

Gynäkologie

<https://doi.org/10.1007/s00129-021-04816-2>

Angenommen: 12. Mai 2021

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

Redaktion

K. Diedrich, Lübeck

Mirko Nitsche<sup>1</sup> · Jürgen Dunst<sup>2</sup> · David Krug<sup>2</sup> · Ralf Meyer<sup>3</sup> · Robert Michael Hermann<sup>1,4</sup><sup>1</sup> Zentrum für Strahlentherapie und Radioonkologie Bremen und Westerstede, Bremen, Deutschland<sup>2</sup> Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Kiel, Deutschland<sup>3</sup> Hämatologie und Onkologie am Medicum, Bremen, Deutschland<sup>4</sup> Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, Medizinische Hochschule, Hannover, Deutschland

# Strahlentherapie mit Hyperthermie beim Mammakarzinom

Die lokale Oberflächenhyperthermie in Kombination mit lokaler Re-Bestrahlung bietet einen effektiven Therapieansatz beim vorbestrahlten und inoperablen Lokalrezidiv des Mammakarzinoms. Moderne Technik und innovative Behandlungskonzepte ermöglichen zunehmend erfolgreiche und auch nebenwirkungsarme Anwendungen.

## Strahlentherapie und Hyperthermie beim inoperablen Lokalrezidiv

In der Situation eines *inoperablen* Lokalrezidivs nach Mastektomie und Vorbestrahlung empfehlen verschiedene internationale Leitlinien eine erneute lokale Strahlentherapie in Kombination mit einer lokalen Oberflächenhyperthermie [1, 2, 7, 9]. Diese Empfehlung erstreckt sich zudem auf teiloperierte oder sogar vollständig sanierte Lokalrezidive bei Mastektomie nach Vorbestrahlung. Sogar in der Situation eines inoperablen Lokalrezidivs mit einer simultanen Metastasierung kann die Kombination aus lokaler Oberflächenhyperthermie und Bestrahlung sinnvoll sein.

» Auch im palliativen Setting ist eine hohe, lange Lokalkontrolle günstig für die Lebensqualität

Auch in einem palliativen Therapiesetting ist eine hohe und lang andauernde lokale Kontrolle günstig für die Lebens-

qualität: Tumorbedingte lokale Komplikationen, wie Schmerzen, Ulzerationen, Blutungen, Juckreiz, Cancer en cuirasse oder insgesamt unbeherrschbare pflegerische Situationen, werden vermieden [3, 5, 12].

## Nutzen der Hyperthermie

Eine erneute volldosierte Strahlentherapie verbietet sich bei vielen vorbestrahlten Patientinnen aufgrund des dadurch deutlich erhöhten Risikos schwerwiegender chronischer Strahlenschäden, wie ausgedehnte Fibrosierungen, Rippennekrosen oder irreversible Nerven- und Gefäßschäden. In diesem Kontext wird der Vorteil der unmittelbaren zusätzlichen lokalen Hyperthermie deutlich: Durch ihre eigene Wirkung ermöglicht sie eine Absenkung der Strahlendosis und vermindert das Risiko für Strahlenschäden deutlich. Zudem ist in der Rezidivsituation nach vorausgegangener Strahlentherapie von einer generell verminderten Wirksamkeit der erneuten Strahlentherapie auszugehen, weil vermehrt hypoxische Tumorzellen vorliegen und diese eine Radioresistenz hervorrufen. Dies ist umso problematischer, als ein inoperables Tumorrezidiv im Vergleich zur adjuvanten Bestrahlungssituation eine höhere tumorizide Dosis erfordert [4].

Die Hyperthermie bei 39–45 °C fördert die Durchblutung auch in intensiv vorbehandelten Regionen und führt so zu einer Erhöhung der lokalen intrazellu-

lären Sauerstoffversorgung. Damit wird über die Verbesserung der Tumorzelloxygenierung die Effektivität der Strahlentherapie gesteigert.

» Durch Freisetzung von Hitzeschockproteinen entsteht im besten Fall eine Art „*In-situ*-Tumorimpfung“

Weiterhin führt die Hyperthermie zu einer Inhibition der DNA-Reparaturmechanismen, die sonst subletale und letale Strahlenschäden an der DNA aufheben würden. So kann die Hyperthermie lokal den Effekt der Radiatio über mehrere Mechanismen verstärken. Es gibt aber auch Hinweise auf einen Synergismus über die lokale Wirkungsverstärkung hinaus. Hyperthermie in Kombination mit Bestrahlung kann auch eine Immunmodulation hervorrufen. Durch Freisetzung von Hitzeschockproteinen, die als Warnsignale des Immunsystems agieren, wird die körpereigene Immunabwehr auf die Tumorzellen gelenkt, im besten Falle im Sinne einer „*In-situ*-Tumorimpfung“ [4].

