

Leitlinien in der Radioonkologie: Hyperthermie in Verbindung mit Radiotherapie

Koordinator: Prof. Dr. P. Wust, Berlin

Expertengruppe: Dr. G. Bruggmoser, Freiburg
Priv.-Doz. Dr. T. Feyerabend, Lübeck
Dr. T. Hehr, Prof. Dr. M. Bamberg, Tübingen
Prof. Dr. M. Molls, München
Prof. Dr. M. H. Seegenschmiedt, Essen

Stand: November 2000

Inhalt:

Präambel

1. Präklinische Rationale

*Zytotoxizität
Sensibilisierung
Physiologische Effekte
Wechselwirkungen mit Chemotherapie*

2. Definitionen der verschiedenen Hyperthermieformen

3. Indikationen

3.1 Lokoregionale Hyperthermie

*Voraussetzungen
Therapieoptimierungsstudien, Phase II
Klinische Indikationen, in Phase III geprüft*

3.2 Interstitielle Hyperthermie

*Allgemeine Voraussetzungen für die interstitielle Hyperthermie (IHT)
Anwendungen bei HNO-Tumoren
Anwendungen beim Mammakarzinom / Brustwandrezidiv
Anwendungen bei Tumoren im Becken
Anwendungen bei Hirntumoren
Anwendungen beim Prostatakarzinom
Sonstige Einsatzmöglichkeiten*

4. Durchführung der lokalen und regionalen Hyperthermie

*Allgemeines
Thermometrie*

4.1 Durchführung der lokalen und regionalen Hyperthermie

*Systeme für die lokale Hyperthermie
Charakteristika von Lokalapplikatoren
Klinische Durchführung der lokalen Hyperthermie
Systeme für die regionale Hyperthermie
Qualitätssicherung in der regionalen Hyperthermie
Kontrollmessungen während der regionalen Hyperthermie
Planung der regionalen Hyperthermie
Klinische Durchführung der regionalen Hyperthermie
Arbeitsschutz*

4.2 Durchführung der Intrakavitären und interstitiellen Hyperthermie (IHT)

*Systeme für die IHT
Planung der interstitiellen Hyperthermie
Klinische Durchführung der interstitiellen / intrakavitären Hyperthermie
Qualitätssicherung*

5. Literatur

Präambel:

Mittels Hyperthermie wird eine Erwärmung von tumorbefallenen Volumina auf Temperaturen von 40,5-44°C zur Wirkungsverstärkung der Radiotherapie angestrebt. Dabei sind keine Abstriche an Durchführung oder Dosierung der Radiotherapie nötig. Die Domäne der lokoregionalen Hyperthermie in Verbindung mit Radiotherapie sind die lokal fortgeschrittenen, schlecht oder nicht-resektablen primären oder rezidivierenden Tumoren des Beckens, der Extremitäten oder zugänglicher oberflächlicher Regionen des Körpers. Wichtigste Kriterien für eine Anwendung der Hyperthermie sind der erwartete Benefit für den Patienten bei lokaler Kontrolle oder Palliation, der in einem angemessenen Verhältnis zum Aufwand der Therapie und den dadurch verursachten Beschwerden stehen muß. Die Kombination aus Strahlentherapie und Hyperthermie kann nur dann sinnvoll eingesetzt werden, wenn das gesamte strahlentherapeutische Zielvolumen, hier das Planungszielvolumen (PTV), auch von der lokoregionären Hyperthermie erfaßt wird. Dabei müssen effektive Temperaturen im Zielvolumen dokumentiert werden bzw. zumindest durch die Art der Durchführung aller Wahrscheinlichkeit nach vorliegen.

Die technologische Entwicklung der Hyperthermie ist noch nicht abgeschlossen. Klinische Erfahrungen und Standardisierbarkeit liegen in ausreichender Weise vor, um Leitlinien zu formulieren und Indikationen zu spezifizieren. Maßgebend für die physikalische Effektivität eines Hyperthermiesystems ist die Leistungsverteilung (in W/kg), die die auf das Gewebe übertragene Energie pro Zeit in Abhängigkeit vom Ort beschreibt und damit für den Temperaturanstieg verantwortlich ist. Die Leistungsverteilung muß dem Anwender durch geeignete Messungen und/oder rechnerische Abschätzungen ausreichend bekannt sein, um die Eignung der angewandten Hyperthermie-Methode einschätzen zu können. Die mittels der Leistungsdichte erreichte Temperaturerhöhung ist nur in Grenzen vorhersagbar, da diese auch von der Perfusion entscheidend beeinflusst wird. In erster Näherung ist der Temperaturanstieg proportional zum Quotienten von Leistungsdichte und Perfusion.

Abgelehnt wird jede Form der Hyperthermie, die durch inadäquate technische Ausrüstung, fehlende Qualitätssicherung und Temperaturkontrollen unwirksam ist bzw. deren Unwirksamkeit billigend in Kauf genommen wird.

Internationale Phase-III Studien und klinische Erfahrungen von ausgewiesenen Zentren rechtfertigen Indikationen für die Hyperthermie in kurativen und palliativen Konzepten. Daraus ergibt sich die Rationale, die Hyperthermie in Abhängigkeit von verbesserten technologischen und

klinischen Anwendungsmöglichkeiten zunehmend in primäre (multimodale) Therapiekonzepte zu integrieren.

1. Präklinische Rationale

Zytotoxizität

Für die Wirksamkeit der Hyperthermie an Zellen und Experimentaltumoren gibt es evidente präklinische Daten. Oberhalb von 42-43°C ergeben sich bei Einwirkungszeiten von mehr als 30 Min. zytotoxische Effekte, die jedoch von Zellart zu Zellart variabel sind. Bei akuten Änderungen ist eine Abhängigkeit der Zytotoxizität vom umgebenden Milieu (pH-Wert) zu beobachten, es ist jedoch unklar, inwieweit solche Beobachtungen auf die chronische Situation bei humanen Tumoren unter klinischen Bedingungen übertragbar ist.

Sensibilisierung

Unter Experimentalbedingungen tritt die Sensibilisierung hinsichtlich Radiotherapie (d.h. eine Linksverschiebung der Dosis-Effekt-Kurve) schon bei geringeren Temperaturen ab etwa 41°C auf (sog. Sensitizing). Bei Kombinationen der Hyperthermie mit einigen Chemotherapeutika gelingt dies bei noch niedrigeren Temperaturen (40°C), so z.B. bei Zytostatika mit supraadditivem Effekt wie Cis-Platin oder Ifosfamid. Im Falle der Radiotherapie kann bei gleichzeitiger (simultaner) thermischer Exposition die Verstärkung erheblich sein und bei einer Behandlung (43°C schon bei 30 Min.) eine 5fache Steigerung erfahren (d.h. gleiche Wirkung wie bei der 5fachen Strahlendosis). Bei zeitlicher Differenz zwischen Radiotherapie und Hyperthermie sinkt dieser Verstärkungsfaktor auf unter 1,5, sofern noch im Zeitraum von 30-60 Min. vor bzw. nach der Hyperthermie die Radiotherapie appliziert wird. Außerhalb dieses Zeitfensters (± 60 Min.) ist nach den präklinischen Daten ein Sensitizer-Effekt kaum zu erwarten, wobei aufgrund physiologischer Wechselwirkungen dennoch ein Synergismus zwischen Radiotherapie und Hyperthermie vorliegen kann.

