

Faktenblatt: Alternative Formen der Hyperthermie

Juni 2023

Methoden/ Substanz

Hyperthermie ist ein Oberbegriff für verschiedene Formen der Wärmeapplikation. In der Onkologie wird sie mit hohen Temperaturen zu Ablation von Tumoren eingesetzt. Bei Temperaturen um die 41-42 Grad Celsius wurden bei lokaler oder regionaler Anwendung synergistische Wirkungen mit der Chemo- oder Strahlentherapie nachgewiesen.

Unter Alternativer Hyperthermie fassen wir in diesem Faktenblatt Methoden zusammen, die diesen Kriterien wissenschaftlich anerkannter Verfahren nicht genügen. Hierzu gehören die moderate Ganzkörperhyperthermie (bis ca. 39 Grad Celsius), die Ganzkörperhyperthermie bei ca. 42 Grad Celsius und die regionale Hyperthermie in Form der sog. Elektrohyperthermie. Bei der Elektrohyperthermie (auch Onkothermie genannt) soll durch ein elektrisches Feld im Körperinneren regional Wärme entstehen. Temperaturmessungen an lebenden Organismen wurden hierzu bisher nicht publiziert. Ob die aus verschiedenen Untersuchungen zur Hyperthermie erforderliche Erwärmung des Tumorgewebes auf 41,5°C und mehr erreicht wird, ist bisher nicht belegt worden. Eine weitere Wirkhypothese geht davon aus, dass durch das elektrische Feld intrazellulär die erforderliche Wärme entsteht oder dass es sich auch um andere Effekte des Feldes handelt. Bei der Ganzkörperhyperthermie wird die Erwärmung des ganzen Körpers durch Techniken, wie Infrarot oder Wasserbett für die moderate Ganzkörperhyperthermie (ca. 39 Grad Celsius) oder eine extrakorporale Zirkulation mit Erwärmung des Blutes für Temperaturen bis 42 Grad Celsius erreicht.

Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung

In einem aktuellen systematischen Review wird die Evidenzlage zu Nutzen und Nebenwirkungen der Elektrohyperthermie oder der Ganzkörperhyperthermie ("alternative Hyperthermie") aus 53 Veröffentlichungen zu 53 Studien mit 2006 Patienten zusammengefasst. Bei den Patienten wurden verschiedene Arten von Krebs diagnostiziert. Zu den hyperthermischen Methoden gehörten die Ganzkörperhyperthermie (WBH) mit verschiedenen Methoden und die Elektrohyperthermie (EH). Bei der Mehrzahl der eingeschlossenen Studien handelte es sich um einarmige Studien mit insgesamt 32 Studien. Sechs Studien waren randomisierte kontrollierte Studien (RCT). Darüber hinaus wurde eine systematische Übersichtsarbeit (SR) gefunden. Die wichtigsten Endpunkte waren Tumorsprechen, Überlebensdaten, Schmerzlinderung, Myelosuppression und Toxizitäten. Die Ergebnisse waren heterogen, und angesichts der methodischen Einschränkungen fehlen klinische Belege für den Nutzen der alternativen Hyperthermie bei Krebspatienten. Weder für die Ganzkörper-Hyperthermie noch für die Elektro-Hyperthermie gibt es Belege für eine Verbesserung des Überlebens oder der Lebensqualität von Krebspatienten (Liebl, 2022).

Elektrohyperthermie

In einer Studie wurde die Wirkung von modulierter Elektrohyperthermie in Kombination mit konventioneller Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie bei rezidivierendem Gebärmutterhalskrebs, der zuvor mit Bestrahlung behandelt wurde, untersucht. Insgesamt wurden 20 Patienten mit Chemotherapie allein und 18 mit Chemotherapie in Kombination mit modulierter Elektro-Hyperthermie behandelt. Eine einzige Patientin wurde mit Chemo-Strahlentherapie als Erstbehandlung behandelt und erlitt dann einen Rückfall; der Tumor war inoperabel und beim Wiederauftreten strahlenrefraktär. Das Gesamtansprechen (komplette Remission + partielle Remission + stabile Erkrankung/progrediente Erkrankung) auf die Behandlung war in der Gruppe der Patienten, die sich einer Chemotherapie in Kombination mit modulierter Elektro-Hyperthermie unterzogen, signifikant größer ($p=0,0461$), und bei der Auswertung, die bei der letzten Nachuntersuchung durchgeführt wurde, war die Ansprechrate signifikant höher ($p=0,0218$) (Lee, 2017).

