

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III
der Ludwig-Maximilian-Universität München
Direktor: Prof. Dr. W. Hiddemann

Lokoregionale Hyperthermie in Kombination mit Strahlentherapie oder Chemotherapie bei
Mammakarzinomen und Brustwandrezidiven

Dissertation
zum Erlangen des Doktorgrades der Medizin
an der medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von
Nina Pernthaler
aus Bozen

2016

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Rolf Issels

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Reinhold Tiling

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 14.6.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einführung und Hintergrund	7
1.1 Das Mammakarzinom der Frau	7
1.1.1 Epidemiologie	
1.1.2 Risikofaktoren	
1.1.3 Diagnostik	8
1.1.4 Klinik	9
1.1.4.1 Symptome	
1.1.4.2 Lokalisation	
1.1.5 Histopathologie	9
1.1.5.1 Histologische Klassifikation	
1.1.5.2 Hormonrezeptoren	10
1.1.5.3 HER2/neu	
1.1.5.4 Grading	
1.1.5.5 Tumorstadien	
1.1.5.6 Resektionsränder	12
1.1.5.7 Metastasierungswege	13
1.1.6 Prognosefaktoren (aktuell 2014)	13
1.1.6.1 Allgemeine Prognosefaktoren	
1.1.6.2 Genetik und BRCA1/BRCA2	
1.1.7 Therapie	14
1.1.7.1 Primäre Therapie:	14
1.1.7.1.1 Chirurgische Therapie	
1.1.7.1.2 Strahlentherapie	15
1.1.7.1.3 Chemotherapie	
1.1.7.1.4 Endokrine Therapie	16

1.1.7.1.5 Antikörpertherapie	
1.1.7.2 Palliative Therapie	16
1.2 Die Hyperthermie	17
1.2.1 Einleitung	
1.2.2 Geschichte	
1.2.3 Lokoregionale Hyperthermie bei Brustwandrezidiven des Mammakarzinoms – bisherige Ergebnisse	18
1.2.4 Lokoregionale Hyperthermie im Brustwandbereich	19
1.2.4.1 Hyperthermieplanung	
1.2.4.2 Behandlung	20
1.2.5 Wirkmechanismus	21
1.2.5.1 Radiosensitivierung	
1.2.5.2 Chemosensitivierung	
1.2.5.3 Direkte Zytotoxizität	
1.2.6 Nebenwirkungen	22
1.2.7 Kontraindikationen	22
2 Fragestellungen und Ziele	23
3 Patienten und Methoden	24
3.1 Patientenkollektiv	
3.2 Auswertung	25
3.3 Behandlungsübersicht	

3.5 Hyperthermie-Ablauf	26
3.6 Hyperthermie-Verfahren und verwendete Geräte	
3.7 Routineuntersuchungen	27
3.8 Definition der Toxizität	
3.9 Karnofsky Index	28
3.10 Dosisreduktion	29
3.11 Datenerfassung und Auswertung	
3.12 Dokumentation und verwendete Software	30
 4 Ergebnisse	 31
4.1 Patientencharakteristika	31
4.2 Behandlung	31
4.2.1 Überlebensparameter für Patientinnen mit Radiotherapie	
4.2.1.1 Insgesamt	31
4.2.1.2 In Abhängigkeit von Vorthapien	33
4.2.1.3 In Abhängigkeit von Hormonrezeptor-Status	34
4.2.1.4 In Abhängigkeit von Her2neu Überexpression	35
4.2.1.5 In Abhängigkeit von adj. vs. neoadj. Therapie	36
4.2.1.6 In Abhängigkeit von Metastasierung	38
4.2.2 Überlebensparameter für Patientinnen mit Chemotherapie	40
4.3 Toxizität der Therapie	42
4.3.1 Hämatologische Toxizität	42
4.3.1.1 Anämie	
4.3.1.2 Thrombozytopenie	
4.3.1.3 Leukopenie	
4.3.1.4 Nephrotoxizität	

4.3.2 Nicht-hämatologische Toxizität	43
4.3.2.1 Verbrennungen	
4.3.2.2 Fieber und Infektionen	
4.3.2.3 Übelkeit und Erbrechen	
4.3.2.4 Alopezie	
4.3.3 Hyperthermie-assoziierte Toxizität	43
4.3.3.1 Hyperthermie-bedingte Schmerzen	
4.3.3.2 Lagerungsbedingte Schmerzen	
4.4 Durchführbarkeit der Therapie	43
4.4.1 Dosisreduktion	
4.4.2 Gründe für einen Therapieabbruch	
5 Diskussion	45
5.1 Einleitung	
5.2 Hyperthermie	46
5.3 Diskussion der Ergebnisse der vorliegenden retrospektiven Analyse	47
5.3.1 Ergebnisse über die Wirksamkeit der Hyperthermie bei Strahlentherapie-Patienten und Chemotherapie-Patienten	
5.3.1.1 Einflussfaktoren auf die Ergebnisse	48
5.3.1.1.1 Grading	
5.3.1.1.2 Linie	
5.3.1.1.3 Her2neu-Status	
5.3.1.1.4 Tumorstadium	
5.3.1.1.5 Metastasen	
5.3.1.1.6 Neoadjuvante Therapie vs. Aduvante Therapie	49
5.3.1.1.7 Hormonrezeptor-Status	50

5.3.1.2 Radiatio mit Hyperthermie vs.	
Chemotherapie mit Hyperthermie	50
5.3.1.3 Fazit über die Wirksamkeit der Hyperthermie	51
5.3.2 Verträglichkeit und Durchführbarkeit	51
5.3.2.1 Toxizität	52
5.3.2.1.1 Hämatologische Toxizität	
5.3.2.1.2 Nicht-hämatologische Toxizität	
5.3.2.1.3 Hyperthermie-assoziierte Toxizität	
5.3.2.2 Durchführbarkeit	53
5.3.2.3 Fazit Verträglichkeit und Durchführbarkeit	53
5.4 Ausblick	54
6 Zusammenfassung	55
7 Anhang	57
8 Literaturverzeichnis	61
9 Danksagung	66

1 Einführung und Hintergrund

1.1 Das Mammakarzinom der Frau

1.1.1 Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist - im Gegensatz zum sehr selten auftretenden Mammakarzinom des Mannes - das häufigste Malignom der Frau und stellt mit einer Inzidenz von etwa 610/100.000 Einwohner pro Jahr in Deutschland ein ernst zu nehmendes Gesundheitsproblem dar. Die Inzidenz ist steigend, die Mortalität nimmt jedoch in der Europäischen Union und den USA aufgrund einer früheren Diagnosestellung und der Verbesserung der medikamentösen Therapie ab (Bauerfeind, 2009; Sauer, 2010).

1.1.2 Risikofaktoren

“Bei allgemein hohem Erkrankungsrisiko in der weiblichen Bevölkerung von 7 – 12 % sind Gruppen von Frauen mit erhöhtem Mammakarzinom-Risiko definiert:

- Frauen mit familiärer Belastung (Risikoeinschätzung in Abhängigkeit von Umfang und Grad der Verwandtschaft)
- Frauen mit bereits aufgetretenen Brusterkrankungen und Präkanzerosen
- Frauen im höheren Lebensalter aufgrund der Altersverteilung des Mammakarzinoms (Erkrankungsgipfel > 60. Lebensjahr) bei steigend hoher Lebenserwartung.“ (Bauerfeind 2009)

Weitere gesicherte Risikofaktoren sind konstitutionelle Faktoren wie der body-mass-Index und körperliche Aktivität, der Menopausenstatus und Reproduktivitätscharakteristika wie die Anzahl der Geburten und das Alter bei der ersten Geburt. (Kaaks et al., 2005; Phipps et al 2010).

Eine positive Familienanamnese erhöht das Erkrankungsrisiko für ein Mammakarzinom um etwa das Zweifache, bei erstgradigen Verwandten ist dieses Risiko höher als bei zweit- oder mehrgradigen Verwandten. Eine wesentliche Rolle für das genetische Risiko spielt die Mutation der Brustkrebs-Suszeptibilitätsgene breast cancer 1 (BRCA1) und breast cancer 2 (BRCA2). Sie regulieren als Tumorsuppressorgene das Wachstum und die Differenzierung im Brustepithel (Mavaddat et al., 2010). Bei einer BRCA1/2 Mutation liegt die Erkrankungswahrscheinlichkeit für Brustkrebs bis zum 80. Lebensjahr bei 30-80 %.

Die Substitution von Hormonen in der Postmenopause ist in den letzten Jahren durch entsprechende Studiendaten zur Erhöhung des Mammakarzinom-Risikos in den Fokus der Kritik geraten. In einigen Studien wurde die Hormonersatztherapie als einer der entscheidenden Risikofaktoren bei der Entstehung des Mammakarzinoms untersucht. (Cancer, 1997; Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast, 2001; Collins, Blake, & Crosignani, 2005). Eine Studie von Eisen et al (2008) zeigte hingegen einen protektiven Effekt der Hormonersatztherapie bei postmenopausalem BRCA1-positiven Mutationsträgerinnen.

Risikotabelle für die Entwicklung eines Mammakarzinoms		
Risikofaktor	Relatives Risiko	
Familienanamnese		
1 Fall (Verwandte 1. Grades)	2,6-2,8	
2 Fälle (Verwandte 1. Grades	4,2-6,8	
Alter bei Menopause		
<45 Jahre	1,0	
>55 Jahre	2,0	
Alter bei 1. Geburt		
< 20 Jahre	1,0	
> 30 Jahre	1,9	
Nullipara	1,5	
Kombinationen	RR < 50 Jahre	RR > 50 Jahre
Eine Biopsie wegen eines verdächtigen Mammabefundes	1,7	1,3
1 Verwandte + 1 eigene Biopsie	4,4	3,3
1 Verwandte + 1 eigene Biopsien + 1. Geburt >30 + Menarche < 12	5,8	4,2
Tabelle aus „Die Onkologie“ (Hiddemann, Bertram, 2. Auflage, S. 954)		

1.1.3 Diagnostik

Die Diagnostik beinhaltet die Anamnese, die körperliche Untersuchung, die Laborchemie und die apparative Diagnostik.

Bei der Anamnese wird auf die familiäre Vorbelastung und auf eine eventuell bestehende B – Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) geachtet. Bei der körperlichen Untersuchung ist die Palpation der Brust und der Axilla beidseits Standard. Dabei wird neben palpablen Knoten auf weitere malignitätsverdächtige Veränderungen der Brust geachtet, zu denen eine eingezogene oder sekretierende Mamille oder exzematöse Hautveränderungen zählen.

Die apparative Diagnostik besteht primär in der Sonografie der Brust und der Mammografie. Als schnelle und kostengünstige Methode, die ohne ionisierende Strahlung arbeitet, ist die Sonografie Mittel erster Wahl bei der Diagnostik eines palpablen Knotens der Mamma. Sie dient der Differenzierung zwischen bindegewebigen Verdichtungen oder Zysten, wie sie insbesondere bei jungen Patientinnen häufig vorkommen, und einer soliden Raumforderung.

Die Mammografie ist die Untersuchung mit der höchsten Sensitivität unter den bildgebenden Verfahren. Sie ermöglicht als einzige Bildgebung die Diagnose eines Mammakarzinoms im Frühstadium und wird bei Bestehen von Risikofaktoren und ab einem Alter von 50 Jahren als „Screening“ angewandt. Die Strahlenbelastung liegt bei 2-5mSv pro Mammografie (Bauerfeind, 2009; Shrimpton, Hillier, Lewis, & Dunn, 2005). Mammografische Anhaltspunkte für ein Malignom der Brust sind vor allem der Nachweis einer Gewebsvermehrung und das Vorhandensein von gruppierten Mikrokalzifikationen. Verdächtig sind auch eine Veränderungen der Drüsenarchitektur, die Vergrößerung eines Ganges und asymmetrische Mammæ.

Da bei guter Sensitivität die Spezifität der MRT lediglich bei etwa 70 % liegt, wird dieses Verfahren nur in Ausnahmefällen, wie z.B. dem Vorliegen eines Brustimplantats, gewählt. Die Skelett-Szintigrafie dient der Detektion von Knochenmetastasen (Dempke, 2006).

Bei Malignitätsverdacht wird eine Biopsie der nachgewiesenen Strukturveränderung angestrebt. Standard sind die Stanzbiopsie und die Vakuumbiopsie.

1.1.4 Klinik

1.1.4.1 Symptome

Klinisch präsentieren sich die Patienten je nach Zeitrahmen der vorbestehenden Erkrankung mit einem palpablen Befund der Mamma oder mit Symptomen der Metastasierung. Häufig sind die Patienten jedoch klinisch unauffällig und werden in Vorsorgeuntersuchungen erfasst.

1.1.4.2 Lokalisation

Der überwiegende Anteil der Mammakarzinome befindet sich im oberen äußeren Quadranten (49%), gefolgt von der Mamilla (17 %) und dem oberen inneren Quadranten (16 %). Mit einem Anteil von 6 % sind Mammakarzinome im unteren äußeren Quadranten dagegen selten. Entsprechend der Lokalisation des Mammakarzinoms unterscheidet sich der lymphatische Metastasierungsweg.

1.1.5 Histopathologie

1.1.5.1 Histologische Klassifikation

Histopathologisch lassen sich das invasive (85-95 %) und das nicht-invasive Mammakarzinom (5-15%, Carcinoma in situ) unterscheiden. Das ductale Carcinoma in situ (DCIS) wird als unmittelbarer Vorläufer des invasiven Karzinoms beschrieben. Durch seine häufige Assoziation zu mammografisch detektierbaren Mikrokalzifikationen ist der Anteil an den DCIS zu den neu diagnostizierten Mammakarzinomen stetig gestiegen (Petru, Jonat, Fink, & Köchli, 2005). Das invasiv-ductale

Mammakarzinom ist mit einem Anteil von 65-80 % der häufigste Typ; außerdem gibt es invasive Subtypen (lobuläres tubuläres, medulläres, papilläres und muzinöses Karzinom), die sich in ihrem klinischen Verlauf und ihrer Therapieempfindlichkeit unterscheiden. (Guarneri & Conte, 2004; Sauer, 2010).

Das inflammatorische Mammakarzinom lässt sich klinisch oft schwer von einer Mastitis unterscheiden und tritt selten auf. Es ist durch einen aggressiv Verlauf mit früher Ausbreitung der malignen Zellen entlang der Lymphspalten der Haut (lymphangiosis carcinomatosa) charakterisiert.

1.1.5.2 Hormonrezeptoren

“Bei allen invasiven Mammakarzinomen und i.d.R. auch bei einem DCIS ist im Rahmen der Primärdiagnostik die Bestimmung des Östrogenrezeptors und Progesteronrezeptors obligat durchzuführen“ (Bauerfeind, 2009). Der Hormonrezeptor-Status ist prädiktiv für das Ansprechen auf eine adjuvante endokrine Therapie und hat somit eine entscheidende Auswirkung auf die Prognose des Tumors. Dabei wird als Grenzwert der hormonsensitiven Tumore eine immunhistochemische Anfärbung von > 10 % der Zellkerne festgelegt.

1.1.5.3 HER2/neu

HER2/neu (Human epidermal growth receptor 2) gehört zur Gruppe der Wachstumsfaktor-Rezeptoren. 20-30 % der metastatischen Brusttumore zeigen eine HER2/neu Überexpression. In zahlreichen Studien wird dieser Überexpression unter anderem Zellzyklus-regulierende Signalwegstörungen und eine Hemmung der Apoptose zugeschrieben. Zudem sind mit HER2/neu einige negative Prognosefaktoren assoziiert, zu denen ein schnelles Tumorwachstum, ein Trend zu Rezidiven und ein schlechtes Ansprechen auf die Standard – Chemotherapie mit konsekutiv verringerter Überlebenszeit gehören (Gori et al., 2004; Untch, 2010; Wang et al., 2000). Ein Tumor hat ab einem immunhistochemischen Score von 2+, der durch die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder durch die Chromogen-in-situ-Hybridisierung (CISH) bewertet wird, eine schwache HER2/neu Überexpression, ab einem Score von 3+ gilt die Überexpression von HER2/neu als stark (Hiddemann & Bartram, 2010).

Patientinnen, die weder positiv für Hormonrezeptoren sind, noch eine Überexpression von HER2/neu aufweisen, werden in der Literatur als „triple negative breast cancer“ beschrieben. Sie haben eine schlechte Prognose, sind schwierig zu behandeln und haben ein hohes Rezidivrisiko (Carey, 2010).

1.1.5.4 Grading

Bei der Einteilung eines Tumors nach dem Grad seiner Differenzierung (Grading) wird auf die Ausprägung der Entwicklung von tubulärer Strukturen, auf das Auftreten von Kernpolymorphismen und auf die Mitoserate geachtet. Dementsprechend gibt es gut differenzierte Tumore mit dem Grading 1 (G1), mäßig differenzierte G2-Tumore und schlecht differenzierte, hoch maligne G3-Tumore

1.1.5.5 Tumorstadien

Das TNM-Stadium gibt Auskunft über die klinische (c) und die pathologische (p) Größe des Tumors (T), den Lymphknotenbefall (N) und eine Fernmetastasierung (M). Bei einem Mammakarzinom mit multiplen Malignomknoten wird dem Tumorstadium das Suffix „m“ hinzugefügt, bei einer vaskulären Infiltration das Suffix „v“. Auch der Lymphknotenbefall N kann weiter differenziert werden: N1

beschreibt eine Metastasierung in ipsilaterale axilläre Lymphknoten, N2 beschreibt ipsilaterale axilläre Lymphknoten, die an Strukturen fixiert sind oder Lymphknoten, die entlang der A. mammaria verlaufen. Ipsilaterale infraklavikuläre Lymphknoten oder das gleichzeitige Auftreten von axillären und A. mammaria – Lymphknoten werden als N3 charakterisiert. Der Begriff „nodal negativ“ beschreibt einen tumorfreien Lymphknotenstatus, N0.

TNM Stadien des Mammakarzinoms		
T - Primärtumor		
Tx		Primärtumor nicht beurteilbar
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
Tis		Carcinoma in situ
T1		Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
	T1mic	Microinvasion von 0,1cm oder weniger in größter Ausdehnung
	T1a	>0,1 cm aber nicht >0,5 cm in größter Ausdehnung
	T1b	>0,5 cm aber nicht > 1 cm in größter Ausdehnung
	T1c	>1 cm aber nicht >2 cm in größter Ausdehnung
T2		>2cm aber nicht > als 5 cm
T3		Tumor > 5cm in größter Ausdehnung
T4		Tumor jeglicher Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
	T4a	Mit Ausdehnung auf die Brustwand
	T4b	Mit Ödem, Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut derselben Brust
	T4c	T4a und T4b gemeinsam
	T4d	Inflammatorisches Mammakarzinom
N – regionäre Lymphknoten		
Nx		Lymphknoten nicht beurteilbar
N0		Kein Anhalt für Lymphknotenmetastasen
N1mic		Micrometastase: <0,2mm aber nicht >2mm in größter Ausdehnung
N1		Metastase(n) in 1–3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und/oder ipsilaterale Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n), die bei der

	Sentinel-
	Lymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch erkennbar waren
N2	Metastase(n) in 4–9 ipsilateralen axillären Lymphknoten oder in klinisch erkennbare(n) ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
N3	Metastasen in mindestens 10 ipsilateralen axillären Lymphknoten; oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten; oder in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase; oder mehr als 3 axilläre Lymphknotenmetastasen mit klinisch nicht erkennbarer(en), mikroskopisch nachweisbarer(en) Metastase(n) in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna; oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten
M – Fernmetastasen	
Mx	Vorliegen von fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

1.1.5.6 Resektionsränder

Nach Exzision eines Tumors muss in der Histopathologie festgestellt werden, ob der Tumor vollständig entfernt wurde. Zu diesem Zweck wird das Präparat histologisch auf seine Tumorfreiheit an den Exzisionsrändern untersucht. Ein Resektionsstatus R0 bedeutet, dass der Tumor im Gesunden reseziert wurde, R1 beschreibt ein Tumorpräparat, auf dessen Rändern mikroskopisch Tumorzellen nachgewiesen werden können und R2 ist ein Exzisionspräparat, bei dem bereits makroskopisch erkennbar ist, dass der Tumor nicht vollständig entfernt wurde.

