusätzliche Wasserkissen erforderlich, damit sich die untere Elektrode gut an die Körperkontur anpasst.

Exkurs: Herstellung eines Wasserkissens

- » 1. Am besten eignen sich Plastikbeutel aus Polyester oder Polyurethan. Diese stehen in verschiedenen Größen zur Verfügung und sind bereits auf drei Seiten verschlossen. Wir empfehlen eine Stärke von ca. 100-200 μ .
- » 2. Füllen Sie den Beutel mit deionisiertem Wasser (kein normales Leitungswasser!). Leitungswasser hat in der Regel einen Leitwert von ca. 600-900 μ Siemens, während der Leitwert von deionisiertem Wasser bei nur ca. 3 bis 15 μ Siemens liegt.
- » 3. Verschließen Sie den Beutel mit einem herkömmlichen Folienschweißgerät. Stellen Sie zunächst eine gerade Schweißnaht her, wobei Sie eine Öffnung von nur 1 cm belassen. Drücken Sie alle Luftblasen aus dem Beutel und versiegeln Sie ihn vollständig. Der Beutel sollte möglichst wenig Luftblasen enthalten. Versiegeln Sie den Beutel zusätzlich mit einer horizontalen Schweißnaht, um eine zusätzliche Materialstärke zu erzielen.

- » 4. Das ist schon alles. Nach 10 bis 20 Behandlungseinsätzen muss der Beutel möglicherweise ersetzt werden.



Beispiel eines marktüblichen Folienschweißgeräts

3.2. Standardprotokolle

Eine Diskussion der Therapiestrategien finden Sie unten in Abschnitt 4. Unsere Empfehlungen in diesem Kontext beziehen sich lediglich auf die zu applizierenden Leistungsstrukturen. Auf der Grundlage unserer zunehmenden Erfahrungen haben wir in den letzten Jahren die Leistungsstufen erhöht, um die Wirkung zu maximieren. Wir haben die Effekte dieser Erhöhung

Von Dr. Hüseyin Sahinbas empfohlenes Protokoll für Leberbehandlungen.

Anmerkung: Kühlen Sie den Wasserbolus auf 10-12 °C, um die Toleranz des Patienten zu erhöhen.

			Sitzung 1	Sitzung 2	Sitzung 3	Sitzung 4	Sitzung 5+	Sitzung 8+
Kühlung	[°C]		20-22	18-20	16-18	12-14	8-10	8-10
Dauer der Fraktion	[min]		60	60	60	60	60	60
STUFE 1	Dauer [min] Leistung [W]		20 40	20 50	20 60	20 80	20 80	20 100
STUFE 2	Dauer [min] Leistung [W]		10 60	10 70	10 80	10 100	10 110	10 120
STUFE 3	Dauer [min] Leistung [W]		10 70	10 85	10 100	10 130	10 140	10 150
STUFE 4	Dauer [min] Leistung [W]		10 90	10 100	10 120	10 160	10 160	10 180
STUFE 5	Dauer [min] Leistung [W]		10 100	10 > 120	10 max. verträgliche Leistung 150	10 max. verträgliche Leistung 180	10 max. verträgliche Leistung 200	10 max. verträgliche Leistung 200
Kumulative, in kJoule applizierte Energie	[kJ]		240	~285	~340	~400-425	~450-500 min. > 400	~500 min. > 400

› Stufe 4 muss an den Patienten angepasst werden; Fraktion 5+ auf Stufe 5 immer noch experimentell; Fraktion 8+ immer noch experimentell, muss beobachtet und individuell beurteilt werden.

Anhand unserer langjährigen Erfahrungen möchten wir diese Leistungseinstellungen empfehlen. Sie haben sich seit den Anfangstagen der Therapie mit Celsius42 TCS-Geräten entwickelt. Wir möchten jedoch betonen, dass diese Empfehlungen lediglich einen ungefähren Anhaltspunkt darstellen. Bei den Patienten liegen zu verschiedenen Zeiten unterschiedliche Toleranzmuster vor, die außerdem von den verschiedenen Kombinationstherapien abhängen. Das Therapieprotokoll muss möglicherweise an die einzelne Sitzung angepasst werden.

Die Kühltemperatur der Elektroden muss entsprechend für hohe Energieeinträge festgelegt werden. Zum Beispiel scheint es bei 150 Watt und höher optimal zu sein, die Kühltemperatur auf zwischen 16-12 °C festzulegen, während bei Leistungseinträgen über 180 Watt eine Kühlung im Bereich von 10-8 °C empfehlenswert ist. Bei Verwendung höherer Leistungseinstellungen müssen die Patienten engmaschig überwacht werden. Es sollte stets ein zusätzliches Wasserkissen zwischen Elektrode und Patient platziert werden, wenn auf diese Weise ein besserer Gesamtkontakt erzielt werden kann. Jegliche Feuchtigkeit muss im weiteren Therapieverlauf abgewischt werden! Prüfen Sie kontinuierlich das Wohlbefinden des Patienten, um mögliche negative Nebenwirkungen wie Hautverbrennungen oder Schmerzen zu vermeiden.

gen bei Einzelfallergebnissen beobachtet, was wiederum die behandelnden Ärzte motiviert hat, einen hohen Leistungseintrag in Verbindung mit höheren Temperaturen anzustreben.

Hierbei muss unbedingt ein zweidimensionales Step-up Heating angewendet werden mit

- » a) einer Steigerung innerhalb jeder einzelnen Sitzung und
- » b) einer Steigerung von Sitzung zu Sitzung.

Hierdurch kann auf sichere Weise beobachtet werden, wie gut der Patient die Sitzungen toleriert, wobei als zusätzlicher Vorteil eine erheblich höhere Thermotoleranz erzeugt wird.

Selbstverständlich sollte kein Protokoll blind eingehalten werden. Die Patienten müssen beobachtet und über mögliche auftretende Nebenwirkungen der Behandlung befragt werden, bevor die nächste Sitzung ansteht.

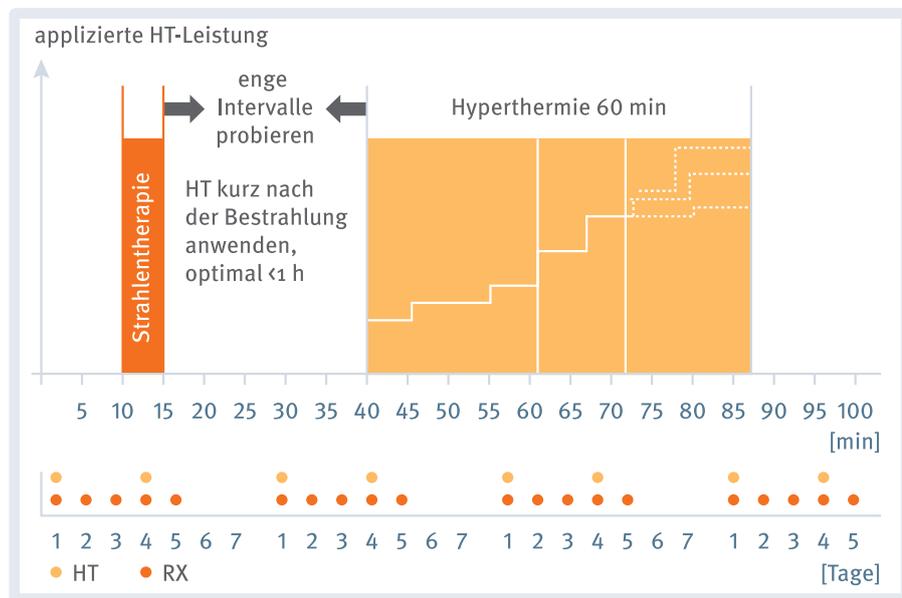
Im nächsten Abschnitt werden kurz unsere Empfehlungen beschrieben über die Kombination von