Physiologische Effekte

Ein physiologisch bedingter Effekt kann durch die denkbare (aber nicht bewiesene) besondere Thermoempfindlichkeit von chronisch hypoxischen, besonders wenig strahlenempfindlichen Zellen entstehen. Ein anderer, neuerdings eher vermuteter Effekt resultiert aus einer langfristigen Perfusionserhöhung und dadurch verbesserten Sauerstoffversorgung im Tumor durch eine Hyperthermie, was bei Experimentaltumoren zu einer verbesserten Reoxygenierung oder zumindest einer besseren Tumoroxygenierung

über einen längeren Zeitraum nach der Hyperthermie führen kann. Unter in vitro-Bedingungen wurden durch Hyperthermie Stimulierungen immunologischer Vorgänge sowohl bei NK-Zellen als auch bei spezifischen T-Zellen beobachtet, die klinische Relevanz solcher Mechanismen ist jedoch noch nicht geklärt.

Die optimale zeitliche Abfolge von Radiotherapie und Hyperthermie ist aufgrund der Komplexität zellbiologischer und physiologischer Zusammenhänge bis heute nicht geklärt. Aufgrund der unter klinischen Bedingungen erreichbaren Temperaturen (i.d.R. < 43°C) und den Beobachtungen zum verbesserten Oxygenierungsstatus von Tumoren nach Hyperthermie scheint die Reihenfolge erst Hyperthermie und dann in möglichst kurzem Abstand Radiotherapie nicht unvernünftig zu sein. Falls jedoch Temperaturen > 42,5°C über längere Zeit erreicht werden, sollte die Hyperthermie nach der Radiotherapie erfolgen.

Wechselwirkungen mit Chemotherapie

Besonders vielgestaltig sind die Wechselwirkungen mit Chemotherapie, wobei auch hier physiologische Vorgänge eine zusätzliche Rolle spielen: Eine weitere Steigerung der Wirksamkeit wird daher erhofft, wenn eine Radio-Chemotherapie zusammen mit Hyperthermie eingesetzt wird.

Grundsätzlich sind die Wirkungen einer Temperaturerhöhung an Tumorzellen mit Zellen der Normalgewebe vergleichbar. Aufgrund der Tumorvaskularisation, speziell der ineffizienten Thermoregulation vieler Tumoren, kann aber häufig der Tumor selektiv erwärmt werden. Die in den Tumoren erreichten Temperaturen und die Höhe der Temperatur in Normalgeweben sollte die ärztliche Entscheidung über die Sequenz bzw. den zeitlichen Abstand von Radiotherapie und Hyperthermie beeinflussen.

2. Definitionen der verschiedenen Hyperthermieformen

Die in diesen Leitlinien werden die lokale, regionale und interstitielle Hyperthermie abgehandelt.

Bei der *lokalen Hyperthermie* werden oberflächliche Tumoren mit aufgesetzten Applikatoren/Antennen erwärmt. Die damit behandelbaren Volumina liegen im Bereich von ml bis max. einigen 100 ml. Mit der *regionalen Hyperthermie* werden anatomische tiefer gelegene Regionen mit Volumina von 10 l und mehr behandelt, i.d.R. im Beckenbereich. Dieses wird unter Ausnutzung aller Einstrahlrichtungen mit

Ringapplikatoren erreicht, bei denen phasengesteuerte Antennen im Therapiegebiet um den Patienten herum angeordnet werden.

Bei der *interstitiellen* und *intrakavitären Hyperthermie* wird angestrebt, die Leistungsverteilung an die Dosisverteilung der interstitiellen oder intrakavitären Brachytherapie anzupassen. Es werden dieselben Katheter bzw. dieselben Zugangswege wie für die Brachytherapie genutzt. Dadurch gibt es nahezu keine physikalisch oder apparativ begrenzte Eindringtiefe und eine sehr definierte Energiedeposition im Zielvolumen bei Schonung der Umgebung. Da es sich um ein invasives Verfahren handelt, kann auch eine entsprechende Anzahl von Meßsonden eingebracht werden, die eine relativ spezifische Aussage über die Temperaturverteilung im behandelten Volumen liefern.

Nicht behandelt im Rahmen dieser radioonkologischen Leitlinien werden die Ganzkörper-Hyperthermie und Thermoablation mittels Laser oder Hochfrequenz.

Die Ganzkörper-Hyperthermie ist eine interessante onkologische Option zusammen mit Chemotherapie, die derzeit zunehmend klinisch geprüft wird. Verschiedene *thermoablative Verfahren* werden vor allem MR-kontrolliert durchgeführt. Diese Therapiemethoden werden zunehmend in der interventionellen Radiologie eingesetzt.

3. Indikationen

3.1 Lokoregionale Hyperthermie

Idealerweise sollte die lokoregionale Hyperthermie möglichst im Rahmen von Studienprotokollen eingesetzt werden. Auf der anderen Seite liegen nunmehr durch langjährige klinische Anwendung und abgeschlossene Phase-II- und Phase-III-Studien ausreichende Basisinformationen vor, um die Indikation und den Stellenwert der Hyperthermie bei zahlreichen Tumorentitäten in Abhängigkeit vom Stadium einzuschätzen.

Voraussetzungen

Bei allen Indikationsstellungen ist eine ausreichend gute Erwärmbarkeit des Planungszielvolumens Voraussetzung. Insbesondere bei vorbestrahlten Tumoren ist von einer Hyperthermie abzuraten, wenn im Tumor bereits eine ausgedehnte Nekrosebildung

vorliegt und die Reparatur eines ausgedehnten Gewebedefektes durch das umgebende Normalgewebe unwahrscheinlich ist. Diese Regel gilt nicht, wenn eine operative Sanierung des gesamten befallenen Gebietes ohnehin vorgesehen ist.

Therapieoptimierungsstudien, Phase II

Durch Phase-II-Studien mit guten Ergebnissen wird ein Benefit der regionalen Hyperthermie bei folgenden Tumorentitäten und Stadien angenommen (hier sollte jedoch ein Einsatz der Hyperthermie im Rahmen von Studien erfolgen):

- Lokal fortgeschrittene Rektumkarzinome T3/4 Nx im Falle der schlechten Resektabilität präoperativ (im Rahmen einer Radio-Chemotherapie mit 45-50 Gy)
- Kapselüberschreitende Prostatakarzinome T3-4 zusammen mit einer hochdosierten konformalen Radiotherapie (68-72 Gy)
- Hochrisiko-Weichgewebesarkome (rezidiert, > 5 cm, extrakompartmental, tief) im Rahmen einer präoperativen Radiotherapie (45-50 Gy), sofern nicht eine präoperative Thermo-Chemotherapie vorgesehen ist (gern. Issels et al. 1990)

Bei diesen Tumorentitäten sind die vorliegenden Daten ausreichend, um eine weitere Prüfung in Therapieoptimierungsstudien zu empfehlen.

Weitere mögliche Indikationen für die Anwendung der regionalen Hyperthermie sind das Blasenkarzinom T3/4 (bzw. Rezidive) und Analkarzinom T3/4 (bzw. Rezidive). Es wird empfohlen, für diese Tumorentitäten Studienprotokolle zu erarbeiten bzw. an diesen teilzunehmen. Schwierig ist mit der derzeitigen Gerätetechnologie eine Behandlung von abdominalen Tumoren wie Pankreaskarzinomen oder Peritonealkarzinosen. Mit neuen Geräten, insbesondere bei Vorliegen einer nicht-invasiven Temperaturkontrolle, sind weitere Anwendungsmöglichkeiten zu erwarten.