Diese Studie hat ein hohes Biasrisiko. Die Auswahlkriterien der Studienpopulation sind nicht klar, da nur Patienten ausgewählt wurden, die 36 Sitzungen Hyperthermie

erhielten, was zu einer hohen Selektionsverzerrung nur im Interventionsarm führen kann. Außerdem gibt es kein Ethikvotum,

76 Patienten mit cT3-4 oder cT2N+ Rektumkarzinom wurden mit einer Beckenbestrahlung mit 40 Gy behandelt. Eine Elektrohyperthermie wurde gleichzeitig mit intravenösem 5-Fluorouracil oder oralem Capecitabin verabreicht. 60 Patienten absolvierten das geplante Behandlungsprogramm und wurden ausgewertet. Ein T- und N-Downstaging wurde bei 40 Patienten (66,7%) bzw. 53 Patienten (88,3%) nachgewiesen. Ein pathologisch vollständiges Ansprechen yT0 wurde bei 15,0% (9 Patienten) und yN0 bei 76,7% (46 Patienten) festgestellt. Eine vollständige oder nahezu vollständige Rückbildung des Tumors wurde bei 20 Patienten (33,3%) beobachtet. 16 Patienten (26,7%) entwickelten eine thermische Toxizität, die meist Grad 1 war (15 Patienten, 93,8%) (You, 2020).

Auch hier ist das Biasrisiko hoch. Die Patienten wurden nicht IIT ausgewertet. 16 der rekrutierten 76 Patienten werden nicht berichtet. Außerdem sollte die Studie laut Methodenteil die Nichtunterlegenheit nachweisen, wurde aber ohne Kontrollarm publiziert.

In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie wurden 78 inoperable Pankreaskarzinompatienten mit oder ohne Elektro-Hyperthermie einbezogen. Es fand sich kein Vorteil beim Gesamtüberleben. Die Autoren haben nachträglich Subgruppenanalysen durchgeführt. Lt. Abstract wurde hier mEHT-Behandlung bei metastasierter Erkrankung ein verbessertes Gesamtüberleben gesehen ($p = 0,0154$). (Petenyi, 2021).

Kritische Anmerkung: Dies lässt sich im Ergebnisteil nicht nachvollziehen.

In einer retrospektiven Beobachtungsstudie wurden Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs im Stadium III-IV analysiert, die von 2003 bis 2019 mit Chemotherapie allein oder in Kombination mit Elektro-Hyperthermie behandelt wurden. Von 270 Patienten wurden insgesamt 158 Patienten in die Studie aufgenommen; 58 (37%) von ihnen hatten CHT + mEHT und 100 (63%) CHT erhalten. Bei der CHT handelte es sich in beiden Gruppen hauptsächlich um Therapien auf Gemcitabin-Basis. Das Gesamtüberleben (19,5 Monate gegenüber 11,02 Monaten, $p < 0,001$) und das progressionsfreie Überleben (12 Monate gegenüber 3 Monaten,

$p < 0,001$) waren in der Gruppe CHT + mEHT besser als in der Gruppe CHT. Die Krankheitskontrollrate lag bei 95% gegenüber 58% ($p < 0,001$) nach 3 Monaten. Die Toxizität war in den beiden Studiengruppen vergleichbar, und mEHT-bedingte unerwünschte Ereignisse beschränkten sich auf 8 Patienten mit G1-2-Hautverbrennungen (Fiorentini, 2021).

In dieser Studie bleiben viele Fragen offen, so die Selektion der Patienten, der fraglichen Vergleichbarkeit der Chemotherapien über den langen Zeitraum. Darüber hinaus zeigt die Demographietabelle Imbalancen zwischen den beiden Gruppen die das Therapieergebnis beeinflusst haben können.

Minnaar et al. haben mehrere Publikationen aus einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie mit 210 Teilnehmerinnen, die eine Chemoradiotherapie (CRT) mit/ohne mEHT für die Behandlung von lokal fortgeschrittenem Gebärmutterhalskrebs erhielten, publiziert. Sie berichteten von verbessertem krankheitsfreiem Überleben nach sechs Monaten, besserer lokaler Krankheitskontrolle, höherer metabolische Auflösung aller Erkrankungen innerhalb und außerhalb des Bestrahlungsfeldes, Verbesserung von Müdigkeit, Schmerzen, emotionaler und kognitiver Leistungsfähigkeit und einer Reduktion des Rezidivrisikos sowie verbesserter Lebensqualität (Minnaar, 2022; Minnaar, 2019; Minnaar, 2020a; Minnaar, 2020b).

In der Berichterstattung in den verschiedenen Publikationen fallen Inkonsistenzen bzgl. der berichteten Patientenzahlen auf.

Es wurden außerdem 60 Patienten mit Rektumkarzinom unter neoadjuvanter Radiatio, die an einer mEHT-Machbarkeitsstudie teilnahmen, analysiert. Bei 20 Patienten (33,3%) wurde eine vollständige oder nahezu vollständige Rückbildung des Tumors beobachtet, darunter in neun Fällen ein vollständiges Ansprechen. Ein T- und N-Downstaging wurde bei 40 (66,6%) bzw. 53 (88,3%) Patienten festgestellt. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben lagen bei 94,0% bzw. 77,1% (Lee, 2022).

Der wichtigste Punkt in dieser Studie ist, dass die Autoren die gemessenen Temperaturen zu Beginn und nach der EHT berichten. Es ist zu keinem Temperaturanstieg gekommen.

Unerwünschte Wirkungen

Durch Elektrohyperthermie wurden in verschiedenen Studien lokale Schmerzen, Hautverbrennungen (Yoo, 2019), erhöhte fokale neurologische Symptome, intrakranieller Druck (Wismeth, 2010) und festgestellt.

Durch Ganzkörperhyperthermie kam es zu peripherer Neuropathie und Rhabdomyolyse, Anzeichen einer disseminierten intravasalen Gerinnung mit Thrombozytopenie, dem Auftreten von Fibrinspaltprodukten, Thrombopenie, einem Anstieg der Proteinausscheidung im Urin, einer Verringerung der glomerulären Filtrationsrate, verlängerten Gerinnungszeiten, Veränderungen der Gerinnungsfaktoren und erhöhten Leberenzymen, späten Sequestrierung von Blutplättchen in der Leber und gelegentlichen Verlängerungen der Prothrombin- und partiellen Thromboplastinzeit. Hyperglykämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Hypophosphatämie und Hypokaliämie traten akut während der Therapie auf. Außerdem wurden Krampfanfälle, Anasarka, Übelkeit und Erbrechen, Durchfall, Myalgien, oberflächliche Verbrennungen, perioralen Herpes simplex, Druckgeschwüre, Hypotonie, Anämie, Leukopenie, Nierenerkrankungen, SIRS mit Hirnfunktionsstörungen, Atemversagen, Lebertoxizität oder katheterbedingter Komplikationen und Herzrhythmusstörungen berichtet (Atmaca, 2009; Barlogie, 1979; Gerad, 1984; Katschinski, 1997; Kraybill, 2002; Locker, 2011; Pereira Arias, 1999; Richel, 2004; Wiedemann, 1994; Wiedemann, 1996; Worel, 2014; Gerke, 2000). In anderen Studien kam es zu einer reversiblen Schwäche der Muskeln der unteren Extremitäten und besonders Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörung unterliegen einem hohen Risiko aufgrund eines möglichen Auftretens eines hepatorenalen Syndroms (Koga, 1985).

Kontraindikationen

Nicht bekannt.

Fazit

Es gibt weder für die Elektrohyperthermie noch für die Ganzkörperhyperthermie (moderat oder bei 42 Grad Celsius) Wirksamkeitsnachweise aus methodisch gut gemachten Studien mit einem niedrigen Biasrisiko. Bei fehlendem Nutzen und potentielltem Schaden (mit hohem Schadensrisiko bei einer Ganzkörperhyperthermie

bei 42 Grad Celsius) ist von einer Alternativen Hyperthermiebehandlung abzuraten. Interessierte Patienten sollten in einem der Zentren vorgestellt werden, die sich den Empfehlungen der ESHO (European Society of Hyperthermic Oncology) verpflichtet haben. Hierzu gehört u.a. die Temperaturmessung im Tumor mit einer anerkannten Methode.

Literatur

1. Liebl CM, Kutschan S, Dorfler J, Kasmann L, Hubner J. Systematic review about complementary medical hyperthermia in oncology. *Clinical and Experimental Medicine*. 2022. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s10238-022-00846-9>
2. Lee SY, Lee NR, Cho D-H, Kim JS. Treatment outcome analysis of chemotherapy combined with modulated electro-hyperthermia compared with chemotherapy alone for recurrent cervical cancer, following irradiation. *Oncology letters*. 2017; 14(1): 73-78. doi:<https://dx.doi.org/10.3892/ol.2017.6117>
3. You SH, Kim S. Feasibility of modulated electro-hyperthermia in preoperative treatment for locally advanced rectal cancer: Early phase 2 clinical results. *Neoplasma*. 2020; 67(3): 677-683. doi:https://dx.doi.org/10.4149/neo_2020_190623N538
4. Petenyi FG, Garay T, Muhl D, Izso B, Karaszi A, Borbenyi E et al. Modulated Electro-Hyperthermic (mEHT) Treatment in the Therapy of Inoperable Pancreatic Cancer Patients-A Single-Center Case-Control Study. *Diseases (Basel, Switzerland)*. 2021; 9(4). doi:<https://dx.doi.org/10.3390/diseases9040081>
5. Fiorentini G, Sarti D, Ranieri G, Gadaleta CD, Fiorentini C, Milandri C et al. Modulated electro-hyperthermia in stage III and IV pancreatic cancer: Results of an observational study on 158 patients. *World journal of clinical oncology*. 2021; 12(11): 1064-1071. doi:<https://dx.doi.org/10.5306/wjco.v12.i11.1064>
6. Minnaar CA, Maposa I, Kotzen JA, Baeyens A. Effects of Modulated Electro-Hyperthermia (mEHT) on Two and Three Year Survival of Locally Advanced Cervical Cancer Patients. *Cancers*. 2022; 14(3). doi:<https://dx.doi.org/10.3390/cancers14030656>
7. Minnaar CA, Kotzen JA, Ayeni OA, Naidoo T, Tunmer M, Sharma V et al. The effect of modulated electro-hyperthermia on local disease control in HIV-positive

- and -negative cervical cancer women in South Africa: Early results from a phase III randomised controlled trial. *PloS one*. 2019; 14(6): e0217894. doi:<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0217894>
8. Minnaar CA, Kotzen JA, Ayeni OA, Vangu M-D-T, Baeyens A. Potentiation of the Abscopal Effect by Modulated Electro-Hyperthermia in Locally Advanced Cervical Cancer Patients. *Frontiers in oncology*. 2020a; 10: 376. doi:<https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2020.00376>
 9. Minnaar CA, Kotzen JA, Naidoo T, Tunmer M, Sharma V, Vangu M-D-T et al. Analysis of the effects of mEHT on the treatment-related toxicity and quality of life of HIV-positive cervical cancer patients. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2020b; 37(1): 263-272. doi:<https://dx.doi.org/10.1080/02656736.2020.1737253>
 10. Lee Y, Kim S, Cha H, Han JH, Choi HJ, Go E et al. Long-Term Feasibility of 13.56 MHz Modulated Electro-Hyperthermia-Based Preoperative Thermoradiochemotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer. *Cancers*. 2022; 14(5). doi:<https://dx.doi.org/10.3390/cancers14051271>
 11. Yoo HJ, Lim MC, Seo S-S, Kang S, Joo J, Park S-Y. Phase I/II clinical trial of modulated electro-hyperthermia treatment in patients with relapsed, refractory or progressive heavily treated ovarian cancer. *Japanese journal of clinical oncology*. 2019; 49(9): 832-838. doi:<https://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyz071>
 12. Wismeth C, Dudel C, Pascher C, Ramm P, Pietsch T, Hirschmann B et al. Transcranial electro-hyperthermia combined with alkylating chemotherapy in patients with relapsed high-grade gliomas: phase I clinical results. *Journal of neuro-oncology*. 2010; 98(3): 395-405. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s11060-009-0093-0>
 13. Atmaca A, Al-Batran S-E, Neumann A, Kolassa Y, Jager D, Knuth A et al. Whole-body hyperthermia (WBH) in combination with carboplatin in patients with recurrent ovarian cancer - a phase II study. *Gynecologic oncology*. 2009; 112(2): 384-388. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.11.001>
 14. Barlogie B, Corry PM, Yip E, Lippman L, Johnston DA, Khalil K et al. Total-body hyperthermia with and without chemotherapy for advanced human neoplasms. *Cancer research*. 1979; 39(5): 1481-1489.

15. Gerad H, van Echo DA, Whitacre M, Ashman M, Helrich M, Foy J et al. Doxorubicin, cyclophosphamide, and whole body hyperthermia for treatment of advanced soft tissue sarcoma. *Cancer*. 1984; 53(12): 2585-2591.
16. Katschinski DM, Wiedemann GJ, Mentzel M, Mulkerin DL, Touhidi R, Robins HI. Optimization of chemotherapy administration for clinical 41.8 degrees C whole body hyperthermia. *Cancer letters*. 1997; 115(2): 195-199.
17. Kraybill WG, Olenki T, Evans SS, Ostberg JR, O'Leary KA, Gibbs JF et al. A phase I study of fever-range whole body hyperthermia (FR-WBH) in patients with advanced solid tumours: correlation with mouse models. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2002; 18(3): 253-266.
18. Locker GJ, Fuchs E-M, Worel N, Bojic A, Heinrich G, Brodowicz T et al. Whole body hyperthermia by extracorporeal circulation in spontaneously breathing sarcoma patients: hemodynamics and oxygen metabolism. *The International journal of artificial organs*. 2011; 34(11): 1085-1094. doi:<https://dx.doi.org/10.5301/ijao.5000009>
19. Pereira Arias AM, Wester JPJ, Blankendaal M, Schilthuis MS, Kuijper EJ, Rademaker BMP et al. Multiple organ dysfunction syndrome induced by whole body hyperthermia and polychemotherapy in a patient with disseminated leiomyosarcoma of the uterus. *Intensive Care Medicine*. 1999; 25(9): 1013-1016. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s001340050999>
20. Richel O, Zum Vorde Sive Vording PJ, Rietbroek R, Van der Velden J, Van Dijk JDP, Schilthuis MS et al. Phase II study of carboplatin and whole body hyperthermia (WBH) in recurrent and metastatic cervical cancer. *Gynecologic oncology*. 2004; 95(3): 680-685.
21. Wiedemann GJ, d'Oleire F, Knop E, Eleftheriadis S, Bucsky P, Feddersen S et al. Ifosfamide and carboplatin combined with 41.8 degrees C whole-body hyperthermia in patients with refractory sarcoma and malignant teratoma. *Cancer research*. 1994; 54(20): 5346-5350.
22. Wiedemann GJ, Robins HI, Gutsche S, Mentzel M, Deeken M, Katschinski DM et al. Ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) combined with 41.8 degrees C whole body hyperthermia in patients with refractory sarcoma. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1996; 32A(5): 888-892.

23. Worel N, Knobl P, Karanikas G, Fuchs E-M, Bojic A, Brodowicz T et al. Hepatic dysfunction contributes to coagulation disturbances in patients undergoing whole body hyperthermia by use of extracorporeal circulation. *The International journal of artificial organs*. 2014; 37(9): 1-12.
24. Gerke P, Filejski W, Robins HI, Wiedemann GJ, Steinhoff J. Nephrotoxicity of ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) alone or combined with extracorporeal or radiant-heat-induced whole-body hyperthermia. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2000; 126(3): 173-177. doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s004320050028>
25. Koga S, Maeta M, Shimizu N, Osaki Y, Hamazoe R, Oda M et al. Clinical effects of total-body hyperthermia combined with anticancer chemotherapy for far-advanced gastrointestinal cancer. *Cancer*. 1985; 55(8): 1641-1647.
26. European Society of Hyperthermic Oncology; <https://www.esho.info>.

Die Faktenblätter sind nach Kriterien der Evidenzbasierten Medizin erstellt. Angaben beziehen sich auf klinische Daten, in ausgewählten Fällen werden präklinische Daten zur Evaluation von Risiken verwendet. Um die Informationen kurz zu präsentieren, wurde auf eine abgestufte Evidenz zurückgegriffen. Im Falle, dass systematische Reviews vorliegen, sind deren Ergebnisse dargestellt, ggf. ergänzt um Ergebnisse aktueller klinischer Studien. Bei den klinischen Studien wurden bis auf wenige Ausnahmen nur kontrollierte Studien berücksichtigt. Die Recherche erfolgte systematisch in Medline ohne Begrenzung des Publikationsjahres mit einer Einschränkung auf Publikationen in Deutsch und Englisch.