1.1.5.7 Metastasierungswege

Abhängig von der histomorphologischen und biologischen Charakteristik kann eine Metastasierung bereits früh erfolgen. Am Häufigsten metastasiert das Mammakarzinom lymphogen in die Axilla und hämatogen in Leber und Lunge (zusammen 50-75 %). Des Weiteren, mit einem Anteil am Metastasierungsverhalten von 25-49 %, sind die Pleura, das Skelett, die Haut und die Nebenniere betroffen. In andere Organe metastasiert das Mammakarzinom in 5-20 %, dazu gehört beispielsweise das zentrale Nervensystem (Hiddemann & Bartram, 2009).

1.1.6 Prognosefaktoren

1.1.6.1 Allgemeine Prognosefaktoren

Seit der Konsensuskonferenz von St. Gallen 2009 wird eine Einteilung des Mammakarzinoms in drei Risikogruppen empfohlen. Als Faktoren für die Einschätzung des Verlaufes eines Mammakarzinoms werden die Tumorgröße, der Nodalstatus, der Hormonrezeptor - und HER2/neu - Status, das Auftreten von Gefäßinvasion, das Grading und das Alter genannt.

Risikogruppen (Konsensuskonferenz, St. Gallen 2009)	
Risiko	Charakteristik
Low risk	nodal negativ; die Tumorgröße liegt unter 1cm, die Hormonrezeptoren sind positiv, HER2/neu ist negativ. Der Tumor muss im Grading einem G1 Tumor entsprechen, die Patientin muss über 35 Jahre alt sein und es darf keine Anzeichen für eine Gefäßinvasion geben.
Intermediate risk	Nodal negativ, wobei die anderen oben genannten Kriterien nicht erfüllt sein müssen. Auch Tumore mit 1-3 befallenen Lymphknoten, aber einem negativen HER2/neu - Status gehören in diese Gruppe.
High risk	Alle anderen

Ein weiterer Prognosefaktor kann durch die Subtypisierung des Östrogen-Rezeptors in Luminal-A und Luminal- B gewonnen werden. Tumore mit Östrogen-Rezeptor-Subtyp Luminal-B haben eine höhere Proliferationsrate und eine schlechtere Prognose (Cheang et al., 2009). Die Differenzierung von Luminal-A- und Luminal-B-Tumoren beruht laut den derzeit gültigen Empfehlungen auf einem 14%igen Cut-off-Wert des Proliferationsmarkers Ki67. (Konsensuskonferenz St. Gallen 2013)

1.1.6.2 Genetik und BRCA1/BRCA2

Die Fernmetastasierung von Mammakarzinomen ist die Hauptursache für die hohe Mortalitätsrate dieser Tumore. In der aktuellen Forschung werden deshalb Genprofile untersucht, die bereits zum

Zeitpunkt der Diagnose eine Aussage bezüglich des Verlaufs und der Prognose eines Mammakarzinoms erlauben, mit dem Ziel, die anschließende Behandlungsstrategie individuell anzupassen. Dabei sind insbesondere die 70-Gen-Signatur (Mammaprint) und der 21-Gen-Rezidivscore (Onkotype) zu nennen. Diese Tests untersuchen Gene, die beim Zellzyklus, der Ausbreitung, der Metastasierung und der Angiogenese des Tumors eine Rolle spielen. (Hartmann, Gerber, Elling, Heintze, & Reimer, 2012; Manjili, Najarian, & Wang, 2012). In der NSABP B14 Studie hatten Patienten mit einem niedrigen 21-Gen-Rezidivscore (Onkotype) ein Risiko von 6,8 % für Fernmetastasen, bei Patienten mit einem hohen Rezidivscore lag dieses Risiko bei 30,5% (Paik et al., 2004).

1.1.7 Therapie:

Die zeitliche Abfolge der Komponenten einer Mammakarzinom-Therapie ist individuell unterschiedlich und allen voran abhängig von den Risikofaktoren. Grundsätzlich stehen die chirurgische Resektion des Tumors, die neoadjuvante oder adjuvante Chemo-, Hormon- und Strahlentherapie sowie die palliative Therapie zur Auswahl.

1.1.7.1 Primäre Therapie

1.1.7.1.1 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie besteht in der brusterhaltenden Therapie und der modifizierten radikalen Mastektomie.

Brusterhaltende Therapie (BET):

Trotz großer Erfolge in der Chemo-, Hormon- und Radiotherapie bleibt die Chirurgie der wichtigste Teil der kurativen Therapie (Verkooijen et al., 2005). Es gilt, dass nicht die Radikalität einer operativen Exzision des Mammakarzinoms das Überleben der Patienten verlängert, sondern allen voran, ob der Tumor zum Diagnosezeitpunkt metastasiert hat. Daher hat sich die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie mit brusterhaltender Therapie (BET) in Kombination mit einer postoperativen Radiatio als Standardverfahren durchgesetzt. Unter der Voraussetzung, dass der Tumor weder Haut oder Muskulatur infiltriert, noch eine retromammilläre oder zentrale Lokalisation des Tumors vorliegt, wird eine lokale Tumorentfernung unter Erhalt der Brust vorgenommen. „Eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie wird als Standard erachtet bei klinisch negativer Axilla. Eine Axilladisektion sollte bei allen Patientinnen mit negativem Sentinel-Lymphknoten und ausgewählten Patientinnen mit lediglich mikroskopischem oder Einzelzell- Befall vermieden werden.“ (Konsensuskonferenz St. Gallen, 2009)

Durch die Sentinel-Technik soll geklärt werden, ob das Mammakarzinom bereits lymphogen metastasiert hat. Dazu wird ein Farbstoff oder radioaktiv-markiertes Technetium vor der Operation peritumoral subdermal injiziert. Der so markierte Lymphknoten kann entweder durch seine Farbe oder durch seine Radioaktivität mit einer Gamma-Hand-Sonde detektiert werden. Anschließend wird dieser erste Lymphknoten des Abflussgebietes (Sentinel-Lymphknoten) entfernt und histologisch

begutachtet. Bei Tumorfreiheit des Lymphknotens kann auf eine Axilla-Dissektion verzichtet werden (Petru et al., 2005).

Modifizierte radikale Mastektomie (MRM):

Wenn die Voraussetzungen für eine BET nicht gegeben sind, beispielsweise bei einer ungünstigen Relation zwischen Tumorgroße und Brustvolumen, wird eine modifizierte radikale Mastektomie (MRM) vorgenommen. Durch dieses Verfahren sollen Folgeschäden, wie sie bei der radikalen klassischen Mastektomie entstehen, minimiert werden. Es werden der gesamte Brustdrüsenkörper, die Mamille und die Pectoralisfaszie reseziert, sowie die axillären Lymphknoten des Levels I (subscapulär, interpectoral, pectoral) und des Levels II (apikal, zentral). Die MRM ist trotz der erheblichen psychologischen Belastung der Patientin in etwa 20-30% der Fälle die Methode der Wahl.

1.1.7.1.2 Strahlentherapie

Eine adjuvante Radiatio ist nach brusterhaltender Therapie obligat. Die Dosis soll ca. 50 Gy bei konventioneller Fraktionierung betragen ($5 \times 1,8 - 2,0$ Gy/Woche). Bei ausgedehnter Lymphknoten-Metastasierung oder R2 Resektion wird zudem die Axilla bestrahlt. (Abu-Hamar Ael et al., 2010; Williams et al., 2011). Eine lokale Dosisaufsättigung (Boost-Bestrahlung) des Tumorbettes senkt die lokale Rezidivrate in der Brust, bewirkt jedoch keinen Überlebensvorteil. Die empfohlene Boost-Dosis beträgt (10-)16 Gy in konventioneller Fraktionierung ($5 \times 1,8 - 2,0$ Gy/Woche). (AGO-S3 Leitlinie 2012)

Lediglich bei präinvasiven Tumoren (DCIS) kann bei einer Größe $< 2\text{cm}$, einem Non-high-grade Karzinom und einem Resektionsrand $> 1\text{cm}$ auf eine adjuvante Strahlentherapie verzichtet werden (Petru et al., 2005).

1.1.7.1.3 Chemotherapie

Ist eine Chemotherapie indiziert, kann diese vor der Operation (neoadjuvant) oder danach (adjuvant) durchgeführt werden. Beide Verfahren sind hinsichtlich des Gesamtüberlebens gleichwertig. Die neoadjuvante Therapie kann zu einer höheren Rate an brusterhaltenden Therapien führen. Zu den erfolgreich eingesetzten Zytostatika beim Mammakarzinom zählen die Gruppe der Anthrazykline (Doxorubicin, Epirubicin), der Taxane (Paclitaxel, Docetaxel), Fluorouracil und Cyclophosphamid. Das bevorzugte Chemotherapie-Schema ist FEC/DOC mit den Komponenten Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid, das mit Docetaxel kombiniert wird.

Neoadjuvante Chemotherapie: Gemäss den AGO-Leitlinien von 2013 wird die neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie als die Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes angesehen. Als „lokal fortgeschritten“ gelten Tumore mit einem Durchmesser von mehr als 5 cm, Haut – oder Thoraxwandmetastasen und eine multiple Lymphknoten-Metastasierung. (Shenkier et al., 2004). Wenn neoadjuvant eine Chemotherapie-Kombination zum Einsatz kommt, sollte diese ein Anthrazyklin und ein Taxan (bei HER2-Positivität

Trastuzumab) enthalten. Die Dauer der präoperativen Therapie sollte 6-8 Zyklen (entspr. 18-24 Wochen) betragen.

Adjuvante Chemotherapie: Eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie besteht bei HER2-positiven Tumoren, bei endokrin nicht sensitiven Tumoren (ER und PR negativ), bei nodal-positiven Tumoren oder nodal-negativen Tumoren mit hohem Rezidivrisiko, bei G3 Tumoren und bei jungem Erkrankungsalter (< 35 Jahre). Die adjuvante Chemotherapie sollte ein Taxan enthalten. Eine anthrazyklin- und taxanhaltige adjuvante Standard-Chemotherapie dauert 18 - 24 Wochen.

1.1.7.1.4 Endokrine Therapie

Der selektive Östrogenrezeptormodulator (SERM) Tamoxifen ist der am meisten benutzte Wirkstoff in der Hormontherapie. Tamoxifen wirkt antagonistisch im Brustgewebe, agonistisch jedoch im Knochen und hat somit einen positiven Effekt auf die Knochendichte. Bei Patientinnen mit östrogen- und/oder progesteronrezeptor-positiven Tumoren ist eine endokrine Behandlung klar indiziert. Bei prämenopausalen Patientinnen ist Tamoxifen die endokrine Therapie der Wahl. Die antiöstrogene Therapie mit Tamoxifen 20 mg pro Tag soll über eine Zeitdauer von 5 Jahren bzw. bis zum Rezidiv erfolgen. Bei postmenopausalen Frauen sind Aromatasehemmer der 3. Generation (z.B. Anastrozol) dem Tamoxifen hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens überlegen. Es können dabei verschiedene endokrine Therapieschemata zum Einsatz kommen, z.B. 2 – 3 Jahre Tamoxifen, gefolgt von Aromatasehemmern bis zu einer Gesamttherapiedauer von 5 Jahren; oder 5 Jahre Tamoxifentherapie gefolgt von 5 Jahren Aromatasehemmern.

1.1.7.1.5 Antikörpertherapie

Der monoklonale Antikörper Trastuzumab richtet sich gegen den HER2/neu -Rezeptor und hemmt dadurch das durch HER2/neu getriggerte Wachstum des Tumors. Er hat zudem eine zytotoxische Aktivität gegenüber Zellen, die Her2neu überexprimieren (Komarova et al., 2011). Patientinnen mit HER2-überexprimierenden Tumoren mit einem Durchmesser ≥ 1 cm sollen eine (neo-)adjuvante Behandlung mit Trastuzumab über 1 Jahr erhalten. Die adjuvante Behandlung mit Trastuzumab sollte vorzugsweise gleichzeitig mit der Taxan-Phase der adjuvanten Chemotherapie begonnen werden.

1.1.7.2 Palliative Therapie

Zur palliativen Therapie gehören Maßnahmen, die zur Verbesserung der Lebensqualität, zur Schmerzreduktion und zur Symptomkontrolle beitragen. Dazu gehören patientenadaptierte Therapien, mit denen eine Beschwerdelinderung bei möglichst geringer Toxizität erreicht werden will. Im Gegensatz zur neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie gilt hier kein kurativer Ansatz.

1.2 Hyperthermie

1.2.1 Einleitung

Unter regionaler Hyperthermie versteht man die Erwärmung eines Tumorgebietes durch äußere Applikatoren auf Temperaturen von 40-44°C. Bereits ab ca. 42,5°C wirkt Wärme zytotoxisch, sie hat in einem Bereich von 40 – 43°C aber auch einen additiven Effekt auf Chemo – und Radiotherapie (Hiddemann et al., 2009; Ott, Issels & Wessalovski, 2010).

Grundsätzlich besteht die Möglichkeit der lokoregionalen Hyperthermie, der regionalen Tiefenhyperthermie und der Ganzkörperhyperthermie. Da in der vorliegenden Arbeit Daten zur lokoregionalen Hyperthermie verwendet werden, wird auf die Beschreibung der anderen Hyperthermie-Verfahren verzichtet.

1.2.2 Vorgeschichte und Stand der klinischen Studien

Ende des 19. Jahrhundert entdeckte der Chirurg William Coley, dass Patienten, die nach ihrer operativen Tumorentfernung eine postoperative Infektion entwickelten, eine bessere Überlebensrate zeigten, da durch die Infektion eine Immunantwort hervorgerufen wurde. Es entstand der Grundstein der Überlegungen zur besseren Tumorkontrolle durch die Aktivierung des Immunsystems. Am Anfang des 20. Jahrhunderts erforschten einige Wissenschaftler (Doyen, E., 1910, Müller, C. 1913), dass gewisse menschliche Tumoren durch Erhitzung mit Temperaturen unter 55°C selektiv zerstört werden können. 1963 wies Crile die biologischen Effekte der erhöhten Temperaturen im Tumorgebiet konkret nach. In den 70er Jahren bemerkte man, dass eine strikte Korrelation zwischen Temperatur und Wachstumsgeschwindigkeit in Tumorzellen besteht, und zwar bei gut verträglichen Temperaturen zwischen 40°C und 43°C. Außerdem wurde die Hyperthermie als potenter Sensitivierer für Strahlen- und Chemotherapie entdeckt und so konnte man einen zusätzlichen Nutzen in der Tumorthherapie nachweisen (Lindner et Issels, 2011).

2010 konnte in der ersten randomisierten Phase-III-Studie gezeigt werden, dass die regionale Hyperthermie den Nutzen der Chemotherapie beim Weichteilsarkom verbessert. Die regionale Hyperthermie wurde daraufhin in den ESMO-Guidelines (2012) aufgenommen und zählt heute zu den leitliniengerechten Therapieverfahren bei Weichteilsarkomen. (Issels et al., 2010)

1996 wurden die Ergebnisse von fünf randomisierten Studien über die Wirksamkeit einer Strahlentherapie in Kombination mit Hyperthermie bei Brustkarzinomen veröffentlicht. Die untersuchten Patienten hatten entweder fortgeschrittenen Primärtumoren oder Rezidive an der Brustwand. Die *complete response rate* (CR) war 41 % für die alleinige Radiatio im Unterschied zu 59 % für Radiatio mit Hyperthermie (OR 2,3). Der Effekt war abhängig von der Größe des Tumors: Tumore <16cm² hatten CR von 70 %, Tumore >16cm² hingegen 45 %. Außerdem war die Wirkung abhängig von der Tiefe der Tumorlokalisation und dem Vorliegen von Fernmetastasen. Patienten mit Fernmetastasen hatten eine höhere Todesrate, sodass die Autoren annahmen, dass sie an den Fernmetastasen verstarben, ohne dass die nötige Zeit bestand, die Wirkung der Therapie im Tumorgebiet zu erkennen. Den größten Effekt zeigte die Hyperthermie bei Patienten, die bereits vorbestrahlt waren: Bei nicht vorbestrahlten Patienten waren die Ergebnisse vergleichbar,

unabhängig davon, ob die Radiatio alleine oder in Kombination mit Hyperthermie verabreicht wurde. Bei vorbestrahlten Patienten hatte die Gruppe mit alleiniger Radiatio eine CR von 31 %, da nur palliative Strahlendosen gegeben werden konnten, die Kombinationsgruppe dagegen hatte eine CR von 57 % ($p < 0,01$). Die Patienten mit alleiniger Radiatio hatten in 31 % der Fälle eine lokale Progression, die Patienten mit Hyperthermie in 17 % der Fälle. Im DPFS und OS zeigten insgesamt 74 % der Patienten nach Hyperthermiebehandlung eine Progression außerhalb des Therapiegebietes während des *follow-up*; es ist dabei zu bedenken, dass etwa 50 % der Patienten bereits zum Therapiestart Fernmetastasen hatten. Es resultiert daher ein schlechtes Überleben, obwohl die Daten für die lokale Kontrolle vielversprechend waren. Das 2-Jahres-Überleben betrug etwa 40 %. Das Gesamtüberleben war für beide Gruppen vergleichbar (Vernon, C C, Hand, J W, Field, S B 1996).

Seitdem wurden einige Studien zur Hyperthermie bei Brustwandtumoren publiziert.

1.2.3 Lokoregionale Hyperthermie bei Brustwandrezidiven des Mammakarzinoms – bisherige Ergebnisse

2005 veröffentlichte Jones et al. eine Studie zur Hyperthermie bei oberflächlich liegenden Tumoren und legte einen Schwerpunkt der Untersuchungen auf die thermale Dosis, die für die lokale Kontrolle eines Tumors notwendig ist. Die Studiengruppe sah einen Zusammenhang zwischen dem limitierten Einsatz von Hyperthermie und den fehlenden, präzisen Daten zur notwendigen thermalen Dosis während der Hyperthermie-Behandlung. „Der Grund für den Bedarf an thermaler Dosimetrie ist, dass erst so eine prüffähige Verschreibung der Hyperthermie möglich gemacht wird. Wie in jeder Form der Therapie braucht es eine stabile wissenschaftliche Basis, in diesem Fall die Dosimetrie, um zu widerspruchsfreien Behandlungskonzepten, Datenreports und zu Qualitätssicherheit zu führen“, so die Studie Jones et al. 2005. Darin konnte gezeigt werden, dass eine Temperatur von $>10\text{ CEM }43^\circ\text{C T90}$ (= eine thermale Dosis $>43^\circ\text{C}$, die von 90 % des Zielvolumens erreicht wird) für die lokale Kontrolle eines Tumors von Vorteil ist. Außerdem ergab die Studie einen signifikanten Vorteil für Patienten, deren oberflächlicher Tumor mit Hyperthermie und Radiatio behandelt wurden, im Unterschied zu Patienten mit alleiniger Radiatio. Die CR lag in der Hyperthermiegruppe bei 66 %, in der Radiatiogruppe bei 42 % (OR 2,7; 95 % CI 1,2 bis 5,8). Auch hier zeigte sich ein deutlicher Vorteil bei Patienten, die bereits vorbestrahlt waren und lediglich eine geringe Strahlendosis erhalten konnten. In Kombination mit Hyperthermie reichte diese Dosis für eine CR von 68 %, während Patienten mit alleiniger Radiatio eine CR von 24 % hatten. In der Gruppe der nicht-vorbestrahlten Patienten war der Unterschied deutlich weniger ausgeprägt (CT 65 % in der Hyperthermiegruppe versus 51 % in der Radiatiogruppe).

Eine ebenfalls 2005 veröffentlichte Studie konnte die Wirksamkeit der postoperativen Thermoradiotherapie bei fortgeschrittenen und rezidivierenden Mammakarzinomen zeigen. Das 3-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 89 %, mit einem krankheitsfreien Überleben von 68 % und einer lokalen Kontrollrate von 80 %. Die untersuchten Patienten hatten Hochrisiko-Tumore mit marginalen Resektionsgrenzen (Welz, 2005).