- » a) Bestrahlung und
- » b) Chemotherapie

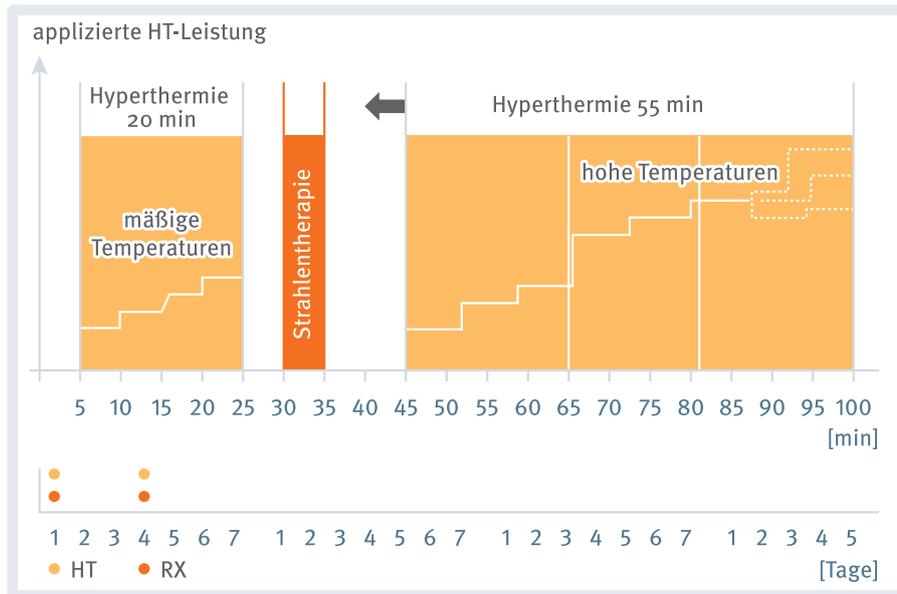
Allerdings ist über Letztere nur wenig bekannt.

Zu Punkt a: Wenn die Behandlung mit einer Bestrahlung kombiniert wird, empfehlen wir im Allgemeinen das folgende Therapieschema. Zwischen den einzelnen Hyperthermiesitzungen sollten mindestens 48 Stunden liegen, um die Auflösung von Hitzeschockproteinen zu ermöglichen. Anderenfalls sind die nachfolgenden Sitzungen weniger effektiv, da die HSP die Zellen gegen Stress wie z. B. Hitze schützen. Abschnitt 4 enthält weitere Einzelheiten über Therapiestrategien.

Empfohlenes Schema und Therapieschemaprotokoll (hier in Kombination mit Bestrahlung)



Optimales Behandlungsschema (nützlich bei hypofraktionierter Bestrahlung)



Zu Punkt b: Die Behandlung wird mit einer Chemotherapie kombiniert. Leider ist nur sehr wenig bekannt über die ideale Planung von Zytostatika-Infusionen und die Zeitpunkte und Fraktionen der Hyperthermie-Sitzungen.

I. Planung

Erste Forschungs- und Anwendungsergebnisse deuten auf Folgendes hin:

- » * **Doxorubicin und Cisplatin**
wahrscheinlich am besten während oder in zeitlicher Nähe zur Hyperthermie-Behandlung
- » * **Gemcitabin, Oxaliplatin, 5-FU**
wahrscheinlich am besten 24 Stunden nach der Infusion¹

II. Empfohlene Temperaturen

- » **Moderate HT im Bereich von bis zu 40,5 °C ist möglicherweise zu bevorzugen²**

¹ Satoko Adachi et al: Effects of hyperthermia combined with gemcitabine on apoptotic cell death in cultured human pancreatic cancer cell lines, *Int.J.Hyperthermia* 2009 25(3):210-219

² Joan M.C. Bull et al: Fever range whole-body thermal therapy combined with cisplatin, gemcitabine and daily interferon- α : A description of a phase I-II protocol, *Int.J.Hyperthermia* 2008: 24(8):649-662

3.3. Warnhinweise und Gegenanzeigen

Im nachfolgenden Abschnitt sind einige Warnhinweise und Gegenanzeigen zusammengefasst. Eine allgemeine Liste finden Sie im Leitfaden für Anwender TEIL I.

- » **Herzschrittmacher in der ROI**
- » **Insulinpumpen in der ROI**
- » **Frisch operierte Patienten/frische Narben in der ROI (Risiko von Verbrennungen 2./3. Grades)**
- » **Frische Thrombose im Bereich des Abdomens und der Lungen**
- » **Großer Pleuraerguss (Atemeinschränkung)**
- » **Epileptiker mit EM-Sensibilität (Risiko der Auslösung eines Anfalls)**
- » **Partieller Verlust der Temperaturempfindung (Überprüfung bei Schlaganfallpatienten)**

- » *Instabiler kardialer Status*
(bei instabilem kardialen Status ist **Vorsicht** geboten)
- » **Achten Sie darauf**, alle Metallobjekte, Gürtel usw. in der ROI zu entfernen

3.4. Thermosensibilität des Patienten und Möglichkeiten, Einschränkungen zu überwinden

Bei manchen Patienten, die offensichtlich empfindlicher gegenüber Hitze sind und eine niedrigere Thermotoleranzschwelle haben, werden möglicherweise Einschränkungen gegenüber aggressiveren Leistungseinträgen beobachtet. Es gibt viele Möglichkeiten, solche Hindernisse zu überwinden. Weitere Einzelheiten über das technische Konzept finden Sie in den Kapiteln 4 und 5 des Leitfadens für Anwender TEIL I, Regionale Hyperthermie – Celsius42 TCS – Tumor Cell Solution.

4. Begründung für den Einsatz der Hyperthermie bei Leberbehandlungen

HCC und Lebermetastasen werden fast nie ausschließlich mittels Hyperthermie behandelt. Die Hyperthermie wird in der Regel mit verschiedenen anderen Therapien kombiniert. Auf der Website von Celsius42 finden Sie Beiträge im Rahmen einer allgemeinen Diskussion über Hyperthermie zu den folgenden Themen:

- » a. Erhöhen der Strahlentherapieeffekte
- » a. Erhöhen der Chemotherapieeffekte
- » c. Immunologische Stimulation
- » d. Hyperthermieeffekte auf die DNA und das Zellverhalten

5. Studien mit Hyperthermie-Behandlungen

5.1. Studie der Samsung Universitätsklinik in Seoul, Korea mithilfe des Geräts für regionale Hyperthermie TCS – Tumor Cell Solution

Forscher der Samsung Universität führten eine prospektive Phase-II-Studie mit 69 Patienten mit hepatozellulärem Karzinom und einer Portalvenenthrombose durch, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer kombinierten Therapie zu untersuchen: transarterielle Chemoembolisation (TACE), gefolgt von einer Strahlentherapie plus – als weitere Therapieoption – einer anschließenden regionalen Hyperthermie-Behandlung. Diese kombinierten Therapien werden als CERT bezeichnet*)

*)

Yu, J. Il, Park, H. C., Oh, D., Noh, J. M., Jung, S. H., Kim, H. Y., ... Yoo, B. C. (2016). Combination treatment of trans-arterial chemo-embolisation, radiotherapy and hyperthermia (CERT) for hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis: Interim analysis of prospective phase II trial. *International Journal of Hyperthermia*, 6736(March), 1–8. <https://doi.org/10.3109/02656736.2016.1144895>

Yu, J. I., Park, H. C., Jung, S. H., Choi, C., Shin, S. W., Cho, S. K., ... Paik, S. W. (2017). Combination treatment with transarterial chemoembolization, radiotherapy, and hyperthermia (CERT) for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: Final results of a prospective phase II trial. *Oncotarget*, 8(32), 52651–52664. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17072>

Das Kriterium für die Beurteilung der Wirksamkeit war die objektive Ansprechrates (ORR), die 3 Monate nach Abschluss der CERT beurteilt wurde. Das Gesamt-ORR bei allen 69 Patienten betrug 43,5 % (30/69) und das ORR in der Zielregion der Strahlentherapie 69,6 % (48/69). Die Leberfunktion wurde durch die CERT nicht signifikant beeinträchtigt.

Die 2-Jahres-Überlebensdaten der Patienten waren:

- » **Gesamtüberleben**
62,9 %
- » **Lokales progressionsfreies Überleben**
47,6 %
- » **Progressionsfreies Überleben**
14,3 %

Die mit der Kombinationsbehandlung verbundene Toxizität war beherrschbar. Laut Bericht der Autoren wurde jedoch die Schmerzintoleranz gegenüber den Hyperthermie-Sitzungen als Haupthindernis beobachtet. Dies betont die enorme Bedeutung einer Thermotoleranzbehandlung des Patienten, da die Langzeiterfahrung diesbezüglich Potenzial gezeigt hat (siehe Leitfaden für Anwender TEIL I, Kapitel 5). Dieses Potenzial wurde bei den Hyperthermie-Behandlungen in der Studie nicht adäquat genutzt. Zwar sollten diese Vorschläge für die hohe Leistungsabgabe befolgt werden, um die gewünschten Temperaturgradienten tatsächlich zu erzielen, dennoch müssen die verschiedenen Mechanismen für eine Reduzierung der Wärmeempfindung (korrekte Seitenlagerung, Abwischen von Schweiß usw.) sowie der Patientenkomfort (manuelle Anpassungen, persönliche Anwesenheit usw.) ebenfalls beachtet und angewendet werden.

5.2. Andere, aus der Fachliteratur ausgewählte Studien über die Behandlung des Leberkarzinoms, die eine lokoregionäre Hyperthermie-Behandlung umfassen

Maeta M et al: A case-matched control study of intrahepatoarterial chemotherapy in combination with or without regional hyperthermia for treatment of primary and metastatic hepatic tumors. *Int J Hyperthermia* 1994; 10 (1):51-58

(n = 64 Patienten)

Behandlungsgruppe A:

- » **Intraarterielle Chemotherapie (5 Protokolle) plus Hyperthermie**

Behandlungsgruppe B:

- » **Ausschließlich intraarterielle Chemotherapie (5 Protokolle)**

Hyperthermie-Gruppe mit 32 Patienten; insgesamt 228 Sitzungen über jeweils 60 bis 70 Minuten; Temperaturziel 41-43 °C über mindestens 30 Minuten.

Ergebnisse:

HCC:

- » **Gruppe A: PR 2 /8, NC 6 /8, PD 0 /8**
- » **Gruppe B: PR 1 /8, NC 5 /8, PD 2 /8**

Lebermetastasen:

- » **Gruppe A: PR 10/24, NC 8/24, PD 6/24**
- » **Gruppe B: PR 8/24, NC 6/24, PD 10/24**

Sugiyama A. et al: Hepatic arterial infusion chemotherapy combined with hyperthermia for metastatic liver tumors of colorectal cancer. *Semin Oncol* 1997; 24 (2 Suppl 6): S6-135-8

(n = 17 Patienten)

Behandlungsgruppe A:

- » *Isolierte Chemo-Leberinfusion (5-FU, teilweise Doxorubicin + Mitomycin C)*

Behandlungsgruppe B:

- » *Isolierte Chemo-Leberinfusion plus Hyperthermie*

Hyperthermie-Gruppe mit 9 Patienten; insgesamt 10-31 Sitzungen über bis zu 45 Minuten;

Ergebnisse:

- » *2-Jahres-Überleben Gruppe A: 12% (2 /8)*
- » *2-Jahres-Überleben Gruppe B: 35 % (4 /9)*

Kurpeshhey O. et al: Immediate results of loco-regional hyperthermia and chemotherapy for liver metastases of colorectal cancer. Präsentation auf der ESHO-Konferenz 2010 in Rotterdam, 22. Mai 2010

(n = 30 Patienten)

Ergebnisse:

- » *CR 2/30, PR 8/30, SD 19/ 30 und PD 1/30*
- » *Die Kombinationsbehandlung aus Chemotherapie plus HT „wurde offensichtlich von den Patienten gut toleriert, ohne dass dabei gravierende allgemeintoxische Effekte aufgetreten sind.“*

Mayrhauser et al.: publizierte Ergebnisse über Leberzelllinien. Ihre Ergebnisse zeigen eine Korrelation zwischen der Temperatur und dem thermalen Zelltod. Ihre Hitzeapplikation war jedoch erheblich stärker als die Leistung, die nichtinvasiv bei der In-vivo-Erwärmung erreicht werden könnte. Interessant ist die Beobachtung, dass die Sensibilität gegenüber einer wärmeinduzierten Apoptose abhängig vom Fibrosegrad der Leber abnahm.

Mayrhauser U, Stiegler P, Stadlbauer V, Koesenbauer S, Leber B, Konrad K, Iberer F, Portugaller RH, Tscheliessnigg K *Effect of hyperthermia on liver cell lines:* important findings for

thermal therapy in hepatocellular carcinoma. Anticancer Res. 2011 May;31(5):1583-8.

Außerdem:

Hager ED et al: Deep hyperthermia with radiofrequencies in patients with liver metastases from colorectal cancer. Anticancer Research 1999; 19 (4C):3403-8

(n = 80 Patienten)

Kim BS et al: Phase II trial for combined external radiotherapy and hyperthermia for unresectable hepatoma. Cancer Chemother Pharmacol 1992; 31 (Suppl):S119-27

(n = 30 Patienten)

Moffat FL et al: Effect of radiofrequency hyperthermia and chemotherapy on primary and secondary hepatic malignancies when used with metronidazole. Surgery 1983; 94 (4): 536-42

(n = 102 Patienten)

Moffat FL et al: Further experience with regional radiofrequency hyperthermia and cytotoxic chemotherapy for unresectable hepatic neoplasia. Cancer 1985; 55 (6): 1291-5

(n =178 Patienten)

Nagata Y, Hiraoka M, Nishimura Y et al: Clinical results of radiofrequency hyperthermia for malignant liver tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys (1997) 38:359-365

Nagata Y, Hiraoka M, Akuta K et al: Radiofrequency thermotherapy for malignant liver tumors, Cancer 65(8) 1990: 1730-1736

Alexander HR, Libutti SK, Pingpank JF et al: Hyperthermic isolated hepatic perfusion using melphatan for patients with ocular melanoma metastatic to liver. Clin Cancer Res (2003) 9: 6343-6349

Kasianenko IV, Osinsky SP, Pivnyuk VM et al: Thermochemotherapy for liver metastases in patients with mammary carcinoma and gastrointestinal tumors. *Oncol UKR* (2000) 2:34-36

Yamamoto K, Tanaka Y: Radiofrequency capacitive hyperthermia for unresectable hepatic cancers. *J Gastroenterol* 1997; 32:361-366

Seong J, Lee HS, Han KH et al: Combined Treatment of Radiotherapy and Hyperthermia for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Yonsei Med J* 35(3) (1994):252-259

Ohguri T, Imada H, Yahara K et al: Effect of 8-MHz radiofrequency-capacitive regional hyperthermia with strong superficial cooling for unresectable or recurrent colorectal cancer. *Int J Hyperthermia* 2004; 20(5):465-475

Nishimura Y, Hiraoka M, Abe M: Thermoradiotherapy of locally advanced colorectal cancer. In: Matsuda T (ed) *Cancer Treatment by Hyperthermia, Radiation and Drugs*. Taylor Francis, London, 1993. 278-289

Nishimura Y, Hiraoka M, Akuta K et al: Hyperthermia combined with radiation therapy for primarily unresectable and recurrent colorectal cancer. *Int. J Rad Onc Biol* (1992) 23(4):759-768

Berdov BA, Menteshashvili GZ: Thermoradiotherapy of patients with locally advanced carcinoma of the rectum. *Int J Hyperthermia* (1990) 6(5):881-890

Jeon T, Yang H, Lee C et al: Electro-hyperthermia up-regulates tumour suppressor Septin 4 to induce apoptotic cell death in hepatocellular carcinoma. *International Journal of Hyperthermia* (2016) 32(6) 648-656 DOI: 10.1080/02656736.2016.1186290

6. Therapiestrategien beim Leberkarzinom, darunter Hyperthermie

Lebermetastasen treten häufig beim Kolorektal-, Gastrointestinal-, Lungen- und Mamma- sowie beim Ösophaguskarzinom auf. Hepatozelluläre Karzinome sind, zumindest in westlichen Ländern, relativ selten. Aufgrund der hohen Inzidenzrate von Lebermetastasen wurde eine Vielzahl von Behandlungsoptionen und -strategien entwickelt.

Die primäre Strategie basiert auf chirurgischen Eingriffen, entweder offen oder minimalinvasiv (RFA, LITT usw.), wobei seit Kurzem der nichtinvasive HIFU zur Verfügung steht. In Fällen, in denen der Tumor entweder bereits zu groß ist oder aus zu vielen Läsionen besteht, wird in der Regel die transarterielle Chemoembolisation (TACE) als Nächstes in Betracht gezogen, auf die schließlich eine systemische Chemotherapie folgt.

6.1. Verfügbare Behandlungsstrategien

Eine Hyperthermie-Behandlung wird in der Regel in Betracht gezogen, wenn ein chirurgischer Eingriff oder eine Ablation nicht mehr möglich ist. Sie wird nur selten als Einzelstrategie eingesetzt; die vorliegenden, zuverlässigen Nachweise deuten lediglich auf Vorteile der Hyperthermie in Kombination mit anderen Behandlungsoptionen hin. Der nachfolgende Abschnitt diskutiert zwei Szenarien sowie einen innovativen dritten Ansatz.

Szenario I

- » *CERT-Protokoll: initial Chemoembolisation, gefolgt von Bestrahlung und Hyperthermie*

Szenario II

- » *Leber-Chemoembolisation oder konventionelle systemische Chemotherapie, einschließlich Hyperthermie*

Szenario III

- » *Innovatives immunologisches Konzept: Kombination aus Niedrigdosis-Chemo, Bestrahlung und Hyperthermie*

Bezüglich Szenario I**Initial Chemoembolisation (TACE) plus anschließende Bestrahlung einschließlich Hyperthermie-Behandlung**

Diese Strategie wird durch die koreanische Arbeitsgruppe verfolgt (siehe Abschnitt 5.1). Unser Vorschlag wäre, eine Hyperthermie-Sitzung, gefolgt von einer TACE-Infusion durchzuführen, idealerweise in enger zeitlicher Abfolge, und die Hyperthermie in demselben Muster wie in der koreanischen Studie zu verwenden – zweimal wöchentlich – wobei die Hyperthermie-Sitzung so schnell wie möglich folgen sollte. Wir empfehlen, die vorgeschlagene Leistungsabgabe des zweidimensionalen Step-up Heatings zu verwenden. Die aktive Behandlung der Thermotoleranz des Patienten, wie im Leitfaden für Anwender TEIL I diskutiert, ist ein wichtiger Punkt.

Alternativ kann die Hyperthermie-Sitzung kurz nach der Bestrahlung appliziert werden (kurz danach, idealerweise innerhalb von 30 Minuten). Vor der nächsten Hyperthermie-Sitzung sollte mindestens eine Unterbrechung von einem Tag liegen, um die Denaturierung von Hitzeschockproteinen in den Zellen zu ermöglichen.

Bezüglich Szenario II**Leber-Chemoembolisation (TACE) oder konventionelle systemische Chemotherapie, einschließlich Hyperthermie**

Üblicherweise gibt es in den verschiedenen Einrichtungen unterschiedliche Ansätze und Präferenzen bei Zytostatika. Natürlich hängt dies auch vom Patienten ab und ob bereits eine First-Line-Therapie durchgeführt wurde. Eine Hyperthermie-Behandlung kann in allen Phasen der Behandlung hinzugefügt werden. Das Nutzen-Nebenwirkungs-Verhältnis für eine Aufnahme dieser Therapieoption ist sehr günstig. Zu den üblichen Zytostatika gehören 5-FU, Cisplatin, Oxaliplatin, Doxorubicin, Mitomycin C, Sorafenib, Gemcitabin und andere.

In diesem Kontext konzentriert sich die Hyperthermie-Behandlung auf moderate Temperaturgradienten (39 – 41 °C, siehe Leistungsempfehlungen in Abschnitt 3.2). Ein typischer Behandlungszyklus könnte aus fünf bis sechs Wochen bestehen, wobei maximal jeden zweiten Tag eine Hyperthermie-Behandlung erfolgt (3x/Woche) oder zweimal wöchentlich. Zwischen den Sitzungen ist ein Abstand von 48 Stunden erforderlich. Ein Therapiezyklus kann aus 15 bis 30 Einzelsitzungen bestehen.

Vor einigen Jahren wurde ein Protokoll für eine Studie diskutiert, zu der eine Hyperthermie-Behandlung gehören sollte. Obwohl diese Studie leider nie durchgeführt wurde, ist das Protokoll über die Celsius42 GmbH verfügbar.

Bezüglich Szenario III Kombination aus Niedrigdosis-Chemo, Be- strahlung und Hyperthermie

Für dieses Szenario muss ein Bestrahlungsgerät (Linac) sowie die Bereitschaft der behandelnden Ärzte vorhanden sein, diese selten eingesetzte Option zu verwenden. Auf der Grundlage verschiedener Fälle, bei denen dieses Protokoll verwendet wurde, zeigten sich vielversprechende Ergebnisse (Brockmann, Sahinbas).

Dies ist insbesondere zutreffend für ein Szenario mit fortgeschrittener, mehrfacher karzinogener Leberpenetration, bei der eine vollständige systemische Chemotherapie nicht mehr infrage kommt.

Als Variation zu Szenario III könnte auch die adaptive Immunantwort stimuliert werden. In diesem Fall würde die Bestrahlung durchgeführt werden, um die Krebszellen zu schädigen und somit einen nekrotischen Zelltod zu verursachen. Die antigenrepräsentierenden und dendritischen Zellen würden das Tumorzellmaterial aufnehmen und die nächstgelegenen Lymphknoten ansteuern, um Antigen-spezifische T-Zellen zu primen. Die Hyperthermie würde diesen lymphatischen Transport unterstützen und den Prozess mittels Temperaturgradienten stimulieren. Die Bestrahlung würde hypofraktioniert durchgeführt (wie von Prof. Park in der Korea-Studie angeregt, bei der pro Sitzung 3 Gy verwendet wurden) werden und idealerweise mit einer Unterbrechung von mehreren Tagen zwischen den Sitzungen. Dies ist ein ungewöhnliches Muster. Die Begründung hierfür wäre jedoch, diesen immunologischen Prozess nicht zu stören, indem die daran beteiligten Akteure in einer Bestrahlungssitzung am nächsten Tag gefährdet würden.

Erfolgskriterien:

- » * *Reduktion von Anzahl und Größe der Metastasen um mindestens 50 %*
- » * *Außerdem Reduktion von Tumormarkern – sofern vor der Behandlung erhöht*

Kontrolle:

- » *Vor der Behandlung wird eine CT-Untersuchung empfohlen (nicht älter als 2 Wochen). Eine weitere CT-Kontrolluntersuchung sollte 4 bis 6 Wochen nach Bestrahlungsende durchgeführt werden.*

7. Schlussfolgerung

Unsere Erfahrungen und die Ergebnisse, die durch eine große Vielzahl der Kunden unseres Systems Celsius42 TCS – Tumor Cell Solution erreicht wurden, haben uns gezeigt, dass Leberbehandlungen, darunter lokoregionäre Hyperthermie, einen klaren Vorteil zu haben scheinen und beim prospektiven Behandlungsergebnis erfolgreich sind. Dies ist umso bemerkenswerter, wenn man die Tatsache berücksichtigt, dass es bei den Behandlungsstrategien und -schemata, den verabreichte Zytostatika und sogar der Hyperthermie-Anwendung selbst erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Einrichtungen gab. Bei verschiedenen Gelegenheiten wurden einzelne Leberfälle bei Konferenzen vorgestellt, die durch Andere in informellen Gesprächen bestätigt wurden. Daher möchten wir alle Behandelnden ermutigen, Hyperthermie-Sitzungen in die Behandlung des Leberkarzinoms zu integrieren.

Einrichtungen, die bereits Zugang zu Bestrahlungstherapien haben, sollten die Einrichtung eines CERT-Protokolls erwägen (Chemoembolisation (TACE) plus Bestrahlung mit Hyperthermie), das sehr kurz nach der Bestrahlung realisiert wird (mit mindestens 1 Tag zwischen den HT-Sitzungen)

Unsere Beobachtungen umfassten zum Teil ein positives Feedback von Patienten, die eine Steigerung ihrer Lebensqualität berichteten. Unserer Meinung nach sollten QoL-Aspekte bei künftigen Studien berücksichtigt werden.

Celsius42 GmbH in Deutschland beantwortet Ihnen gerne weitere Fragen.