Klinische Indikationen, in Phase III geprüft

Bei folgenden Tumorentitäten/Stadien ist die lokale Wirksamkeitsverstärkung durch Hyperthermie in Phase-III-Studien dokumentiert:

- Zervixkarzinom Stad. IIB-IVA (van der Zee et al. 2000)
- Mammakarzinom-Rezidive (vorbestrahlt oder nicht-vorbestrahlt) (Vernon et al. 1996)
- Rezidive oder Satellitenmetastasen des malignen Melanoms (Overgaard et al. 1995)

- Solitäre Lymphknotenmetastasen N2-3 von Kopf-Hals-Karzinomen < 7 cm Ausdehnung (Valdagni et al. 1993)

Bei den aufgeführten Tumorentitäten ist die Hyperthermie aufgrund der vorliegenden Datenlage ausreichend etabliert, um hier zusammen mit einer konventionellen Radiotherapie ± Chemotherapie auch außerhalb von Studien eingesetzt zu werden, zumal bei den relativ geringen Patientenzahlen nicht jede Klinik an einem entsprechenden Studienprotokoll teilnimmt bzw. ein solches Protokoll ausgearbeitet hat.

Unter palliativen Gesichtspunkten ist die Anwendung der regionalen Hyperthermie auch beim Rektumkarzinom-Rezidiv sinnvoll. Im vorbestrahlten Gebiet können nochmals Gesamtdosen kleinvolumig von z.B. 30-40 Gy appliziert werden. Bisherige Erfahrungen suggerieren, daß der palliative (insbesondere analgetische) Effekt durch die Hyperthermie verstärkt wird. Aufgrund der palliativen Intention ist im individuellen Fall ein Einsatz der regionalen Hyperthermie auch außerhalb einer Studie vertretbar.

3.2 Interstitielle Hyperthermie

Allgemeine Voraussetzungen für die interstitielle/intracavitäre Hyperthermie (IHT)

Hyperthermie kombiniert mit Brachytherapie wird seit den 80er Jahren in Phase-I und -II Studien *in palliativer Absicht* eingesetzt. Ein Vorteil gegenüber der alleinigen Brachytherapie (BT) konnte jedoch bisher in kontrollierten Phase-III Studien nicht belegt werden, obwohl viele klinische Phase-II Studien den hohen palliativen Nutzen der Therapie herausgestellt haben. Die klinische Anwendung von interstitieller und intrakavitärer Hyperthermie sollte *bei lokalisierten Tumoren* erfolgen, bei denen auch eine klare Indikation zum Einsatz der Brachytherapie besteht. Die Indikation sollte im Rahmen von interdisziplinären Tumorkonferenzen und unter Beteiligung der betroffenen chirurgischen und internistischen Fachdisziplinen gestellt werden. Die Indikation für die intrakavitäre und interstitielle Hyperthermie ist in folgenden klinischen Situationen gegeben:

- 5 **Allgemein** zur Verbesserung von Tumorkontrolle und Verbesserung der Lebensqualität in palliativer Situation, wenn standardisierte Therapieverfahren nicht aussichtsreich sind;
- 6 Bei **fortgeschrittenen Primärtumoren**, die aus funktionellen Gründen nicht resektabel sind oder mit konventionellen Therapieverfahren unzureichend kontrollierbar sind;

- 7 Bei **persistierenden Tumoren**, die nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie oder anderen Therapien noch einen nachweisbaren makroskopischen Resttumor aufweisen;
- 8 Bei **rezidivierenden Tumoren**, die bereits intensiv vorbehandelt oder vorbestrahlt sind, bzw. nur noch mit einer reduzierten Dosis bestrahlt werden können;
- 9 Bei **lokalisierten Metastasen**, bei der die befallene Region bereits vorbehandelt ist.

Indikationen für den kombinierten Einsatz von IHT und BT ergeben sich bei fortgeschrittenen und rezidierten *Kopf-Hals-Tumoren* (Oropharynx, Mundboden und Zunge, Halslymphknotenmetastasen), bei fortgeschrittenen *Mammakarzinomen und Brustwandrezidiven* und auch bei *gynäkologischen und anderen Tumoren* im kleinen Becken (Cervix und Corpus uteri, etc.) sowie bei anderen lokalisierten und implantierbaren Tumoren. Neuere, prospektiv randomisierte Studien befassen sich mit der interstitiellen Radiothermotherapie beim lokalen Prostatakarzinom. Falls die IHT eingesetzt wird, sollte die Brachytherapie beim Anwender als Therapie etabliert sein.

Anwendungen bei HNO-Tumoren

Indikationen und Einsatzmöglichkeiten bestehen bei Rezidivtumoren im HNO-Bereich. Die bisher publizierten Phase-I/II Studien berichten über komplette Ansprechraten von 50-75%, wobei eine Abhängigkeit vom Tumolvolumen und den Temperaturen im Tumor bestand.

Anwendungen beim Mammakarzinom / Brustwandrezidiv

Indikationen und Einsatzmöglichkeiten sind bei fortgeschrittenem Mammakarzinom und allen Brustwandrezidiven gegeben, wenngleich hier auch mehrere andere HT-Techniken möglich sind. Publierte Phase-I/II Studien berichten über komplette Ansprechraten von 50-80 %, wobei auch hier eine Abhängigkeit vom Tumolvolumen und den erzielten Temperaturen bestand.

Anwendungen bei Tumoren im Becken

Indikationen und Einsatzmöglichkeiten liegen für Rezidivtumoren im kleinen Becken vor. Publierte Phase-I/II Studien berichten über komplette Ansprechraten von 40-65%. Es besteht ebenfalls eine Abhängigkeit vom Tumolvolumen und den erzielten Temperaturen.

Anwendungen bei Hirntumoren

Spezielle Indikationen und Einsatzmöglichkeiten sind auch bei malignen Hirntumoren gegeben. Einige Erfahrungen liegen bei höhergradigen Astrozytomen und Glioblastomen, lokalisierten Metastasen und Rezidivtumoren vor. Eine große randomisierte Studie (NCOG Protocol 6G-90-2) zeigte im Therapiearm mit zusätzlicher Hyperthermie eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls und des Gesamtüberlebens (*Sneed et al., 1996*).

Anwendungen beim Prostatakarzinom

Die Studien zur kombinierten intracavitären bzw. interstitiellen Radiothermotherapie beim Prostatakarzinom zeigen das Potential dieser Methode. *Prionas et al., 1994*, publizierte eine Studie zur Durchführbarkeit einer interstitiellen Radiothermotherapie, d.h. interstitielle Hyperthermie plus 192-Iridium Brachytherapie, ergänzt durch eine externe Bestrahlung. Die Kontroll- bzw. Komplikationsraten standen in Beziehung zur Minimal- bzw. Maximaltemperatur im behandelten Volumen. Insgesamt wird in der Literatur über eine gute Effektivität (z.B. Abfall des PSA unter 1 ng/ml, 3 Monate nach Therapie), bei akzeptablen Komplikationsraten berichtet. Nachteilig bei mehreren Studien ist die geringe Patientenzahl und die nicht einheitliche Bewertung der Ansprechraten sowie die nicht durchgängige Verwendung des PSA als Tumormarker.

Sonstige Einsatzmöglichkeiten

Einzelne Anwendungen sind bei intraabdominalen Tumoren (z.B. Pankreas-, Gallenblasen- und Kolonkarzinom) z.T. in Verbindung mit der intraoperativen RT bekannt (*Colacchio et al., 1993*). Anwendungen bei Augentumoren sind technisch und klinisch implementiert (*Finger, 1996*). Endoluminale (z.B. Ösophaguskarzinom) und intrakavitäre Anwendungen (z.B. Vaginal-, Zervix- und Korpuserkarzinom) sind ebenfalls klinisch möglich (*Petrovich et al, 1993*).