Eine der wenigen randomisierten Phase-III-Studien wurde vonseiten des Medical Research Councils durchgeführt. Die untersuchten Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt: Patienten mit einem Brustwandrezidiv eines Mammakarzinoms und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom bei intakter Brust. Diese zwei Gruppen wurden nochmals aufgeteilt: Eine Gruppe

erhielt eine Thermoradiotherapie, die andere Gruppe erhielt eine alleinige Strahlentherapie. Von den Patienten, die die Thermoradiotherapie erhielten, hatten fast 50 % zum Zeitpunkt der Therapie Fernmetastasen. Die Patienten mit Thermoradiotherapie hatten eine cCR von 59 %, bei Patienten mit alleiniger Strahlentherapie betrug die cCR Rate 67 % (Zagar 2010).

Ebenfalls im Jahr 2010 zeigte eine randomisierte Phase-I/II-Studie die gute Effektivität von Hyperthermie in Kombination mit neoadjuvantem liposomalen Doxorubicin und Paclitaxel. Die 4-Jahres-Überlebensrate betrug für das krankheitsfreie Überleben 63 % und für das Gesamtüberleben 75 % (Vujaskovic, 2010).

Die Wirksamkeit von liposomalem Doxorubicin in Kombination mit Hyperthermie wurde 2014 in einer Patientengruppe bestätigt, die bereits mehrfach erfolglos vorthorapiert wurde. Es konnten vielversprechende objektive Antwortraten festgestellt werden, die jedoch bei dieser palliativen Patientengruppe keine wesentliche Lebenszeitverlängerung erbrachte. (Zagar et al, 2014)

2013 wurde eine Studie mit knapp 200 Patientinnen publiziert, die bereits ein Rezidiv ihres Mammakarzinoms erlitten hatten und somit eine Risikogruppe darstellten. Es wurde nicht nur die Effizienz der adjuvanten Behandlung mit Radiotherapie und Hyperthermie geprüft, sondern auch ein Schwerpunkt auf die Verträglichkeit dieser Therapieoption gelegt. Das Ergebnis zeigte eine hohe lokale Kontrollrate (5-Jahres-LPFS 78 %) bei akzeptabler Toxizität, wobei die Toxizität nach den „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ gemessen wurde. (Linthorst et al. 2013). Linthorst et al publizierte auch 2015 eine Studie zu Hoch-Risikopatienten, die bereits vorbestrahlt wurden und nicht chirurgisch reseziert werden konnten. Auch hier konnte bei geringer Toxizität eine zufriedenstellende 5-Jahres-LPFS (39 %) und overall survival (18 %) festgestellt werden. (Linthorst et al 2015)

1.2.4 Lokoregionale Hyperthermie im Brustwandbereich

Die Hyperthermie ist ein Verfahren zur Erwärmung eines Tumors auf therapeutische Temperaturen von 40-45°C mit einer begrenzten Eindringtiefe. Charakteristisch für loko-regionale Hyperthermiegeräte im Oberflächenbereich ist die Generation eines elektrischen Feldes, das auf das zu behandelnde Gebiet angeordnet ist. Die vom Gerät erzeugten Mikro- und Radiowellen erhöhen durch ihre Interferenz die Energie und konzentrieren sie auf das Zentrum des Tumorgebietes (Lagendijk et al., 1998). Die elektromagnetische Koppelung zwischen dem Applikator und dem Körpergewebe erfolgt durch einen Wasserbolus. Die Eindringtiefe der Mikro- und Radiowellen beträgt etwa 3cm, sie nimmt jedoch bei Tumoregionen wie der Axilla ab, da hier die Kontaktfläche zwischen Haut und Applikator inhomogen ist. Standard in der Oberflächenhyperthermie sind Applikatoren vom Spiral- und Single-Horn-Typ (Ott et al., 2010).

1.2.4.1 Hyperthermieplanung

Nur die sorgfältige, multidisziplinäre Planung der Hyperthermie durch Ärzte, Physiker und Elektrotechniker gemäß der Qualitätsrichtlinien der ESHO (European Society of Hyperthermic Oncology) ermöglicht die fachgemäße Behandlung eines Patienten mit Hyperthermie.

Im ersten Schritt erfolgt die Lokalisation des Tumors mittels CT/MRT. Anhand der so gewonnenen Kenntnis über die genaue Lagebeziehung des Tumors zu umliegenden anatomischen Strukturen kann entschieden werden, ob eine Hyperthermie mit der nötigen Temperatursonden-Einlage möglich ist.

Der nächste Schritt beinhaltet die Anfertigung von dreidimensionalen Bildern des zu behandelnden Gebietes, was die Berechnung des für die Therapie benötigten elektrischen Feldes ermöglicht. Aufgrund der Vielzahl an weiteren Komponenten, die für die Erstellung eines Hyperthermie-Behandlungsplans nötig sind, wurde das Planungsprogramm „Hyperplan“ erarbeitet, das zuzüglich zu technischen Berechnungen Optionen für Patienten-spezifische Variablen enthält und die Benutzerfreundlichkeit des Hyperthermiegerätes verbessert. Auf dem Planungssystem können so dreidimensionale Datensätze visualisiert und z.B. Untersuchungsbefunde wie CT-Sequenzen integriert werden (Gellermann et al., 2000; Wust et al., 2002).

Außerdem muss ein Behandlungsplan erstellt werden, der u.a. die Zieltemperatur im Tumor, die Energie am Beginn der Hyperthermie, den initialen Temperaturanstieg und die Höchsttemperatur beinhaltet, aber auch die Definition von Start und Ende der Therapie, die Therapiedauer, die Anzahl der Behandlungen und die maximale systemische Temperatur festlegt. (Bruggmoser et al., 2011; Lagendijk et al., 1998).

1.2.4.2 Behandlung

Der Patient muss so gelagert werden, dass das Hyperthermiegerät mit einer Genauigkeit von einem Zentimeter auf das Tumorgebiet eingestellt werden kann. Während der Behandlung muss die systemische Temperatur, sowie Blutdruck und Herzfrequenz alle 15 Minuten kontrolliert werden. Da das Auftreten von Schmerzen als Parameter für die Schädigung des gesunden Gewebes gewertet werden kann, sollten Analgetika nur bei vorbestehenden Schmerzen zur Anwendung kommen.

Eine adäquate Thermometrie spielt eine große Rolle in der Hyperthermie, da ein Unter – oder Überschreiten der therapeutischen Temperaturen rechtzeitig erkannt werden muss. Bei der Oberflächenhyperthermie kann dies durch die Applikation von Sonden auf die epitumorale Haut erfolgen. Die verwendeten Temperatursonden dürfen nicht mit dem elektrischen Energiefeld interferieren und müssen gemäß internationalem Standard kalibriert werden. Je nach Lokalisation des Tumors gibt es die Möglichkeit der invasiven Thermometrie, bei der Temperatursonden durch einen operativen Eingriff innerhalb des Tumors angebracht werden. Die Temperatur im Zielvolumen kann durch sogenanntes Mapping kontrolliert werden. Hierbei wird eine Temperatursonde durch einen Katheter im behandelten Gebiet alle fünf bis zehn Minuten bewegt, um die Homogenität der zugeführten Temperatur zu überprüfen (Lagendijk et al., 1998; Ott et al., 2010).

Die durchgeführte Behandlung muss anschließend dokumentiert werden. Diese Dokumentation beinhaltet u.a. die Position des Patienten, die Anzahl der Temperatursonden und das verwendete Hyperthermie-System mit Angabe der Amplitude, der Frequenz und der Energie des elektrischen Feldes. Außerdem muss das Auftreten von Schmerz in seiner Dauer und Charakteristik festgehalten werden.

1.2.5 Wirkmechanismus

Die Hauptwirkung der Hyperthermie auf den Tumor beruht grundsätzlich auf drei Prinzipien:

- Radiosensitivierung
- Chemotherapie-Sensitivierung
- direkte Zytotoxizität

1.2.5.1 Radiosensitivierung:

Bereits 1987 zeigte eine Studie von Overgaard den positiven Effekt der Kombination von Radiotherapie mit Hyperthermie auf einen Tumor, in diesem Fall dem malignen Melanom. Durch die Hyperthermie konnte die Strahlendosis signifikant verringert werden, und damit nahmen auch die strahlenabhängigen Nebenwirkungen ab. In 18 Monaten Beobachtungszeit waren nur noch 56 % der allein mit Radiotherapie behandelten Tumoren unter lokaler Kontrolle, bei der Hyperthermie waren es 86 % (Overgaard & Overgaard, 1987).

Innerhalb eines Tumors sind ein Großteil der Zellen aufgrund einer ungeordneten Vaskularisation hypoxisch und dadurch nicht sensitiv für ionisierende Strahlung (Dietzel, 1983). Temperaturen zwischen 40 - 43°C verbessert die Reoxygenierung, in dem sie durch eine vermehrte Perfusion die Sauerstoffkapazität steigert. Außerdem inhibiert die Hyperthermie Mechanismen der intratumoralen DNA-Reparaturen von Schäden, die durch die Strahlentherapie verursacht werden. Dadurch bleiben DNA-Doppelstrangbrüche bestehen (Ott et al., 2010).

1.2.5.2 Chemotherapie-Sensitivierung

Durch die lokal am Tumor applizierte Wärme (40° - 43°C) kommt es zur vermehrten Perfusion des Tumorgebietes, wodurch Zytostatika gezielter an ihren Wirkungsort gelangen. Außerdem besteht ein Synergismus zwischen Chemotherapie und Hyperthermie. Das Ausmaß der thermalen Chemosensitivierung kann sowohl in vitro als auch in vivo durch den Quotienten des Tumorzellwachstums während alleiniger Chemotherapie und Chemotherapie in Kombination mit Hyperthermie quantifiziert werden (Issels, 2008).

1.2.5.3 Direkte Zytotoxizität

Es wird ein Zusammenhang zwischen Temperatur und Zeit für den klonogenen Zelltod von exponentiell wachsenden Zellen beobachtet. Ab einer definierten Temperatur (z.B. 42,0°C) denaturieren Proteine und führen so zur Apoptose der Zelle. Mechanismen zur Zelleliminierung sind die Hemmung der Zellproliferation, die Depolarisation der mitochondrialen Membran und der Anstoß von Apoptose-Signalwegen (Ott et al., 2010).

1.2.6 Nebenwirkungen

Hauptnebenwirkung ist die Dysästhesie, die durch hitzebedingte Reizungen am peripheren Nervensystem entstehen kann. Außerdem werden selten Verbrennungen oder in Einzelfällen subkutane Fettnekrosen beobachtet (Bornstein et al., 1993; Haveman, Van Der Zee, Wondergem, Hoogeveen, & Hulshof, 2004).

1.2.7 Kontraindikationen:

Grundsätzlich bewirkt die Oberflächenhyperthermie keine Verschlechterung des Allgemeinbefindens, weshalb die Hyperthermie auch bei multimorbiden Patienten eingesetzt werden kann. Kontraindikationen sind das Bestehen eines Herzschrittmachers und Metallimplantate im Therapiefeld.

2 Fragestellung und Ziele

Auf den vorliegenden Ergebnissen aufbauend sollen folgende Fragen an einem retrospektiv erfassten Patientenkollektiv bearbeitet werden:

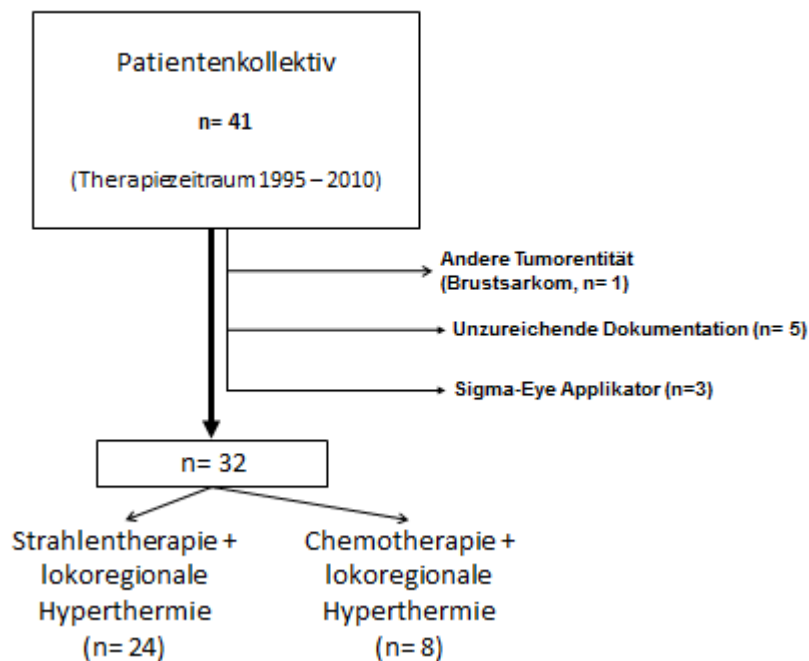
- Lokale Kontrollrate und Überlebensparameter bei vorbestrahlten Patientinnen die mit Radiatio und lokoregionaler Hyperthermie behandelt wurden
- Lokale Kontrollrate und Überlebensparameter bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittener Erkrankung, die mit Chemotherapie und lokoregionaler Hyperthermie behandelt wurden
- Risikofaktoren
- Toxizität der Kombinationsbehandlung

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Die regionale Tiefenhyperthermie von Extremitäten- oder Abdomen/Becken- Sarkomen bildet den Schwerpunkt an der Hyperthermie-Einheit im Klinikum Grosshadern. Daher ist die Anzahl der Patienten mit oberflächlichen Malignomen wie dem Mammakarzinom vergleichsweise gering. Ausgewertet wurden Patienten mit einem fortgeschrittenen Mammakarzinom oder einem Brustwandrezidiv, die bis 2010 im Klinikum Großhadern und Partnerkliniken mit lokoregionaler Oberflächenhyperthermie behandelt wurden.

32 Patienten konnten nach diesen Kriterien in die Analyse mit einbezogen werden.



3.2 Auswertung

Die zu untersuchende Zielgröße bestand im Tumoransprechen sowie der Überlebenszeit der Patienten. Es wurde die Zeit bis zum Auftreten eines Tumorprogress (*progression free survival*, PFS) und das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) untersucht. Diese Parameter wurden sowohl für die gesamte Patientengruppe berechnet, als auch für die zwei Untergruppen „Radio mit Hyperthermie“ und „Chemotherapie mit Hyperthermie“.

Es wurden Faktoren analysiert, die einen Einfluss auf die Behandlungsergebnisse bewirken können.

Die untersuchten Faktoren waren:

- Vorbehandlung
- Grading (G1-G3)
- Hormonrezeptor-Status/HER2/neu –Status
- Adjuvante Therapie vs. neoadjuvante Therapie
- Metastasierung

Ein weiterer Schwerpunkt dieser retrospektiven Analyse lag in der Verträglichkeit Therapie. Es wurde hierfür die Toxizität und die Durchführbarkeit untersucht.

- Toxizität:
- hämatologische Toxizität
 - nicht-hämatologische Toxizität (z.B. gastrointestinale Verträglichkeit)
 - Hyperthermie-assoziierte Toxizität

- Durchführbarkeit:
- Dosisreduktion
 - Gründe für einen Therapieabbruch

3.3 Behandlungsübersicht

Der Behandlungsplan der Strahlentherapie-Kombination ist in der folgenden Tabelle 1 dargestellt. Eine ausführliche Tabelle zur Strahlendosis jedes Patienten findet sich im Anhang. Der Behandlungsplan der Chemotherapie-Kombination wurde individuell abgestimmt. Als Beispiel ist die Kombination mit Gemcitabin/Cisplatin in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 1			
Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
RTX 1,8/2,0 Gy ED	RTX 1,8/2,0 Gy ED	RTX 1,8/2,0 Gy ED	RTX 1,8/2,0 Gy ED
Hyperthermie		Hyperthermie	

Tabelle 2			
Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
Gemcitabin 1000mg/m ²	Cisplatin 25 mg/m ²		Cisplatin 25 mg/m ²
	Hyperthermie		Hyperthermie

3.5 Hyperthermie- Ablauf

Vor Beginn der Hyperthermie-Sitzung wurden Temperatursonden an der Haut, Blase, Rektum und Vagina eingeführt. Die Therapie dauerte insgesamt 90 Minuten, davon betrug die Aufwärmphase 30 Minuten und die therapeutische Phase 60 Minuten. Die Leistung schrittweise bis zu einem Temperaturbereich, der zwischen 40-43°C betragen sollte, erhöht.

3.6 Hyperthermie-Verfahren und verwendete Geräte

Es wurden nur Patienten ausgewertet, die mit einer lokoregionalen Hyperthermie behandelt wurden; die verwendete Applikatorart war der Spiral- oder Single-Horn-Typ, der für die Oberflächenhyperthermie am geeignetsten ist. Behandlungen für ausgedehntere Tumoren im Tiefenbereich mit dem Sigma-Eye-Applikator wurden ausgenommen.

3.7 Routineuntersuchungen

Vor Start der Therapie wurden zum Staging folgende Untersuchungen durchgeführt:

- körperliche Untersuchung mit Erfassung des Karnofsky-Index
- Blutbild und laborchemische Untersuchungen für die Organfunktion (Niere, Leber)
- CT oder MRT zur Beurteilung des Tumors sowie Ausschluss von Metastasen

Die Laboruntersuchungen wurden pro Zyklus wiederholt. Während der Therapie erfolgte ein Zwischenstaging sowie nach Abschluss ein Nachstaging; bei Verdacht auf Progress wurde eine weiterführende Bildgebung veranlasst.

In Zusammenarbeit mit der Radiologie des Klinikum Großhadern wurde die Staging-Bildgebung nach RECIST-Kriterien („response evaluation criteria for solid tumors“, Therasse et al., 2000) bezüglich des Ansprechens auf die verabreichte Therapie ausgewertet.

Tumoransprechen:

RECIST-Kriterien	
Komplette Remission (CR)	Verschwinden aller Läsionen
Partielle Remission (PR)	≥ 30 % Reduktion des längsten Durchmessers der Läsion
Stabile Erkrankung (SD)	Patient erfüllt weder die Kriterien der PR noch der Progression
Progressive Erkrankung (PD)	≥ 20% Zunahme der Tumorgroße in der Summe der längsten Diameter verglichen mit dem besten Ansprechen, oder Auftreten einer neuen Läsion

3.8 Definition der Toxizität

Im Kapitel Toxizität wurde die hämatologische, die nicht-hämatologische und die hyperthermieassoziierte Toxizität der Therapie untersucht. Die hämatologische Toxizität wurde anhand der CTCAE Kriterien (Version 4.0, 2010) charakterisiert und umfasst in dieser Arbeit die Kriterien Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie und die Beeinträchtigung der Nierenfunktion anhand des Kreatinin-Wertes.

Einteilung der hämatologischen Toxizität gemäß den Kriterien der CTCAE (2010)					
	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Anämie	Hämoglobin (Hb) < Referenzbereich (RB) – 10g/dL	HB <10 – 8g/dL	Hb < 8g/dL	Lebensbedrohliche Konsequenzen, dringende Intervention indiziert	Tod
Leukozyten	< RB – 3000/mm ³	< 3000 – 2000/mm ³	<2000 - 1000/mm ³	<1000/mm ³	Tod
Thrombozyten	< RB – 75000/mm ³	75000 – 50000/mm ³	50000 – 25000/mm ³	<25000/mm ³	Tod
Kreatinin	>1 – 1,5 x RB	>1,5 – 3 xR	>3 x RB	>6 x RB	Tod

Die nicht hämatologische Toxizität umfasst therapieassoziierte Symptome der Patienten: Fieber und Infektionen, Übelkeit und Erbrechen und Alopezie.

Die Hyperthermie-assoziierte Toxizität beinhaltet die durch die Lagerung und die Temperaturerhöhung entstanden Schmerzen der Patienten und ggf. auftretende Verbrennungen. Die Verbrennungen werden in Grade aufgeteilt:

Grad der Verbrennung	
Grad 1	Rötung, Epidermis betroffen
Grad 2	Blase, bis in die unteren Dermis reichend
Grad 3	Verbrennung bis ins subkutane Fettgewebe
Grad 4	Verkohlung

3.9 Karnofsky Index (KI)

Der Karnofsky Index beschreibt den gesundheitlichen Zustand des Patienten vor Beginn der Therapie. Durch diesen Performance-Status soll festgehalten werden, ob bei einem Patient zum Zeitpunkt des Therapiestarts eine gesundheitliche Einschränkung bestand. Der Index beinhaltet folgende Kriterien:

KPI	ECOG	Symptome
100 %	0	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit
90 %	0	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome
80 %	1	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome
70 %	1	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
60 %	2	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen
50 %	2	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen
40 %	3	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt
30 %	3	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich
20 %	4	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich
10 %	4	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall
0 %	5	Tod

3.10 Dosisreduktion

Bei Auftreten einer ausgeprägten hämatologischen Toxizität ist eine Dosisreduktion indiziert.