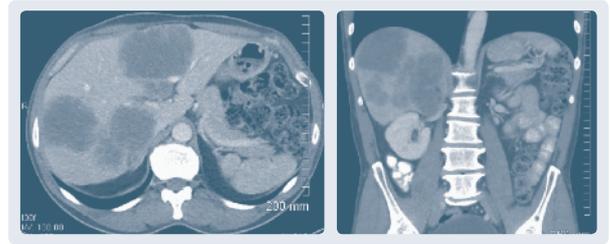
8. Fallberichte

Fallbericht 1: Lebermetastasen, Patient A

(Behandlung durch Dr. Sahinbas, NRW)

Der folgende Fallbericht gehört zu einem 52-jährigen Patienten mit einem Primärtumor des Kolons, der ausgedehnte Lebermetastasen entwickelt hatte. Die initiale Behandlung bestand aus fünf Zyklen eines FolFox-Schemas über einen Zeitraum von 3 Monaten; diese Chemotherapie wurde anschließend abgebrochen. Zum Behandlungszeitpunkt waren die Lebermetastasen das primäre therapeutische Ziel.

Das unten gezeigte CT-Bild wurde vor Beginn der Hyperthermie-Behandlung aufgenommen.



In der koronaren Ansicht (rechts), ebenfalls vom November 2015, waren die Tumorerkrankungen sogar noch ausgedehnter.

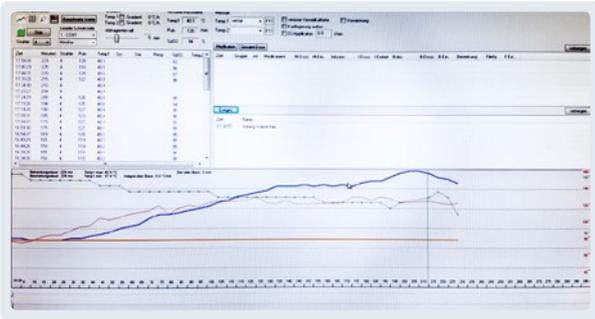
Wie in den CT-Aufnahmen ersichtlich, war die chirurgische Entfernung (entweder offen-chirurgisch oder durch RFA oder LITT) aufgrund der Tumorgröße der einzelnen Felder – die größeren Metastasen lagen zwischen 8 und 12 cm – sowie des Umfangs des Befalls nicht mehr möglich. Der Patient litt unter Anämie, hatte 5 bis 6 kg Körpergewicht verloren und zeigte außerdem zusätzliche Fatigue-Symptome. Zu Behandlungsbeginn lag ein erhöhter CA-125-Wert vor: 1630 (9. Dezember 2015) und CEA: 379.

Dieser Patient wurde folgendermaßen behandelt:

Nach einem Chemosensibilitätstest erhielt er eine Chemotherapie mit 90 mg Oxaliplatin alle zwei Wochen von Dezember 2015 bis Februar 2016 sowie orales Capecitabin täglich über 2 Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Pause. Eine ergänzende onkologische Infusionstherapie mit unterstützenden Wirkstoffen (hochdosiertes Vitamin C, Vitamin-B-Komplex und Kurkuma sowie Selen, Procain-Basen und Artemisin usw.) wurde in wechselndem Rhythmus und mit wechselnden Zusammensetzungen verabreicht.

Die Thermotheapie bestand aus aktiver Hyperthermie mit Mistelzubereitungen sowie einer Ganzkörper-Hyperthermie-Behandlung und regionaler Tiefenhyperthermie-Behandlung mit Fokus auf der Leber. Die Ganzkörper-Hyperthermie-Behandlung wurde dreimal durchgeführt, in jedem Fall 24 Stunden nach Oxaliptin-Gabe. Die

Kerntemperatur erreichte in der Spitze während der Sitzungen 40,9 °C, 40,2 °C bzw. 40,6 °C.



Moderat ausgedehnte, fieberähnliche Ganzkörper-Hyperthermie-Behandlung

Der Patient wurde 10 Sitzungen einer regionalen Hyperthermie-Behandlung mit Leistungseinstellungen bis zu 500 kJ unterzogen. Hierbei gehörten mehrere invasive intratumorale Temperaturmessungen zur Qualitätssicherung der gewünschten Temperaturgradienten. Glasfaseroptische Temperatursonden wurden unter Sichtkontrolle durch Ultraschall in einer der großen Tumorkläsionen platziert. Die intratumoralen Temperaturmessungen lagen zwischen 39,5 und 43 °C.



Invasive intratumorale Temperaturmessung als Maßnahme der Qualitätssicherung.

Klinisches Ergebnis:

Der erste nachgewiesene Effekt war eine Abnahme der Fatigue-Symptome, die typischerweise bei dieser Tumormast zusammen mit einer Anämie und dem verabreichten Therapieschema beobachtet werden. Im weiteren Verlauf verbesserten sich die Vitalität sowie der Antrieb des Patienten und seine Anämie. Die Tumormarker

entwickelten sich ebenfalls positiv und nahmen signifikant ab.

Größere Veränderungen waren bei einer Verlaufskontrolle etwa zweieinhalb Monate später nachweisbar:

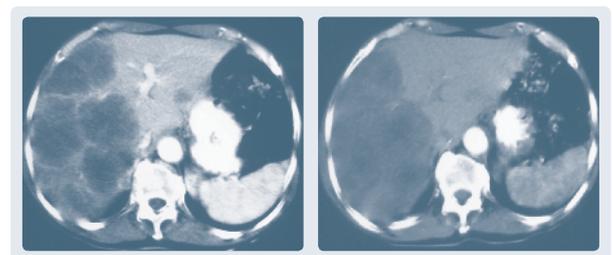


Obwohl die Bildgebung immer noch nekrotisches Tumorgewebe zeigte, konnte auf der Grundlage der Tumormarker davon ausgegangen werden, dass in diesem Gewebe keine hohe Stoffwechselaktivität mehr vorhanden war.

Fallbericht 2: Lebermetastasen, Patient B

(Behandlung durch Dr. Pistofides, Athen (Griechenland) und Dr. Sahinbas, Bochum (Deutschland))

Dieser Fall betraf einen 72-jährigen männlichen Patienten mit Primärtumor des Kolons. Der Behandlung waren eine Sigmoidektomie und eine begleitende Misteltherapie vorausgegangen. Die unten gezeigten CT-Bilder der Leber wurden 5 bzw. 9 Monate später aufgenommen, als sich der Patient im Hyperthermiezentrum vorstellte.

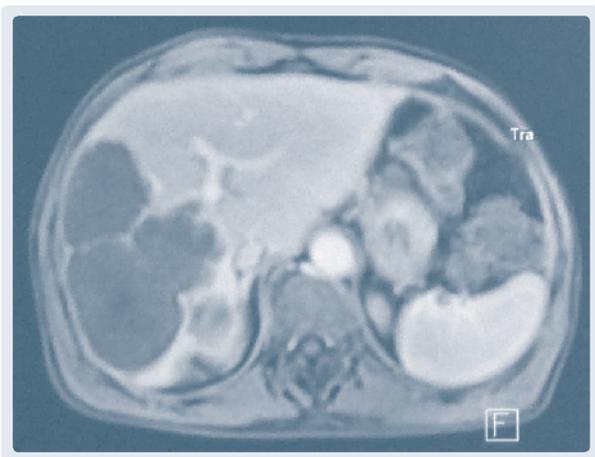


Vor der TACE/Hyperthermie-Behandlung im September 2010 aufgenommene Tomographiebilder

An diesem Punkt wurde die Therapie mit einer TACE (superselektive transarterielle Chemoembolisation) begonnen. Verabreicht wurden die folgenden Chemotherapeutika: 10 mg Mitomycin C, 40 mg Cisplatin, 100 mg Irinotecan und 8 ml Lipiodol.

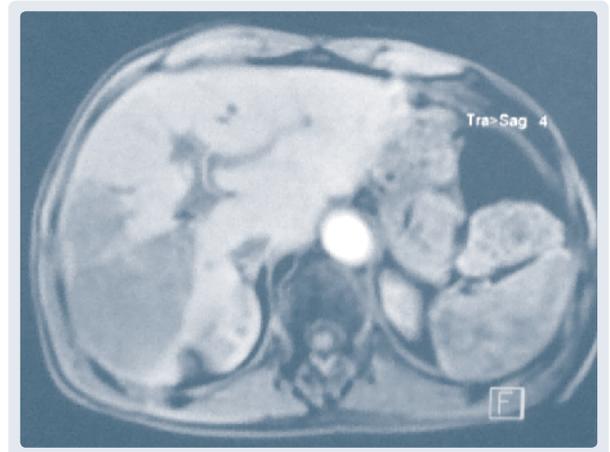
Gleichzeitig erhielt der Patient eine lokale Tiefenhyperthermie-Behandlung mit dem Celsius42-Gerät als Teil der Embolisationstherapie. Diese Behandlungen wurden durch Infusionstherapien mit Biologika begleitet. Nach der primären TACE-Therapie erhielt der Patient weiterhin alle zwei Wochen einzelne Sitzungen mit lokaler Tiefenhyperthermie und begleitenden Infusionen. Dazu gehörten insgesamt zehn einzelne Sitzungen, zwischen denen 4-6-wöchige Pausen lagen. Es wurden keine weiteren systemischen Chemotherapien angewendet.

Die 6 Monate später als Teil einer Zwischenbeurteilung aufgenommenen MRT-Bilder zeigen, dass sich die früheren Tumorkläsionen nekrotisch verändert hatten, was sich anhand des hypodensen Gewebes zeigte.



MRT 2-2011

Bei der nächsten Nachuntersuchung nach fünf Monaten zeigte ein anderes MRT eine signifikante Reduktion der Lebermetastasen.



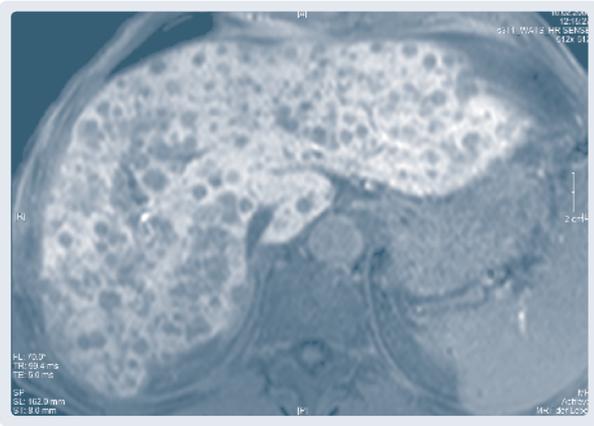
MRT 7-2011

Fallbericht 3: Lebermetastasen, Patient C

(Behandlung durch Dr. Sahinbas, NRW)

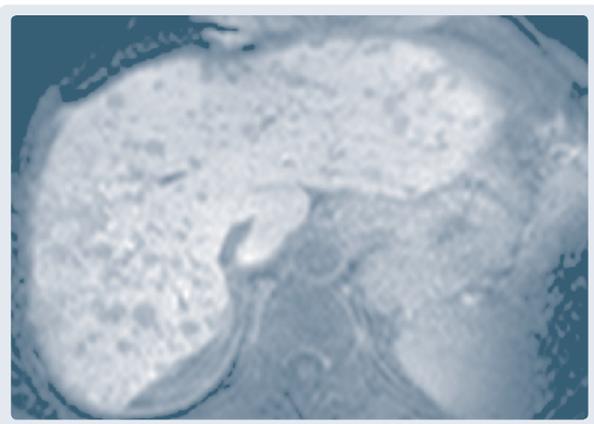
Dieser Fall gehört zu einem 68-jährigen männlichen Patienten mit Lebermetastasen mit einem diffus metastasierten Adenokarzinom des Pankreaskopfs, das initial als G3 eingestuft wurde. Die Lebermetastasen wurden erstmals im März 2007 diagnostiziert. Bei dem Patienten lagen fortgeschrittene Stadien der Erkrankung vor: Vorbehandlung mit einer neoadjuvanten Therapie, Vorbehandlung mit einer SIRT-Therapie im Juli und August 2008; Vorbehandlung mit einer gleichzeitigen Chemosensibilisierungs-/Strahlentherapie der abdominalen Lymphknoten vom 6. Februar bis zum 17. März 2009. Seit Februar 2008 Fatigue-Symptome mit Gewichtsabnahme und zunehmender Verschlechterung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Eine diffuse Progression (Lebermetastasen) hatte sich unter einer laufenden Chemotherapie seit Februar 2009 entwickelt. Einsetzen einer Leberverschlechterung seit April 2009 mit Tumoranämie.



Das T1-gewichtete MRT-Bild vom Februar 2009 zeigt, dass die Leber deutlich mit großvolumigen Läsionen bedeckt ist.

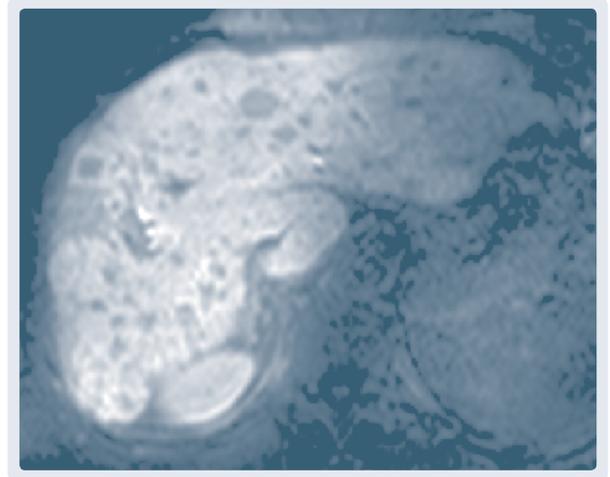
Nach Abschluss der regionalen Tiefenhyperthermie mit Fokus auf der Leber vom 6. Mai bis zum 21. Juli 2009 (insgesamt 20 Einzelsitzungen) und der begleitenden unterstützenden Therapie mit Biologika zeigten MRT-Verlaufskontrollen des Abdomens vom 11. Juli 2009 eine weitere Tumorregression. In dieser Situation ist allein dies bemerkenswert.



MRT-Untersuchung des Abdomens/der Leber am 11. Juli 2009

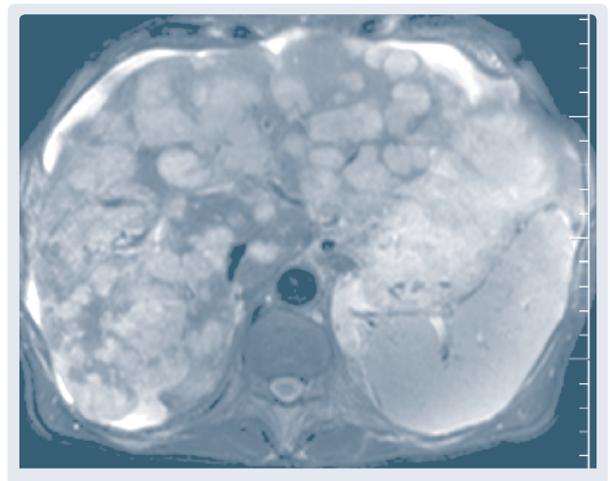
In der weiteren Behandlung wurde die Hyperthermie zur Chemosensibilisierung bis September 2009 fortgeführt. Die diagnostische Bildge-

bung von Oktober 2009 zeigte einen weiteren Rückgang der Lebermetastasen und die Laborwerte deuteten außerdem auf abnehmende Tumormarker hin. Der Patient berichtete eine Verbesserung seiner Fatigue-Symptome und seines körperlichen Zustands.



T1-gewichtetes MRT-Bild vom 20. Oktober 2009

Der Patient erhielt keine weitere parallele Hyperthermie-Behandlung in der Zeit von Oktober 2009 bis Februar 2010. Die Chemotherapie wurde jedoch eigenständig fortgeführt. Die nächste bildgebende Verlaufskontrolle im April 2010 zeigte leider eine erneute signifikante Tumorprogression.



T2-gewichtetes MRT-Bild der Leber von April 2010

Der Patient erhielt im Anschluss keine parallele Hyperthermie-Behandlung mehr, sowohl aus finanziellen Gründen als auch aufgrund von Transportproblemen auf dem Land (er lebte alleine ohne Verwandte in seiner Nähe). Es ist bemerkenswert, dass diese Veränderung der laufenden Therapie (Abbruch der Hyperthermie-Behandlung) die Regression beendete. Der Autor ist sich dessen bewusst, dass dies nicht als Beweis für die Wirksamkeit der Hyperthermie-Behandlung gewertet werden kann. Dennoch sollte darauf hingewiesen werden.

Fallbericht 4: Lebermetastasen, Patientin D

(Behandlung durch Dr. Kalden, Berlin)

Dies ist der Fall einer Patientin (geboren 1968), deren Therapieverlauf erstaunlich lang war. Die lokale Tumorentwicklung in ihrer Leber und anderen Körperteilen wurde wiederholt erfolgreich mit lokalen Hyperthermie-Anwendungen in Kombination mit anderen Therapieoptionen behandelt. Dieser Krankheitsverlauf, der ursprünglich als Palliativfall betrachtet wurde, umfasste eine ungewöhnlich lange Behandlung mit über 300 Hyperthermie-Sitzungen über eine Dauer von zehn Jahren.

Ausgangspunkt ...

... war ein gering differenziertes, invasives duktales Mammakarzinom rechts bei Erstdiagnose 9/02; Grad III; Hormonstatus: ER 90 % pos., PR 90 % pos; HER 2 neu: +++; primäres Staging: pT2 pN0 (0/10) M0 R0

2002

September 2002

Diagnose: Erstdiagnose eines Karzinoms in der rechten Brust (siehe oben)

Unmittelbarer chirurgischer Eingriff: BET rechts und axilläre LAD rechts

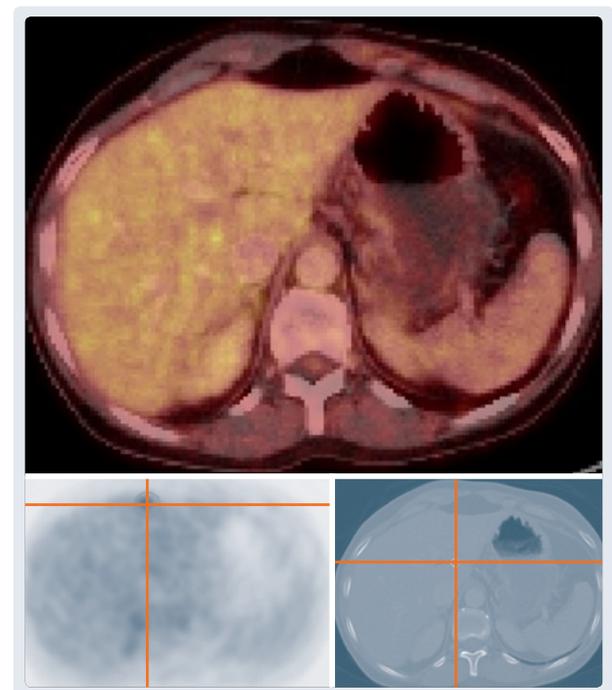
November 2002

First-Line-Therapie: Chemotherapie (6 x FEC) und Bestrahlung, gefolgt von Zoladex-Behandlung bis Juli 2004

2007

Juni 2007

Rezidiv und Entwicklung weiterer Leber- sowie anderer Metastasen: Rezidiv (Leber, Knochen, Lymphknotenmetastasen), Dokumentation: PET-CT vom 10. Juli 2007, Therapieversuch eines Universitätskrankenhauses: palliative Chemotherapie mit einer prognostizierten Überlebenszeit von ca. 6 Monaten (die die Patientin daher ablehnte)



Bilder des PET-CT der Leber

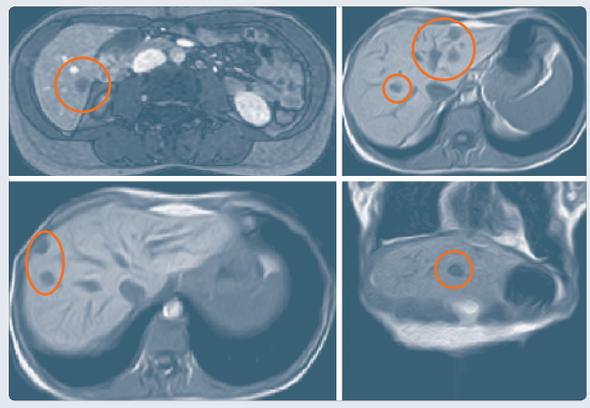
Juli 2007

Tam plus Zoladex – Misteltherapie HD + lokale Hyperthermie + Bisphosphonate

November 2007

PD: Leber, Tumormarkeranstieg

Trotz dieses therapeutischen Vorgehens zeigte sich ein weiteres Tumorwachstum.



MRT-Bilder der Leber

Dezember 2007

Daraufhin wurden die folgenden Veränderungen durchgeführt:

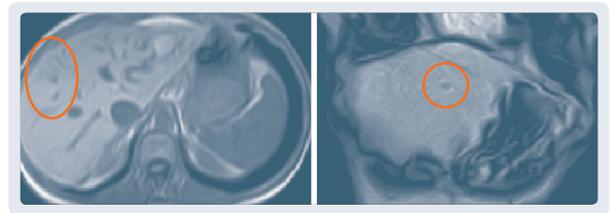
Arimidex plus Zoladex – Intensivierung der lokalen Hyperthermie-Behandlung, nun drei HT-Sitzungen alle drei Wochen mit einer Spitzenleistung von bis zu 150 W, leberaktivierende Hyperthermie (= Fiebertherapie) basierend auf bakteriellen Lysaten, Pseudomonas-/Streptococcus-Pyogenen; niedrig dosierte Epirubicin-Bisphosphonate

2008**Januar 2008**

Patientin spricht auf die Therapie an. Abfall des Tumormarkers CEA-CA15/3; zusätzliche Gabe von Herceptin

April 2008

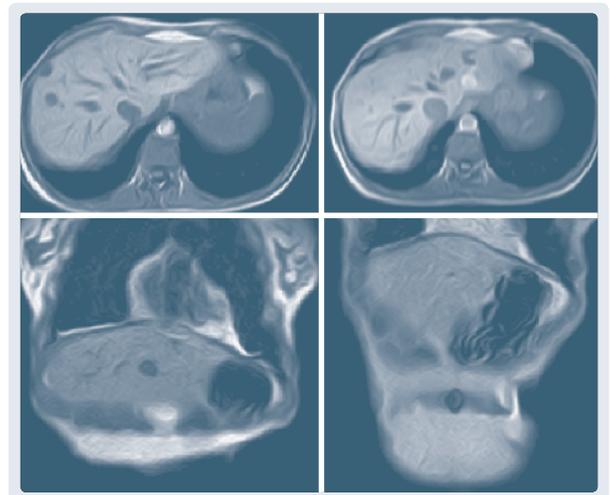
MRT-Verlaufskontrolle **Leber PR** weiterer Tumormarkerabfall



MRT-Bilder der Leber

Juli 2008

Wiederholte MRT-Verlaufskontrolle **Komplettremission der Leber**, ein echter therapeutischer Erfolg!



*Bilder von 11/2017 (links)
MRT-Vergleich*

Bilder von 4/2018 (rechts)

Oktober 2008

PET-CT-Verlaufskontrolle: PR außerdem in Knochen und Lymphknoten; bestätigte CR in der Leber. Größere Intervalle für die aktive und passive Hyperthermie; Sitzungen nun alle sechs Wochen anstelle von allen drei Wochen.

2009

Juni 2009

Wiederholte MRT-Verlaufskontrolle: Leber noch in Remission, jedoch deutliche Progression in den Knochen; stabile Tumormarker

2010

September 2010

MRT: massives Tumorwachstum in den Knochen; Leber noch in Remission (bei fortgesetzter lokoregionärer Hyperthermie-Behandlung der Leber (alle sechs Wochen über drei Tage mit Spitzenleistung von bis zu 150 W), steigende Tumormarker, Bestrahlungstherapie der Wirbelsäule (Thorakalwirbel 5-8) in Kombination mit regionaler Hyperthermie; Aromasin

Dezember 2010

PET-CT: **neue Lebermetastase** ist nun sichtbar; vitale Knochenmetastasen im Becken. Konsequenz: Intensivierung der Fiebertherapie und der Hyperthermie-Behandlung (jetzt mit Fokus auf der Leber und dem Becken/der Lendenwirbelsäule)

2011

März 2011

Drei Monate später: Tumormarkerabfall

Mai 2011

MRT: Thorakalwirbelsäule unverändert, erneut **Remission der Lebermetastase**, SD in den Beckenknochen

Dezember 2011

PET-CT: Gegenüber 12/10 deutliche PD in den Beckenknochen; **keine Anzeichen von Lebermetastasen**. Tumormarker konstant

2012

Januar 2012

MRT des Beckens: Keine Veränderung gegenüber Mai 2011; d. h. stabile Krankheit mit unveränderten Tumormarkern.

April 2012

SD

September 2012

SD

Dezember 2012

Hirnmetastasen im Bereich des Kleinhirnbrückenwinkels, CyberKnife-Bestrahlung (Klinikum der Charité, Berlin), Umstellung von systemischer Therapie auf XGeva, Korrektur des chemischen Immunmodulators: anstelle von niedrig dosiertem Epirubicin nun niedrig dosiertes Cyclophosphamid in Kombination mit aktiver und passiver Hyperthermie

2013

Juni 2013

Tumormarker sind unverändert. MRT des Schädels: SD – Therapie wird fortgesetzt

2014

Januar 2014

Anstieg der Tumormarker

Februar 2014

Erneutes Staging Hirnmetastase PD, Knochen teilweise PD, Leber normal

April 2014

TAM ersetzt durch Faslodex, XGeva erneut durch Bisphosphonate ersetzt, Intensivierung der Hyperthermie-Behandlung plus Endoxan (IPT und Fieber)

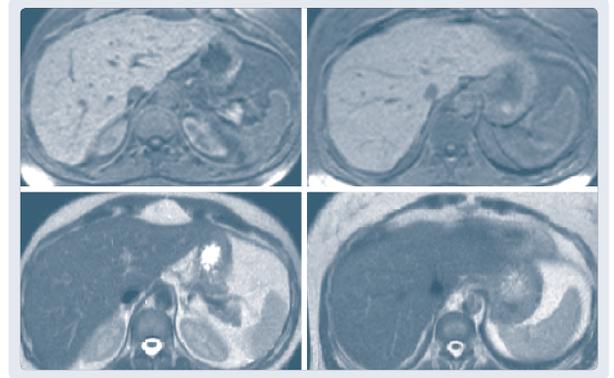
September 2014

Weiterer Anstieg der Tumormarker: PD Hirnmetastase/-metastasen, stereotaktische Bestrahlung des Schädels

2015

Mai 2015

PD der Knochen, Leber in Komplettemission unter lokaler Hyperthermie



MRT-Bilder der Leber

2016

April 2016

Hoch dosierte Bestrahlungsbehandlung (CyberKnife) beider Pedikel des Thorakalwirbels 7, Bestrahlung des rechten unteren Beckenrings einschl. des rechten Azetabulums, des Femurkopfes, des Femurhalses und des proximalen Femurschafts

Dezember 2016

PD (Tumormarker/ supraklavikuläre Lymphknoten links/zunehmende Schmerzen im rechten Bein)

2017

Februar 2017

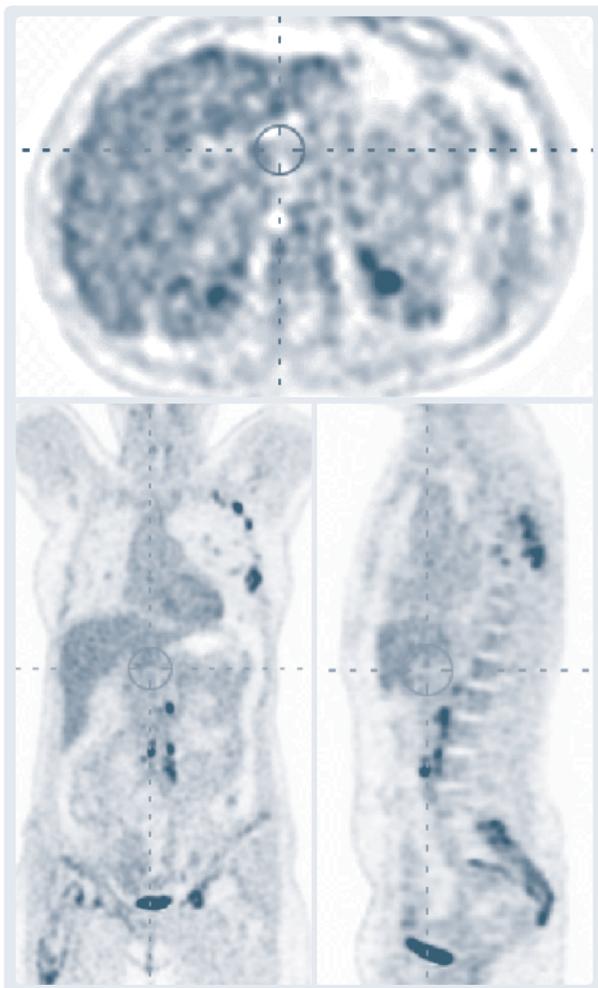
PD in den Knochen: Therapieumstellung: metronomische Therapie mit Capecitabin, IPT mit FAFU. Weiterhin Faslodex und Herceptin

März 2017

Zusätzlich Bestrahlungstherapie des Kreuzbeins und der linken Beckenschaufel (fokale Dosis insgesamt 30 Gy)

Oktober 2017

Weitere Progression der Knochenmetastasen, intraspinales Wachstum in den Thorakalwirbel 7, Lungenmetastasen; chirurgischer Eingriff: dorsale Dekompression des Thorakalwirbels 7



Bilder: PET-CT (nur PET-Bilder)

Dezember 2017

Umstellung der onkologischen Therapie auf Navelbin

2018

Februar 2018

Abfall der Tumormarker

Mai 2018

Weitere Progression von Lungenmetastasen; Leber ist stabil, Therapie: MMC/FAFU als IPT, was zur klinischen Stabilisierung führt, signifikanter Abfall der Tumormarker

November 2018

PD bei Lungen- und Lymphknotenmetastasen; **Leber weiterhin in Komplettremission.** Chemotherapie auf IPT Abraxan umgestellt

Zusammenfassende Beurteilung:

Dieser klinische Verlauf ist erstaunlich, wenn man bedenkt, dass die Patientin im Sommer 2007 als Palliativfall betrachtet wurde mit einer Lebenserwartung von wenigen Monaten. Die rezidivierenden Metastasen wurden erfolgreich bis zufriedenstellend lokal behandelt. Die Patientin blickt nun auf eine Behandlung von über 10 Jahren zurück – inzwischen 11 Jahre! Ihre Lebensqualität ist über viele Jahre ausgezeichnet (KPS 100 %, zunehmende Einschränkung aufgrund einer Schädigung des Sakralplexus seit Mai 2017. KPS sonst 90 % mit Ausnahme der perioperativen Periode Oktober 2017).

Bis heute kann ihre Lebensqualität als sehr gut bezeichnet werden. Am meisten leidet sie unter den Folgen der Plexusschädigung und fühlt sich insgesamt schwächer, KPS 70 %

Anhang

Herstellen eines Agar-Phantoms

... für Temperaturmessungen (als muskeläquivalentes Gewebe)

Phantome können auch Lebergewebe tierischen Ursprungs enthalten (siehe Bild unten)



Anleitung:

- » Verwenden Sie eine Flüssigkeit mit physiologischer Salzkonzentration (bei sehr großen Mengen können Sie auch deionisiertes Wasser verwenden und 0,9 % NaCl hinzufügen (physiologische Kochsalzlösung))
- » 4 % Agar-Pulver
- » Messen Sie die Salzmenge genau ab und fügen Sie sie zu dem deionisierten Wasser hinzu.
- » Erwärmen Sie die Flüssigkeit und fügen Sie Agar hinzu (40 mg Agar-Pulver auf 1000 ml Wasser).

- » Erhitzen Sie die Mischung bis kurz vor dem Siedepunkt (95 °C), um eine Flüssigkeit ohne Flockenbildung herzustellen.
- » Lassen Sie die Flüssigkeit 3 Minuten auskühlen und geißen Sie sie dann in eine Kunststoffform zum Aushärten (in der Regel Scheiben von 25-30 x 25-30 cm und ca. 5-10 cm Höhe)
- » Stellen Sie die Form in den Kühlschrank, um den Vorgang zu beschleunigen, oder lassen Sie die Form bei Raumtemperatur stehen. Das Phantom sollte während des Experiments Raumtemperatur haben. Nehmen Sie es vor der Verwendung aus der Form.

Wir fügen manchmal der noch heißen Agar-Lösung ein Netzgewebe hinzu, um die Form zu stabilisieren. Temperatursensoren können ganz einfach im Phantom platziert werden, das die Konsistenz eines festen Puddings hat.

Agar ist lediglich einige Tage halt- und verwendbar.

Technical Cancer Treatment

Celsius42 GmbH
Hermann-Hollerith-Str. 11
D-52249 Eschweiler
T. +49 (0) 24 03-78 29 230
F. +49 (0) 24 03-78 29 249
info@celsius42.de

www.celsius42.de