4. Durchführung der Hyperthermie

Allgemeines

Die Durchführung der lokalen und regionalen Hyperthermie erfolgt gemäß den ESHO-Richtlinien (European Society of Hyperthermic Oncology), wie dargelegt bei Lagendijk et al. 1998 für die regionale Hyperthermie und Hand et al. 1989 für die lokale Hyperthermie. Aus gesetzlichen Gründen (Gesetz über Fernmeldeanlagen) ist eine Abschirmkabine

erforderlich (außer bei den ISM-Frequenzen 27, 40, 434 und 2450 MHz, die für industrielle, wissenschaftliche und medizinische Anwendungen in Europa freigegeben sind).

Thermometrie

Für alle Hyperthermie-Anwendungen gilt, daß mindestens ein tumorbezogener Temperaturmeßpunkt im Tumor oder in unmittelbarer Nachbarschaft vorhanden sein muß. Die Temperaturmessung mit einem Thermistor, Thermoelement oder faser-optischen Sensor muß mit $\pm 0,2^{\circ}\text{C}$ oder genauer erfolgen. Aus dem Temperaturanstieg über die Zeit unmittelbar nach Einschalten des Hyperthermiesystems kann auf die Leistungsdichte im Referenzpunkt geschlossen werden. Ein Anstieg von mehr als $0,2^{\circ}\text{C}$ pro Minute ist im allgemeinen für eine effektive Hyperthermie mindestens erforderlich (außer bei äußerst geringer Tumorperfusion). Sofern durch Implantation oder Einlage (endoluminaler) Katheter mehrere tumorbezogene Temperaturmeßpunkte spezifiziert werden können, sollten mindestens im 5-10-Minuten-Takt sämtliche Temperaturmeßpunkte abgescannt werden (Erstellen sog. Mapping-Kurven).

Die Temperatursensoren müssen regelmäßig kalibriert werden. Sie werden gegen einen Standard (geeichtes Thermometer) mit einer Genauigkeit von $\pm 0,02^{\circ}\text{C}$ kontrolliert. Die Genauigkeit und Auflösung der Thermometrie soll mindestens $\pm 0,2^{\circ}\text{C}$ betragen (besser $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$).

Eine statistische Auswertung dieser Temperatur-Orts-Kurven, z.B. durch Ermittlung der mittleren minimalen Temperatur, maximalen Temperatur oder dazwischen gelegener Index-Temperaturen (T_{90} , T_{50} etc.) und die Ableitung von "thermischen Dosen" aus den Temperatur-Zeit-Kurven führt erfahrungsgemäß zu Parametern, die prognostische Relevanz im Hinblick auf das lokale Ansprechen der Tumoren haben. Es ist insofern sinnvoll, diese Parameter zu ermitteln und ggf. in die Indikationsstellung für die Hyperthermie mit einzubeziehen. Insgesamt gilt: je höher und homogener die Temperatur im Planungszielvolumen ist, desto besser stellt sich das therapeutische Ergebnis der Gesamttherapie dar.

4.1 Durchführung der lokalen und regionalen Hyperthermie

Systeme für die lokale Hyperthermie

Für die Durchführung der lokalen Hyperthermie hat die ESHO Empfehlungen gegeben (Hand et al. 1989).

Ein System für die lokale Hyperthermie besteht aus einem Verstärker mit Prozeßrechner, über den in einer Steuerungssoftware die Leistung über die gemessenen Temperaturen geregelt bzw. vom Therapeuten gesteuert werden kann. Entscheidende Komponente des Hyperthermiesystems ist der Applikator bzw. die Antenne, über die die Leistungseinstrahlung in das Gewebe erfolgt. Erprobt für den klinischen Einsatz sind folgende Applikatorarten:

- Wellenleiterapplikatoren, evtl. mit dielektrischen Formelementen im abstrahlenden Resonator (linear polarisierte Wellen)
- Spiralapplikatoren (zirkular polarisierte Wellen)
- Stromflächenapplikatoren (Current-Sheet Applikatoren)

Die Betriebsfrequenz der Systeme liegt häufig bei der zugelassenen Frequenz 434 MHz (auch ohne Abschirmkabine) oder anderen Frequenzen zwischen 100 und 1.000 MHz (dann innerhalb einer Abschirmkabine). Verbreitet ist auch die in den USA zugelassene Frequenz 915 MHz (für die jedoch in Deutschland eine Abschirmkabine benötigt wird).

Charakteristika von Lokalapplikatoren

Die durch diese Applikatoren unter standardisierten Bedingungen einer ebenen Eintrittsfläche erzeugte Leistungsverteilung (Phantommaterial mit gewebeäquivalenten elektrischen Eigenschaften) muß dem Anwender bekannt sein. Er kann dabei auf Unterlagen des Lieferanten zurückgreifen. Der Anwender sollte sich selbst von der Charakteristik und dem Funktionszustand seiner Applikatoren überzeugen. Dies geht mit der Temperatur-Anstiegsmethode im gewebeäquivalentem Phantommaterial wie Agar ($\epsilon_r = 80$), in dem die Leitfähigkeit bei der entsprechenden Frequenz von $\sigma = 0,55$ S/m mit einer NaCl-Zugabe eingestellt wird (bei 100 MHz 3 g/l NaCl-Lösung) (NCRP Report 1981). Über diesen Temperaturanstieg kann die Leistungsdichte absolut in W/kg bestimmt werden.

Für eine qualitative Ermittlung der elektrischen Feldverteilung sind auch Scans mit E-Feld-Sensoren in einer NaCl-Lösung (3 g/l) oder Phantome mit einer integrierten Lampenmatrix geeignet.

Charakteristika eines Lokalapplikators sind effektive Feldgröße (definiert durch die 50%-Iso-SAR-Linie in 1 cm Phantomtiefe, bezogen auf das SAR-Maximum) und Eindringtiefe (definiert als diejenige Tiefe, in der die auf 1 cm normierte Leistungsdichte auf 13,5% ($1/e^2$) abgefallen ist). Die Eindringtiefe hängt von der Applikatorgröße (effektive Feldgröße), der Frequenz und der Leitfähigkeit des Gewebes ab. Für den Grenzfall eines

sehr großen (> 20 cm) Applikators bei 100 MHz, der eine nahezu ebene Welle in ein muskeläquivalentes Material einstrahlt, erhält man 6-7 cm Eindringtiefe. Unter realistischen Bedingungen bei Applikatorgrößen von 10-20 cm Ausdehnung und Frequenzen von 150-450 MHz, erhält man Eindringtiefen von 3-5 cm. Diese Kenngrößen erhält man nur unter den idealisierten Bedingungen einer hervorragenden Ankopplung des gesamten Applikators auf einer ebenen Körpereintrittsfläche, also z.B. an der Brust- oder Bauchwand. Unter klinischen Bedingungen, so z.B. zervikal, supraclavikulär und im Bereich der Axilla sind die Ankopplungsbedingungen mitunter nicht einfach und daher Abstriche in der Eindringtiefe zu erwarten. Weitere Reduktionen der Eindringtiefe entstehen durch Gewebheterogenitäten, so z.B. nahegelegene knöcherne Strukturen wie Sternum, Mandibula, Rippen, Clavikula etc., bzw. Fettschichten.

Der Anwender muß durch Wahl des geeigneten Applikators (Größe, Frequenz) und die Geometrie der Ankopplung gewährleisten, daß die von ihm zu behandelnde Läsion prinzipiell durch das elektromagnetische Feld ausreichend erfaßt wird. Die tatsächliche klinische Reichweite (Temperaturen) hängen dann allerdings von der Perfusion ab, die der Therapeut nicht wesentlich beeinflussen kann.

Klinische Durchführung der lokalen Hyperthermie

Bei superfiziellen Läsionen ist es in Ausnahmefällen vertretbar, lediglich über eine Kontakt-(Oberflächen-)Messung die Temperatur zu kontrollieren. Im allgemeinen sollte unter CT-Kontrolle oder sonographisch ein Meßkatheter implantiert werden, der mit der Spitze den tiefsten Punkt des Zielvolumens erfaßt und somit die minimale Temperatur registriert. Dieser Katheter sollte für einige, mindestens jedoch für die erste Hyperthermiesitzung zur Ermittlung einer geeigneten Einstellung genutzt werden. Weitere Hyperthermiesitzungen können dann in analoger Einstellung ohne invasive Temperaturmessung durchgeführt werden.

Die klinische Reichweite kann durch forcierte Oberflächenkühlung (Wasserbolus) bei tiefer gelegenen Läsionen um höchstens 1 cm erhöht werden.

Die Abstrahleigenschaften der eingesetzten Applikatoren sollten regelmäßig in einem standardisierten Phantomaufbau überprüft werden (i.S. einer Konstanzprüfung). Dazu gehört auch die Überprüfung der Verstärkerleistung an einem definierten Meßpunkt (direkt am Applikator bzw. der Antenne) mit einem Wattmeter. Die direkt gemessenen Leistungen sind in Relation zu den Leistungsanzeigen am Gerät zu setzen.

Systeme für die regionale Hyperthermie

Ausreichend getestet für einen klinischen Einsatz sind phasengesteuerte Ringapplikatoren. Davon ist lediglich der Applikator SIGMA-60 (Fa. BSD, Salt Lake City, Utah, USA) kommerziell verfügbar und in mehreren publizierten Studien getestet (van der Zee et al. 2000, Rau et al. 1998, Issels et al. 1990, Prosnitz et al. 1999). Der neu von der Fa. BSD angebotene Applikator SIGMA-EYE mit einer erweiterten Antennenzahl ist voraussichtlich mindestens genauso gut wie der SIGMA-60 Applikator. Über die Anwendung des SIGMA-EYE Applikators liegen jedoch noch keine klinischen Daten vor.

Qualitätssicherung in der regionalen Hyperthermie

Bei der regionalen Hyperthermie müssen Überprüfungen der Verstärkerleistung, der Abstrahlcharakteristik der eingesetzten Applikatoren sowie deren Wirkungsgrad geprüft werden. Dies erfolgt am besten über Temperaturmessungen (Temperaturanstieg) mit einem Standardphantomaufbau.

Bei der regionalen Hyperthermie mit phasengesteuerten Ringapplikatoren müssen regelmäßig die Systembalancierung (Phasenabgleich) und der Wirkungsgrad überprüft werden.

Werden Temperaturscans entlang der Katheter (Mapping) vorgenommen, muß die mechanische Genauigkeit des Schrittmotorsystems überprüft werden.

Empfehlungen für die Anwendung der regionalen Hyperthermie sind von der ESHO bei Lagendijk et al. 1998 ausgeführt. Das Gesamtsystem (4fach-Verstärker, SIGMA-60-Applikator mit 4 Antennenpaaren, Phasen- und Amplitudensteuerung nebst hochfrequenztechnischen Komponenten) wird am besten in seiner Endstrecke durch ein elliptisches Standardphantom mit visualisierender Lampenmatrix in der Zentralebene geprüft (Wust et al. 1994, 1995, 1998). Durch Störung der Leistungsübertragung zu einem Kanal oder einer Antenne oder durch Ausfall einer einzigen Komponente kommt es zu einer deutlichen Veränderung des Lichtmusters, welches Anlaß zu einer Fehlersuche durch den verantwortlichen Physiker/Ingenieur oder die Wartungsfirma geben muß. Bei ordnungsgemäßigem Betriebszustand muß das System durch einen Phasenabgleich ausbalanciert werden, so daß bei einem abgeglichenen Grundzustand ein gleichmäßig abgerundetes zentrales Leistungsmaximum im Zentrum der Leuchtdichtematrix erscheint bei in etwa gleichmäßiger Oberflächenbelastung über dem gesamten Querschnitt.

Über die Helligkeit der Lampenmatrix im Standardphantom kann der Wirkungsgrad grob abgeschätzt werden. Eine Konstanzprüfung ist jedoch nur in einem weiteren Phantom mittels Temperaturmessungen (Temperaturanstieg in Abhängigkeit von der eingestrahlten Gesamtleistung) möglich. Die genannten Messungen (Wirkungsgrad, Balancierung)

werden im allgemeinen im Rahmen von regelmäßigen Wartungsarbeiten durchgeführt. Eine Überprüfung mit dem Lampenphantom im Intervall ist insbesondere dann angezeigt, wenn klinische Hinweise auf eine Änderung des Systemzustandes bestehen.

Kontrollmessungen während der regionalen Hyperthermie

Bei pelvinen Tumoren können tumorbezogene Temperaturmeßpunkte im allgemeinen minimal-invasiv in den Hohlorganen Rektum, Blase, Vagina, Urethra erreicht werden. Außerhalb des Beckens, insbesondere im Bereich der unteren Extremitäten, muß mindestens ein Katheter im Zielvolumen (unter CT-Kontrolle oder sonographisch) für die ersten Sitzungen implantiert werden. Außerdem sollten alle erreichbaren Hohlorgane mit Temperatursensoren versorgt werden. Die technische Effektivität der durchgeführten Hyperthermie läßt sich am besten mittels der Leistungsdichte-Messung über Temperaturanstieg in den tumorbezogenen Meßpunkten verifizieren. Diese Messungen geben einen Hinweis, sind jedoch aufgrund räumlicher Schwankungen nicht verbindlich. Andererseits ist eine intratumorale Messung genauso von Zufälligkeiten begleitet wie eine intraluminale Messung, so daß aufgrund der besseren Verträglichkeit im allgemeinen der intraluminalen Messung der Vorzug gegeben wird. Aufgrund von ausgedehnten Temperaturanalysen konnte gezeigt werden, daß die Aussagekraft endoluminaler Temperaturmessungen, soweit tumorbezogen möglich, den intratumoralen Temperaturmessungen ebenbürtig sind (Wust et al 1998, Tilly et al 2000).

Planung der regionalen Hyperthermie

Die Planung der regionalen Hyperthermie wird auf dem dreidimensionalen Datensatz eines Schnittbildverfahrens (CT, MRT) durchgeführt. Dieses ist aufgrund der Bestrahlungsplanung meistens vorhanden. Für eine Hyperthermieplanung muß jedoch in der Regel ein zusätzliches CT durchgeführt werden, um Meßkatheter zu legen bzw. zu dokumentieren und die Lagerung während der regionalen Hyperthermie besser nachzubilden. Dieses CT wird genutzt, um den Applikator über dem Zielvolumen zu positionieren und um eine geeignete Voreinstellung für die Phasen und Amplituden zu wählen. Verfügbare Planungssysteme konnten mit klinischen Messungen korreliert werden, sofern sie die dreidimensionale Anatomie berücksichtigen. Ihre Anwendung ist empfehlenswert, da sie Einblicke in die Steuermöglichkeiten und die erreichbaren Leistungsdichteverteilungen der Hyperthermie-Applikatoren geben. Sie sind jedoch für eine prospektive Planung, wie sie bei der Radiotherapie regelmäßig erfolgt, noch nicht ausreichend entwickelt. Besondere Relevanz für eine prospektive Hyperthermieplanung

wird für die neue Generation der Hyperthermiesysteme mit den Multiantennen-Applikatoren aufgrund der wesentlich höheren Zahl an Freiheitsgraden erwartet.

Klinische Durchführung der regionalen Hyperthermie

Mit den derzeitigen Applikatoren (insbesondere dem SIGMA-60 Applikator) wird üblicherweise bei einer Frequenz von etwa 90 MHz der günstigste Betriebszustand erreicht. Zu Beginn wird eine *synchrone* Einstellung (gleiche Phasen und Amplituden an allen Kanälen) eingestellt. Mit Hilfe des Planungssystems und klinischer Erfahrungen können leichte Modifikationen dieses synchronen Zustandes mittels Phasenverschiebung und Amplitudenvariation geprüft werden. Diese modifizierten Einstellungen dienen in erster Linie der Reduktion von evtl. Nebenwirkungen (Mißempfindungen über der Symphyse oder im Sakralbereich aufgrund von E-FeldÜberhöhungen, sog. Hot-spots). Durch Steuerung nach ventral oder dorsal mit entsprechenden Phasenverzögerungen am ventralen oder dorsalen Kanal ist eine Hot-spot-Reduktion auf der gegenüberliegenden Seite möglich. Das bedeutet, daß bei einer Mißempfindung über der Symphyse die Amplitude ventral verringert wird und am dorsalen Kanal (wie auch an den seitlichen Kanälen) eine Phasenverzögerung von 10-40° eingestellt wird. Verschiedene Einstellungen und Gesamtleistungen müssen bei den Patienten in Abhängigkeit von der klinischen Situation geprüft werden.

Bei der laufenden Überwachung der Patienten sind mitgeteilte Mißempfindungen besonders zu beachten, da sie auf Temperaturüberschreitungen im Normalgewebe hindeuten. Die für die Temperaturüberwachung eingesetzten Sensoren sind nicht in der Lage, Temperaturüberschreitungen auszuschließen, sie geben vielmehr Parameter für spätere Auswertungen und um die Qualität und Effektivität der Hyperthermie im Verhältnis zu vorangegangenen Sitzungen abzuschätzen. Dennoch sind Temperaturerhöhungen auf über 43°C im Normalgewebe und über 44-45°C im Zielvolumen, auch ohne Mitteilung des Patienten, zu vermeiden.

Die Wasserbolus-Temperatur liegt normalerweise bei Zimmertemperatur. Zur Überwachung der systemischen Belastung werden die systemische Temperatur (sublingual) sowie die Vitalparameter (Pulsrate, Blutdruck) regelmäßig mit gemessen. Bei intakter Kreislaufregulation kommt es nur zu geringen Anstiegen der systemischen Temperatur von 0,5 - 1 °C. Daher verbleibt die systemische Temperatur im allgemeinen deutlich unter 39°C. Anstiege der systemischen Temperatur ohne besondere thermische Isolation deuten

dann auf Kreislaufdysregulationen hin, die zu sofortiger Abschaltung und Kontrolle Anlaß geben.

Die Möglichkeit einer Beeinflussung der systemischen Temperatur durch thermische Isolationsmaßnahmen wurde bisher nicht ausreichend klinisch geprüft, um ohne besondere intensivmedizinische Überwachung anwendbar zu sein.

Die Effektivität einer regionalen Hyperthermie wird im wesentlichen über die eingestellte Gesamtleistung bestimmt. Typische, von den Patienten ausreichend tolerierte Gesamtleistungen liegen zwischen 400 und 700 W. Bei höheren Leistungen muß eine besonders intensive Überwachung der Patienten erfolgen, um Temperaturgrenzwertüberschreitungen (mit evtl. thermischen Schädigungen) zu erkennen. Aufgrund der Temperaturregulationen (auch im Tumorbereich) verhalten sich die Temperaturanstiege in den tumorbezogenen Meßpunkten nicht unbedingt proportional zur Erhöhung der Gesamtleistung. Daher ist unter klinischen Gesichtspunkten vom verantwortlichen Therapeuten ein mögliches Optimum an Verträglichkeit und Effektivität durch Wahl der geeigneten Gesamtleistung zu finden.

Sollte unter MR-Monitoring eine Beobachtung der Temperaturen im gesamten Zielvolumen möglich werden, können neue Strategien für effektivere Hyperthermiebehandlungen entwickelt werden. Dieses ist mit der gegenwärtigen etablierten Gerätetechnik jedoch nicht empfehlenswert.

Der verantwortliche Radiotherapeut benötigt für Ankopplung und Abschirmung insbesondere im Randbereich des Applikators eine Auswahl an Beuteln, die mit Aqua dest. und Kochsalzlösung (4 g/l, entsprechend muskeläquivalent) gefüllt sind. Eine permanente *Aufzeichnung* der Behandlungsparameter (Leistungen, Phasen) sowie der Temperaturen und deren Auswertung (Indextemperaturen, thermische Dosis) ist bei der Anwendung der regionalen Hyperthermie dringend erforderlich, um die Auswertung im Rahmen von Studien zu ermöglichen.

Absolute Kontraindikationen gegenüber einer regionalen Hyperthermie sind insbesondere internistische, speziell kardiale Risiken (Herzinsuffizienz, schwere koronare Herzerkrankung, Herzklappenfehler etc.), Herzschrittmacher und Endoprothesen im Therapiegebiet. Metallimplantate in genügendem Abstand vom eigentlichen Therapiegebiet müssen nicht unbedingt eine regionale Hyperthermie ausschließen, sind jedoch besonders zu kontrollieren. Dichte Cluster von Clips im Therapiegebiet bedürfen ebenfalls einer besonderen Kontrolle, da in solchen Regionen E-Feld-Überhöhungen nicht ausgeschlossen werden können.

Arbeitsschutz

Um die Behandlungsliege mit Applikator entsteht beim Patientenbetrieb ein Streustrahlenpegel, welcher laut *Arbeitsschutzvorschriften* bei Dauerexposition des Personals 1 mW/cm^2 nicht überschreiten sollte. Um die Behandlungsliege herum kann ein Bereich abgegrenzt werden, bei dem eine solche Überschreitung möglich ist. Dieser Bereich sollte mit Farbband auf dem Fußboden markiert werden. Die elektrischen Feldmessungen zeigen, daß nur in unmittelbarer Nähe der Behandlungscouch bzw. des Patienten Werte oberhalb von 1 mW/cm^2 gemessen werden. Der Pegel steigt in unmittelbarer Applikatornähe, vor allem im kaudalen Bereich. Hier sind von Seiten des Personals kurzfristige Manipulationen, wie Blasenspülungen oder Wasserbeuteleinlagerungen, möglich. Ein Daueraufenthalt des Personals in diesem Bereich sollte jedoch vermieden werden. Außerhalb der Farbmarkierungen kann auch innerhalb der Abschirmkabine ein längerer Aufenthalt von Angehörigen oder behandelndem Personal gestattet werden. Bei Notwendigkeit eines längeren Patientenkontaktes kann von Seiten des Personals oder der Angehörigen auf Schutzkleidung mit Edelfaserbündeln (z.B. Naptex PM30) zurückgegriffen werden.

4.2 Durchführung der intrakavitären und interstitiellen Hyperthermie (IHT)

Prinzipiell stehen mehrere IHT-Techniken zur Anwendung in Verbindung mit der Brachytherapie zur Verfügung. Sie haben verschiedene Aufheizcharakteristika und folgende Einsatzmöglichkeiten: *intrakavitär* in präformierten Körperhöhlen, *endoluminal* in röhrenförmigen Organen oder *interstitiell* im Weichteilgewebe. Intrakavitäre und interstitielle HT-Techniken werden oft ohne Modifikation mit der Brachytherapie kombiniert. Die *technische und klinische Kompatibilität beider Verfahren* ist wichtig, z.B. durch gleichen Zugangsweg zum Zielvolumen über Nachladekatheter, kompatible "Dosisverteilung" von Bestrahlung und Überwärmung und zeitliche Koordination beider Therapieverfahren. Es stehen mehrere HT-Techniken bereit (**Tab.1**). Am besten erprobt sind die Radiofrequenz- (RF) und Mikrowellen- (MW)-HT. Daneben gibt es die "Hot Source" (HS)-Hyperthermie sowie die Ultraschall- (US)- und die Laser- (L) Hyperthermie.

Wie die radioaktiven Strahler (z.B. Ir-192 Quellen) werden auch die Wärme-Applikatoren im Nachladeverfahren (Afterloading) über temporär implantierte Katheter ins Zielvolumen

eingebraucht. Durch den Einsatz mehrerer Wärme-Applikatoren oder Veränderung von geometrischen Bedingungen wird die Verteilung der Energiedeposition im Gewebe bestimmt. Der Wärmekonvektion und -konduktion wird durch Steuerung der Energiezufuhr zu einzelnen Applikatoren gezielt entgegengewirkt. Damit kann eine optimal angepasste Wärmeverteilung erreicht werden. Voraussetzung ist eine möglichst *gleichmäßige Implantation der Applikatoren in das Planungszielvolumen*. Je nach Technik sollten die Applikatoren einen Abstand von 8 – 20 mm untereinander nicht unter- oder überschreiten, um zu hohe ("Hot-spots") oder niedrige Temperaturen ("Cold-spots") im Zielgebiet zu vermeiden (**Tab.2**). Die räumliche Verteilung der Wärme-Applikatoren wird als Skizze oder Photo dokumentiert.

Da nicht alle technischen Erfordernisse gelöst sind, steht *keine universell geeignete HT-Technik* bereit, die für jede Lokalisation und Tumorsituation geeignet ist. Während sich die *Mikrowellen-HT* gut für halbtief gelegene Tumoren im HNO-Bereich, an Brust und bei Hirntumoren eignet, wird die *Radiofrequenz-HT* meist im Becken angewandt. *Konduktive HT-Techniken* erfordern eine dichte Implantationsgeometrie, die klinisch schwer zu realisieren ist. Für neue IHT-Techniken (Ultraschall, Laser) liegen bislang zu geringe klinische Erfahrungen vor.

Planung der interstitiellen Hyperthermie

Die Simulation der Wärmeverteilung in der IHT wird auf der Basis eines Schnittbildverfahrens (CT, MRT) durchgeführt. In das dort definierte Planungszielvolumen wird die reale Verteilung der Applikatoren über ein Matching-Verfahren übernommen. Für eine Hyperthermieplanung wird weiterhin eine möglichst genaue Rekonstruktion der Gefäßgeometrie benötigt. Diese Information kann mit Hilfe der MR-Angiographie bzw. neuerdings mit 3D-Ultraschall-Systemen gewonnen werden. Zur Simulation müssen Daten über die Perfusion im Behandlungsvolumen zur Verfügung stehen, da diese die Temperaturverteilung wesentlich beeinflusst.

Zweck dieser Simulationen ist einerseits im Sinne eines Preplanning-Verfahrens die Prüfung, ob eine adäquate Behandlung möglich ist und wie die Hohlkatheter zu implantieren sind. Andererseits wird zur Validierung der Berechnung eine Korrelation mit den klinischen Messungen durchgeführt. Diese Anwendung erscheint sinnvoll, da sie Einblicke in die Steuermöglichkeiten und die erreichbaren Leistungsdichteverteilungen der Hyperthermie-Applikatoren geben. Die Simulationen sind jedoch für eine prospektive Planung, wie sie bei der Radiotherapie möglich ist, noch nicht ausreichend entwickelt, da

die dynamischen Veränderungen die während der Behandlung auftreten noch nicht vollständig erfasst werden können. Dies ist derzeit Gegenstand intensiver Untersuchungen im Rahmen kontrollierter Studien.

Klinische Durchführung der interstitiellen / intrakavitären Hyperthermie

Interstitielle und intrakavitäre IHT sind in ein *therapeutisches Gesamtkonzept* einzubetten. Aus technischen Gründen kann die IHT selten *simultan*, sondern nur *sequentiell* zur Brachytherapie appliziert werden. Verschiedene Studien haben z.T. sehr unterschiedliche Konzepte angewandt. Die Unterschiede beruhen auf der Tumorgröße und -lokalisierung sowie den technischen Varianten der IHT-Technik (z.B. Implantationsdichte).

In der Regel sollte folgender Behandlungsablauf bei der interstitiellen oder intrakavitären Brachytherapie und Hyperthermie eingehalten werden:

- **Klinische Diagnosestellung:** Feststellung der Diagnose und interdisziplinäre Überprüfung der Indikation zur kombinierten BT und IHT;
- **Implantation der Afterloading-Katheter:** geometrisch exakt definierte Implantation von Hohlkathetern in Allgemeinnarkose (freies Implantat oder über ein Template);
- **Planung der Brachytherapie:** nach Verifikation des Implantates mit Hilfe von kodierten Markern erfolgt die Berechnung und Optimierung der individuellen Dosisverteilung;
- **Planung der Hyperthermie:** genaue Festlegung der Position der Applikatoren (z.B. MW-Antennen) und Temperaturfühlern (z.B. Einfach- und Mehrfachsensoren) in den Hohlkathetern;
- **Durchführung der Brachytherapie:** z.B. LDR oder HDR Brachytherapie im Afterloadingverfahren mit Iridium-192 bis zum Erreichen der im Studienprotokoll definierten Referenzdosis (z.B. 9 - 15 Gy);
- **Durchführung der Hyperthermie:** HT-Behandlung während oder sofort vor und nach der Brachytherapie bei Temperaturen im Zielvolumen von 41 – 44°C (z.B. für 45 - 60 Minuten);
- **Explantation der Afterloading-Katheter:** posttherapeutische Toxizitätsbeurteilung und Entfernung der Hohlkatheter; danach Pause (1 - 2 Wochen) bis zur externen Radiotherapie;

- **Externe Radiotherapie:** *vor* oder *nach* der kombinierten Hyperthermie und Brachytherapie bis zur geplanten Referenzdosis.

Qualitätssicherung

Nach den Empfehlungen der European Society of Hyperthermia Oncology (ESHO) sind bei interstitiellen Techniken folgende Qualitätskontrollen durchzuführen: Dokumentation der Energiedeposition mit Darstellung der 25%, 50% und 100% Energielinien, Dokumentation des Ausmaßes der reflektierten Energie bei 50 Ohm Widerstand und des Ausmaßes von sog. Leckströmen.

Tabelle 1: Interstitielle und Intrakavitäre Hyperthermietechniken

Radiofrequenz-Hyperthermie (RF-IHT)	mit <i>resistiv</i> (Frequenzbereich: 0,5 - 1,0 MHz) oder <i>kapazitiv</i> angekoppelten (8 - 27 MHz) Elektroden;
Mikrowellen-Hyperthermie (MW-IHT)	mit <i>radiativ wirksamen</i> koaxialen Monopol- oder Dipol-Antennen (Frequenzbereich: 434-2450 MHz);
“Hot Source“-Hyperthermie (HS-IHT)	mit <i>konduktiv wirksamen</i> Heißwasser-Applikatoren, elektrisch beheizten Nadeln oder sog. Thermoseeds (ferromagnetische Implantate);
Ultraschall-Hyperthermie (US-IHT)	mit <i>aklistisch wirksamen</i> Piezo-Kristall-Applikatoren, bestehend z.T. aus mehreren Segmenten (Frequenzbereich: 0,5 - 5 Mhz);
Laser-Hyperthermie (L-IHT)	mit verschiedenen Laser- und Glasfasersystemen, Nd:YAG-Laser (1064nm) oder Diodenlaser (800-1000 nm).

Tabelle 2: Empfehlungen zur Implantation der Wärmeapplikatoren

Radiofrequenz-Hyperthermie (RF-IHT)

5 - 15 mm Abstand zwischen den RF-Nadeln /-RF-Applikatoren,
äquidistante, parallele Ausrichtung (Template-Technik)

Mikrowellen-Hyperthermie (MW-IHT)

12 - 20 mm Abstand zwischen den MW-Antennen, parallele Ausrichtung (Template bzw.
freies Implantat)

“Hot Source“-Hyperthermie (HS-IHT)

8 - 12 mm Abstand zwischen den HS-Applikatoren (Nadeln, Seeds, etc.) sehr strikte
parallele Ausrichtung (Template-Technik)

Ultraschall-Hyperthermie (US-IHT)

12 - 20 mm Abstand zwischen den US-Sonden weniger strikte parallele Ausrichtung
(freies Implantat)

6. Literatur

A. Randomisierte Studien:

Overgaard, J., D. Gonzalez-Gonzalez, M. C. C. Hulshof, G. Arcangeli, O. Dahl, O. Mella, S. M. Bentzen: Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology. *Int. J. Hyperthermia* 12 (1996) 3-20

Valdagni, R., M. Amichetti: Report of long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation therapy plus hyperthermia to metastatic lymphnodes in stage IV head and neck patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 28 (1993) 163-169

Vernon, C., J. W. Hand, S. B. Field, D. Machin, J. B. Wahley, J. van der Zee, W. L. van Putten, G. C. van Rhoon, J. D. P. van Dijk, D. Gonzalez-Gonzalez, F. F. Liu, P. O. Goodman, M. Sherar: Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 35 (1996) 731-744

Van der Zee, J., D. González González, G. C. van Rhoon, J. D. P. van Dijk, W. L. J. van Putten, A. A. M. Hart: Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 355 (2000) 1119-1125

B. Phase-II Studien:

Issels, R. D., S. W. Prentinger, A. Nagele; E. Boehm, H. Sauer, K-W. Jauch, H. Denecke, H. Berger, K. Peter, W. Wilmanns: Ifosfamide plus etoposide combined with regional hyperthermia in patients with locally advanced sarcomas: a phase 11 study. *J. Clin. Oncol.* 8 (1990) 1818-1829

Prosnitz, L. R., P. Maguire, J. M. Anderson et al.: The treatment of high-grade soft tissue sarcomas with preoperative thermoradiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 45, 4 (1999) 941-949

Rau, B., P. Wust, J. Gellermann, W. Tilly, M. Hünerbein, J. Löffel, H. Stahl, H. Riess, V. Budach, R. Felix, P. Schlag. Phase-II Studie zur präoperativen Radio-

Chemo-Thermo-therapie beim lokal fortgeschrittenen Rektum-Karzinom. Strahlenther. Onkol. 174, 11 (1998) 556-565

C. Thermometrie:

Hand, J. W., D. Machin, D.; C. C. Vernon, J. B. Whaley, J. B: Analysis of thermal parameters obtained during Phase 111 trials of hyperthermia as an adjunct to radiotherapy in the treatment of breast carcinomas. Int. J. Hyperthermia 13 (1999) 343-364

Leopold, K. A., M. W. Dewhirst, T. V. Samulski, R. K. Dodge, S. L. George, J. L. Blivin, L. R. Prosnitz, J. R. Oleson: Cumulative minutes with T90 greater than TempIndex is predictive of response of superficial malignancies to hyperthermia and radiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 25 (1993) 841-847

Prionas, S.D., D.S. Kapp, D.R. Goffinet, R. Ben-Yosef, P. Fessenden, M.A. Bagshaw : Thermometry of interstitial hyperthermia given as an adjuvant to brachytherapy for the treatment of carcinoma of the prostate. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 28 (1994) 151-162

Rau, B., P. Wust, W. Tilly, J. Gellermann, C. Harder, H. Riess, V. Budach, R. Felix, P.M. Schlag: Preoperative radio-chemotherapy in locally advanced recurrent rectal cancer: regional radiofrequency hyperthermia correlates with clinical parameters. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 48 (2000) 381-391

Tilly, W., P. Wust, B. Rau, C. Harder, J. Gellermann, P. Schlag, V. Budach, R. Felix: Temperature data and specific absorption rates in pelvic tumors: predictive factors and correlations. Int. J. Hyperthermia 16 (2000) in press

Wust, P., H. Stahl, K. Dieckmann, S. Scheller, J. Löffel, H. Riess, V. Jahnke, J. Bier, R. Felix: Local hyperthermia of N2/N3 cervical lymphnode metastases: correlation of technical/ thermal parameters and response. Int. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 34 (1996) 635-646

Wust, P., J. Gellermann, C. Harder, W. Tilly, B. Rau, S. Dinges, P. Schlag, V. Budach, R. Felix: Rationale for using invasive thermometry for regional hyperthermia of pelvic tumors. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 41, 5 (1998) 1129-1137

D. Qualitätssicherung:

Baltas, D., Bruggmoser, G., Kneschaurek, P., Kohr, Krieger, H. Allgemeine technische Voraussetzungen der Brachytherapie. DEGRO-Leitlinien Brachytherapie (1997 ??).

DIN 6814 Begriffe der radiologischen Technik, Teil 8 Strahlentherapie, Beuth Verlag, 10772 Berlin.

Hand, J. W., J. J. W. Lagendijk, J. B. Andersen, J. C. Bolomey: Quality assurance guidelines for ESHO protocols. Int. J. Hyperthermia 5 (1989) 421-428

Gellermann, J., P. Wust, D. Stalling, M. Seebass, J. Nadobny, R. Beck, J. Beier, H. C. Hege, P. Deuffhard, R. Felix. Clinical evaluation and verification of the hyperthermia treatment planning system HyperPlan. IM. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. (2000) in press

Lagendijk, J., G. van Rhoon, S. Hornsleth, P. Wust, A. de Leeuw, J. van Dijk, C. van der Zee, R. van Heek, S. Rahman, C. Schneider, C. Gromoll. ESHO quality assurance guidelines for regional hyperthermia. Int. J. Hyperthermia 14 (1998) 125-133

NCRP Report No. 67 Radiofrequency Electromagnetic Fields, NCRP, Washington, D.C. (1981).

Wust, P., H. Föhling, A. Jordan, J. Nadobny, M. Seebass, R. Felix. Development and testing of SAR-visualizing phantoms for quality control in RF hyperthermia. Int. J. Hyperthermia 10 (1994) 127-142

Wust, P., H. Föhling, R. Felix, S. Rahman, R. Issels, H. J. Feldmann, G. van Rhoon, J. van der Zee: Quality control of the SIGMA applicator using a lamp phantom: a 4-center comparison. Int. J. Hyperthermia 11 (1995) 755-767

Wust, P., H. Föhling, M. Brünner, J. Nadobny, A. Jordan, R. Felix. Visualization and registration of three-dimensional E-field distributions in annular-phased-array applicators. Med. Phys. 26, 4 (1999) 653-659