Leukozytenanzahl		Thrombozytenanzahl	% der Gesamtdosis
2,5	und	> 75	100
2,0-2,5	oder	50-75	50
< 2,0	oder	< 50	Abbruch

3.11 Datenerfassung und Auswertung

Diese Arbeit ist eine retrospektive, nicht-interventionelle Erfassung von Behandlungsergebnissen, bei denen wie folgt unterschieden wird:

Progression free survival PFS

Es wurde die Zeit von Therapiestart bis zum Auftreten eines Rezidivs - im Sinne eines Progress des Tumors selbst sowie lokaler oder ferner Metastasen - gemessen. Bei Patienten ohne ausreichende

Bildgebung wurden klinische Parameter für die Aussage einer eindeutigen Tumorprogression herangezogen.

Overall survival OS

Das Gesamtüberleben wurde hier definiert als das Überleben vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Tod.

3.12 Dokumentation und verwendete Software

Die Daten der Patienten wurden in einer Microsoft Excel 2003 Tabelle festgehalten. Als Statistik – Programm für die Auswertung von LPFS, DPFS und OAS wurde SPSS Version 10 (IBM) verwendet; das Überleben wurde nach Kaplan-Meier und Cox-Regression berechnet.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Ausgewertet wurden 32 Patientinnen mit einem Mammakarzinom. Alle Patientinnen erhielten nach Vorstellung im Tumorboard im Zeitraum von 1995 bis 2010 eine Chemo – oder Radiotherapie in Kombination mit Oberflächenhyperthermie am Klinikum Großhadern oder an einer Partnerklinik. Die Patientencharakteristika sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Patientencharakteristika (n= 32)		
Alter	Median	61 (42 – 87)
Karnofsky Index	Median	80 (50 – 100)
Primärtumor		2
Rezidiv		30
Metastasen	Ja	26 - Fernmetastasen n= 18 - Lokoregionale Metastasen n= 8
	Nein	6

4.2 Behandlung

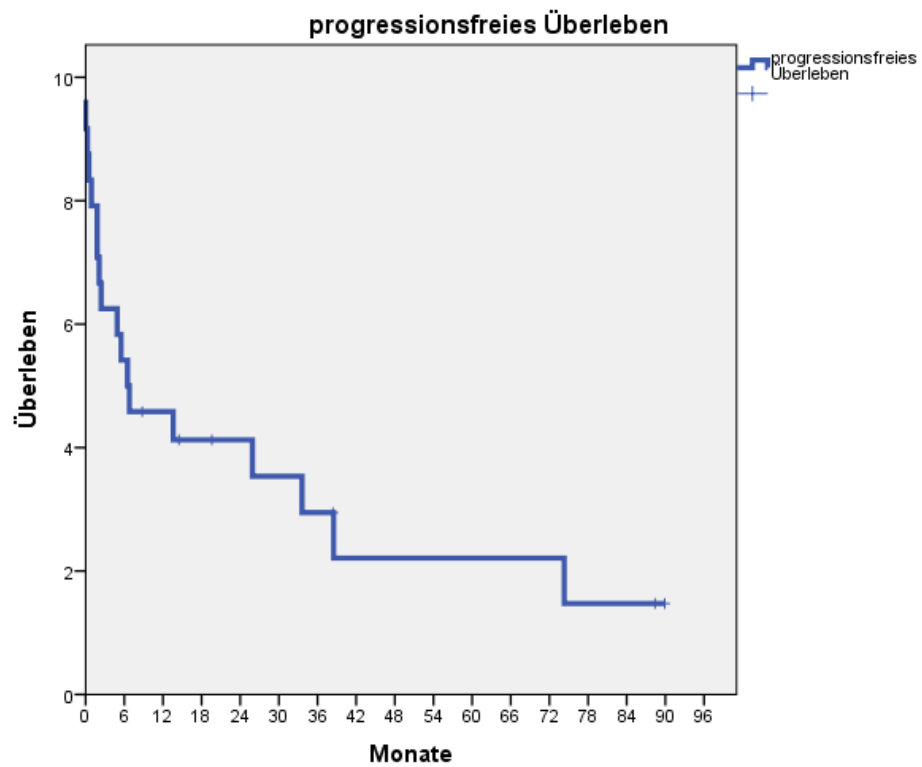
Von 32 Brustkarzinom-Patienten erhielten 24 Patienten eine Strahlentherapie und acht Patienten eine Chemotherapie.

4.2.1 Überlebensparameter für Patientinnen mit Strahlentherapie

4.2.1.1 Insgesamt

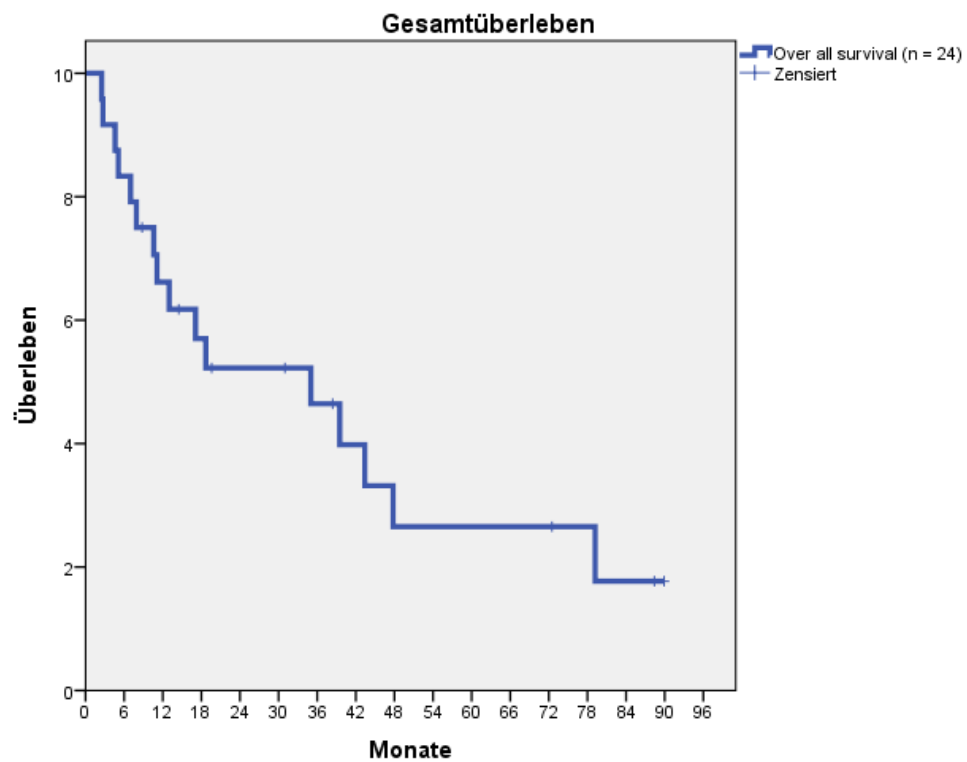
Patienten, die mit Strahlentherapie behandelt wurden, zeigten ein progressionsfreies Überleben von 6,5 Monaten und ein Gesamtüberleben von knapp 3 Jahren (35 Monaten). Von 24 Patienten starben 67 %.

Radiatio + HT	
Progression-free survival	
Median duration (months)	6,5 (0 - 17)
Number of deaths	16 (67 %)
Median Duration (months)	35 (7 - 63)



Jahre 0 1 2 3 4 5 6 7 8

Number at risk: 24 10 7 5 3 3 3 2 0



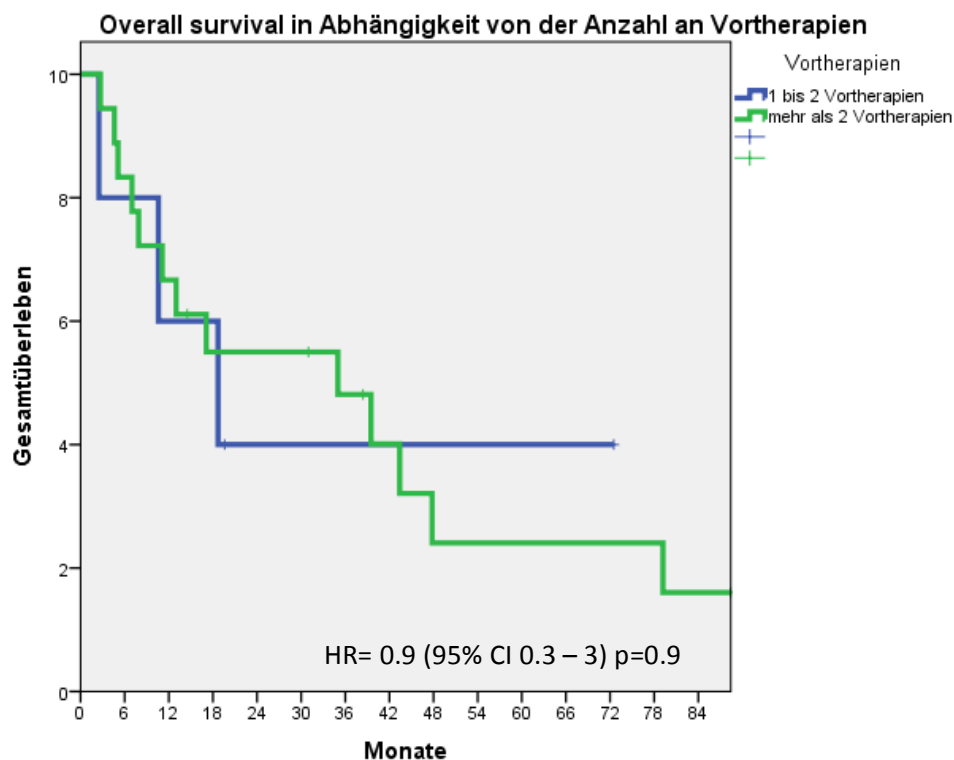
Jahre 0 1 2 3 4 5 6 7 8

Number at risk: 24 15 10 8 4 4 4 2 0

4.2.1.2 Überlebensparameter in Abhängigkeit von Vortherapien

Die ausgewerteten Patientinnen hatten mehrheitlich viele Vortherapien. 75 % der Patientinnen hatten mehr als 2 Vortherapien; nur eine Patientin erhielt die Radio-Hyperthermie-Kombination als Ersttherapie und wurde nicht in die unten stehende Berechnung integriert.

n=23	1 bis 2 Vortherapien (n=5)	> 2 Vortherapien (n=18)	p-Wert	Hazard ratio
Progression-free survival				
Median duration (months)	5,5 (0 - 13)	6,5 (2,5 – 10,5)	0,9	0,9 (0,3 – 3)
Number of deaths	3 (60 %)	13 (73 %)		
Median Duration (months)	19 (1 - 36)	35 (0 - 71)	0,9	0,9 (0,3 – 3,5)

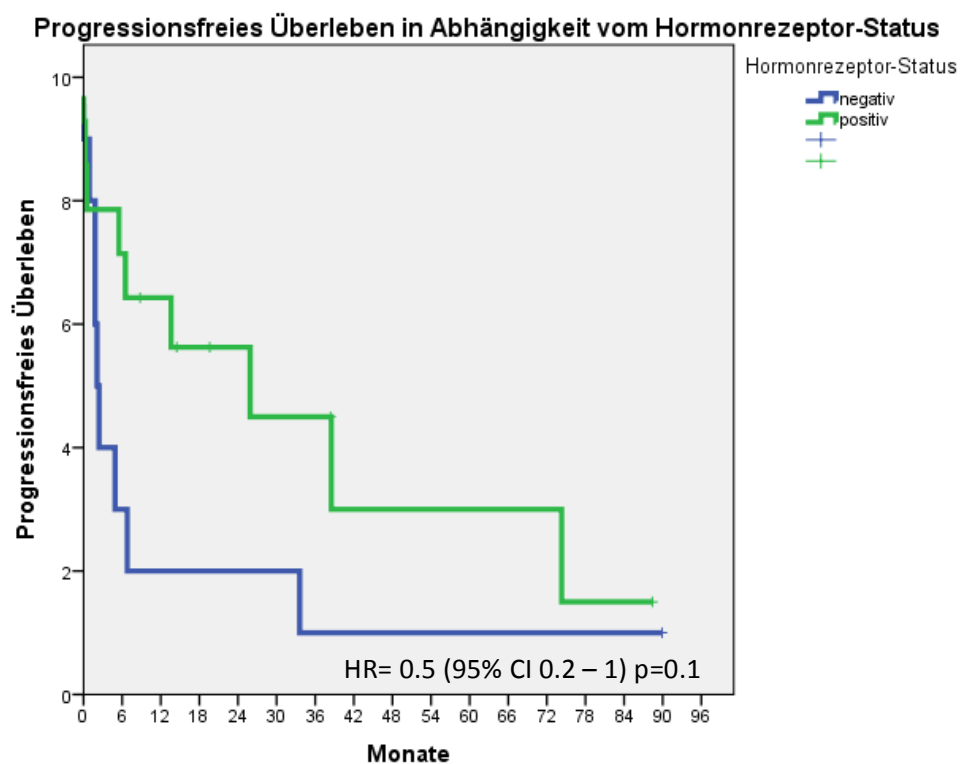


Jahre	0	1	2	3	4	5	6	7
Number at risk:								
1 bis 2 Vortherapien	5	3	1	1	1	1	0	
> 2 Vortherapien	18	12	9	7	3	3	3	2

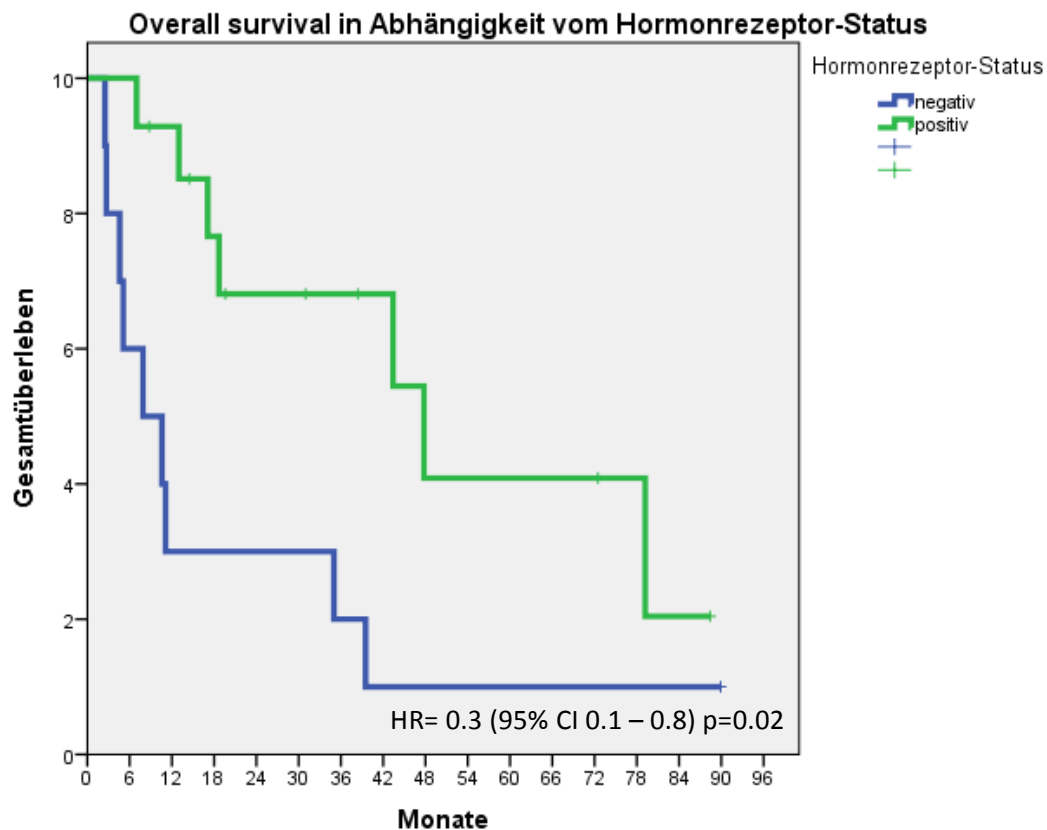
4.2.1.3 Überlebensparameter in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus

Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus zeigten ein signifikant längeres Gesamtüberleben als Patientinnen mit negativem Hormonrezeptorstatus. Von den Patientinnen mit negativem Hormonrezeptor-Status starben 90 %.

n=24	Hormonrezeptor negativ (n10)	Hormonrezeptor positiv (n14)	p-Wert	Hazard ratio
Progression-free survival				
Median duration (months)	2 (1 -3)	26 (0 – 57,5)	0,1	0,5 (0,2 – 1)
Overall survival				
Number of deaths	9 (90 %)	7 (50%)		
Median Duration (months)	8 (0 –16)	48 (12 – 83)	0,02	0,3 (0,1 – 0,8)



Jahre	0	1	2	3	4	5	6	7
Number at risk:								
Rezeptor negativ	10	2	2	1	1	1	1	1
Rezeptor positiv	14	8	5	4	2	2	2	1

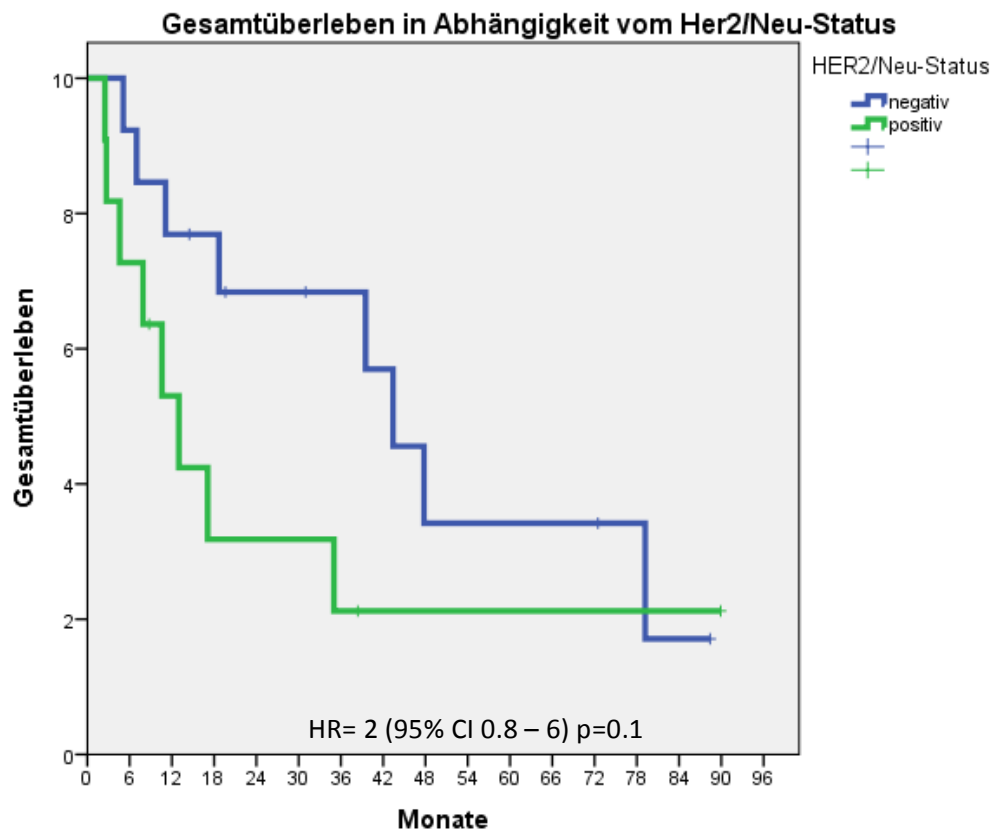


Jahre	0	1	2	3	4	5	6	7
Number at risk:								
Rezeptor negativ	10	3	3	2	1	1	1	1
Rezeptor positiv	14	12	7	6	3	3	3	1

