

# Hyperthermie als „targeted“ Therapie

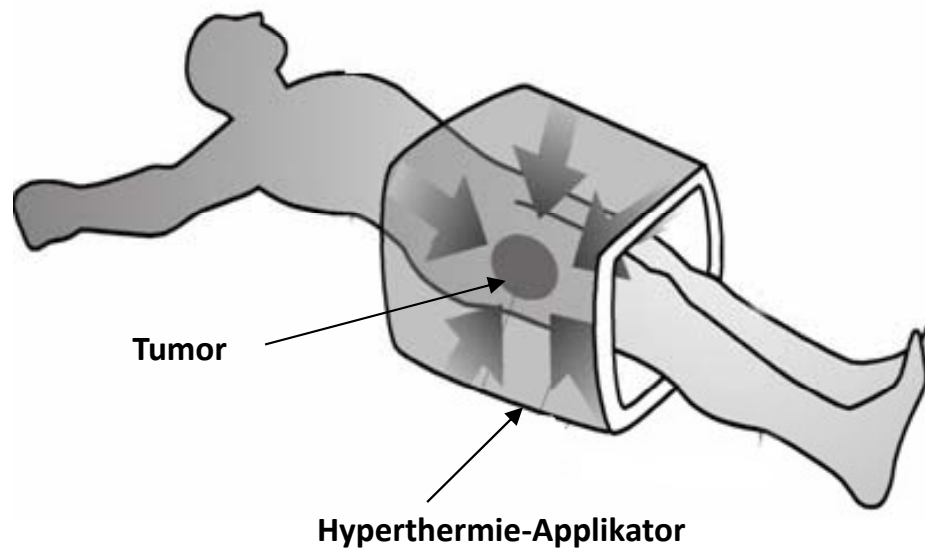
Definition:

Kontrollierte Temperaturerhöhung des Tumors und der Umgebung

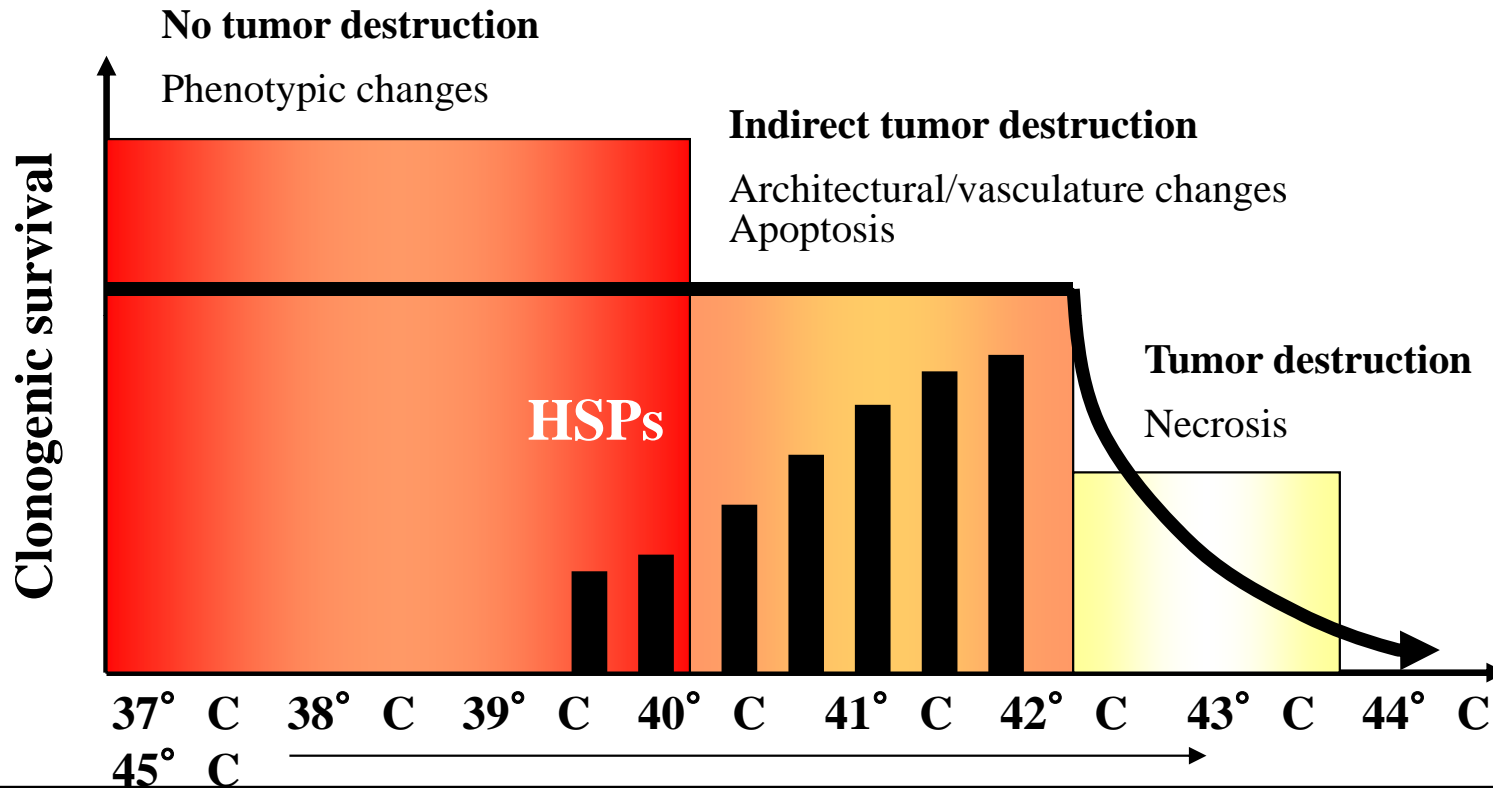
[40°C - 44 °C]