## Klinische Daten zur Oberflächenhyperthermie beim Mammakarzinom

### Applikatorbasierte Hyperthermie

Die inhärenten Effekte der Hyperthermie simultan zu einer Strahlentherapie

sind schon länger bekannt und in verschiedenen Studien adressiert worden. So führte diese Kombinationstherapie zu verbesserten klinischen Ergebnissen bei den Endpunkten Tumorsprechen und lokale Kontrolle – ohne eine erhöhte therapieassoziierte Toxizität. Von 1988–1991 wurden 5 randomisierte Studien durchgeführt (UK Medical Research Council, The European Society of Hyperthermic Oncology [ESHO], The Dutch Hyperthermia Group, The Princess Margaret Hospital/Ontario Cancer Institute), in die Patientinnen mit einem inoperablen, fortgeschrittenen Tumor oder mit inoperablem Lokalrezidiv eingeschlossen wurden. Der primäre Endpunkt aller Studien war die klinische komplette Remission (cCR). Eine schleppende Patientinnenrekrutierung führte dazu, dass die Ergebnisse in einer Metaanalyse zusammengeführt werden mussten [18]. Insgesamt wurden 306 Patientinnen analysiert: 44 % (135/306) wurden lediglich bestrahlt, 56 % (171/306) erhielten zusätzlich eine begleitende lokale Hyperthermie. Die biologisch effektive Bestrahlungsdosis lag bei 40–70 Gy (Grey) mit Einzeldosen von 1,8–4 Gy. Die Gesamtbehandlungsdauer betrug 2–5 Wochen. Für die Hyperthermie wurden damals unterschiedlichste Oberflächenapplikatoren verwendet. In Abhängigkeit vom Studienprotokoll wurden 2–8 Hyperthermieanwendungen während der Strahlentherapie durchgeführt. Eine Sitzung dauerte jeweils 45–70 min. Die Zieltemperatur am Tumor betrug 42,5–43 °C. Die cCR-Rate nach Strahlentherapie betrug 41 %, nach Kombinationstherapie 59 % ( $p \leq 0,001$ ). In der Subgruppenanalyse profitierten v.a. die Patientinnen von der simultanen Hyperthermie, die bereits eine voll-dosierte adjuvante Strahlentherapie erhalten hatten und entsprechend nicht erneut hochdosiert bestrahlt werden konnten. In der folgenden Nachbeobachtungszeit traten erneute Rezidive nach initialer cCR auf: in 31 % bei alleiniger Strahlentherapie, in 17 % nach Kombinationsbehandlung ( $p = 0,0007$ ). Im weiteren Verlauf erlitten 227 von 306 Patientinnen einen Tumorprogress außerhalb der strahlentherapeutisch behandelten Region. Diese hohe Rate an

distanten Metastasen wurde von den Autoren als Grund dafür angesehen, dass sich die gute lokale Kontrolle nicht in ein verbessertes Gesamtüberleben übertrug. Die Kombinationstherapie wurde insgesamt gut toleriert und führte auch bei bereits vorbestrahlten Patientinnen zu keiner relevant erhöhten therapieassoziierten Akut- und Spättoxizität.

Eine weitere prospektive, randomisierte Studie zu dieser Fragestellung wurde 2005 von der Duke University, North Carolina (USA), publiziert. Insgesamt 108 Patientinnen mit unterschiedlichen Tumorentitäten wurden untersucht (Strahlentherapie  $n = 56$ , davon 66 % mit Lokalrezidiv eines Mammakarzinoms vs. Strahlentherapie in Kombination mit einer Oberflächenhyperthermie  $n = 56$ , 66 % mit Lokalrezidiv eines Mammakarzinoms). Für alle Patientinnen betrug die mittlere Bestrahlungsdosis 41 Gy (18–66 Gy), ohne vorausgegangene Strahlentherapie 60 Gy (24–70 Gy). Die Patientinnen im Kombinationsarm erhielten bis zu 10 Sitzungen einer lokalen Oberflächenhyperthermie, 2-mal wöchentlich simultan zur Strahlentherapie. Die Hyperthermiesitzungen dauerten 1–2 h mit mindestens einem Zeitintervall von 48 h zwischen den Sitzungen. Zur lokalen Temperaturerhöhung wurden 433-MHz-Mikrowellenspiralapplikatoren verwendet. Die Temperatur wurde lokal durch invasive Messungen kontrolliert. Die maximal erlaubte Temperatur im Tumor und umgebenden Gewebe betrug 43 °C und 50 °C. Die cCR-Rate lag bei 66 % nach Kombinationsbehandlung vs. 42 % ( $p = 0,02$ ). Die unterschiedlichen begleitenden systemischen Therapien hatten keinen signifikanten Einfluss auf diese Ergebnisse. Die guten Ansprechraten im Kombinationsarm übertrugen sich auch auf die langfristige lokale Kontrolle (48 vs. 24 %,  $p = 0,02$ ), jedoch auch hier nicht auf das Gesamtüberleben. Die deutlichste Verbesserung in Bezug auf cCR zeigte sich auch in dieser Studie bei den bereits vorbestrahlten Patientinnen [8].

Ein systematisches Review mit Metaanalyse von Datta et al. 2016 bestätigte den ausgeprägten Effekt der lokalen Oberflächenhyperthermie in Kombination mit einer Strahlentherapie in der

Behandlung des lokal rezidivierten Mammakarzinoms: 26 ein- und 5 zweiarmlige Studien wurden ausgewertet mit insgesamt 2110 Patientinnen. Die simultane Applikation der lokalen Oberflächenhyperthermie zur erneuten lokalen Strahlentherapie resultierte in einer cCR bei 60 % vs. 38 % bei alleiniger erneuter Radiotherapie (zweiarmige Studien) und einer cCR bei ca. 63 % in den einarmigen Studien. Der Effekt der Hyperthermie war besonders ausgeprägt bei 779 vorbestrahlten Patientinnen mit einer cCR-Rate von 66,6 %. Die mittlere Akut- und Spättoxizität Grad III/IV lag bei jeweils 14,4 und 5,2 %.

Linthorst et al. 2015 [10] publizierten eine Serie von 248 Patientinnen, die eine erneute Strahlentherapie in Kombination mit lokaler Hyperthermie erhielten. Sie führten eine hypofraktionierte Bestrahlung durch, applizierten also eine vergleichsweise erhöhte tägliche Einzeldosis von 4 Gy 2-mal in der Woche bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 32 Gy. Die Hyperthermie wurde jeweils einmal wöchentlich nach der Bestrahlung zusätzlich durchgeführt. Die mediane Nachbeobachtungszeit war 32 Monate. In 70 % trat eine komplette Remission auf. Nach 1, 2 und 3 Jahren lag die lokale Kontrolle noch bei jeweils 53, 40 und 39 % mit einem jeweiligen Gesamtüberleben von 66, 32 und 18 %. Das Gesamtüberleben nach 10 Jahren lag bei nur 10 %. Interessanterweise verursachte die Hyperthermie in diesem Kollektiv als Akutnebenwirkung bei 23 % der Patientinnen lokale Verbrennungen und zeigte eine Inzidenz von 1 % Grad-III-Toxizität nach 5 Jahren. Eine Ursache für die vergleichsweise starken Akutnebenwirkungen in dieser Studie scheint die invasive Temperaturmessung gewesen zu sein. So konnten die Autoren in einer weiteren Arbeit eine Korrelation zwischen der Anzahl an invasiven thermometrischen Sensoren und der hyperthermen Akuttoxizität aufzeigen [11].

### Kontaktlose, wassergefilterte Infrarot-A-Hyperthermie

Im experimentellen Vorgehen wird wassergefiltertes Infrarot-A („water filtered infrared-A“, wIRA) seit 1991 hinsichtlich

der Wirkung bei lokaler und kontaktloser Hyperthermie untersucht. Die therapeutisch relevanten Parameter der Tumorumgebung (z. B. Perfusion, Oxygenierung, pH, Metabolismus) und der intratumoralen Verteilung der eingebrachten Temperatur wurden eingehend beschrieben [14, 17]. In der klinischen Anwendung konnten Seegenschmiedt et al. [15] bereits 1996 mit invasiver Temperaturmessung bei wIRA-gesteuerter Hyperthermie gute Ergebnisse erzielen. Die folgende multizentrische, prospektive Phase-I/II-Studie mit 53 Patientinnen und 58 Tumorknoten zeigte, dass Hyperthermie mit wIRA sicher und effektiv in einer Kombination mit perkutaner Strahlentherapie bei oberflächlichen Tumoren appliziert werden kann. Notter et al. 2017 behandelten großflächig ausgedehnte, oberflächliche Lokalrezidive und Re-Rezidive des vorbestrahlten Mammakarzinoms mit wIRA-Oberflächenhyperthermie. Hier wurde auch erstmals ein 2-Strahler-System mit thermographischer Kontrolle zur kontaktlosen Anwendung verwendet, dazu wurde eine hypofraktionierte Strahlentherapie (5 × 4 Gy, einmal wöchentlich) mit vorgeschalteter Hyperthermie durchgeführt. Behandelt und retrospektiv analysiert wurden 73 vorbestrahlte Patientinnen mit 103 Behandlungsregionen; 61 % erzielten eine cCR und 33 % eine partielle Remission (cPR). Die lokale Kontrolle nach cCR eines makroskopischen Rezidivs lag bei 59 % während der gesamten verbleibenden Lebenszeit. Obwohl in dieser Serie vergleichsweise ausgedehntere Tumorstadien und ein höherer Anteil an oberflächlicher Lymphangiosis carcinomatosa behandelt wurden als in den oben aufgeführten randomisierten Studien, war die cCR-Rate vergleichbar mit den Daten der großen Metaanalyse von Datta et al. 2016.

Eine aktualisierte, 2020 publizierte Darstellung von Notter et al. von 170 Patientinnen mit makroskopischen Lokalrezidiven bei Mammakarzinomen konnte die bis dato publizierten Ergebnisse zur kontaktlosen wIRA-Hyperthermie untermauern [13]. Zusätzlich wurden Patientinnen aus 3 weiteren spezialisierten Zentren in Deutschland in die Analyse integriert und eine neue Stadi-

Gynäkologe <https://doi.org/10.1007/s00129-021-04816-2>  
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

M. Nitsche · J. Dunst · D. Krug · R. Meyer · R. M. Hermann

## Strahlentherapie mit Hyperthermie beim Mammakarzinom

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** In der Situation eines inoperablen Lokalrezidivs nach Mastektomie und Vorbestrahlung empfehlen verschiedene internationale Leitlinien eine erneute lokale Strahlentherapie in Kombination mit einer lokalen Oberflächenhyperthermie.

**Fragestellung.** Wissenschaftliche Grundlagen und praktische Durchführung der Strahlentherapie in Kombination mit einer lokalen Oberflächenhyperthermie.

**Material und Methoden.** Literaturrecherche, Darstellung und Bewertung der Studien, Erklärung des Behandlungsablaufs

**Ergebnisse.** Die lokale Oberflächenhyperthermie mit lokaler Re-Bestrahlung bietet einen effektiven Therapieansatz, um auch ausgedehnte, inoperable Lokalrezidive des Mammakarzinoms zu behandeln. Sie ermöglicht eine erneute Strahlentherapie auch bei bereits vorbestrahlten und sogar mehrfach

vorbestrahlten Patientinnen. Im palliativen Therapiesetting kann sie eine hohe und lang andauernde lokale Kontrolle erwirken, die für die Lebensqualität durch Vermeidung tumorbedingter lokaler Komplikationen günstig ist (Schmerzen, Ulzerationen, Blutungen, Juckreiz, Cancer en cuirasse, unbeherrschbare pflegerische Situationen). Der hypofraktionierte Therapieansatz mit nur einer oder 2 Therapiesitzungen in der Woche bietet sich besonders in der palliativen Behandlungssituation an. Er ist gerade mit der kontaktlosen und thermographiegesteuerten Anwendung für die schwer erkrankten Patientinnen körperlich wenig belastend und zudem nicht invasiv.

### Schlüsselwörter

Brustneoplasmen · Palliativmedizin · Mastektomie · Re-Bestrahlung · Radioonkologie

## Radiotherapy and hyperthermia for breast cancer

### Abstract

**Background.** In the situation of an inoperable local recurrence after mastectomy and pre-irradiation, various international guidelines recommend local radiotherapy in combination with local, superficial hyperthermia.

**Objective.** Scientific basis and practical implementation of radiotherapy in combination with local surface hyperthermia.

**Materials and methods.** Literature search, presentation and evaluation of studies, explanation of the course of treatment.

**Results.** Local superficial hyperthermia with local re-irradiation provides an effective therapeutic approach to treat even extended, inoperable local recurrences of breast cancer. It enables further radiotherapy even in patients who have already been pre-irradiated and even repeatedly pre-

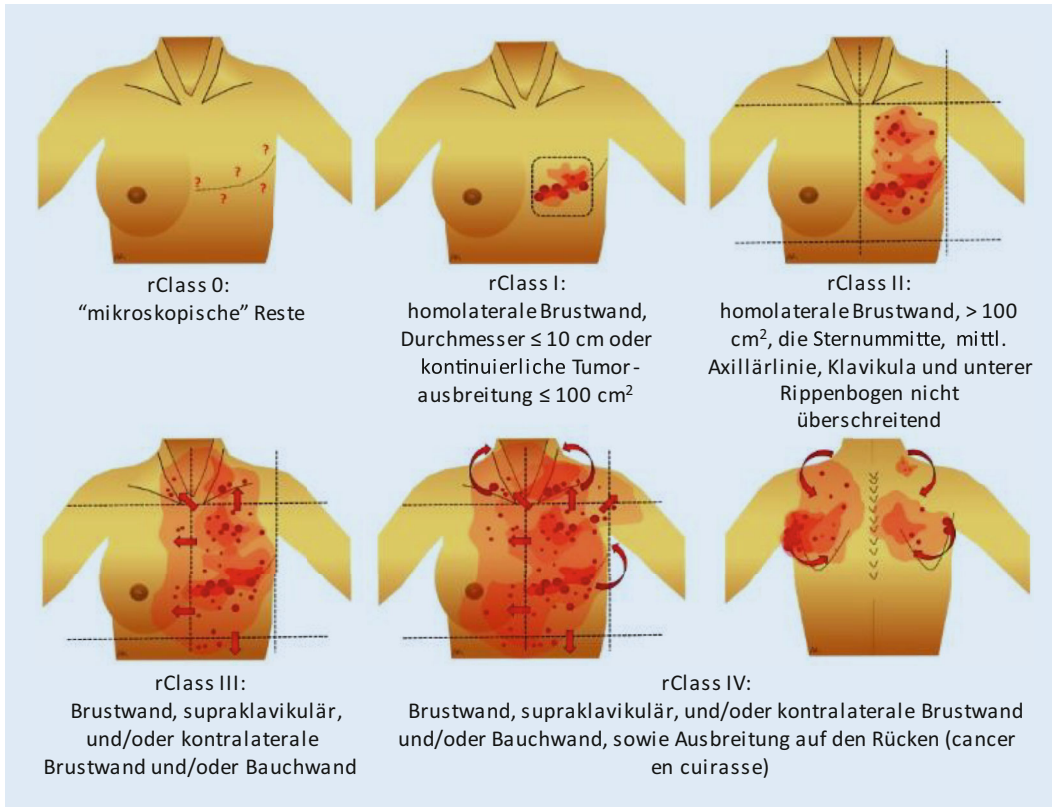
irradiated. In palliative therapy, it can obtain high and long-lasting local control, which is beneficial for the quality of life by avoiding tumor-related local complications (pain, ulcerations, bleeding, itching, cancer en cuirasse, unmanageable nursing situations). The hypofractionated therapy approach with only one or two therapy sessions per week is particularly suitable in the palliative treatment situation for even seriously ill patients. With its contactless and thermography-controlled application, it is physically not very stressful and also noninvasive.

### Keywords

Breast neoplasms · Palliative care · Mastectomy · Re-irradiation · Radiation oncology

eneinteilung eingeführt (Abb. 1). Eine cCR zeigten 43 %, eine cPR 52 %, kein Ansprechen 4 % und eine fortschreitende Erkrankung 2 %. Die Rate an cCR nahm mit zunehmendem Tumorstadium ab: 76 % in rClass I, 61 % in rClass II und 36 % in rClass III und nur eine in rClass IV. Entsprechend nahm auch die Rate an cPR ab. Das Gesamtansprechen (cCR

und cPR) lag bei 100 % in rClass I, 97 % in rClass II, 97 % in rClass III und 85 % in rClass IV. Es ist wichtig zu erwähnen, dass im Gegensatz zu anderen, nichtkontaktlosen Applikationsformen der Oberflächenhyperthermie bei vorbestrahlten Patientinnen keinerlei Grad-III- oder -IV-Toxizitäten auftraten. Nur 4 Grad-II-Nebenwirkungen wurden beobachtet,



**Abb. 1** ◀ Neue Klassifikation der Lokalrezidive des Mammakarzinoms. *rClass 0* mikroskopische Erkrankung, *rClass I* ipsilaterale Brustwand, max. Durchmesser  $\leq 10$  cm oder Tumoreal  $\leq 100$  cm<sup>2</sup>, *rClass II* ipsilaterale Brustwand,  $> 100$  cm<sup>2</sup>, nicht die mittlernale oder mittaxilläre Linie sowie die Klavikula oder den unteren Rippenbogen überschreitend, *rClass III* Brustwand und supra-klavikuläre Ausdehnung und/oder kontralaterale Brustwand oder Brustwand und/oder abdominelle Ausdehnung, *rClass IV* wie *rClass III* und Ausdehnung auf den Rücken. (Mod. nach [13]. Mit freundl. Genehmigung, ©M. Nötter et al., publiziert unter CC BY 4.0, <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

fast die Hälfte aller Patientinnen zeigte überhaupt keine Akutnebenwirkungen.

Somit erweist sich die hypofraktionierte Strahlentherapie in Kombination mit lokaler, thermographiekontrollierter, kontaktloser Oberflächenhyperthermie als effizientes und sicheres Verfahren.

Aufgrund der präklinischen und klinischen Daten ist die kontaktlose Hyperthermie mit wIRA auch als sichere Technik in den ESHO-Qualitätsleitlinien für Oberflächenhyperthermie aufgenommen worden [6, 16].

### Durchführung der Oberflächenhyperthermie in Kombination mit einer Re-Bestrahlung

Vergleichbar mit der Applikation von Photonenstrahlung durch die modernen Linearbeschleuniger wurde in den vergangenen Jahren auch die Anwendung von Oberflächenhyperthermie mit dem technischen Fortschritt deutlich verbessert und vereinfacht. So ist es jetzt möglich, große Thoraxwandareale mit erheblicher Tumorausdehnung (z. B. umgreifend auf den Rücken) durch moderne kontaktlose Strahlensysteme vollständig

zu erfassen und durch Oberflächenthermographie die Verteilung der Wärme am Körper der Patientinnen in Echtzeit zu kontrollieren und zu regulieren. Dies bietet den Vorteil, unterschiedliche Aufwärmungsgeschwindigkeiten und auch Hot Spots ( $> 43$  °C) frühzeitig zu erkennen.

### » Moderne hypofraktionierte Bestrahlungsprotokolle bedeuten für Patientinnen auch weniger Termine

Ein automatisiertes Feedback-System erkennt zudem Hot Spots und reguliert das System zur Vermeidung von Verbrennungen selbstständig herunter. Die kontaktlose Applikation der Hyperthermie ist für die Patientinnen wenig belastend und schützt im Vergleich zu älteren Systemen vor zusätzlichen Missempfindungen, Hautreizungen oder Blutungen durch aufliegende Applikatoren. Während der strahlentherapeutischen Anwendung wird das Zielvolumen unter optischer Kontrolle gehalten.

Die Verwendung moderner hypofraktionierter Bestrahlungsprotokolle, also der Re-Bestrahlung mit erhöhten Einzeldosen und Hyperthermie, z. B. mit  $5 \times 4$  Gy einmal oder  $8 \times 4$  Gy zweimal pro Woche, bedeutet für die Patientinnen weniger Arztbesuche, was besonders für die palliativ zu behandelnden Frauen eine erhebliche Erleichterung ist (▣ Abb. 2).

Alle Patientinnen erhalten zunächst eine lokale Oberflächenhyperthermie über 60 min bei einer angestrebten kontinuierlichen Temperatur von 42–43 °C. Somit resultieren auch Temperaturen von 39–42 °C in bis zu 2 cm Gewebtiefe. Dabei wird das gesamte makroskopisch sichtbare Tumoreal erfasst (▣ Abb. 3). Um während des Bestrahlungsvorgangs die Wärme zu erhalten, wird direkt anschließend die Region mit einem vorgewärmten standardisierten Silikonkissen abgedeckt und die Patientinnen so zum Linearbeschleuniger gebracht. Innerhalb von 5 min nach Ende der Hyperthermiesitzung sollte dann die Radiotherapie erfolgen. Dies lässt sich idealerweise sicherstellen, wenn die Hyperthermie in örtlicher Nähe zum Be-





**Abb. 2** ◀ Klinisches Tumoransprechen 6 Wochen nach hypofraktionierter Strahlentherapie in Kombination mit lokaler, thermographiegesteuerter, kontaktloser Oberflächenhyperthermie

strahlungsbunker durchgeführt werden kann.

Die perkutane Strahlentherapie wird entweder mit 4–12 MeV (Megaelektronenvolt)-Elektronenstrahlung oder mit hochenergetischer Photonenstrahlung realisiert. Eine Behandlung mit Elektronen eignet sich für gut einzugrenzende Lokalrezidive mit geringer Infiltrationstiefe und kann klinisch unter Sicht eingestellt werden. Durch das oben erwähnte vorgewärmte Silikonkissen wird dabei die Energie der Strahlung direkt an der Hautoberfläche wirksam.

» Mit IMRT/VMAT lassen sich auch ausgedehnte oberflächliche Zielvolumina erfassen

Bei der Behandlung mit Photonen ist regelhaft eine aufwendige computergestützte Bestrahlungsplanung erforderlich. Dazu ist eine spezielle Planungscomputertomographie nötig, auf der die Tumorregion softwaregestützt definiert wird und anschließend ein Bestrahlungsplan erstellt wird. Der Standard ist heutzutage eine volumetrische intensitätsmodulierte Rotationsbestrahlung („intensity modulated radiotherapy“, IMRT/„volumetric intensity modulated

arc therapy“, VMAT), bei der sich der Linearbeschleunigerkopf bis zu 360° um die Patientinnen herum dreht. Dadurch entstehen eine optimierte Dosisverteilung und Anpassung an die konvexe Thoraxwandoberfläche sowie eine hochpräzise Erfassung des Tumorgewebes bei niedriger Toxizität für das umgebende Normalgewebe wie der Lunge und dem Herz. Der Vorteil dieser Behandlung mit IMRT/VMAT besteht auch in der Erfassung ausgedehnter oberflächlicher Zielvolumina, z. B. bei Cancer en cuirasse.

### Bestrahlung und Oberflächenhyperthermie mit simultaner systemischer Therapie

Aus onkologischer Sicht kann eine Kombination aus Strahlentherapie und lokaler Oberflächenhyperthermie mit einer systemischen Tumortherapie dann sinnvoll sein, wenn dadurch eine bessere lokale Tumorkontrolle (vor allem nach Vorbestrahlung) bei gleichzeitiger Begrenzung der Neben- und Wechselwirkungen im Sinne einer guten Lebensqualität dieser Patientinnen erreicht werden kann. Die AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) empfiehlt aktuell die

Kombination mit Chemotherapie mit einem  $\pm$  (Oxford-Level 4; [1]). Im klinischen Alltag werden Patientinnen mit inoperablem Tumorrezidiv bei positiven Hormonrezeptoren und negativem Her2 („human epidermal growth factor receptor 2“) neu-Status häufig systemisch mit einer antihormonellen Therapie (AHT) in Kombination mit einem CDK4/6 („cyclin-dependent kinases“-Inhibitor ohne Chemotherapie behandelt. Die systemische Therapie kann aber in dieser Situation und bei anderer Tumorbiologie auch mit einer klassischen Chemotherapie erfolgen. Hier eignen sich platinhaltige Konzepte sowie auch Capecitabin. Die Indikation für Taxane und Anthrazykline allerdings sollte sehr zurückhaltend gestellt werden, ist doch eine erhöhte kutane Toxizität unter der Re-Bestrahlung mit Hyperthermie zu erwarten.

Lokalrezidive beim Mammakarzinom gehen häufig mit einer schlechten Prognose und einer deutlich erhöhten Metastasierungsrate und hohen Folgekomplikationen einher. Sie stellen daher eine besondere therapeutische Herausforderung im klinischen Alltag dar. Bei primär inoperablen und bereits vorbestrahlten Rezidiven sind die therapeutischen Möglichkeiten sehr begrenzt, sodass die



**Abb. 3** ▲ Durchführung der lokalen Oberflächenhyperthermie: Zwei Infrarot-A-Strahler werden auf die Patientin ausgerichtet und erfassen das Rezidivumoreareal an der linken Brustwand. Die thermographische Kontrolle erlaubt eine gleichmäßige Erwärmung der Haut und des Bindegewebes bis zu einer Eindringtiefe von ca. 2 cm

Kombination bestehend aus Re-Bestrahlung und Oberflächenhyperthermie eine mögliche Option in Ergänzung zur systemischen Therapie darstellt [1].

### Fazit für die Praxis

- Das inoperable Lokalrezidiv eines Mammakarzinoms nach Mastektomie und Vorbestrahlung kann mit einer erneuten lokalen Strahlentherapie in Kombination mit einer lokalen Oberflächenhyperthermie behandelt werden.
- Auch bei sehr ausgedehnten, inoperablen Lokalrezidiven sowie mehrfach vorbestrahlten Patientinnen kann dies in Einzelfällen ein effektiver Therapieansatz sein.
- Die Kombinationstherapie kann in Einzelfällen auch im palliativen Therapiesetting sinnvoll sein, um die Lebensqualität durch Vermeidung tumorbedingter lokaler Komplikationen zu verbessern (Schmerzen, Ulzerationen, Blutungen, Juckreiz, Cancer en cuirasse, unbeherrschbare pflegerischer Situationen).
- Eine kontaktlose, hypofraktionierte Kombinationstherapie mit nur einer oder 2 Therapiesitzungen in der Woche kann eine therapeutische Bereicherung in der palliativen Behandlungssituation sein.

### Korrespondenzadresse

**PD Dr. med. habil. Mirko Nitsche**  
 Zentrum für Strahlentherapie und Radioonkologie Bremen und Westerstede  
 Gröpelinger Heerstr. 406–408, 28230 Bremen, Deutschland  
 nitsche@strahlentherapie-bremen.com

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Nitsche, J. Dunst, D. Krug, R. Meyer und R.M. Hermann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