4.2.1.4 Überlebensparameter in Abhängigkeit vom Her2/NEU-Status

Bei dem hier beschriebenen Patientenkollektiv ergab sich kein signifikanter Unterschied im Überleben durch eine Überexpression von HER2/neu. Bei elf Patienten lag eine Her2neu-Überexpression vor.

n=24	Her2/NEU negativ (n13)	Her2/NEU positiv (n11)	p-Wert	Hazard ratio
Progression-free survival				
Median duration (months)	14 (0 – 35)	6,5 (1 – 11,5)	0,9	1 (0,4 – 3)
Number of deaths	8 (62 %)	8 (73 %)		
Median Duration (months)	43 (32– 55)	13 (6 - 20)	0,1	2 (0,8 – 6)

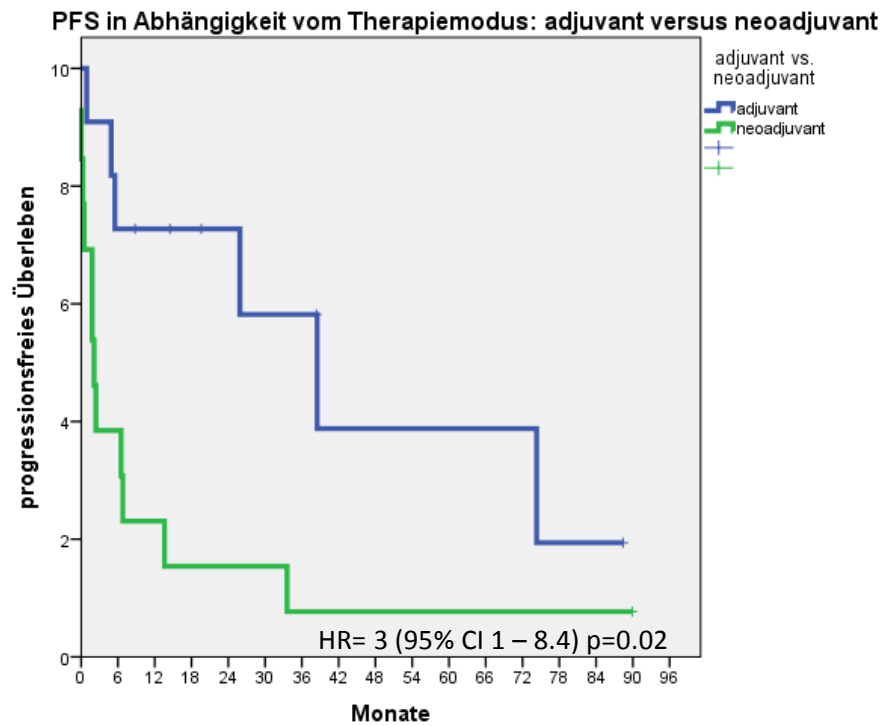


Jahre	0	1	2	3	4	5	6	7
Number at risk:								
Her2/Neu negativ	13	10	7	6	3	3	2	1
Her2/Neu positiv	11	5	3	2	1	1	1	1

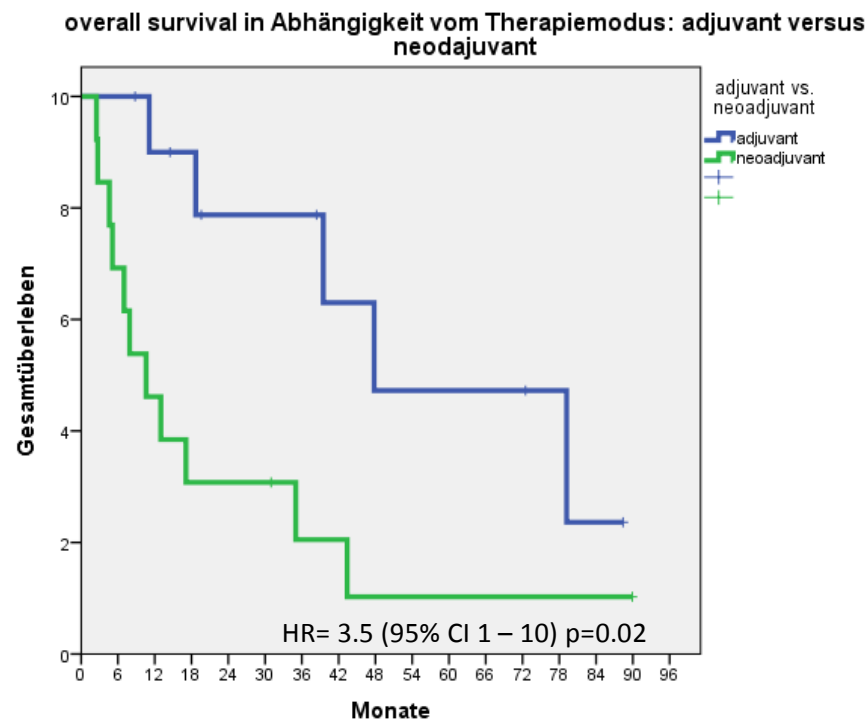
4.2.1.5 Überlebensparameter in Abhängigkeit von adjuvanter Therapie versus neoadjuvanter Therapie

Patientinnen, die eine adjuvante Therapie erhielten, zeigten ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben als Patientinnen, die eine neoadjuvante Therapie erhielten. Adjuvant behandelte Patientinnen hatten die Möglichkeit, vor Therapie operiert werden, wohingegen neoadjuvant behandelte Patientinnen einen inoperablen Tumor hatten.

n= 24	adjuvant (n11)	Neoadjuvant (n13)	p-Wert	Hazard ratio
Progression-free survival				
Median duration (months)	38,5 (14 – 63)	2 (0,4 – 4)	0,02	3 (1 – 8,4)
Number of deaths	5 (46 %)	11 (85 %)		
Median Duration (months)	48 (10 – 85)	11 (3,5 – 18)	0,02	3,5 (1 – 10)



Jahre	0	1	2	3	4	5	6	7
Number at risk:								
Adjuvant	11	7	5	4	2	2	1	1
neoadjuvant	13	3	2	1	1	1	1	1



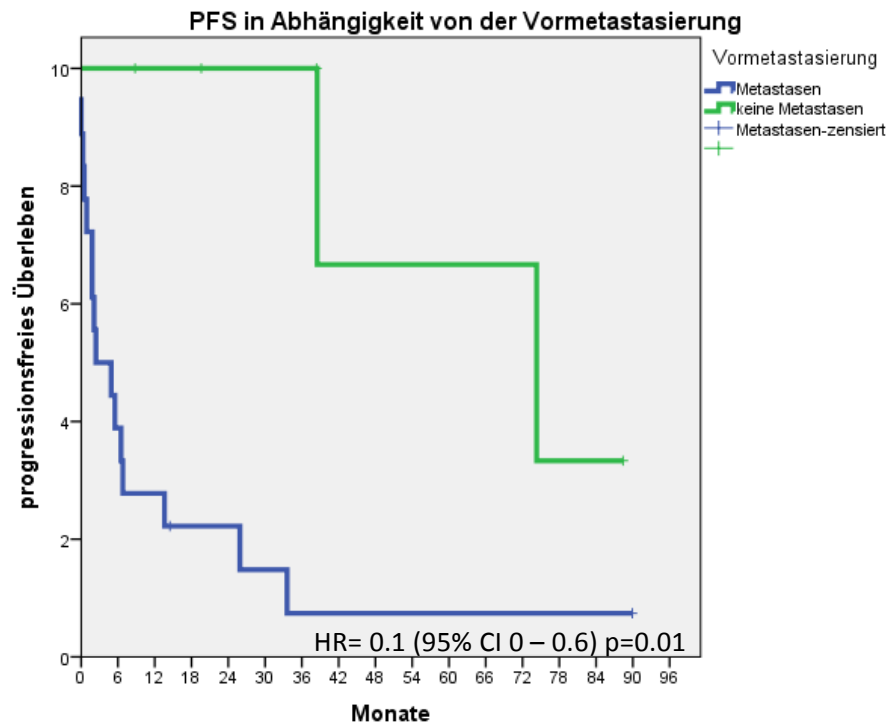
Jahre	0	1	2	3	4	5	6	7
Number at risk:								
Adjuvant	11	9	6	6	3	3	2	1
neoadjuvant	13	6	4	2	1	1	1	1

4.2.1.6 Überlebensparameter in Abhängigkeit von der Metastasierung

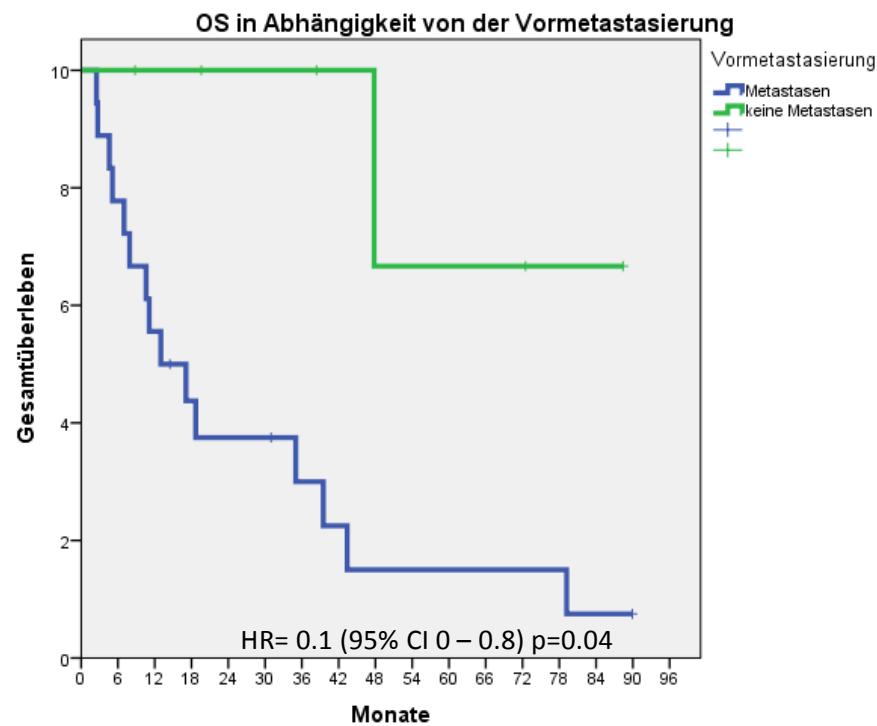
26 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Therapie bereits Metastasen, davon hatten elf Patienten lokale Metastasen und 15 Patienten Fernmetastasen. Die Vormetastasierung bei Therapiestart wirkte sich signifikant auf das progressionsfreie- und Gesamtüberleben aus.

n=24	Metastasen vorhanden (n18)	Keine Metastasen (n6)	p-Wert	Hazard ratio
Progression-free survival				
Median duration (months)	2 (0 – 8)	74 (17 -132)	0,01	0,1 (0,0 – 0,6)
Number of deaths	15 (83 %)	1 (17 %)		
Median Duration (months)	13 (1 - 25)	Not reached	0,04	0,1 (0,0 – 0,8)

Metastasierung		
	ja	Nein
Metastasen	26 (81%)	6 (19%)
Lokalisation		
lokal	7	
Haut	12	
Lunge	7	
Knochen	7	
Leber	2	
Pleura	2	
Tod	22 (85%)	1 (16,6%)



Jahre	0	1	2	3	4	5	6	7
Number at risk:								
Metastasen	18	5	3	1	1	1	1	1
Keine Metastasen	6	5	4	4	2	2	2	1

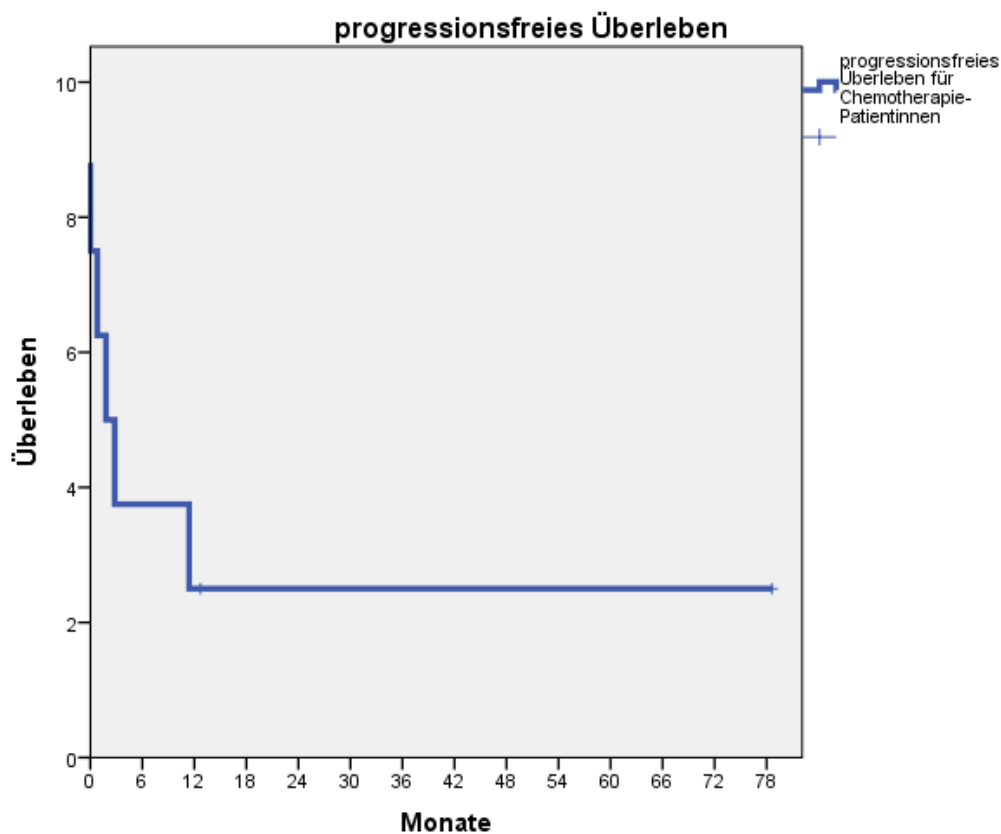


Jahre	0	1	2	3	4	5	6	7
Number at risk:								
Metastasen	18	10	6	4	2	2	2	1
Keine Metastasen	6	5	4	4	2	2	2	1

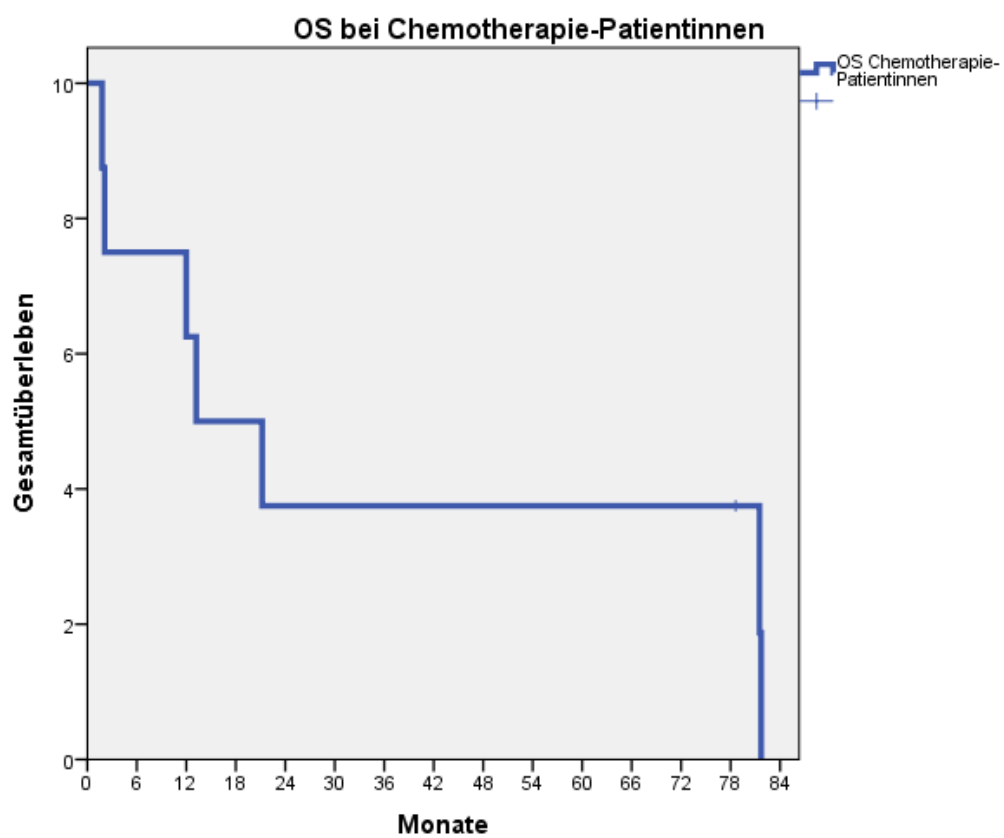
4.2.1 Überlebensparameter für Patienten mit Chemotherapie

Die Tumoren der Patientinnen, die eine Chemotherapie in Kombination mit Hyperthermie erhielten, waren lokal fortgeschritten und mehrfach vorththerapiert. Die Einflussfaktoren, die bei Patientinnen mit Radiotherapie untersucht wurden, konnten bei dieser Patientengruppe nicht valide statistisch berechnet werden, da es sich um eine sehr homogene Gruppe handelte: Die Patientinnen hatten alle mehr als zwei Vorththerapien; sieben der acht Patientinnen hatten einen negativen Her2-Neu-Rezeptorstatus, fünf Patientinnen hatten einen risikoreichen „triple-negativen“ Tumor. Außer bei einer Patientin waren alle Tumore inoperabel, die Therapie wurde daher neoadjuvant durchgeführt. Die Vormetastasierung und das Temperaturmaximum bei Hyperthermie zeigte in der statistischen Auswertung keine Signifikanz im LPFS, DPFS und OS.

Chemotherapie + HT (n=8)	
Progression-free survival	
Median duration (months)	2 (0 – 4,5)
Overall survival	
Number of deaths	6 (75 %)
Median Duration (months)	13 (0,5 - 26)



Jahre	0	1	2	3	4	5	6
Number at risk:	8	2	1	1	1	1	1



Jahre	0	1	2	3	4	5	6	7
Number at risk:	8	5	3	3	3	3	3	0

4.3 Toxizität der Therapie

4.3.1 Hämatologische Toxizität

4.3.1.1 Anämie

Der Hämoglobin-Wert wurde ab dem ersten Tag der Therapie in wöchentlichen Abständen gemessen.

Das Ausmaß der Therapie – assoziierten Anämie betrug im Median Grad 1 (0-2); bei drei Patienten waren keine Laborergebnisse in den Akten zu finden.

Anämie	Keine Anämie	Grad 1	Grad 2	n.e.	Anzahl
RTX+RHT	13	5	3	3	24
Gemcitabin/Cisplatin+RHT	1	3	1		5
Taxan+RHT	0	2	1		3
Anzahl	14	11	5	2	32

4.3.1.2 Thrombozytopenie

Es stellte sich heraus, dass die Thrombozytopenie eine selten auftretende hämatologische Toxizität in der untersuchten Gruppe ist. Zwei Patienten hatten eine Thrombozytopenie von Grad 1, zwei Patienten Grad 2. 25 Patienten hatten während der Therapie keine Thrombozytopenie. Bei drei Patienten waren keine Laborergebnisse in den Akten vermerkt.

4.3.1.3 Leukozytopenie

Bei keinem Patienten wurde eine Leukozytopenie beobachtet.

4.3.1.4 Nephrotoxizität

Bei zwei Patienten wurde ein Anstieg des Kreatinin-Spiegels beobachtet, der einer erstgradigen Toxizität entsprach. Sie wurden beide mit der Kombination Radiatio plus Hyperthermie behandelt.

4.3.2 Nicht-hämatologische Toxizität

4.3.2.1 Verbrennungen

Keiner der Patienten erlitt Verbrennungen, bei sieben Patienten konnte nach der Behandlung eine Rötung des Tumorareals nachgewiesen werden, die nicht den Kriterien einer Verbrennung entsprach.

4.3.2.2 Fieber und Infektionen

Zwei Patienten hatten während der Behandlung Fieber. Bei diesem Fieber handelte es sich nicht um neutropenes Fieber. Außer einem Harnwegsinfekt, einer Wundinfektion mit *Staphylokokkus aureus* und einem Infekt unklarer Genese gab es keine Infektionen in der Patientengruppe.