Rationale:

Kombination mit Chemotherapie und/oder Strahlentherapie

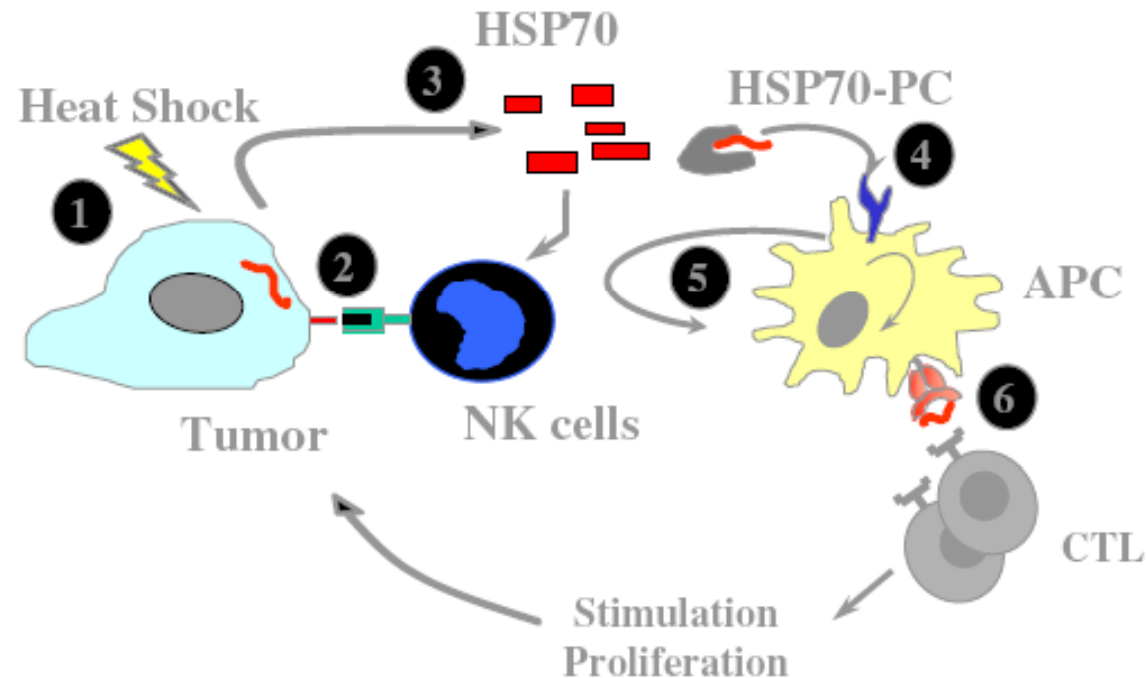


# Temperatur-abhängige Effekte



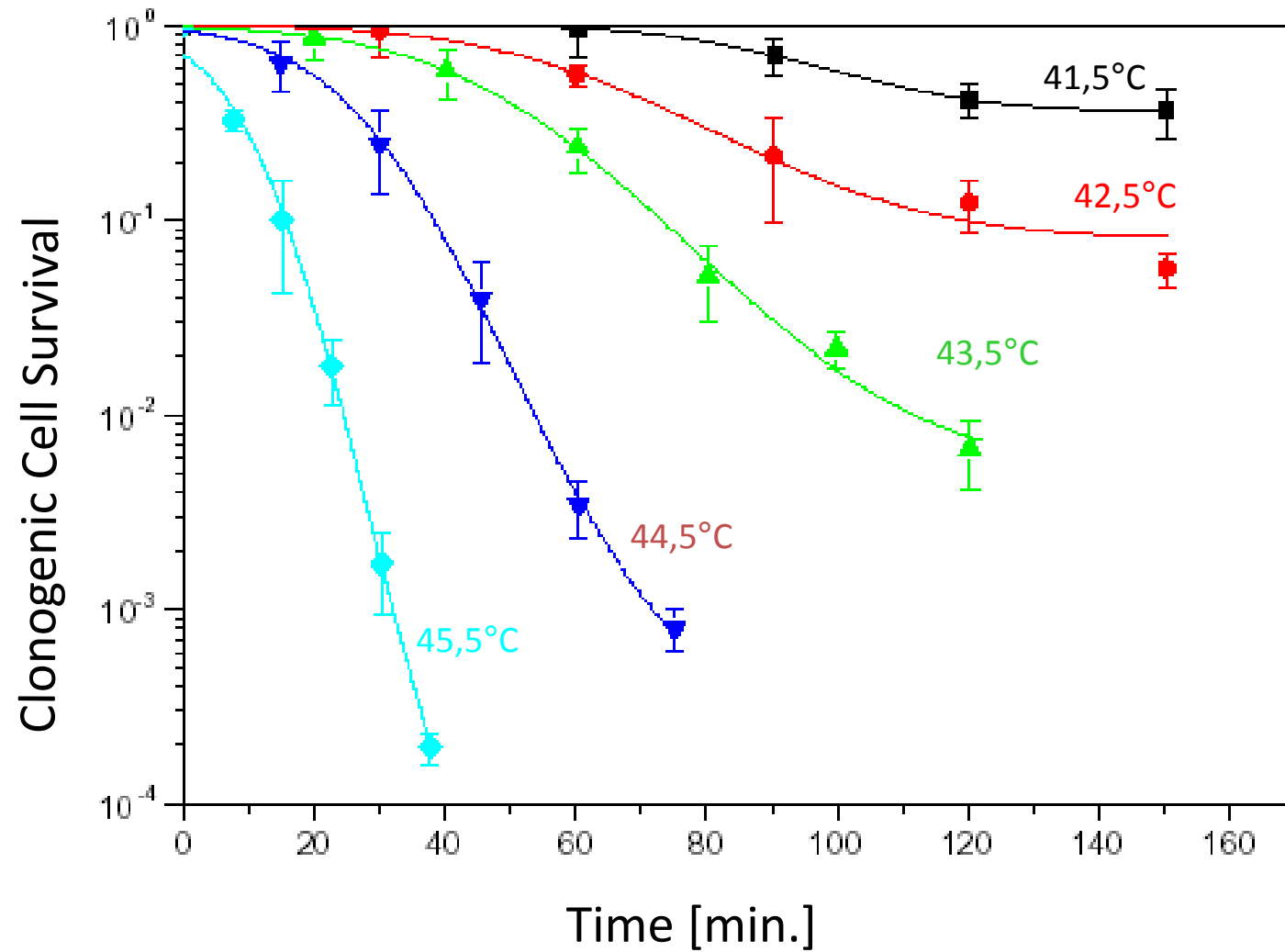
<b>Molecular response</b>	Cell cycle; DNA repair    Apoptosis / Necrosis Induction of heat shock proteins/HSP-70 membrane expression
<b>Clinical setting</b>	Thermosensitisation for chemotherapy and/or radiation

# Hyperthermie-induzierte Immuneffekte

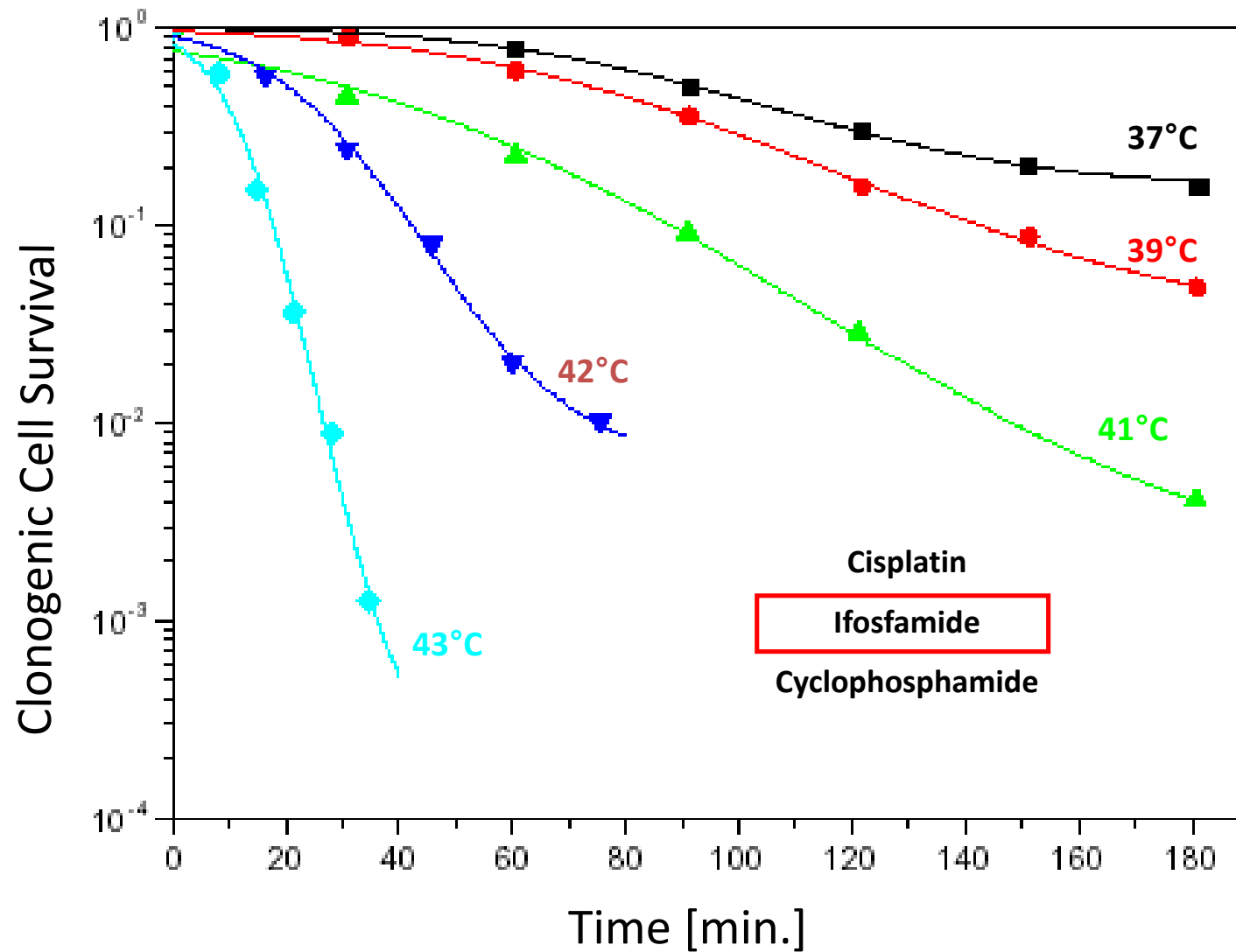


1. Milani and Noessner Cancer Immunol. Immunother. 55:312-319 (2006) 2. Bendz et al. J. Biol. Chem. 282:31688-31702 (2007) 3. Bendz H et al. J. Biol. Chem. 283:26477-26483 (2008) 4. Pandya et al. Biol. Chem. 390:305-312 (2009) 5. Milani et al. J. Transpl. Med. 7:50 (2009)

# Temperatur abhängiger Zelltod

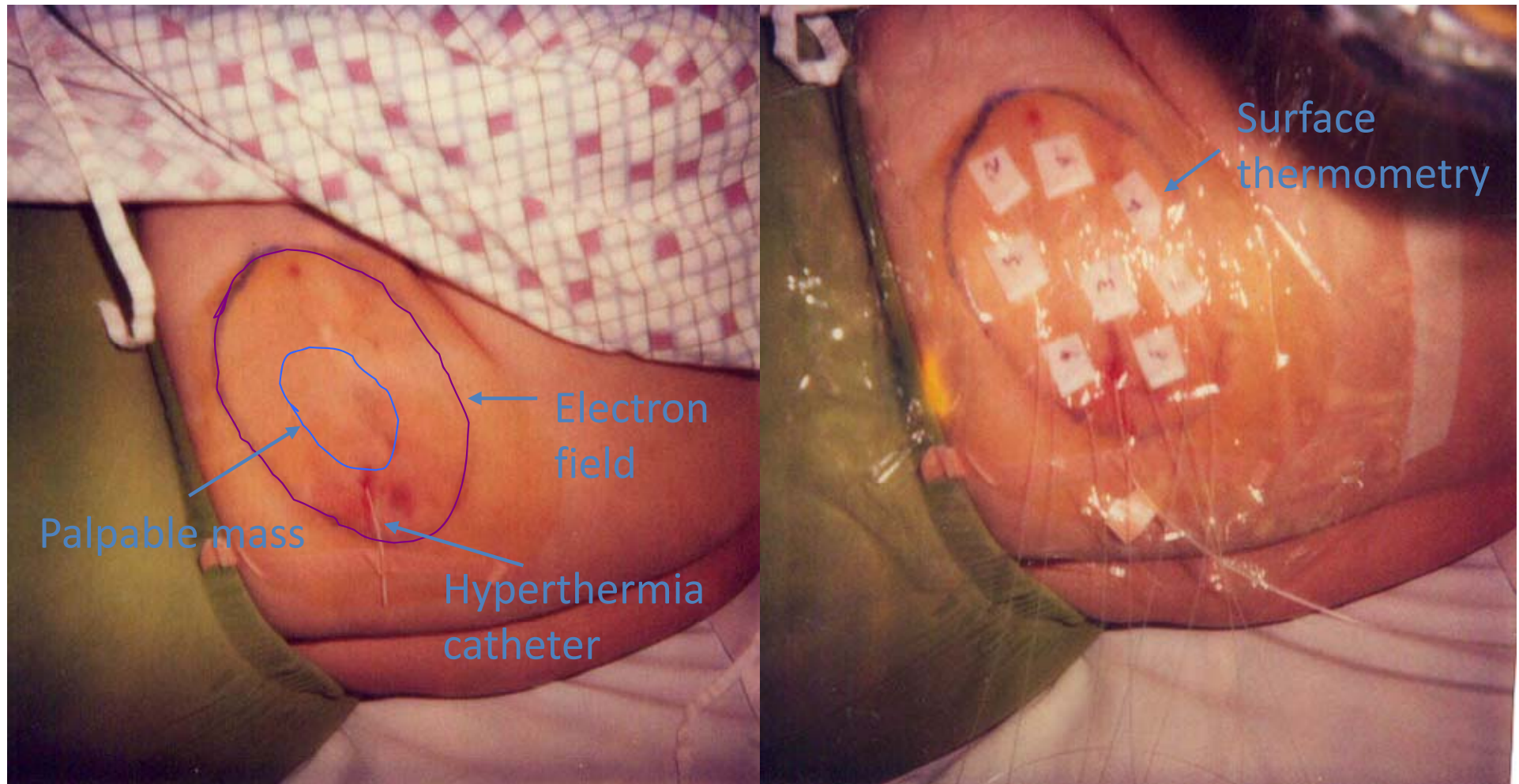


# Temperatur-abhängiger Zelltod in Kombination mit Chemotherapie



# Thermal Dose

CEM 43°C  $T_{90}$  = Cumulative Equivalent Minutes at 43°C  
for 90% of Measured Points



# Eligibility Criteria

- Superficial malignancy ( $\leq 3$  cm) depth
- Encompassed by applicator (15 x 15 cm area)
- Expected survival  $> 6$  months
- KPS  $\geq 70$
- Accessible for thermometry placement
- Able to tolerate additional 30 Gy
- Metastatic disease allowed

## Phase-III-Study: Duke University Trial (Chest wall Recurrence (2/3), Head/Neck, Melanoma)

### A Randomized Trial of Hyperthermia and Radiation for Superficial Tumors

*Ellen L. Jones, James R. Oleson, Leonard R. Prosnitz, Thaddeus V. Samulski, Zeljko Vujaskovic, Daohai Yu, Linda L. Sanders, and Mark W. Dewhurst*

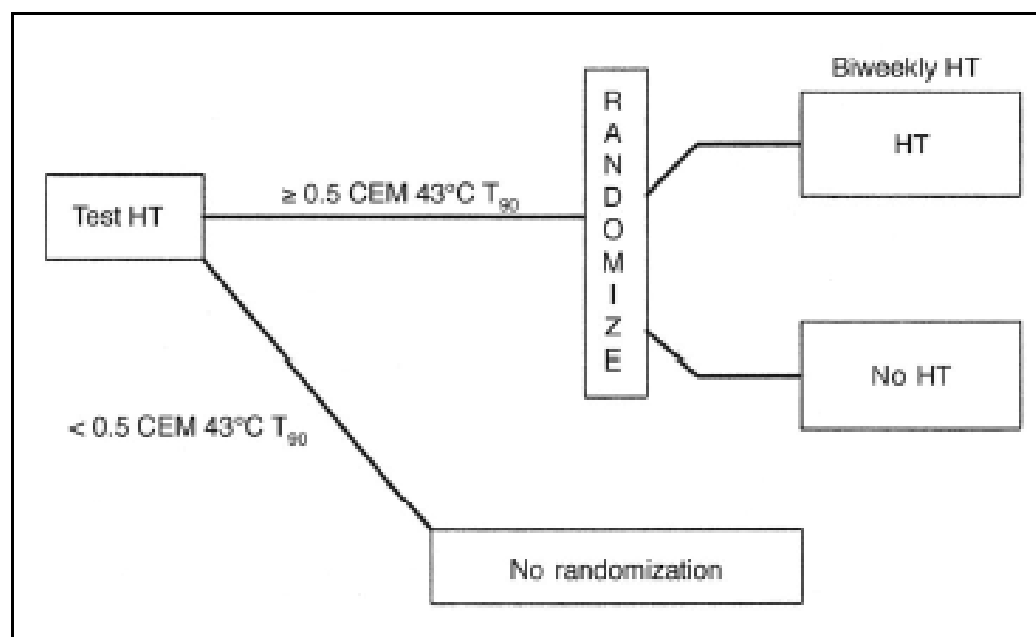
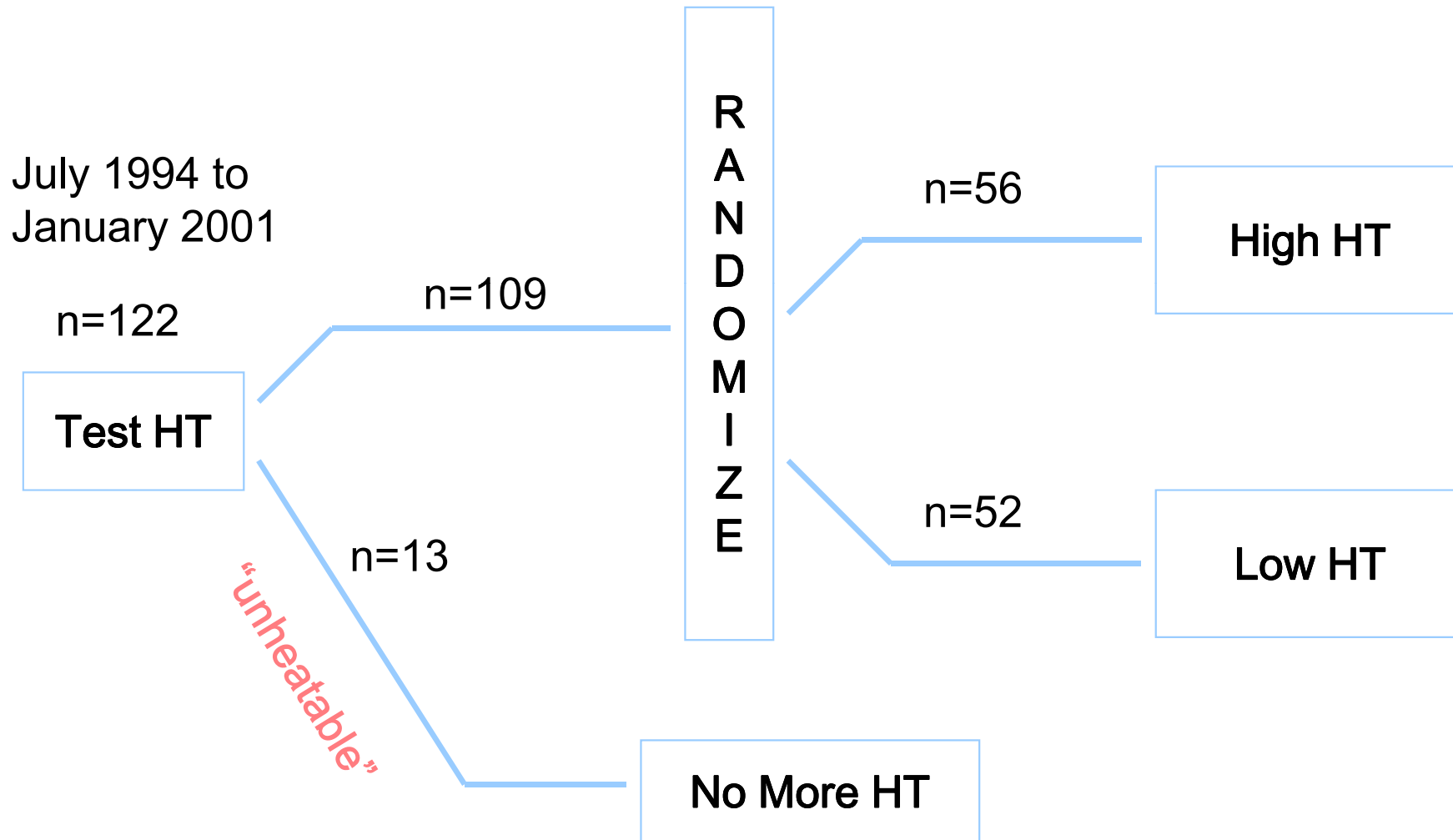


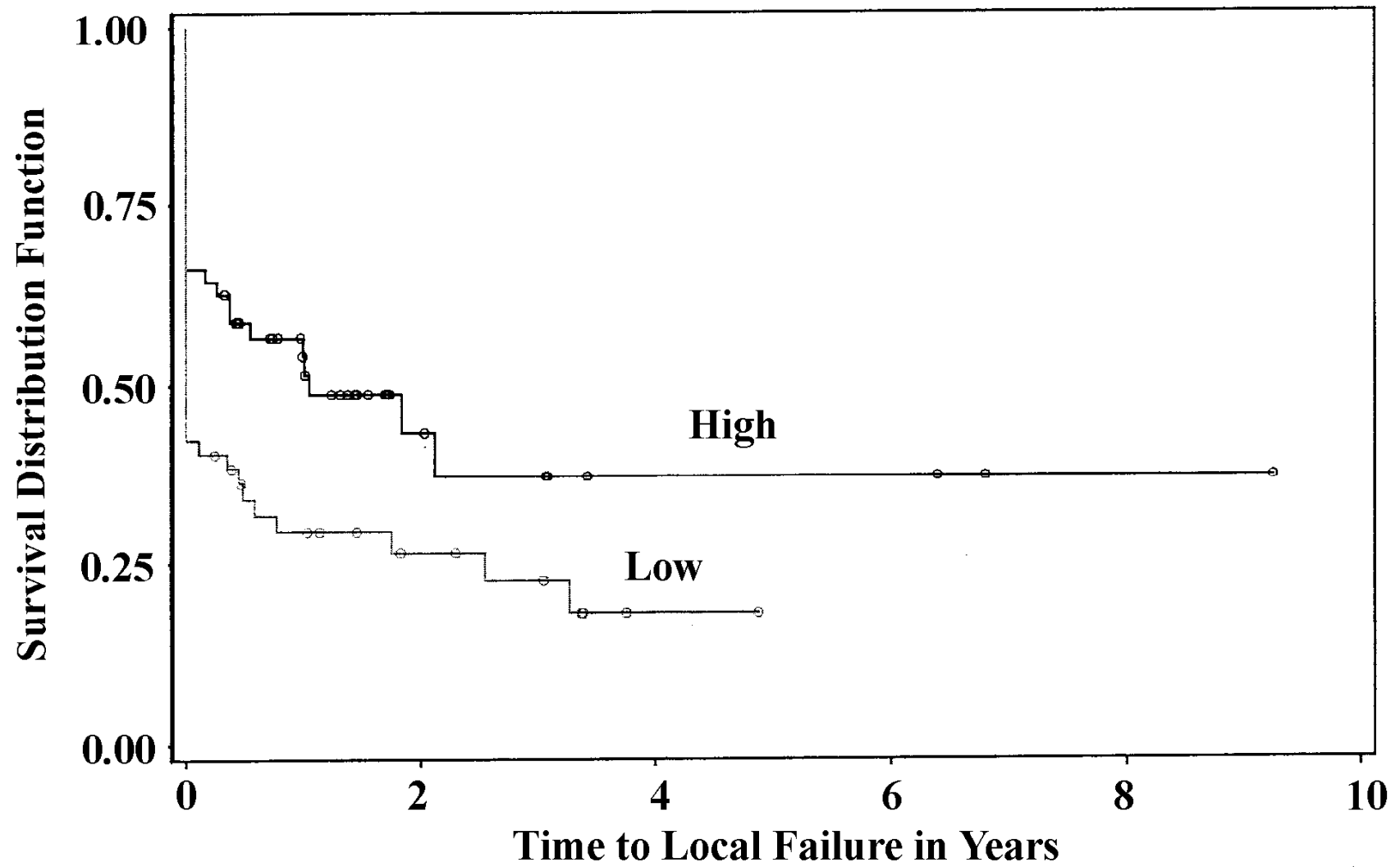
Fig 1. Protocol schema. See Methods for details of thermal dose calculation and heatability criteria.



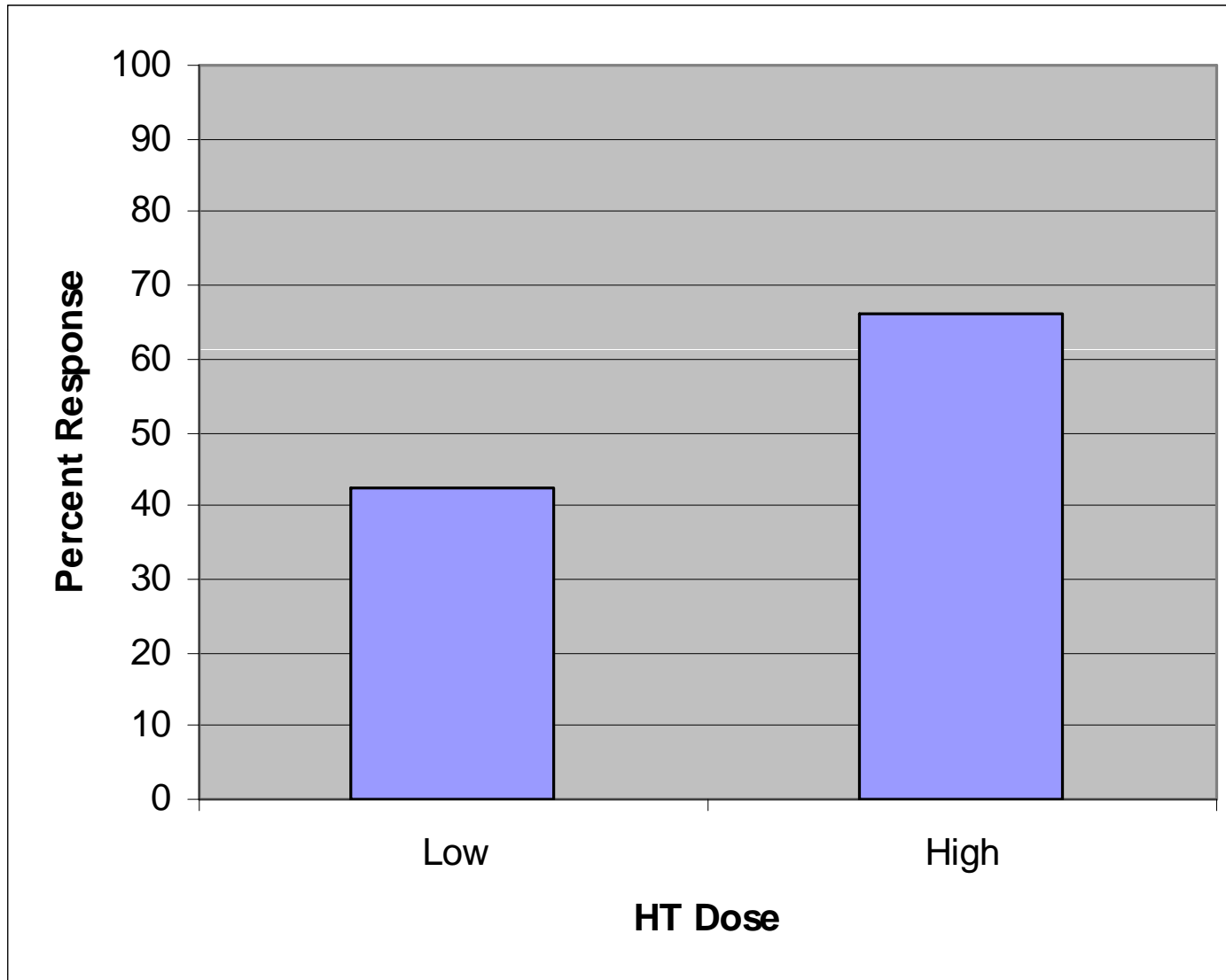
# Therapieprotokoll Brustwandrezidive



# Local Control

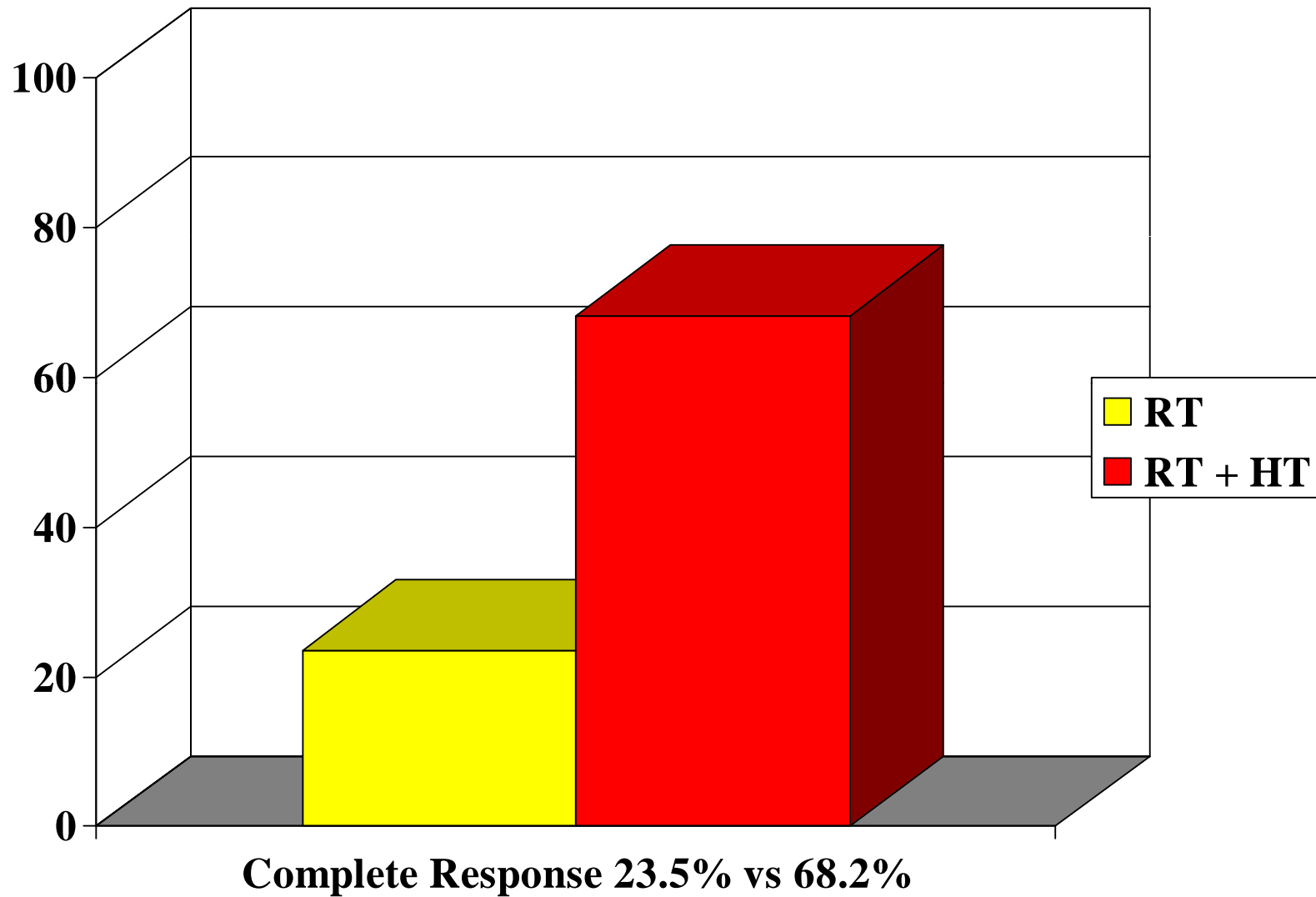


# Clinical Complete Response Rate



Odds ratio for CR  
2.7 (1.2- 5.8)  
p = 0.02

# Previously Irradiated Patients



# Brustwandrezidive

## Radiatio, HT und Chemotherapie

- n=27
- Median 8 Sitzungen, Radiatio 45 gy
- 85% vorbestrahlt, 81% Vor-CTX
- CR bei 16/20 Pat.,
- 1-J. lokal progressionsfrei 76%
- CR: Gesamtüberleben 23 Monate
- PR: Gesamtüberleben 5,4 Monate

WIR MÜSSEN  
IHN ZURÜCKBRINGEN.  
SEINE KRANKENKASSE  
WILL DIE EXPERIMENTE  
NICHT BEZAHLEN.

ER HAT  
GESAGT, ER WÄRE  
PRIVATPATIENT.

ICH HAB  
GESCHWINDELT.

www.nichtlustig.de





# Definition des Zusatzentgelt Hyperthermie § 6 Abs. 2a KHEntgG und Indikationen

Entgeltschlüssel: 850 900 63 für teilstationäre Patienten

762 09 001 für stationäre Patienten

**Regionale Tiefenhyperthermie („regional hyperthermia“; RHT) oder lokale Oberflächenhyperthermie in Kombination mit Chemotherapie und/oder Radiochemotherapie**

Zeitlich begrenzte Anwendung **regionaler Tiefenhyperthermie oder lokaler Oberflächenhyperthermie** mittels elektromagnetischer Strahlung mit zeitlich abgestimmter systemischer, synergistisch wirksamer Chemotherapie/  
Radiochemotherapie, nach den jeweils aktuellen qualitätssichernden Richtlinien der ESHO (European Society for Hyperthermic Oncology) und der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH) der Deutschen Krebsgesellschaft.



# Definition des Zusatzentgeltes Hyperthermie

**Ausschließlich zur Behandlung von**

**Studien-**Patienten im Rahmen einer ordnungsgemäßen klinischen Prüfung. Die Durchführung und Dokumentation der Therapie erfolgt gemäß eines von einer Ethikkommission genehmigten Prüfplans nach expliziter Aufklärung und Einwilligung des Patienten.

Oder

**Protokoll-**Patienten im Rahmen einer mit den Kostenträgern abgestimmten **Fallserie**. Die Durchführung und Dokumentation der Therapie erfolgt nach den Regeln der "Good Clinical Practice" (GCP), dazu gehört auch die Aufklärung und Einwilligung des Patienten.

# Indikation und Zahl der Hyperthermieanwendungen:

## 1. Brustwandrezidive (Mammakarzinom)

Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit regionaler Hyperthermie beim Brustwandrezidiv des Mammakarzinoms. (siehe AGO-Richtlinie 2012/[www.ago-online.de](http://www.ago-online.de))

Fallserie: RT plus RHT beim Brustwandrezidiv des Mammakarzinoms

**10 RHT pro Patientin**

Ausschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nicht-kontrollierte Tumorerkrankung außerhalb des Lokalbefundes insbesondere viscerale Filiae.</li> <li>2. Oligometastasen (Ossär, Pulmonal, Cerebral) stellen keine Kontraindikation dar, sofern diese kontrolliert sind.</li> <li>3. Technisch nicht durchführbare Hyperthermie (z.B. Adipositas, Metallimplantate).</li> <li>4. Klinisch relevante Erkrankungen lebenswichtiger Organe oder eine schwerwiegende Systemerkrankung, die die Umsetzung der Therapie erschweren.</li> <li>5. Nicht kontrollierte Fernmetastasierung.</li> <li>6. Nicht kontrollierter Zweitmalignom.</li> </ol>
Geplante Anzahl von Patientinnen bzw. Patienten	40
Koordination	<p>Dr. med. J. Rauch und Prof. Dr. med. C. Belka, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der LMU-München</p> <p>PD Dr. med. L. Lindner und Prof. Dr. med. R. Issels, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Abteilung Hyperthermie der LMU-München</p>
Referenzen	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zager et al. (2010). Hyperthermia combined with radiation therapy for superficial breast cancer and chest wall recurrences: A review of the randomised data. <i>Int J Hyperthermia</i>. 26:612-617.</li> <li>2. Jones et al. (2005). Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. <i>J Clin Oncol</i>. 23:3079-85.</li> <li>3. van der Zee et al. (1999). Reirradiation combined with hyperthermia in recurrent breast cancer results in a worthwhile local palliation. <i>Br J Cancer</i>. 79:483-90.</li> <li>4. Vernon et al. (1996). Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i>. 35:731-44.</li> <li>5. van der Zee et al. (1988). Low dose reirradiation in combination with hyperthermia: a palliative treatment for patients with breast cancer recurring in previously irradiated areas. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i>. 15:1407-13.</li> </ol>

# Behandlung des Brustwandrezidivs (Mammakarzinom) mit Strahlentherapie in Kombination mit Hyperthermie

Anmeldung und  
Vorstellung der  
Patientinnen



Leitung: Prof. Dr. med. N. Harbeck



Prof. Dr. C. Belka/OÄ Frau Dr. H. Scheithauer

Kompetenzzentrum Hyperthermie  
der Krankenkassen  
Klinikum der Universität München



Prof. Dr. R. Issels und Dipl.-Ing. S. Abdel-Rahman

Gesetzliche Krankenkassen