### Literatur

1. AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) innerhalb der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) (2020) Guidelines Breast, Version 2020.01, Lokoregionäres Rezidiv, 16–18. [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/\\_leitlinien/kommission\\_mamma/2020/PDF\\_DE/2020D%2017\\_Loko-regionaeres\\_Rezidiv\\_mit%20Literatur.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/PDF_DE/2020D%2017_Loko-regionaeres_Rezidiv_mit%20Literatur.pdf). Zugegriffen: 13. Jan. 2021
2. Breast Cancer, Dutch Guideline, Version 2.0, chapter „Locoregionaal recidief“. <http://www.oncoline.nl>. Zugegriffen: 13. Jan. 2021
3. Buchholz TA, Ali S, Hunt KK (2020) Multidisciplinary management of locoregional recurrent breast cancer. *J Clin Oncol* 38(20):2321–2323
4. Datta NR, Kok HP, Crezee H, Gaipl US, Bodis S (2020) Integrating loco-regional hyperthermia into the current oncology practice: SWOT and TOWS analyses. *Front Oncol* 10:819
5. Datta NR, Puric E, Crezee H, Gaipl US, Bodis S (2016) Hyperthermia and radiation therapy in locoregional recurrent breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 94(5):1073–1087
6. Dobšiček Trefná H, Crezee J, Schmidt M, Marder D, Lamprecht U, Ehmman M, Nadobny J, Hartmann J, Lomax N, Abdel-Rahman S, Curto S, Bakker A, Hurwitz MD, Diederich CJ, Stauffer PR, Van Rhooon GC (2017) Quality assurance guidelines for superficial hyperthermia clinical trials: II. Technical requirements for heating devices. *Strahlenther Onkol* 193(5):351–366
7. Harms W, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, Haase W, Krug D, Piroth MD, Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, Souchon R, Wenz F, Sauer R, Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO) (2016) DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer VI: therapy of locoregional breast cancer recurrences. *Strahlenther Onkol* 192(4):199–208
8. Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR, Samulski TV, Vujaskovic Z, Yu D, Sanders LL, Dewhirst MW (2005) Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. *J Clin Oncol* 23(13):3079–3085

9. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. (2020) Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Langversion 4.3-Februar2020AWMF-Registernummer:032-0450L. [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.3/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.3.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.3/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.3.pdf). Zugegriffen: 13. Jan. 2021
10. Linthorst M, Baaijens M, Wigenraad R, Creutzberg C, Ghidry W, van Rhooon 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* 117(2):217–222
11. Linthorst M, van Geel AN, Baaijens M, Ameziane A, Ghidry W, van Rhooon GC, van der Zee J (2013) Re-irradiation and hyperthermia after surgery for recurrent breast cancer. *Radiother Oncol* 109(2):188–193
12. Notter M, Piazena H, Vaupel P (2017) Hypofractionated re-irradiation of large-sized recurrent breast cancer with thermography-controlled, contact-free water-filtered infra-red-A hyperthermia: a retrospective study of 73 patients. *Int J Hyperth* 33(2):227–236
13. Notter M, Thomsen AR, Nitsche M, Hermann RM, Wolff HA, Habl G, Münch K, Grosu AL, Vaupel P (2020) Combined wIRA-hyperthermia and hypofractionated re-irradiation in the treatment of locally recurrent breast cancer: evaluation of therapeutic outcome based on a novel size classification. *Cancers* 12(3):606
14. Piazena H, Müller W, Pendl W, von Ah S, Cap VH, Hug PJ, Katalinic A, Pluschke G, Vaupel P (2019) Thermal field formation during wIRA-hyperthermia: temperature measurements in skin and subcutis of piglets as a basis for thermotherapy of superficial tumors and local skin infections caused by thermosensitive microbial pathogens. *Int J Hyperth* 36(1):938–952
15. Seegenschmiedt MH, Klautke G, Walther E, Feldmann J, Katalinic A, Stuschke M, von Lieven H, Vaupel P (1996) Wassergefilterte Infrarot-A-Hyperthermie, kombiniert mit Radiotherapie bei fortgeschrittenen und rezidivierten Tumoren. Erste Ergebnisse einer multizentrischen Phase-II-Studie. *Strahlenther Onkol* 172(9):475–484
16. Trefná HD, Crezee H, Schmidt M, Marder D, Lamprecht U, Ehmman M, Hartmann J, Nadobny J, Gellermann J, van Holthe N, Ghadjar P, Lomax N, Abdel-Rahman S, Bert C, Bakker A, Hurwitz MD, Diederich CJ, Stauffer PR, van Rhooon GC (2017) Quality assurance guidelines for superficial hyperthermia clinical trials: I. Clinical requirements. *Int J Hyperth* 33(4):471–482
17. Vaupel P, Piazena H, Müller W, Notter M (2018) Biophysical and photobiological basics of water-filtered infrared-A hyperthermia of superficial tumors. *Int J Hyperth* 35(1):26–36
18. Vernon CC, Hand JW, Field SB, Machin D, Whaley JB, van der Zee J, van Putten WL, van Rhooon GC, van Dijk JD, González González D, Liu FF, Goodman P, Sherar M (1996) 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(4):731–744