4.3.2.3 Übelkeit und Erbrechen

Bei vier Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, wurde das Auftreten von Übelkeit bemerkt. Kein Patient der Strahlentherapie-Gruppe gab Übelkeit oder Erbrechen an.

4.3.2.4 Alopezie

Bei keinem Patienten wurde von Haarausfall berichtet.

4.3.3 Hyperthermieassoziierte Toxizität

4.3.3.1 Hyperthermiebedingte Schmerzen

Während der Hyperthermie gaben 24 Patienten Schmerzen in Form von „brennen“ an. Bei keinem Patient führten die Schmerzen zum Abbruch der Therapie.

4.3.3.2 Lagerungsbedingte Schmerzen

Fünf Patienten hatten Schmerzen durch eine unangenehme Lagerung während der Therapie.

4.4 Durchführbarkeit der Therapie

Von 252 geplanten Hyperthermiesitzungen in Kombination mit Radiatio wurden 238 Sitzungen (94 %) durchgeführt. Von den geplanten 57 Chemotherapiezyklen mit 85 Hyperthermiesitzungen wurden 53 Zyklen (93 %) mit 70 Hyperthermiesitzungen (82 %) durchgeführt. Zwei Chemotherapiepatienten und zwei Strahlentherapiepatientinnen haben die Behandlung abgebrochen. Ein Patient ist während des

Behandlungszeitraumes an einem Magenkarzinom verstorben. Eine ausführliche Tabelle zu den durchgeführten Therapien findet sich im Anhang (Tabelle 4: Durchführbarkeit)

Durchführbarkeit		
	Anzahl der Patienten	Prozent
Behandlung vollständig durchgeführt	27/32	84 %
Abbruch der Therapie	5/32	16 %

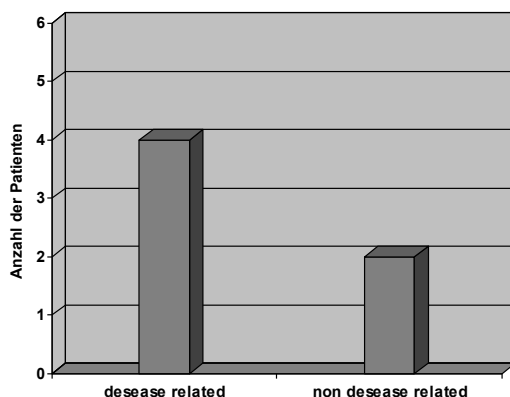
4.4.1 Dosisreduktion

Bei keinem Patienten wurde eine Dosisreduktion durchgeführt.

4.4.2 Gründe für einen Therapieabbruch

In der Gruppe der Mammakarzinome gab es in sechs Fällen einen Therapieabbruch. Bei den anderen Patienten konnte die geplante Therapie vollständig durchgeführt werden.

Gründe für einen Therapieabbruch



desease related:

- 3x lokaler Progress des Tumors
- 1x neu aufgetretene Hautmetastase

Non desease related:

- 1x Tod an Magenkarzinom
- 1x pektanginöse Beschwerden während HT

5. Diskussion

5.1 Einleitung

Das Mammakarzinom ist mit einer Neuerkrankungsrate in Deutschland von 60.000/Jahr das häufigste Karzinom der Frau und stellt mit einer Mortalität von 18.000 pro Jahr die häufigste tumorassoziierte Todesursache dar.

Die Standardtherapie des Mammakarzinoms ist die BET mit adjuvanter Strahlentherapie. Falls bestimmte Risikofaktoren vorliegen, wird die adjuvante Strahlentherapie mit einer Anthrazyklin- und evtl. auch Taxan-haltigen Chemotherapie kombiniert, die bei Möglichkeit zusätzlich mit einer endokrinen Therapie ergänzt wird. Diese Standards wurden in zahlreichen Studien bestätigt und finden weit verbreiteten Einsatz.

Beim lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom, dem triple-negativem Mammakarzinom und dem Brustwandrezidiv eines Mammakarzinoms hat sich jedoch bis heute keine Standardtherapie etabliert. Es gibt verschiedene Ansätze mit Chemotherapien, die ev. mit Strahlentherapie kombiniert werden. Viele Studien befassen sich mit den Vorteilen einer neoadjuvanten Chemotherapie, die oft erst die Resezierbarkeit des Tumors ermöglicht und dann eventuell durch eine postoperative Chemotherapie und/oder Radiatio ergänzt wird. Eine Studie von Wolmark et al. (2001) analysierte das *overall survival*, das *desease free survival* (DFS) und die Rate an ipsilateralen Tumorrezidive beim Patienten, die vier Zyklen Doxorubicin/Cyclophosphamid neoadjuvant erhielten, im Vergleich zu einer Patientengruppe, die mit derselben Chemotherapie adjuvant behandelt wurde. In allen drei untersuchten Zielgrößen konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (OS, DFS, ipsilat. Tumorrezidiv bei adjuvanter Gruppe 70 Prozent 9-Jahre-Überleben, 53 % *desease free* 5-Jahres-Überleben und 7,6 % 5-Jahres-Überleben ohne lokale Rezidive, versus 69 %, 55 % und 10 % in der neoadjuvanten Gruppe). Zu diesem Thema wurden zahlreiche weitere Studien durchgeführt, die alle zu demselben Ergebnis kamen.

In einer der vielen Publikationen zur Radiochemotherapie bei fortgeschrittenen Mammakarzinomen fasste Kao et al. 2005 die Ergebnisse von zwei randomisierten Phase-I/II-Studien zusammen, in denen die Wirksamkeit von Paclitaxel und Radiatio bei der Therapie des primär nicht resektablen Mammakarzinoms belegt werden konnte. Einen Schritt weiter ging die Studie von Alvarado-Miranda et al. (2009), bei der auf eine neoadjuvante Chemotherapie nach der Resektion des Tumors eine Chemoradiotherapie folgte. Die Responder-Rate lag bei diesen fortgeschrittenen Mammakarzinomen, die sich zu 78 % im Stadium III befanden, bei 29,5 %; das 5-Jahre-krankheitsfreie Überleben betrug 76,9 %, die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate 84,2 %. Auch Rastoqi et al (2008) bestätigte die positive Wirkung der Chemoradiotherapie in dieser Patientengruppe. Das 5-Jahres-Überleben von Patienten mit einem Brustkarzinom im Stadium IIIa lag bei 80 %, in Stadium IIIb 45 %.

Die Therapie des triple-negativen Mammakarzinoms stellt aktuell die größte Herausforderung dar. Vielversprechend stellt sich in Studien eine Therapie dieser Patientengruppe mit einer platinhaltigen Chemotherapie, da unter dieser Therapie gerade diejenigen Tumore ansprechen, die eine Mutation im BRCA1/2 Gen aufweisen. (Telli, 2015).

Die Wirksamkeit der bestehenden Behandlungsmöglichkeiten bezüglich ihrer Ansprechrate wurde demnach häufig bestätigt. Bei einer durchschnittlichen 5-Jahres-Überebensrate aller Mammakarzinom-Patientinnen von 55 % ist jedoch bei Weitem kein zufriedenstellendes Ergebnis dieser Therapieoptionen erreicht. Hier besteht Bedarf nach weiterführenden Studien (Cracinescu 2010, Vujascovic, 2010).

5.2 Hyperthermie

Seit Beginn der Erforschung der Hyperthermie als Tumorthherapie wurde die Nutzbarkeit dieses Verfahrens für oberflächlich liegende Tumoren wie das Mammakarzinom und seine Brustwandrezidive erkannt.

Wie bereits im Kapitel 1.2.3 „Lokoregionale Hyperthermie bei Brustwandrezidiven des Mammakarzinoms – bisherige Ergebnisse“ abgehandelt, zeigt die Hyperthermie als Therapieoption des fortgeschrittenen Mammakarzinoms vielversprechende Ergebnisse in zahlreichen Studien. Es gibt nur wenige Studien zur Hyperthermie bei primären Mammakarzinomen mit niedrigem Risikoprofil, da in dieser Patientengruppe mit der postoperativen Strahlentherapie bereits ein optimaler Erfolg verzeichnet werden konnte.

In den unter Kapitel 1.2.3 genannten Studien wird vor allem auf die geringe Toxizität und Nebenwirkungsrate der Hyperthermie hingewiesen. Bezüglich der Verbrennungen hatten beispielweise in der Studie von Ellen Jones (2005) von 56 Patienten 14 eine Verbrennung ersten Grades, neun Patienten eine zweiten Grades und drei Patienten eine dritten Grades. Die Grad-3-Verbrennungen heilten mit konservativen Maßnahmen. Kein Patient erlitt 4-gradige Verbrennungen. Diese geringe Ausprägung an Nebenwirkungen wurde unter anderem bei Welz 2005, Vujaskovic 2010 und Varma 2012 bestätigt. Auch die Schmerzen waren für die Patienten tolerierbar; es kam zu keinem Abbruch der Therapie aufgrund von Schmerzen.

Als Richtlinie für die Qualität der Hyperthermie gilt seit 1998 die von Lagendijk et al. definierte *ESHO-quality assurance guideline*. Durch diese Arbeit konnte neben der Qualität auch eine Vergleichbarkeit und Nachweisbarkeit der in der Hyperthermie angewandten Methoden sichergestellt werden. Da wissenschaftliche Studien zur Wirksamkeit in der Tumorthherapie nur durchgeführt werden konnten, sobald es einheitliche Richtlinien dafür gab, mit welchen technischen Verfahren eine risikoarme Erwärmung des Therapieareals möglich ist, beschäftigten sich weitere Arbeitsgruppen mit der Qualitätssicherung. Beachtet werden müssen unter anderem die Richtlinien der DEGRO (deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) der WMA (World Medical Association) und der WHO (World Health Organization). 2011 wurde eine Richtlinie zur Qualitätssicherung der lokalen Tiefenhyperthermie in klinischen Studien erstellt (Bruggmoser et al, 2011). Der Einsatz von Hyperthermie erfordert neben qualifizierten Ärzten auch Physiker und Ingenieure, die für die technischen Aspekte bezüglich der Qualitätssicherung und Hyperthermie - Planung verantwortlich sind. Die Hyperthermie bleibt dementsprechend spezialisierten Zentren vorbehalten.

5.3 Diskussion der Ergebnisse der vorliegenden retrospektiven Analyse

5.3.1 Ergebnisse über die Wirksamkeit der Hyperthermie in der Gruppe der Strahlentherapie-Patienten und der Chemotherapie-Patienten

Mit einer 1-Jahres-Gesamtüberlebensrate der Radiatio-Gruppe von 66 % (5-Jahres-OS 26,5 %) und einem 1-Jahres-PFS von 46% (5-Jahres-PFS 22 %) sowie einer 1-Jahres-Gesamtüberlebensrate der Chemotherapie-Gruppe von 62,5 % (5-Jahres OS 37,5 %) und einer 1-Jahres PFS von 25 % (5-Jahres PFS nicht erreicht) liefert die vorliegende retrospektive Auswertung Ergebnisse, die deutlich unter den zuvor beschriebenen Studien liegen.

Eine mögliche Ursache für die Inkongruenz zu anderen Studien ist sicherlich die kleine Patientenzahl von 24 Radiatio-Patientinnen und 8 Chemotherapie-Patientinnen. Für eine aussagekräftige Studie müsste die Patientenzahl grösser sein, hilfreich wäre auch eine Kontrollgruppe.

Eine andere Möglichkeit könnte im Patientengut selbst bzw. in den einzelnen Risikofaktoren liegen. Z.B. könnten die vorliegenden Patientinnen besonders spät behandelt worden sein, nach mehr Therapieversuchen als bei anderen Studiengruppen. Die hier untersuchten Patientinnen hatten im Median 4 Therapien, bevor sie mit Hyperthermie behandelt wurden (Range 1 -8). Wie viele Vortherapien ein Patient bei Durchführung der Hyperthermie-Kombination hatte, wird in kaum einer Studie genannt. Trotzdem muss man dem entgegen halten, dass die Hyperthermie immer bei lokal fortgeschrittenen Mammakarzinomen bzw. Brustwandrezidiven durchgeführt wurden; Patientinnen mit dieser Tumorentität haben definitionsgemäß in vielerlei Hinsicht erhöhte Risikofaktoren bezüglich des Therapieansprechens (und somit auch der Anzahl der Vortherapien) und der Überlebensdaten.

Das Hyperthermie-Verfahren in Großhadern oder Partnerkliniken wird standartgemäß und innerhalb der Qualitätsrichtlinien durchgeführt. Den Grund für die schlechtere Überlebensrate bei den hier untersuchten Patientinnen darin zu sehen, dass die Therapie nicht adäquat durchgeführt wurde, kann daher weitestgehend ausgeschlossen werden.

Auf den ersten Blick überraschend ist, dass die Therapiegruppen insgesamt in der Überlebensrate vergleichbare Ergebnisse erbringen, obwohl man aufgrund der Risikoverteilung beider Gruppen (z.B. Anzahl triple-negativer Patientinnen) bei den Radiatio-Patientinnen eine bessere Überlebensrate als bei Chemotherapie-Patientinnen erwarten könnte. Wenn man jedoch die mediane Überlebenszeit beachtet, sieht man ein deutlich längeres Überleben in Monaten für die Radiotherapie-Patientinnen. Der Mittelwert, der ein ähnlich langes Überleben bei den Gruppen feststellt, ist nicht aussagekräftig, da er weniger robust gegenüber Ausreißern ist als der mediane Wert.

5.3.1.1 Einflussfaktoren auf die Ergebnisse

Es wurden einige Variablen, nämlich Charakteristika und Risikofaktoren der Patientengruppe, statistisch berechnet, von denen man vermuten kann, dass sie einen Einfluss auf das krankheitsfreie und gesamte Überleben haben. Es sollte untersucht werden, ob die Ergebnisse tatsächlich vom Therapieverfahren oder von den Variablen beeinflusst wurden.

5.3.1.1.1 Grading

Das Grading eines Tumors ist in der Risikoordnung durch die Konsensuskonferenz St. Gallen einer der bestimmenden Faktoren für das Gesamtüberleben. Dabei wurde jedoch vor allem das Risiko eines G1-Tumors im Unterschied zu G2- oder G3-Tumoren aufgezeigt. Da sich in der untersuchten Patientengruppe jedoch nur ein einziger G1-Tumor befand, kann hier keine Aussage getroffen werden, ob das Grading eines Tumors das Outcome verändert. Vielmehr zeigt die Rate an hohem Grading, dass das untersuchte Patientenkollektiv bereits zum Start der Therapie risikobelastet war.

5.3.1.1.2 Vortherapien

Wie viele Vortherapien vor der untersuchten Kombinationstherapie durchgeführt wurden, spielte statistisch keine Rolle. Auch hier ist die Antwort in der Patientengruppe zu finden: Nur zwei Patienten erhielten die Hyperthermie-Kombination als Erstlinientherapie. Weitere zwei Patienten erhielten die untersuchte Therapie als Zweitlinie. 63 % der Patienten hatten zum Therapiestart bereits mehr als vier Vortherapien. Statistisch aussagekräftige Ergebnisse waren daher nicht zu erwarten.

5.3.1.1.3 HER2/neu-Status

Bezüglich des HER2/neu-Status gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der negativen und der positiven Patientengruppe, auch wenn Patienten ohne HER2/neu-Überexpression ein längeres Gesamtüberleben als Patienten mit HER2/neu-Überexpression zeigten.

Grundsätzlich haben Patienten mit positivem HER2/neu-Status eine schlechtere Prognose, da ein schnelleres Wachstum und schlechteres Ansprechen auf Standardtherapien bei diesen Tumoren beobachtet wird. Andererseits hat der Einsatz von Trastuzumab bei HER2/neu-positiven Tumoren das Outcome deutlich verbessert.

5.3.1.1.4 Tumorstadium

Das Tumorstadium der Patienten konnte für eine statistische Berechnung nicht sinnvoll eingesetzt werden, denn die Angaben dazu fehlten bei insgesamt 15 Patienten, obwohl die Recherche auch das Tumorregister München mit einschloss. Bei vielen Patienten war nur das Tumorstadium des Ersttumors zu ermitteln, beim erneuten oder vielfachen Rezidiv (in 94 % der Fälle) wurde hingegen auf eine Ermittlung des Tumorstadiums verzichtet.

5.3.1.1.5 Metastasen

Die Gruppe der Strahlentherapie-Patienten, die zum Zeitpunkt des Therapiestarts keine Metastasen aufwiesen, hatten ein statistisch signifikant längeres Gesamtüberleben als Patienten mit Metastasen (p -Wert 0,001; HR 0,02 95 % CI 0 – 1). Die Gruppe der vormetastasierten Patienten zeigte dabei eine 5-Jahres-Überlebensrate von 72 %, bei Metastasen-freien Patienten betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 100%.

In der Chemotherapie-Gruppe ergab sich im Gesamtüberleben kein signifikanter Unterschied zwischen vormetastasierten und Metastasen-freien Patienten.

Auffallend war, dass die nicht metastasierten Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium unter Hyperthermie ein hervorragendes Gesamtüberleben zeigten, ähnlich dem von Patienten mit einem niedrigen Tumorstadium, die aufgrund ihres niedrigen Risikoprofils eine Standardtherapie erhielten. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass aufgrund der statistisch nicht relevanten Größe der nicht metastasierten Patientengruppe (6 Patienten, 19 %) eine vertiefende Studie notwendig wäre, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

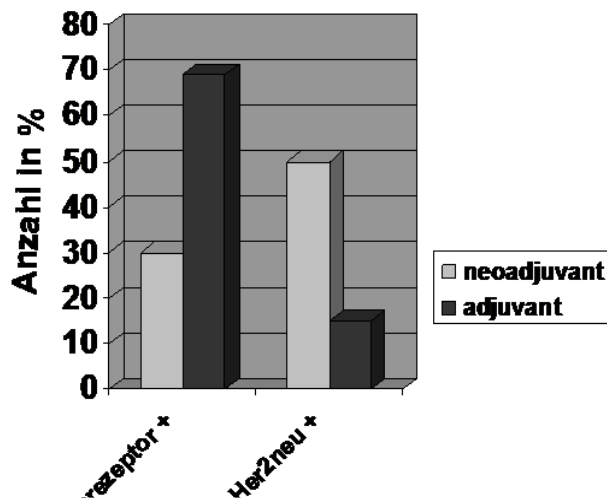
5.3.1.1.6 Neoadjuvante Therapie vs. adjuvante Therapie

Es stellte sich heraus, dass adjuvant behandelte Patienten ein statistisch signifikant besseres Gesamtüberleben zeigten als Patienten der neoadjuvanten Gruppe (p-Wert 0,002; HR 6 95 % CI 2 – 21). Wie bereits in der Einleitung erwähnt, gibt es viele Studien, die bei der Chemotherapie von fortgeschrittenen Mammakarzinomen keinen Unterschied zwischen der neoadjuvanten und der adjuvanten Behandlungsoption ergaben. Es wurde deshalb untersucht, ob die positive Auswirkung auf die adjuvante Patientengruppe auf die Hyperthermie zurückgeführt werden kann, oder ob der Grund der Ergebnisse in einer uneinheitlichen Risikostruktur der Gruppen liegt.

Sowohl im Grading, als auch in der Linie, der Vormetastasierung und dem Karnofsky-Index waren die Patienten innerhalb der Gruppen – adjuvant und neoadjuvant – vergleichbar. Ein Unterschied bestand jedoch darin, dass etwa 70 % der adjuvant behandelten Patienten einen positiven Hormonrezeptor-Status bei negativem Her2neu-Status aufwiesen, und die Mehrheit der risikoreichen Her2neu-positiven Patienten eine neoadjuvante Therapie erhielten. Besonders der Hormonrezeptor-Status bringt laut Literatur eine Verbesserung der Prognose; das bessere Outcome für Hormonrezeptor-positive Patienten wurde auch in der vorliegenden Untersuchung bestätigt (siehe unten).

Außerdem ist festzustellen, dass eine neoadjuvante Therapie in dieser Patientengruppe bevorzugt als Option bei nicht operablen Tumoren eingesetzt wurde, um eine Operabilität zu erreichen. Adjuvant behandelte Patienten wurden nach meist erfolgreicher Resektion therapiert und hatten deshalb von vornherein eine bessere Prognose.

Es wäre demnach sinnvoll, eine randomisierte Studie zu erstellen, in der Patienten mit demselben Risikoprofil eine Hyperthermie-Kombinationstherapie entweder neoadjuvant oder adjuvant erhalten. So könnte die Möglichkeit einer vorteilhaften Beeinflussung der Hyperthermie auf das Outcome von adjuvant behandelten Patienten geprüft werden.



Abhängigkeit der Behandlung vom Hormonrezeptor- und Her2Neu-Status

5.3.1.1.7 Hormonrezeptor-Status

Insgesamt 14 Patienten hatten einen Hormonrezeptor-positiven Tumor. Sie zeigten ein längeres LPFS, DPFS und OS als Hormonrezeptor-negative Tumore, wenngleich der Unterschied nur im Gesamtüberleben statistisch signifikant war (p-Wert 0,01; HR 0,2 95 % CI 0,1 – 1). Die Daten dieser Auswertung stimmen somit mit anderen Studien überein. Der Hormonrezeptor-Status ist ein aussagekräftiger Prognosefaktor und erlaubt eine Aussage über das Risikoprofil eines Mammakarzinom-Patienten.

5.3.1.2 Radiatio mit Hyperthermie vs. Chemotherapie mit Hyperthermie

Die Patientinnen, die eine Chemotherapie erhielten, zeigten eine kürzere LPFS, DPFS und OS. Dies liegt am unterschiedlichen Risikoprofil. Von acht Chemotherapie-Patienten wiesen fünf Patienten (63 %) einen triple-negativen Tumor auf – davon zwei mit einem inflammatorischen Mammakarzinom. Die weiteren drei Patienten hatten einen negativen Hormonrezeptor-Status bei Überexpression von Her2neu. In der Radiatio-Gruppe hatten lediglich vier Patienten einen *triple-negativen* Tumor (17 %). Ein schlechteres Outcome für Patienten mit *triple-negativem* Brustkarzinom wurde in vielen Studien belegt. 2012 wurde eine Studie veröffentlicht, in der 14.204 Patientinnen des National Comprehensive Cancer Network NCCN evaluiert wurden. Patienten mit positivem Hormonrezeptor und negativem Her2neu-Status wurden mit *triple-negativen* Patienten verglichen. Sowohl für das Auftreten von lokalen und fernen Metastasen als auch für das Gesamtüberleben

zeigte sich ein signifikanter Vorteil der Hormon positiven/Her2neu-negativen Patienten gegenüber den *triple-negativen* Patienten. (Li, N U 2012).

Weitere Faktoren, die einen Einfluss auf das schlechte Outcome der Chemotherapie-Gruppe haben könnten, waren die Linie der Therapie, das Grading und die Metastasierung zu Therapiebeginn. Alle acht Patienten der Chemotherapie-Gruppe hatten G3-Tumore und Metastasen, davon vier Patienten mit lokaler Metastasierung und vier Patienten mit Fernmetastasen. Lediglich die Linie der Therapie unterschied sich nicht in den zwei Gruppen (mediane Linie: 4).

5.3.1.3 Fazit über die Wirksamkeit der Hyperthermie

In Bezug auf das 5-Jahres-Überleben sowie auf das 10-Jahres-Überleben konnte in dieser Auswertung ein zufriedenstellendes Ergebnis bezüglich der Wirksamkeit der vorgeschlagenen Therapieoption gezeigt werden. Während diese Ergebnisse zwar durchaus eine positive Aussage über die Effektivität der Therapie in dieser speziellen Patientengruppe erlauben, kann jedoch kein standhafter, wissenschaftlich akzeptabler Vergleich zu den anerkannten, publizierten Studien gemacht werden. Hier sind weiterführende Analysen mit ausreichend dokumentierten Staginguntersuchungen und follow-up-Bildgebung notwendig. Die untersuchte Patientengruppe ist mit 32 Individuen klein und kann somit kaum statistisch signifikante, reproduzierbare Ergebnisse erbringen. Auch in anderen Studien zur Hyperthermie beim Mammakarzinom konnten durch schlechte Rekrutierung nur kleine Patientengruppen evaluiert werden.

Ein zusätzlicher Schwachpunkt dieser Untersuchung besteht darin, dass keine Möglichkeit bestand, die objektive Ansprechrate der Tumoren auf die Therapie nach den RECIST-Kriterien auszuwerten. In Zusammenarbeit mit der Radiologie des Klinikum Großhaderns wurde zwar mit der RECIST-orientierten Auswertung begonnen; es konnten jedoch keine relevanten Ergebnisse ermittelt werden, da bei vielen Patienten keine ausreichende Bildgebung vorhanden war. Bei 14 von 32 Patienten konnten CT-Aufnahmen im oder nahe des Therapiezeitraumes ermittelt werden. Fünf davon hatten nicht genügend viele CT-Aufnahmen, um nach RECIST-Kriterien ausgewertet zu werden. Acht Patienten (57 %) hatten eine *progressive disease* (PD). Ein Patient hatte eine *stable disease*. Bei dieser kleinen Anzahl an ausgewerteten Patienten konnte keine aussagekräftige statistische Berechnung durchgeführt werden.

5.3.2 Verträglichkeit und Durchführbarkeit der Hyperthermie

In dieser retrospektiven Auswertung wurde ein Schwerpunkt der Untersuchungen auf die Verträglichkeit und die Durchführbarkeit der Hyperthermie-Kombinationstherapie gesetzt. Neben der Effektivität der Hyperthermie in der Tumorbekämpfung ist dieser Punkt besonders wichtig, um die Hyperthermie als Behandlungsform weiter zu etablieren. Bei fortgeschrittenen Mammakarzinom-Patienten, die in einer Vielzahl der Fälle multimodal vorthapiert und gesundheitlich beeinträchtigt sind, können nur nebenwirkungsarme Therapiezusätze vertreten werden.

Die Daten zu Toxizität und Durchführbarkeit der hier untersuchten Therapie unterstützen die vorherrschende Lehrmeinung, dass die Hyperthermie ein Verfahren mit guter Verträglichkeit darstellt.

5.3.2.1 Toxizität

Zu den am ausführlichsten dokumentierten Daten der untersuchten Patientengruppe gehören die Angaben über eventuelle Nebenwirkungen der Therapie mit Hyperthermie. Jeder Patient erhielt nach jeder Hyperthermiesitzung einen Evaluationsbogen, der u. a. Angaben zu Schmerzen, Allgemeinbefinden, Infektionen, Fieber, Übelkeit und Erbrechen enthielt. Verbrennungen wurden getrennt vermerkt. Außerdem wurden die Laborergebnisse dokumentiert, die eine Aussage über die hämatologische Toxizität während des Therapiezeitraums sowie einige Wochen danach ermöglichten.

Analog zu den in der Einleitung erwähnten Studien war die Hyperthermie auch in der untersuchten Patientengruppe gut verträglich.

5.3.2.1.1 Hämatologische Toxizität

Bezüglich der hämatologischen Toxizität waren ausschließlich Anämien ersten und zweiten Grades zu vermerken, 14 Patienten hatten keine Anämie (44 %). Die Thrombozytopenie war eine äußerst seltene Nebenwirkung, sie kam bei vier Patienten vor (2 Patienten Grad 1, zwei Patienten Grad 2). Bei keinem Patienten konnte eine Leukozytopenie beobachtet werden und bei zwei Patienten kam es zu einem geringen Anstieg des Serum-Kreatinins, entsprechend einer erstgradigen Toxizität. Bei insgesamt drei Patienten wurden keine Laborergebnisse in der Akte vermerkt. Die Toxizität kam häufiger in der Chemotherapie-Gruppe vor; hier wurde im Beispiel der Anämie nur bei einem Patienten keine Toxizität beobachtet.

5.3.2.1.2 Nicht-hämatologische Toxizität

Auch die nicht-hämatologische Toxizität stellte keine Einschränkung für die Therapie dar. Kein Patient erlitt Verbrennungen, lediglich acht Patienten wiesen nach der Hyperthermiesitzung eine Rötung des therapierten Areals auf.

Verbrennungen waren seit den Anfängen der Forschung über die Hyperthermie ein limitierender Faktor. In der vorliegenden Analyse konnte analog zu vielen weiteren Untersuchungen gezeigt werden, dass diese Nebenwirkung keine wesentliche Rolle mehr in der Hyperthermie spielt, da durch wissenschaftliche Studien und technischen Fortschritt dieser Risikofaktor erfolgreich minimiert wurde.

Fieber, Infektionen, Übelkeit und Alopezie wurden in der untersuchten Patientengruppe selten beobachtet: Zwei Patienten hatten zu einem Zeitpunkt innerhalb der Therapieperiode Fieber aufgrund eines Infektes. Zu betonen gilt, dass es sich dabei nicht um neutropenes Fieber handelte. Bei vier Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, wurde Übelkeit notiert. In der Radio-Gruppe gab es keine Fälle von Übelkeit. Kein Patient litt an therapieassoziiertem Haarausfall.

5.3.2.1.3 Hyperthermie-assoziierte Toxizität

Bei den hyperthermiebedingten Nebenwirkungen waren Schmerzen während der Hyperthermie das vorherrschende Problem. 24 Patienten (75 %) gaben Schmerzen an, die mit dem Gefühl von

„Brennen“ beschrieben wurden; vier Patienten beschrieben dieses „Brennen“ als lediglich leicht ausgeprägt. Vier Patienten berichteten zusätzlich von einem unangenehmen Druckgefühl durch den Applikator. Zwei Patienten verwendeten für die Umschreibung der Schmerzqualität den Begriff „stechend“. Bei keinem Patienten führten die Schmerzen zu einem Abbruch der Therapie.

5.3.2.2 Durchführbarkeit

Die Hyperthermie stellte sich in dieser Analyse als gut durchführbares Therapieverfahren dar. Bei den Radiotherapie-Patienten wurden 94 % der geplanten Hyperthermiesitzungen durchgeführt; bei den Chemotherapiepatienten wurden 93 % der Chemotherapiezyklen und 82 % der Hyperthermiesitzungen ausgeführt. In der Chemotherapie-Gruppe wurde die Behandlung mit 25 % häufiger abgebrochen als in der Radiatio-Gruppe (8 %). Der Grund für den Abbruch der Therapie bestand im Wesentlichen in der Progression des Tumors. Grundsätzlich zeigt sich jedoch in beiden Gruppen eine zufriedenstellende Rate an vollständig durchgeführten Therapien.

5.3.2.3 Fazit Verträglichkeit und Durchführbarkeit

Gemeinsam mit den Ergebnissen für die Toxizität des untersuchten Therapieverfahrens kann festgehalten werden, dass die Hyperthermie in dieser vielfach vorthherapierten Patientengruppe eine Therapieoption ist, die keine Verschlechterung des Gesundheitszustandes bewirkt und eine verträgliche Zusatztherapie ist. Besonders die Evaluationsbögen, die der Patient selbst nach jeder Therapiesitzung ausfüllt, stellen eine optimale Dokumentationsmöglichkeit dar und erlauben gültige und reproduzierbare Aussagen über die Hyperthermieverträglichkeit. Neben den wissenschaftlichen Erkenntnissen zur Effektivität der Hyperthermie sollte diese Verträglichkeit ein stabiler Grundpfeiler in der Argumentation für eine Therapiekombination mit Hyperthermie sein.

5.4 Ausblick

Aufgrund der guten Wirksamkeit und Verträglichkeit der Hyperthermie in Kombination mit Chemo- oder Radiotherapie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom sollten weiterführende Studien durchgeführt werden. Da in der vorliegenden Analyse die Aussagekraft der Ergebnisse in mehreren Fällen durch den Einfluss von Risikofaktoren eingeschränkt war, sollten Patientenkollektive mit einheitlichem Risikoprofil gewählt werden. Beispielsweise könnte ein ausschließlich adjuvant behandeltes *und* Hormonrezeptor-positives Patientenkollektiv untersucht werden und mit einer ähnlichen Patientengruppe verglichen werden, die nicht mit Hyperthermie behandelt wurde. Außerdem sollte eine geeignet hohe Patientenzahl untersucht werden.

Durch den Vergleich einer Reihe homogener Patientengruppen könnte möglicherweise die Wirksamkeit der Hyperthermie noch spezifischer als bisher nachgewiesen werden. So hätte man eine solide Basis für eine größer angelegte Studie, die letztendlich die ausschlaggebende Bestätigung für die Wirksamkeit der Hyperthermie liefern könnte. Die Ergebnisse einer großen Studie würden die Akzeptanz des Hyperthermietherapiekonzeptes wesentlich verbessern.

Ein weiterer zu beachtender Punkt ist die vielfach bestätigte Erkenntnis, dass die Hyperthermie eine Reduktion der Strahlendosis zulässt. Bisher wurde diese Strahlenreduktion bei Patienten angewandt, die durch eine Vorbestrahlung keine weitere Radiatio in therapeutischer Dosis erhalten konnten. Hier wurde gezeigt, dass durch die Hyperthermie diese niedrige Strahlendosis denselben therapeutischen Effekt hatte wie die alleinige Strahlentherapie in hoher Dosierung. In diesem Sinne könnte eine Studie durchgeführt werden, in der auch lokal begrenzte Mammakarzinome mit niedriger Strahlendosis in Kombination mit Hyperthermie behandelt werden – mit dem Vorteil, dass die Strahlenschäden reduziert werden und dem Patienten die Möglichkeit erhalten bleibt, bei einem Rezidiv weiterhin bestrahlt werden zu können.

6 Zusammenfassung

In Deutschland sterben jedes Jahr 18.000 Frauen an einem Mammakarzinom. Während Mammakarzinome mit niedrigem Risikoprofil durch eine über Jahre optimierte Therapie eine 5-Jahres-Überlebensrate von über 90 % haben, liegt diese Rate bei Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Mammakarzinom bei etwa 55 %. Durch neoadjuvante und adjuvante Radiochemotherapie konnte ein besseres Ansprechen und eine höhere Remissionsrate dieser Tumore erreicht werden – das Gesamtüberleben ist jedoch bei Weitem nicht zufriedenstellend.

Die Hyperthermie ist ein Verfahren, mit dem Tumore kontrolliert auf eine Temperatur von 41 - 43°C erhitzt werden. Dieses Verfahren hat sich als wirksames Additiv in der Tumorthherapie etabliert und wird erfolgreich mit der Chemo- und Strahlentherapie kombiniert. Beobachtet wird sowohl eine direkte zytotoxische Wirkung durch die Erhitzung des Tumorgebietes, als auch eine Chemo- und Radiosensitivierung, die unter anderem auf einer Verbesserung der Perfusion und auf der Reoxygenierung des Tumors beruht. In der Therapie der Weichteilsarkome wurde die Hyperthermie 2010 in die *National Comprehensive Cancer Network Guidelines* aufgenommen und zählt seitdem als anerkannte Therapieoption für diese Tumore.

Über die Effektivität der Hyperthermie in der Therapie von fortgeschrittenen Mammakarzinomen gibt es zahlreiche Studien. Die Wirksamkeit wurde für die Kombination von Hyperthermie mit Strahlentherapie und mit Chemotherapie belegt. In der Thermoradiotherapie konnte der größte Effekt bei vorbestrahlten Patienten gezeigt werden, da diese Patienten nur mit einer geringen, palliativen Strahlendosis behandelt werden können. Durch die Kombination mit Hyperthermie reichten diese Dosen aus, um ein vergleichbares Ergebnis zu erhalten wie bei Patienten mit vollständiger Strahlendosis.

Die Ergebnisse dieser Studien fanden vor allem aufgrund der geringen Patientenzahl noch keine Aufnahme in internationale Therapierichtlinien.

In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden 32 Patienten mit fortgeschrittenem Mammakarzinom oder einem Brustwandrezidiv ausgewertet, die von 1995 bis 2011 im Klinikum Großhadern oder einer Partnerklinik mit Hyperthermie – in Kombination mit Strahlen- oder Chemotherapie – behandelt wurden. Zweck dieser Auswertung war zum einen die statistische Berechnung der progressionsfreien Zeit und des Gesamtüberlebens dieser Patientengruppe. Zum anderen wurde die Verträglichkeit und Durchführbarkeit der Therapie untersucht.

Die Ergebnisse der Auswertung zeigen eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 26,5 % für Patienten, die eine Thermoradiotherapie erhielten und 37 % für Patienten der Chemotherapie-Gruppe. Das Resultat ist im Vergleich zu anderen Hyperthermie-Studien (z.B. 5-Jahres-Überlebensrate von 75 % bei Vujascovic, 2010) deutlich ungünstiger, was vor allem durch die kleine Patientengruppe sowie durch uneinheitliche Risikoprofile bedingt sein könnte.

Die lückenhafte Durchführung der Staginguntersuchungen beeinträchtigte die Möglichkeit einer Auswertung des Tumorsprechens auf die Therapie nach RECIST-Kriterien stark. Diese mangelnde Vollständigkeit der Dokumentation ist als weiterer Grund für die geringe Validität der Ergebnisse zu nennen.

Durch die vorliegende Dissertation konnte bestätigt werden, dass die Hyperthermie ein verträgliches, nebenwirkungsarmes Therapieadditiv mit guter Durchführbarkeit darstellt. Das viel diskutierte Risiko von Verbrennungen durch die Hyperthermieapplikation hat sich in dieser Patientengruppe nicht bestätigt.

Für die Zukunft wäre es wichtig, Studien mit ausführlicher Bildgebung, homogenem Risikoprofil und statistisch relevanten Patientenzahlen durchzuführen.

7 Anhang

Tabelle 1: Chemotherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms (deVita, Lawrence, & Rosenberg, 2011)

Trial	No. Of Patients	Design	Hazard Ratio – DFS	Hazard Ratio OS
Paclitaxel				
M.D. Anderson	524	FAC x 8 vs. P x 4 → FAC x 8	0,7	NR
CALGB 9344	3,121	AC x 4 vs. AC x 4 → P x 4	0,83	0,82
ECTO	1.355	A → CMF vs. AP → CMF	0,65	0,71
GEICAM 9906	1248	FEC x 6 vs. FEC x 4 → P x 8	0,63	0,74
HeCOG	595	E x 4 → CMF vs. E x 3 → P x 3 → CMF x 3	0,86	0,41
NSABP B-28	3059	AC x 4 vs. AC x 4 → P x 4	0,83	0,93
Docetaxel				
BCIRG 001	1491	FAC x 6 vs. DAC x 6	0,72	0,70
ECOG 2197	2885	AC x 4 vs. AD x 4	0,92	0,92
BIG 2-98	2887	A+/- C x 4 → CMF x 3 vs. A x 3 → D x 3 → CMF x 3 vs. AD x 4 → CMF x 3	0,86	0,92
NSABP B-27	2411	AC x 4 vs. AC x 4 → D x 4	0,90	1.07
PACS 01	1.999	FEC x 6 vs. FEC x 3 → D x 3	0,83	0,73
TAXIT 206	972	E → CMF vs. E → D → CMF	0,79	0,72
U.S. Oncology	1016	AC x 4 vs. DC x 4	0,67	0,76

Trials: CALGB Cancer and Leucemia Group B; ECTO, European Cooperative Trial in Operable breast Cancer; GEICAM, Grupo Espanol de Investigación en Cáncer de Mama; HeCOG Hellenic Cooperative Oncology Group; NSABP, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; BCIRG, Breast Cancer International Research Group; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; BIG, Breast International Group; PACS. Drugs in design column: F, 5-fluorouracil; A, doxorubicin; C, cyclophosphamide; P, paclitaxel; M, Methotrexate; D, docetaxel; E, epirubicin;

Tabelle 2: Strahlendosis

Patienten Nr.	Gesamtdosis(Gy)	Einzeldosis (Gy)	Vorbestrahlung
1	40,0	2,0	ja
2	40,0	2,0	Ja
3	50,0	2,0	Ja
4	50,4	1,8	Nein
5	46,0	2,0	ja
6	46,0	2,0	Ja
7	50,4	1,8	nein
8	39,6	1,8	Ja
9	50,4	1,8	Ja
10	50,4	1,8	Ja
11	40,0	2,0	Ja
12	50,0	2,0	Ja
13	50,4	1,8	Ja
14	50,0	2,0	Ja
15	54,0	1,8	Ja
16	40,0	2,0	Ja
17	40,0	2,0	Ja
18	40,0	2,0	Ja
19	40,0	2,0	ja
20	50,0	2,0	Ja
21	50,4	1,8	Ja
22	64,8	1,8	nein
23	50,0	2,0	Ja
24	40,0	2,0	ja

Tabelle 4: Durchführbarkeit der Therapie

Patienten Nr.	Anzahl der CTX-Zyklen	Radiatio	Anzahl der HT-Behandlungen	Abbruch
1	6/8 (75%)	Nein	11/16 (69 %)	Ja, wechsel auf andere CTX wg. Hautmetastasen
2	5/5 (100%)	-	10/10 (100 %)	-
3	6/8 (75%)	-	6/16 (37,5 %)	Ja, Progress
4	9/9 (100%)	-	9/9 (100 %)	-
5	4/4 (100%)	-	5/5 (100 %)	-
6	11/11 (100%)	-	6/6 (100 %)	-
7	9/9 (100%)	-	17/17 (100 %)	-
8	3/3 (100%)	-	6/6 (100 %)	-
9	-	Ja	6/10 (60 %)	Ja, Progress
10	-	Ja	14/14 (100 %)	-
11	-	Ja	11/11 (100 %)	-
12	-	Ja	7/10 (70 %)	Ja, Tod an MagenCA
13	-	Ja	8/10 (80 %)	Ja, progress
14	-	Ja	10/10 (100 %)	-
15	-	Ja	15/15 (100 %)	-
16	-	Ja	11/11 (100 %)	-
17	-	Ja	10/10 (100 %)	-
18	-	Ja	9/9 (100 %)	-
19	-	Ja	5/5 (100 %)	-
20	-	Ja	9/9 (100 %)	-
21	-	Ja	9/10 (90 %)	Ja, pectanginöse Beschwerden
22	-	Ja	9/9 (100 %)	-
23	-	ja	10/10 (100 %)	-
24	-	Ja	9/9 (100 %)	-

25	-	Ja	4/4 (100 %)	-
26	-	Ja	8/8 (100 %)	-
27	-	Ja	10/10 (100 %)	-
28	-	Ja	12/12 (100 %)	-
29	-	Ja	8/8 (100 %)	-
30	-	Ja	12/12 (100 %)	-
31	-	Ja	12/12 (100 %)	-
32	-	Ja	15/15 (100 %)	-

8 Literaturverzeichnis

- Abu-Hamar Ael, H., Barakat, A. F., Elgantiry, M., & Nasef, H. H. (2010). Sequence of radiation therapy and chemotherapy as adjuvant treatment in breast cancer. *J Egypt Natl Canc Inst*, 22(1), 95-104.
- Aft, R. (2011). Bisphosphonates in breast cancer: clinical activity and implications of preclinical data. *Clin Adv Hematol Oncol*, 9(3), 194-205.
- Ao, A., Morrison, B. J., Wang, H., Lopez, J. A., Reynolds, B. A., & Lu, J. (2011). Response of estrogen receptor-positive breast cancer tumorspheres to antiestrogen treatments. *PLoS One*, 6(4), e18810. doi: 10.1371/journal.pone.0018810
- Bauerfeind, I. (2009). *Mammakarzinome* (I. Bauerfeind Ed. 12th ed. Vol. 1). München: Zuckschwerdt Verlag.
- Bornstein, B. A., Zouranian, P. S., Hansen, J. L., Fraser, S. M., Gelwan, L. A., Teicher, B. A., & Svensson, G. K. (1993). Local hyperthermia, radiation therapy, and chemotherapy in patients with local-regional recurrence of breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 25(1), 79-85.
- Bruggmoser, G., Bauchowitz, S., Canters, R., Crezee, H., Ehmann, M., Gellermann, J., . . . Society, E. T. C. i. t. I. W. G. H. i. t. G. C. (2011). Quality assurance for clinical studies in regional deep hyperthermia. *Strahlenther Onkol*, 187(10), 605-610. doi: 10.1007/s00066-011-1145-x
- Buzdar, A. U., Jonat, W., Howell, A., Jones, S. E., Blomqvist, C. P., Vogel, C. L., . . . Lee, D. (1998). Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. *Cancer*, 83(6), 1142-1152.
- Cancer, C. G. o. H. F. i. B. (1997). Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet*, 350(9084), 1047-1059.
- Carey, L. A. (2010). Directed therapy of subtypes of triple-negative breast cancer. *Oncologist*, 15 Suppl 5, 49-56. doi: 10.1634/theoncologist.2010-S5-49
- Carlini, P., Bria, E., Giannarelli, D., Ferretti, G., Felici, A., Papaldo, P., . . . Cignetti, F. (2005). New aromatase inhibitors as second-line endocrine therapy in postmenopausal patients with metastatic breast carcinoma: a pooled analysis of the randomized trials. *Cancer*, 104(7), 1335-1342. doi: 10.1002/cncr.21339
- Cheang MC et al (2009). Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(10): 736-50
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast, C. (2001). Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*, 358(9291), 1389-1399. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06524-2
- Collins, J. A., Blake, J. M., & Crosignani, P. G. (2005). Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. *Hum Reprod Update*, 11(6), 545-560. doi: 10.1093/humupd/dmi028
- Cosar, R., Uzal, C., Tokatli, F., Denizli, B., Saynak, M., Turan, N., . . . Kocak, Z. (2011). Postmastectomy irradiation in breast in breast cancer patients with T1-2 and 1-3 positive axillary lymph nodes: is there a role for radiation therapy? *Radiat Oncol*, 6, 28. doi: 10.1186/1748-717X-6-28
- Criscitiello, C., Fumagalli, D., Saini, K. S., & Loi, S. (2011). Tamoxifen in early-stage estrogen receptor-positive breast cancer: overview of clinical use and molecular biomarkers for patient selection. *Onco Targets Ther*, 4, 1-11. doi: 10.2147/OTT.S10155
- Darby, Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. (2011). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011 Nov 12;378(9804):1707-16. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2. Epub 2011 Oct 19
- Dempke, W. (2006). *Lehrbuch Hämato-Onkologie* (1st ed. Vol. 1): Hans Huber Verlag.

- deVita, V. T., Lawrence, T. S., & Rosenberg, S. A. (2011). *Cancer - Principles & Practice of Oncology* (9th ed. Vol. 1). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins.
- Dietzel, F. (1983). Basic principles in hyperthermic tumor therapy. *Recent Results Cancer Res*, 86, 177-190.
- Eisen A, (2008) Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. Narod SA et al for the Hereditary BreastCancer Clinical Study Group *J Natl Cancer Inst* 100: 1361–1367
- Gellermann, J., Wust, P., Stalling, D., Seebass, M., Nadobny, J., Beck, R., . . . Felix, R. (2000). Clinical evaluation and verification of the hyperthermia treatment planning system hyperplan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 47(4), 1145-1156.
- Gonzalez-Angulo, A. M., Morales-Vasquez, F., & Hortobagyi, G. N. (2007). Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Adv Exp Med Biol*, 608, 1-22.
- Gori, S., Colozza, M., Mosconi, A. M., Franceschi, E., Basurto, C., Cherubini, R., . . . Tonato, M. (2004). Phase II study of weekly paclitaxel and trastuzumab in anthracycline- and taxane-pretreated patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Br J Cancer*, 90(1), 36-40. doi: 10.1038/sj.bjc.6601485
- Goss, P. E., Winer, E. P., Tannock, I. F., & Schwartz, L. H. (1999). Randomized phase III trial comparing the new potent and selective third-generation aromatase inhibitor vorozole with megestrol acetate in postmenopausal advanced breast cancer patients. North American Vorozole Study Group. *J Clin Oncol*, 17(1), 52-63.
- Gotzinger, P., Gebhard, B., Gnant, M., Rudas, M., Reiner, A., & Jakesz, R. (1998). [Value of punch biopsy in diagnosis of palpable breast tumors. A prospective analysis of 150 patients]. *Chirurg*, 69(10), 1068-1071.
- Guarneri, V., & Conte, P. F. (2004). The curability of breast cancer and the treatment of advanced disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 31, 149-161.
- Hartmann, S., Gerber, B., Elling, D., Heintze, K., & Reimer, T. (2012). The 70-Gene Signature as Prognostic Factor for Elderly Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*, 7(1), 19-24. doi: 10.1159/000336552
- Haveman, J., Van Der Zee, J., Wondergem, J., Hoogeveen, J. F., & Hulshof, M. C. (2004). Effects of hyperthermia on the peripheral nervous system: a review. *Int J Hyperthermia*, 20(4), 371-391. doi: 10.1080/02656730310001637631
- Hiddemann, W., & Bartram, C. R. (2009). *Die Onkologie* (Vol. 2). Berlin: Springer.
- Hiddemann, W., & Bartram, C. R. (2010). *Die Onkologie* (W. Hiddemann & C. R. Bartram Eds. 2nd ed. Vol. 2). Berlin: Springer.
- Hirano, A., Shimizu, T., Kamimura, M., Ogura, K., Kim, N., Setoguchi, Y., . . . Fujibayashi, M. (2011). [Responses to primary systemic therapy for breast cancer as assessed by hormone receptor and HER2 status]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 38(5), 771-776.
- Hulka, B. S. (1996). Epidemiology of susceptibility to breast cancer. *Prog Clin Biol Res*, 395, 159-174.
- Issels, R. D., Lindner, L. H., Verweij, J., Wust, P., Reichardt, P., Schem, B. C., . . . European Society for Hyperthermic, O. (2010). Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol*, 11(6), 561-570. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70071-1
- Issels, R.D. (2008). Hyperthermia adds to chemotherapy. *Europ. J. Cancer*. doi:10.1016/j.ejca.2008.07.038
- Jones, E. L., Oleson, J. R., Prosnitz, L. R., Samulski, T. V., Vujaskovic, Z., Yu, D., . . . Dewhirst, M. W. (2005). Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. *J Clin Oncol*, 23(13), 3079-3085. doi: 10.1200/JCO.2005.05.520
- Jones, E. L., Prosnitz, L. R., Dewhirst, M. W., Marcom, P. K., Hardenbergh, P. H., Marks, L. B., . . . Vujaskovic, Z. (2004). Thermochemoradiotherapy improves oxygenation in locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res*, 10(13), 4287-4293. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0133
- Kaaks, R., Rinaldi, S., Key, T. J., Berrino, F., Peeters, P. H., Biessy, C., . . . Riboli, E. (2005). Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocr Relat Cancer*, 12(4), 1071-1082. doi: 10.1677/erc.1.01038

- Klijn, J. G., Blamey, R. W., Boccardo, F., Tominaga, T., Duchateau, L., Sylvester, R., . . . Treatment of, C. (2001). Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol*, 19(2), 343-353.
- Komarova, T. V., Kosorukov, V. S., Frolova, O. Y., Petrunia, I. V., Skrypnik, K. A., Gleba, Y. Y., & Dorokhov, Y. L. (2011). Plant-made trastuzumab (herceptin) inhibits HER2/Neu+ cell proliferation and retards tumor growth. *PLoS One*, 6(3), e17541. doi: 10.1371/journal.pone.0017541
- Legendijk, J. J., Van Rhoon, G. C., Hornsleth, S. N., Wust, P., De Leeuw, A. C., Schneider, C. J., . . . Gromoll, C. (1998). ESHO quality assurance guidelines for regional hyperthermia. *Int J Hyperthermia*, 14(2), 125-133.
- Linder et Issels (2011). Hyperthermia in soft tissue sarcoma. *Current Treatment Options in Oncology* (2011) 12:12-20
- Linthorst M, van Geel AN, Baaijens M, Ameziane A, Ghidey W, van Rhoon GC, van der Zee J. (2013): Re-irradiation and hyperthermia after surgery for recurrent breast cancer. *Radiother Oncol*. 2013 Nov;109(2):188-93. doi: 10.1016/j.radonc.2013.05.010. Epub 2013 Jun 3.
- Linthorst M, Baaijens M, Wiggeraad 3, Creutzberg C, Ghidey W, van Rhoon GC, van der Zee J. (2015): Local control rate after the combination of re-irradiation and hyperthermia for irresectable recurrent breast cancer: Results in 248 patients. *Radiother Oncol*. 2015 May 19. pii: S0167-8140(15)00215-7. doi: 10.1016/j.radonc.2015.04.019.
- Manjili, M. H., Najarian, K., & Wang, X. Y. (2012). Signatures of tumor-immune interactions as biomarkers for breast cancer prognosis. *Future Oncol*, 8(6), 703-711. doi: 10.2217/fon.12.57
- Martin, M., Villar, A., Sole-Calvo, A., Gonzalez, R., Massuti, B., Lizon, J., . . . Geicam Group, S. (2003). Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol*, 14(6), 833-842.
- Mavaddat, N., Pharoah, P. D., Blows, F., Driver, K. E., Provenzano, E., Thompson, D., . . . Antoniou, A. C. (2010). Familial relative risks for breast cancer by pathological subtype: a population-based cohort study. *Breast Cancer Res*, 12(1), R10. doi: 10.1186/bcr2476
- Milani, V., Pazos, M., Issels, R. D., Buecklein, V., Rahman, S., Tschoep, K., . . . Schaffer, M. (2008). Radiochemotherapy in combination with regional hyperthermia in preirradiated patients with recurrent rectal cancer. *Strahlenther Onkol*, 184(3), 163-168. doi: 10.1007/s00066-008-1731-8
- Ott, O. J., Issels, R. D., & Wessalowsky, R. (2010). *Hyperthermia in Oncology: Principles and Therapeutic Outlook* (1st ed. Vol. 1): UNI-MED Verlag.
- Overgaard, J., & Overgaard, M. (1987). Hyperthermia as an adjuvant to radiotherapy in the treatment of malignant melanoma. *Int J Hyperthermia*, 3(6), 483-501.
- Paik, S., Shak, S., Tang, G., Kim, C., Baker, J., Cronin, M., . . . Wolmark, N. (2004). A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*, 351(27), 2817-2826. doi: 10.1056/NEJMoa041588
- Petru, E., Jonat, W., Fink, D., & Köchli, O. (2005). *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie* (O. Köchli Ed. Vol. 1). Heidelberg: Springer.
- Phipps, A. I., Li, C. I., Kerlikowske, K., Barlow, W. E., & Buist, D. S. (2010). Risk factors for ductal, lobular, and mixed ductal-lobular breast cancer in a screening population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19(6), 1643-1654.
- Sauer, R. (2010). *Strahlentherapie und Onkologie* (R. Sauer Ed. 5th ed. Vol. 1). München: Elsevier.
- Shenkier, T., Weir, L., Levine, M., Olivetto, I., Whelan, T., Reyno, L., . . . Treatment of Breast, C. (2004). Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ*, 170(6), 983-994.

- Shrimpton, P. C., Hillier, M. C., Lewis, M. A., & Dunn, M. (2005). *Doses from Computed Tomography (CT) Examinations in the UK - 2003 Review* (Vol. 1). Chilton, Oxfordshire: National radiological Protection Board.
- Telli, Melinda (2015) Evolving Treatment Strategies for Triple-Negative Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015 May;13(5 Suppl):652-4.
- Therasse P1, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. (2000). *New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada*. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Feb 2;92(3):205-16.
- Tschoep-Lechner, K. E., Milani, V., Berger, F., Dieterle, N., Abdel-Rahman, S., Salat, C., & Issels, R. D. (2013). Gemcitabine and cisplatin combined with regional hyperthermia as second-line treatment in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *Int J Hyperthermia*, 29(1), 8-16. doi: 10.3109/02656736.2012.740764
- U, R., Noell, K. T., Worde, B. T., Woodward, K. T., Fishburn, R. I., Miller, L. S., & Herskovic, A. M. (1982). Hyperthermia in cancer treatment: current and future prospects. *Gan To Kagaku Ryoho*, 9(3), 343-356.
- Untch, M. (2010). Targeted Therapy for Early and Locally Advanced Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*, 5(3), 144-152. doi: 10.1159/000315047
- Urano, M., & Douple, E. B. (1988). *Hyperthermia and Oncology: Thermal effects on cells and tissues* (Vol. 1): VSP.
- Verkooijen, H. M., Fioretta, G. M., Rapiti, E., Bonnefoi, H., Vlastos, G., Kurtz, J., . . . Bouchardy, C. (2005). Patients' refusal of surgery strongly impairs breast cancer survival. *Ann Surg*, 242(2), 276-280.
- Vici, P., Colucci, G., Giotta, F., Sergi, D., Filippelli, G., Perri, P., . . . Di Lauro, L. (2011). A multicenter prospective phase II randomized trial of epirubicin/vinorelbine versus pegylated liposomal doxorubicin/vinorelbine as first-line treatment in advanced breast cancer. A GOIM study. *J Exp Clin Cancer Res*, 30, 39. doi: 10.1186/1756-9966-30-39
- Wang, S., Saboorian, M. H., Frenkel, E., Hynan, L., Gokaslan, S. T., & Ashfaq, R. (2000). Laboratory assessment of the status of Her-2/neu protein and oncogene in breast cancer specimens: comparison of immunohistochemistry assay with fluorescence in situ hybridisation assays. *J Clin Pathol*, 53(5), 374-381.
- Williams, L. J., Kunkler, I. H., King, C. C., Jack, W., & van der Pol, M. (2011). A randomised controlled trial of post-operative radiotherapy following breast-conserving surgery in a minimum-risk population. Quality of life at 5 years in the PRIME trial. *Health Technol Assess*, 15(12), i-xi, 1-57. doi: 10.3310/hta15120
- Wust, P., Hildebrandt, B., Sreenivasa, G., Rau, B., Gellermann, J., Riess, H., . . . Schlag, P. M. (2002). Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol*, 3(8), 487-497.
- Zagar, T. M., Oleson, J. R., Vujaskovic, Z., Dewhirst, M. W., Craciunescu, O. I., Blackwell, K. L., . . . Jones, E. L. (2010). Hyperthermia for locally advanced breast cancer. *Int J Hyperthermia*, 26(7), 618-624. doi: 10.3109/02656736.2010.501051
- Zagar TM1, Vujaskovic Z, Formenti S, Rugo H, Muggia F, O'Connor B, Myerson R, Stauffer P, Hsu IC, Diederich C, Straube W, Boss MK, Boico A, Craciunescu O, Maccarini P, Needham D, Borys N, Blackwell KL, Dewhirst MW. (2014): Two phase I dose-escalation/pharmacokinetics studies of low temperature liposomal doxorubicin (LTLD) and mild local hyperthermia in heavily pretreated patients with local regionally recurrent breast cancer. *Int J Hyperthermia*. 2014 Aug;30(5):285-94. doi: 10.3109/02656736.2014.936049.

9 Danksagung

Bei Prof. Dr. med. W. Hiddemann, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik III am Klinikum der Universität München, möchte ich mich dafür bedanken, dass ich dieses interessante Thema für meine Dissertation wählen konnte.

Für die äußerst kompetente und gleichzeitig wohlwollende Unterstützung sowie für seine wertvollen Anregungen danke ich Herrn Prof. Dr. med. R.D. Issels. Ebenso möchte ich von Herzen Frau Dr. med. Katharina Lechner für ihre Betreuung während zwei Jahren danken.

Es unterstützte mich mit viel Herzlichkeit und Einsatz das Hyperthermie-Team, allen voran Herrn Dipl. Ing. S. Abdel-Rahmann und Frau Martina Lahm, sowie Herr Dr. rer. biol. hum. Michael Lauseker für die Klärung einiger Fragen im Bereich der Statistik. Ihnen allen möchte ich meinen aufrichtigen Dank aussprechen.

Meiner Mutter möchte ich dafür danken, dass sie meiner Doktorarbeit den letzten stilistischen Schliff verliehen hat.

Mein besonderer Dank gilt Frau Nelli Dieterle, die mir meine Fragen von der Aktensuche bis zur statistischen Auswertung beantworten konnte; dabei unterstützte sie mich nicht nur mit großer fachlicher Kompetenz, sondern auch mit ihrer unerschöpflichen Hilfsbereitschaft und Freundlichkeit.

Eidesstattliche Versicherung

Pernthaler, Nina

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Lokoregionale Hyperthermie in Kombination mit Strahlentherapie
und Chemotherapie bei Mammarkarzinomen und Brustwandrezidiven

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

11.11.15

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand