

## Phase-II-Studie zur präoperativen Radio-Chemo-Thermo-Therapie beim lokal fortgeschrittenen Rektum-Karzinom

Beate Rau<sup>2</sup>, Peter Wust<sup>1</sup>, Johanna Gellermann<sup>1</sup>, Wolfgang Tilly<sup>1</sup>, Michael Hünerbein<sup>2</sup>,  
Jürgen Löffel<sup>3</sup>, Holger Stahl<sup>1</sup>, Hanno Riess<sup>3</sup>, Volker Budach<sup>4</sup>, Roland Felix<sup>1</sup>, Peter Schlag<sup>2</sup>

**Hintergrund:** Aktuelle Studien zeigen, daß eine präoperative Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom Resektabilität und lokale Kontrolle erhöhen kann. Inwieweit durch zusätzlichen Einsatz der regionalen Hyperthermie Ansprechraten und Tumorrückbildung verbessert werden, sollte in einer Phase-II-Studie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom geprüft werden.

**Patienten und Methoden:** 37 Patienten mit primär fortgeschrittenem Rektumkarzinom uT3 oder uT4 wurden einer präoperativen Radio-Chemo-Thermo-Therapie unterzogen. Die initiale Tiefeninfiltration wurde mittels Endosonographie, CT und MRT bestimmt. Die Strahlentherapie wurde in Bauchlage (im Bauchkasten) in üblicher Technik mit  $5 \times 1,8$  Gy wöchentlich bis 45 Gy im Referenzpunkt durchgeführt. 5-Fluorouracil (300 bis 350 mg/m<sup>2</sup>) mit Leucovorin in niedriger Dosis (50 mg) wurde an den Tagen 1 bis 5 sowie 22 bis 28 verabreicht. Die regionale Hyperthermie mit dem Sigma-60-Ring des Systems BSD-2000 erfolgte wöchentlich vor der Bestrahlung und gegebenenfalls parallel zur Chemotherapie. Temperatur-Orts-Kurven und Temperatur-Zeit-Kurven wurden in endokavitär positionierten Kathetern (Tumorkontakt, Blase, Vagina) gemessen. Nach einem endosonographischen Restaging wurde vier bis sechs Wochen nach Abschluß der präoperativen Therapie die Operation durchgeführt und anschließend die Chemotherapie adjuvant in vier Zyklen fortgesetzt. Bei inkompletter Resektion oder Nichtresektabilität wurde eine kleinfeldrige Aufsättigung bis 64 Gy angestrebt.

**Ergebnisse:** Von den 37 Patienten konnten 31 (84%) lokal radikal operiert werden (R0-Resektion), bei nur einer R1-Resektion (3%) und fünf nichtresektablen Primärtumoren (13%). Bei den R0-resezierten Tumoren wurde im Operationspräparat bei 53% eine Reduktion der Tiefeninfiltration gegenüber dem initialen endosonographischen Befund beobachtet. Die aktuarische Überlebensrate nach vier Jahren beträgt 65% (progressionsfrei 57%). Die aktuarische Vier-Jahres-Überlebensrate war für die Gruppe der Responder besonders günstig. Insgesamt wurde die präoperative multimodale Therapie gut toleriert, ein vorzeitiger Abbruch der Radiotherapie war nur in einem Fall erforderlich (3%). Grad-III/IV-Toxizitäten an Darm und Haut wurden durch Feldausblockungen und Kühlung der Perinealregion soweit wie möglich reduziert und betrug 5/37 (13%) gastrointestinal und 6/37 (16%) an der Haut. Die thermischen Daten wurden einer statistischen Analyse unterzogen. Die Qualität der Temperaturverteilung ( $T_{90}$ , cum min  $T_{90} \geq 40,5$  °C) hängt von den Leistungspegeln und relativen Leistungsdichten ab. Das Ansprechen (Tumorverkleinerung und Rückgang der Tiefeninfiltration) ist statistisch signifikant mit Qualitätsparametern der Temperaturverteilung korreliert. Im Trend gilt dies auch für das rezidivfreie Überleben.

**Schlußfolgerungen:** Eine präoperative Radio-Chemo-Thermo-Therapie erwies sich als gut durchführbar und effektiv mit ermutigenden Remissionsraten sowie exzellenten lokalen Kontrollraten. Daher wird die Prüfung der regionalen Hyperthermie in einer Phase-III-Studie fortgesetzt. Parallel wird an technischen Verbesserungen der regionalen Hyperthermie gearbeitet.

**Schlüsselwörter:** Fortgeschrittenes Rektumkarzinom · Präoperative Radiochemotherapie · Regionale Hyperthermie · Response

### Preoperative Radio-Chemo-Thermotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer – a Phase II Study

**Background:** Recent studies show that preoperative radio-chemotherapy can increase resectability and local control of locally advanced rectal carcinomas. Additional regional hyperthermia might increase remission rates and tumor response. We therefore tested regional hyperthermia together with radio-chemotherapy in a phase-II study on locally advanced rectal carcinomas.

<sup>1</sup>Strahlenklinik und Poliklinik, Charité – Campus Virchow-Klinikum, <sup>2</sup>Abteilung für Chirurgie und Chirurgische Onkologie, Charité – Campus Buch, <sup>3</sup>Medizinische Klinik und Poliklinik, Charité – Campus Virchow-Klinikum, <sup>4</sup>Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Charité – Campus Charité Mitte, Humboldt-Universität, Berlin

Diese Arbeit wurde gefördert von der Deutschen Forschungsgemeinschaft – Sonderforschungsbereich 273, Teilprojekte A1, B1, B2.

Eingang des Manuskripts: 14. 1. 1998.

Annahme des Manuskripts: 4. 8. 1998.

**Patients and Methods:** Thirty-seven patients with primary advanced stage uT3/T4 rectal carcinomas were treated with preoperative radio-chemo-thermo-therapy. The initial tumor depth was determined using endosonography, CT, and MRI. Radiotherapy was carried out in prone position (on a belly board) using standard techniques, with  $5 \times 1.8$  Gy per week up to 45 Gy at the reference point. 5-Fluorouracil ( $300$  to  $500$  mg/m<sup>2</sup>) was administered with low doses of leucovorin ( $50$  mg) on days 1 to 5 and 22 to 28. The patients were treated with regional hyperthermia each week prior to radiotherapy and simultaneously with chemotherapy, using the Sigma 60 ring from the BSD-2000 system. Temperature/position curves and temperature/time curves were recorded in endocavitary (endorectal) catheters in tumor contact and as well in bladder and vagina. Following endosonographic restaging, the operation was carried out 4 to 6 weeks after the end of preoperative therapy and adjuvant chemotherapy continued in four cycles. In cases where tumors were non-resectable, a boost up to 64 Gy was aimed.

**Results:** Thirty-one of the 37 patients (84%) with primary carcinoma proved locally R0-resectable. In addition we had 1 R1-resection (3%) and 5 non-resectable tumors (13%). Among the resected tumors, 53% experienced a reduction of depth infiltration from the initial endosonographic stage during preoperative therapy. The actuarial survival rate after 4 years is 65% (free of progression 57%). The actuarial 4-year survival rate was particularly favorable for the group of responders. Overall, the preoperative multimodal therapy was well tolerated, and premature termination was only necessary in 1 case (3%). Grade III/IV toxicities in the intestine and skin were reduced as far as possible by field blockings and cooling of the perineal region. They occurred only in 5/37 patients (13%) at the intestine and in 6/37 patients (16%) at the skin. The thermal data were subjected to a statistical analysis. The quality of temperature distribution ( $T_{90}$ , cum min  $T_{90} \geq 40.5$  °C) depends on the power level and relative power density. The response (reduction of tumor size or depth infiltration) correlated significantly with quality parameters of the temperature distributions. This dependency is found as a trend for progression-free survival, too.

**Conclusions:** Preoperative radio-chemo-thermo-therapy proved to be practical and effective, with encouraging remission rates and excellent local control rates. For this reason, a phase-III study to test regional hyperthermia has been initiated. At the same time, certain technical improvements are still under development for regional hyperthermia.

**Key Words:** Advanced rectal cancer · Preoperative radio-chemotherapy · Regional hyperthermia · Response

**D**as Rektumkarzinom hat in den industrialisierten Staaten eine eher steigende Inzidenz mit derzeit etwa 10 000/Jahr in Deutschland. Etwa 50% der Patienten befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung klinisch in einem lokal fortgeschrittenen Stadium UICC II (T3/4 N0 M0) bzw. UICC III (TX N+ M0) und könnten von einem multimodalen Therapiekonzept profitieren.

Die kurative Tumorchirurgie ist dabei das zentrale Element in der Behandlung. Nach alleiniger Chirurgie werden in den oben genannten Stadien II bis III Lokalrezidivraten zwischen 21 und 68% angegeben. Daher besteht nach einer Konsensus-Konferenz des NIH (US-National Institute of Health) im Jahre 1990, übernommen von den Onkologischen Arbeitsgemeinschaften der Deutschen Krebsgesellschaft in 1994 [5], die empfohlene Standardtherapie nach R0-Resektion in einer postoperativen Radiochemotherapie.

Im Falle der klinisch kompletten Fixation des Tumors bei Diagnosestellung durch Infiltration der Beckenwand oder umgebender Organe (Prostata, Vagina/Uterus, Blase), entsprechend den klinischen Stadien Mason III und IV, wird von Nichtresektabilität oder zumindest einer eingeschränkten Resektabilität ausgegangen. Dies betrifft etwa 10 bis 20% der neu diagnostizierten Rektumkarzinome (also 1000 bis 2000 Patienten pro Jahr). Durch eine präoperative Radiotherapie [1, 23] sowie in neueren Studien auch Radiochemotherapie [4, 16] kann noch in 60 bis 90% Resektabilität erreicht werden. Falls eine kurative Tumorchirurgie trotz Vorbehandlung nicht möglich wird, verschlechtert sich die Prognose deutlich mit Drei-Jahres-Überlebensraten unter 10%. Trotz präoperativer Behandlung und kurativer Tumorchirurgie ist in den klinisch fortgeschrittenen Stadien die Lokalrezidivrate immer noch unbefriedigend hoch mit etwa

20% im Stadium Mason III und bis 50% im Stadium Mason IV [17]. Besonders ungünstig ist die Prognose beim rezidierten Rektumkarzinom mit Resektabilitätsraten und Fünf-Jahres-Überleben von 10 bis 30% [25].

Für die fortgeschrittenen Tiefeninfiltrationen T3–4 wird auch bei potentieller Resektabilität die präoperative Radiochemotherapie derzeit favorisiert und im Rahmen von Phase-III-Studien [5] (EORTC-Studie) gegenüber der etablierten Standardtherapie (kurative Chirurgie und postoperative Radiochemotherapie) geprüft. Argumente für die präoperative (neoadjuvante) Therapie sind erhöhte Sensibilität des Tumors (durch bessere Oxygenierung in der präoperativen Situation), Verträglichkeit der Therapie (da Dünndarmentteile weitgehend geschont werden können) und damit bessere Patienten-Compliance, Verbesserung der Resektabilität durch Tumorverkleinerung und möglichst frühzeitiger Beginn einer systemischen Therapie. In der Folge erhofft man sich eine Erhöhung der Resektabilitätsrate, lokalen Kontrolle und Überlebenszeit. Durch Weiterentwicklung diagnostischer Verfahren wie Endosonographie [3, 8], konventionelle MRT sowie Endo-MRT soll dabei die Treffsicherheit für die Tiefeninfiltration T1–2 versus T3 versus T4 (> 90%) und damit die Patientenselektion verbessert werden.

Eine lokale Intensivierung der präoperativen Radiochemotherapie am Tumor und dessen Umgebung ist wünschenswert, da immer noch eine nicht unbeträchtliche Zahl von Patienten mit nichtresektablen Tumoren verbleibt und in den oben genannten Risikogruppen die Zahl der Lokalrezidive hoch ist [9, 14, 15].

Aufgrund präklinischer Untersuchungen erscheint die Hyperthermie geeignet, die Effektivität einer präoperativen Radio-

chemotherapie bei akzeptabler zusätzlicher Toxizität zu erhöhen. Auch klinische Studien haben in jüngster Zeit belegt, daß die Hyperthermie bei geeigneter technischer Applikation die Wirksamkeit der Radiotherapie erhöhen kann [19, 24]. Die klinische Anwendbarkeit der regionalen Radiowellenhyperthermie mit kommerzieller Gerätetechnik (Sigma-Ringapplikator des Systems BSD-2000) wurde gezeigt [12, 28].

Es war daher naheliegend, die regionale Hyperthermie in ein präoperatives Protokoll beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom zu integrieren. Die Entwicklung einer praktikablen und für die Patienten verträglichen Anwendungsform der regionalen Hyperthermie sowie eine Prüfung der Effektivität einer solchen trimodalen Therapie bei einem definierten Patientenkollektiv sind Gegenstand der folgenden Arbeit.

**Patienten und Methoden**

*Patientencharakteristik:* Für eine präoperative trimodale Therapie waren Patienten mit fortgeschrittenem Rektumkarzinom mit einer Tiefeninfiltration uT3-4 vorgesehen. Die Patienteneigenschaften im Hinblick auf UICC-Stadium, klinisches Stadium, vorherige Therapie, Tumorlokalisation und andere prognostische Faktoren sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Es handelte sich nahezu ausschließlich um vollständig fixierte Tumoren, deren kurative Resektabilität zumindest eingeschränkt war. Drei Patienten mit Fernmetastasierung, davon zwei Patienten mit solitären, potentiell resektablen Lebermetastasen, wurden dennoch gemäß Protokoll behandelt, da in der klinischen Einschätzung die lokale Kontrolle zunächst prognosebestimmend war.

Alter	60 (31-73 Jahre)
Weiblich /männlich	6/31
< 6 cm/> 6 cm	18/19
TNM-Stadium	
uT3/uT4	23/14
N0/N+	16/21
M0/M1	34/3
Klinisches Stadium	
Mason II (partiell fixiert)	5
Mason III (fixiert)	12
Mason IV (total fixiert)	19
Unklassifiziert	1
Einstufung resektabel/nichtresektabel	16/21

Tabelle 1. Patientencharakteristik für 37 Patienten mit primärem, lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom.

Table 1. Patient characteristics for 37 patients with primary locally advanced rectal carcinoma.

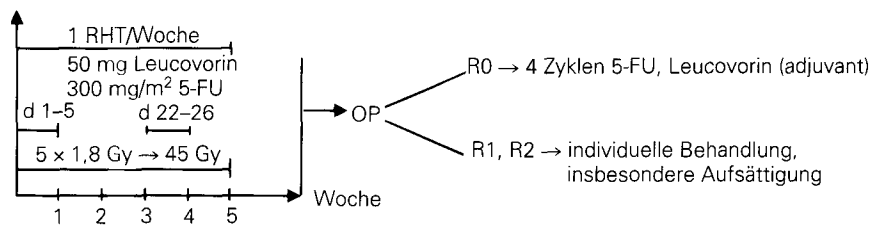


Abbildung 1. Schema für die präoperative (neoadjuvante) Therapie des Rektumkarzinoms mit Stadium (r)uT3/uT4 NX M0. (RHT = regionale Hyperthermie.)

Figure 1. Scheme of the preoperative (neoadjuvant) therapy of rectal cancer with stage (r)uT3/uT4 NX M0. (RHT: regional hyperthermia.)

Bei allen Patienten wurden neben den klinischen Routineerhebungen Rektoskopie, Kolonoskopie, Bariumkontrasteinlauf, rektale Endosonographie, abdominelles CT sowie Ultraschall des Abdomens und Röntgen-Thoraxuntersuchung durchgeführt. Bei der Mehrzahl der Patienten erfolgte auch eine konventionelle MRT des Beckens mit T2-betonten Sequenzen sowie T1-betont vor und nach Kontrastmittelgabe. Zum Einschluß in die Studie wurden verlangt ein Karnofsky-Index  $\geq 70$  sowie ein Laborstatus mit Kreatinin  $\leq 1,5$  mg%, Bilirubin  $\leq 1,5$  mg%, Thrombozyten  $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$ , Leukozyten  $> 4,0/\text{mm}^3$  sowie Hb  $\geq 10$  g%. Als Ausschlußkriterien galten familiäre Polyposis, vorangegangene Bestrahlungstherapie des Beckens oder Chemotherapie, schwerwiegende internistische Begleiterkrankungen oder Metallimplantate/Herzschrittmacher.

*Präoperative Radiochemotherapie:* Dosierung und Zeitplan für Radiotherapie, Chemotherapie und Hyperthermie sind Abbildung 1 zu entnehmen. Dabei wurde die Radiotherapie in Bauchlage im Bauchkasten nach Computerplan in einer Drei-Felder-Technik mit lateralen Keilfiltern und Standardblöcken oder individuellen Blöcken durchgeführt. Der mit Kontrastmittel dargestellte Dünndarm wird im Einzelfall zusätzlich durch Ausblockung geschont. In Abhängigkeit von der Tumorlokalisation (distal, proximal) liegt die obere Feldgrenze am Promontorium oder reicht bis Unterkante von L5. Die ventrale Feldgrenze hängt ebenfalls von der Tumorlokalisation und dem Grad der Infiltration in die umgebenden Strukturen ab (in der Regel geht die ventrale Feldgrenze durch die Femurkopfmittle).

*Regionale Hyperthermie:* Die regionale Hyperthermie erfolgt mit dem Sigma-60-Ring des Systems BSD-2000 (BSD Medical Coop., Salt Lake City, Utah, USA) in wöchentlichen Abständen zusätzlich zur Radiochemotherapie (durchschnittlich vier bis fünf Sitzungen). Im phasengesteuerten Ringapplikator sind vier Antennenpaare zirkulär und äquidistant um den Patienten herum auf einem Plexiglasring angeordnet. Die von den acht bikonischen Dipolantennen abgestrahlte Leistung im Frequenzbereich 70 bis 100 MHz wird durch einen Wasserbolus an den Patienten angekoppelt. Nach Positionierung des Patienten im Zentrum werden standardmäßig 90 MHz, eine Phasenverzögerung von 20° bis 50° am kaudalen Antennenpaar sowie 5° bis 20° an den seitlichen Antennenpaaren eingestellt. Diese Phaseneinstellung führt zu einer Verschiebung der Leistungsverteilung nach dorsal (in die Präsakralregion). Die Zentralebene für die Leistungsverteilung (entsprechend den Fußpunkten der Dipolantennen) fällt in der Regel mit der Zentralebene (Isozentrum) der Strahlentherapiefelder zusammen.

Nach Lagerung und Vorbereitung des Patienten im Sigma-Ring wird bei einer mittleren Gesamtleistung von üblicherweise 500 W bei der oben genannten Standardeinstellung mit

der Wärmetherapie begonnen. Definitionsgemäß beginnt die therapeutische Zeit, wenn in einem Meßpunkt mindestens  $41^{\circ}\text{C}$  erreicht sind oder spätestens nach 30 Minuten Leistungsapplikation. Eine therapeutische Gesamtzeit von 60 Minuten wird angestrebt. Dies entspricht auch der Vorgehensweise anderer Anwender des gleichen Hyperthermiesystems [6, 12].

**Thermometrie:** Die Thermometrie wird mit Hochwiderstands-Thermistoren (sogenannte Bowman-Thermistoren) in Teflon-Kathetern von 1,8 mm Außendurchmesser (Firma Angiomed) durchgeführt. Diese Katheter werden in das Rektum längs der Tumorregion und über diese hinaus vorgeschoben. In einigen Fällen bei proximaler Tumorkonlokalisierung (10 bis 15 cm ab ano) wurde die Katheterpositionierung mittels Rektoskopie durchgeführt. Weitere Temperaturmeßpunkte befinden sich in der Blase mittels speziellen Blaskatheters (Firma Rüscher AG, Kernen) sowie in Vagina (Angiomed-Katheter) und Rima ani. Auf eine invasive intratumorale Messung wurde verzichtet.

In den endoluminal eingebrachten Thermometrie-Kathetern wird in Abständen von fünf bis zehn Minuten mit einem Schrittmotor eine Temperatur-Orts-Kurve aufgezeichnet. Der anokutane Übergang kann in der Regel auf den Temperatur-Orts-Kurven gut identifiziert werden. Mittels der klinischen Daten (Endosonographie, Rektoskopie) wird die *Tumorkontaktstrecke* in der Temperatur-Orts-Kurve identifiziert. In jeder aufgenommenen Temperatur-Orts-Kurve wurden *Indextemperaturen*  $T_x$  bestimmt. Dabei ist  $T_x$  diejenige Temperatur, die von x% der Meßpunkte in Tumorkontakt überschritten wird [12, 13, 18]. Während der therapeutischen Zeit wurde über die  $T_x$  (insbesondere  $T_{90}$ ) in den einzelnen Ortskurven zeitlich gemittelt und dieser Mittelwert für die Hyperthermietherapie als Indextemperatur zugrunde gelegt. Darüber hinaus wurde auch die Zeit in Minuten bestimmt, für die  $T_{90}$  oberhalb einer Referenztemperatur lag, und diese Gesamtzeit als kumulative Minuten  $T_{90} \geq 40,5^{\circ}\text{C}$  bezeichnet [13].

Außerdem wurde in festen Meßpunkten aus der Steigung (Tangente) der Temperatur-Zeit-Kurve am Anfang der Therapie (Power-on) sowie am Ende (Power-off) die Leistungsdichte SAR (spezifische Absorptionsrate in mW/g) bestimmt bzw. auf die Gesamtleistung normiert als relative SAR  $\|SAR\|$  bezeichnet. Weitere Einzelheiten zur Auswertemethode sind bei Wust et al. [28] zu finden.

**Verlaufskontrolle und Chirurgie:** Die Toxizität der Kombinationstherapie wurde gemäß WHO-Score, LENT-SOMA sowie einem eigenen Score für die regionale Hyperthermie (siehe Legende Tabelle 4) dokumentiert. Etwa zwei bis vier Wochen nach Abschluß der präoperativen Serie erfolgte ein Restaging mit MRT, CT und Endosonographie. Falls eine Operation nicht möglich war, wurde in der Regel kleinfeldrig am makroskopischen Tumor bis zu einer Gesamtdosis von 60 bis 64 Gy im Referenzpunkt aufgesättigt.

Der chirurgische Eingriff war vier bis sechs Wochen nach Abschluß der Radiotherapie als kurative R0-Resektion mit Exstirpation des Mesorektums und mesenterialer Lymphknoten geplant [11]. Bei Infiltration von Nachbarorganen (Harnblase, Prostata, Dünndarm, Uterus, Ovarien) wurde eine erweiterte Resektion vorgenommen.

Tumorkonlokalisierungen oberhalb 6 cm Abstand zur anokutanen Linie wurden mit einer anterioren Rektumresektion behandelt. Bei weiter distal gelegenen Tumoren erfolgte die abdominoperineale Resektion. Die histopathologische Aufarbeitung wurde standardisiert nach TNM-Kriterien durchgeführt. Bei kompletter Remission wurde das Resektat im Bereich des ehemaligen Tumors vollständig aufgearbeitet.

Als *Responder* wurden diejenigen Patienten bezeichnet, bei denen histopathologisch am Tumor entweder ein Downstaging in der T-Kategorie pT (gegenüber der endosonographischen Einschätzung uT) oder eine Volumenreduktion um mehr als 50% (partielle Remission gemäß UICC) nachgewiesen wurde.

Postoperativ wurde in adjuvanter Intention nach Abschluß der Wundheilung die Chemotherapie in vier weiteren Zyklen fortgesetzt. Fakultativ war eine Dosisescalation bis  $500\text{ mg/m}^2$  5-FU bei entsprechender Verträglichkeit möglich.

**Follow-up und statistische Analyse:** Die Patienten wurden innerhalb der ersten zwei Jahre alle drei Monate kontrolliert. Routinemäßig wurden CEA-Werte bestimmt sowie abdomineller und endorektaler Ultraschall durchgeführt. Eine Sigmoidoskopie wurde zehn bis zwölf Wochen postoperativ und dann alle sechs Monate (alternierend mit einer jährlichen Koloskopie) durchgeführt. Röntgen-Thoraxkontrollen erfolgten halbjährlich.

Lokalrezidive bzw. Fernmetastasierung wurden bioptisch gesichert. Die Überlebenszeit bzw. progressionsfreie Überlebenszeit wurde vom Beginn der Behandlung bis zum Stichtag (Juni 1997) gerechnet und gemäß der Methode von Kaplan und Meier ausgewertet. Statistische Abhängigkeiten zwischen Leistungsparametern, thermischen Parametern und Response wurden mit dem verteilungsfreien Mann-Whitney-Test im Statistikprogramm SPSS geprüft.

## Ergebnisse

### *Durchführbarkeit und Qualität der regionalen Hyperthermie*

Die in das Standardschema der Radiochemotherapie (siehe Abbildung 1) integrierte regionale Hyperthermie wurde von den Patienten durchaus als Belastung empfunden, jedoch insgesamt zufriedenstellend vertragen (zur Toxizität siehe Tabelle 4).

Die wichtigsten Thermometriedaten (in Tumorkontakt, siehe oben),  $T_{90}$ ,  $\text{cum min } T_{90} \geq 40,5^{\circ}\text{C}$  sowie  $T_{\text{max}}$ , sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Gegenüber einem historischen Kollektiv, bei dem die Temperaturmessungen intratumoral erfolgten (eigene Daten bei mehr als 50 Patienten), ist die Indextemperatur  $T_{90}$  um etwa  $0,5^{\circ}\text{C}$  höher, dagegen  $T_{\text{max}}$  um  $0,5$  bis  $1^{\circ}\text{C}$  niedriger. Die mittlere maximale Temperatur betrug nur in 21/164 (13%) der Hyperthermiebehandlungen  $\geq 42^{\circ}\text{C}$ . Dem steht  $T_{\text{max}} \geq 42^{\circ}\text{C}$  in 64% der Wärmetherapien bei intratumoraler Temperaturmessung gegenüber (eigene Patienten), in Übereinstimmung mit anderen Literaturdaten mit  $T_{\text{max}} \geq 42^{\circ}\text{C}$  in 60 bis 80% [6, 12].

Gemäß Tabelle 3 zeigen die thermischen Parameter  $T_{90}$ ,  $\text{cum min}$  eine signifikante gleichsinnige Abhängigkeit von den in repräsentativen Punkten im Rektum gemessenen *relativen*

*Leistungsbezogene Parameter:*

SAR   <sub>i</sub> (Rektum)	5,0 (0,3–14,8)	mW/g/100 W
SAR   <sub>e</sub> (Rektum)	5,7 ± 2,6	mW/g/100 W
P	670 ± 140	W
SAR	36,3 ± 13,8	mW/g
SAR   <sub>i</sub> (Blase)	4,3 (1,4–9,0)	mW/g/100 W

*Temperaturbezogene Parameter (Tumorkontakt):*

Zahl der RHT pro Patient	4,4 (1–10)	
T <sub>90</sub>	40,3 ± 0,7	°C
T <sub>max</sub>	41,2 ± 0,7	°C
cum min T <sub>90</sub> ≥ 40,5 °C	129 ± 93	min (pro Patient)

Tabelle 2. Mittelwerte, Standardabweichungen (±) oder Bereiche (min – max) der relativen Leistungsdichte ||SAR|| am Anfang (Leistung angeschaltet) und Ende (Leistungsabschaltung) der Therapie, der absoluten Leistungsdichte SAR, der Gesamtleistung P sowie einiger thermischer Parameter.

Table 2. Mean values, standard deviations (±), and ranges (min – max) of relative power density ||SAR|| at begin (power on) and end (power off) of treatment, absolute power density SAR, total power P and some thermal parameters.

	T <sub>90</sub> (°C)	cum min T <sub>90</sub> (min)	T <sub>max</sub> (°C)
SAR   <sub>i</sub> < 4,7	40,3	23	41,3
	p = 0,0001	p = 0,0000	p = 0,84
SAR   <sub>i</sub> ≥ 4,7	40,6	39	41,3
SAR   <sub>e</sub> < 5,0	40,2	24	41,2
	p = 0,000	p = 0,000	p = 0,003
SAR   <sub>e</sub> ≥ 5,0	40,6	38	41,4
SAR < 30 mW/g	40,4	29	41,2
	p = 0,29	p = 0,21	p = 0,22
SAR ≥ 30 mW/g	40,5	33	41,4
P < 650 W	40,6	37	41,4
	p = 0,0000	0,001	0,005
P ≥ 650 W	40,3	25	41,2

Tabelle 3. Abhängigkeit der relevanten thermischen Parameter im Rektum (in Tumorkontakt) von den lokalen Leistungsparametern (relative Leistungsdichte ||SAR|| am Anfang und Ende, absolute Leistungsdichte SAR, Gesamtleistung P) (siehe auch Tabelle 2).

Table 3. Dependences of relevant thermal parameters in the rectum (in contact to the tumor) on local power-related parameters (relative power density ||SAR|| at begin and end, absolute power density SAR, total power P) (see also Table 2).

SAR (am Anfang und am Ende der Therapie). Dagegen zeigt sich eine inverse Abhängigkeit zwischen den erreichten Temperaturen und der Gesamtleistung. Niedrige Gesamtleistungen korrespondieren also mit einfach erwärmbaren Tumoren (hohe relative SAR). Gerade bei älteren Patienten, die geringere Reserven für eine Steigerung des Herzzeitvolumen haben, stellten sich schon bei niedrigen Gesamtleistungen zufriedenstellende tumorbezogene Temperaturen ein. In diesen Fällen wurden auch höhere systemische Temperaturen (38 bis 39 °C) registriert. Erhöhung der absoluten SAR über die eingestrahelte Leistung führt offenbar nicht generell

zu der gewünschten besseren Temperaturverteilung, da zwischen SAR und thermischen Parametern keine Korrelation nachweisbar war.

*Toxizität der präoperativen Therapie*

Akute Nebenwirkungen der Kombinationstherapie wurden am Darm (Durchfall, Tenesmen, Proktitis), an der Haut, speziell in der Rima ani (Erythem bis hin zur feuchten Epithelolyse), an der Blase (Zystitis) sowie speziell durch die regionale Hyperthermie beobachtet (Tabelle 4). Grad-III-Toxizitäten am Dünndarm mußten insbesondere dem 5-Fluorouracil und Leucovorin zugeordnet werden, da eine weitgehende Ausblockung des Dünndarms im Rahmen der Radiotherapie möglich war. Eine Dosisescalation über 350 mg/m<sup>2</sup> hinaus wurde daher nur bei guter Verträglichkeit im ersten Zyklus durchgeführt (siehe Abbildung 1). In der Rima ani wurden vor allem zu Beginn der Phase-II-Studie Grad-III-Toxizitäten beobachtet. Durch einen separaten Kühlkreislauf wurde die Temperatur in der Rima ani gesenkt, was zu einer deutlichen Reduktion der akuten Hautreaktion führte.

Die meisten Patienten empfanden bei der regionalen Hyperthermie unspezifische Kreislaufbelastung, psychischen Streß und Lagerungsbeschwerden durch Einengung im Bolus über 60 bis 90 Minuten. Darüber hinaus traten spezifische akute bis subakute Nebenwirkungen der Radiowellenhyperthermie auf, die Feldüberhöhungen an elektrischen Grenzflächen darstellen [27] und als sogenannte Hot-spot-Phänomene bekannt sind. Während der regionalen Hyperthermie können durch Temperaturerhöhungen Mißempfindungen auftreten (Grad-I-Toxizität), aber auch Beschwerden einige Tage bis maximal Wochen nach der Wärmetherapie können induziert werden (Druckschmerz wie nach einer Prellung) (Grad-II-Toxizität). Für das Auftreten dieser Hot spots gibt es Risikoareale, insbesondere die suprapubische Region (Symphysis pubica) und die Sakralregion. Weitere Risikobereiche sind die Oberschenkelanteile außerhalb des Wasserbolus (Applikatorrand-Effekte) und die Dammregion bis hin zum Eingang der Vagina. Die Hot spots wurden in Modellrechnungen analysiert, sie sind jedoch beim einzelnen Patienten weder vorhersagbar, noch ist die genaue Kausalkette für ihr Auftreten im individuellen Fall abschließend geklärt.

Die Verteilung der Hyperthermietoxizität zeigt Tabelle 4. Letztlich limitierend für die Hyperthermie war diese nur bei einem Patienten (Abbruch der regionalen Hyperthermie nach zwei Sitzungen, Grad-III-Toxizität).

In vier weiteren Fällen wurde die Fortsetzung der Hyperthermie nach einer Behandlung abgelehnt, hier jedoch aus unspezifischen Gründen bzw. Klaustrophobie (ebenfalls Wertung als Grad-III-Toxizität). Bei 32/37 Patienten konnten mindestens drei Hyperthermiebehandlungen durchgeführt werden, über alle Patienten gemittelt 4,4 pro Patient.

Äußerliche Verbrennungen wurden nicht beobachtet. Lediglich bei einer Patientin wurde im CT nach Abschluß der präoperativen Therapie eine hypodense Läsion im Musculus iliacus nachgewiesen, die jedoch klinisch ohne Bedeutung blieb.

Mit verschiedenen Maßnahmen versuchten wir, die Hot spots zu reduzieren: bessere Ankopplung mit Aqua-dest.-Beuteln,

	Haut	Darm	Blase
0	32%	30%	68%
I	19%	27%	19%
II	32%	30%	11%
III	16%	13%	3%

*Regionale Hyperthermie (RHT):*

	Bezogen auf Patienten	Bezogen auf Therapien
0	24%	61%
I	16%	16%
II	46%	20%
III (Abbruch)	14%	3%
IV	0%	0%

Für die Toxizität der RHT wurde ein eigener Score entwickelt (siehe Text):

- Grad I: leistungslimitierende Mißempfindungen während der Hyperthermie
- Grad II: persistierende (leistungsabhängige) Beschwerden
- Grad III: Abbruch der Hyperthermie nach ein oder zwei Sitzungen
- Grad IV: Verbrennung oder Gewebeläsion

Tabelle 4. Toxizität (WHO-Skala Grad 0 bis IV).

Table 4. Toxicity (WHO-score grade 0 to IV).

Abschirmung mit Kochsalzbeuteln, veränderte Lagerung des Patienten (insbesondere Änderung der Patientenliege- bzw. andere Beinlage), Amplituden- und Phasensteuerung, Entlastung des Bolus und gleichzeitig Reduktion des zentralen Kanals sowie Variationen der Zentralebene. In den meisten Fällen konnten die Beschwerden damit reduziert werden. Obwohl diese Hot-spot-Phänomene kein Risiko für den Patienten darstellen und folgenlos abklingen, vermindern sie die Akzeptanz der regionalen Hyperthermie.

Bei zwei Patienten mit nichtresektablen Tumoren wurden späte Therapiefolgen nachgewiesen, die jedoch mindestens teilweise als tumorbedingt angesehen werden. In diesen Fällen führte eine Rektumperforation (nach fünf Monaten bei gleichzeitigem Tumorprogreß) bzw. eine rektovesikale Fistel (nach zehn Monaten bei nicht mehr nachweisbarem Tumor) zu generalisierter Sepsis mit letalem Ausgang.

#### Chirurgie und perioperative Morbidität nach präoperativer Therapie

Eine Zusammenfassung der chirurgischen Eingriffe nach der präoperativen Kombinationstherapie zeigt Tabelle 5. Eine ausführlichere Darstellung ist bei Rau et al. [20] zu finden. Bei 31/37 Patienten (84%) konnte lokal eine R0-Resektion durchgeführt werden. Initial waren dagegen nur 16/37 der Tumoren (43%) als kurativ resektabel eingeschätzt worden (Tabelle 1). Von diesen mußte allerdings bei vier Patienten die Operation wegen intraoperativ nachgewiesener Fernmetastasen (in drei Fällen Lebermetastasen, in einem Fall lokale Tumorausssaat in das Peritoneum) als (palliative) R2-Resektion abgeschlossen werden (trotz erfolgreicher Sanierung des Primärtumors).

Postoperative Komplikationen bestanden in zwei Anastomoseninsuffizienzen, von denen eine durch einen zweiten operativen Eingriff revidiert und die zweite konservativ mittels Drainage behandelt werden konnte. Bei 9/36 Patienten traten Wundheilungsstörungen auf, bei 1/36 Patienten abdominal,

Nichtresektabilität	5/37 (14%)
Explorative Laparotomie	4
Operation abgelehnt	1
Kurative Resektion	27/37 (73%)
≤ 6 cm ab ano (APR)	12
> 6 cm ab ano (LAR)	15
R1-Resektion	1/37
	(14%)
R2 (intraop. Metast. aber lokale R0-Resektion)	4/37

Tabelle 5. Aufschlüsselung der chirurgischen Eingriffe nach präoperativer trimodaler Therapie (APR = abdominoperineale Rektumexstirpation, LAR = tiefe anteriore Rektumresektion). 73% konnten kurativ reseziert werden.

Table 5. Distribution of surgical operations after trimodal preoperative therapy (APR = abdomino-perineal resection, LAR = low anterior resection). 73% were curatively resected.

bei 6/36 Patienten perineal und bei 1/36 Patienten im Stomabereich. Die verzögerte perineale Wundheilung nach abdominoperinealer Resektion wird bekanntlich durch eine präoperative Radiotherapie etwas begünstigt. Nur in einem Fall mußte jedoch perineal eine operative Revision durchgeführt werden, die übrigen konnten durch konservative lokale Maßnahmen (Drainage, Spülungen) zur Abheilung gebracht werden. Drei Patienten entwickelten postoperativ eine Pneumonie, welche eine Antibiotikabehandlung erforderte. Ein Patient entwickelte einen Strangulationsileus aufgrund einer Hernie im Stomabereich, welche operativ revidiert werden mußte.

#### Ansprechen auf die präoperative Therapie

Bei allen Patienten wurde initial und nach präoperativer Therapie endosonographisch die Tiefeninfiltration des Tumors bestimmt. Aus früheren Untersuchungen mit sofortiger Operation (ohne präoperative Therapie) kann für die initiale Endosonographie im Hinblick auf die T-Kategorie eine hohe Treffsicherheit von etwa 90% angenommen werden [3, 8]. Für 32/37 Patienten konnte nach Resektion die endosonographische mit der histopathologisch bestimmten Tiefeninfiltration verglichen werden (Tabelle 6). In bezug auf die T-Kategorie fanden wir bei diesen operierten Patienten eine Rückbildung in 17/32 (53%). Dabei fanden wir insbesondere für die uT4-Tumoren (zehn Patienten) eine hohe Zurückdrängung der Organinfiltration in 8/10 Fällen (80%). Dagegen lag die Downstaging-Rate für Patienten mit uT3-Tumoren nur bei 41% (9/22). Eine komplette Remission am Primärtumor fanden wir bei 5/32 (16%). Die Inzidenz positiver pelviner Lymphknoten betrug noch 13/32 (41%) mit einer hohen Rate von pN3 von 9/32 (28%).

Mit den oben angegebenen Kriterien betrug die Responderate 59% (22/37 Patienten) mit einer Rate an kompletten Remissionen von 14% (5/37).

Für eine Beurteilung der Response (Restaging) vor Operation erwies sich weder die Endosonographie noch die konventionelle MRT als geeignet [21]. Insbesondere fiel die Schwäche aller bildgebenden Verfahren für die Beurteilung des Lymphknotenstatus auf.

	Initialstadium u	Präoperatives Stadium yu	Histopathologisches Stadium yp
uT0	-	0	ypT0 5/32
uT1	-	0	ypT1 3/32
uT2	-	5/32	ypT2 7/32
uT3	22/32	23/32	ypT3 15/32
uT4	10/32	4/32	ypT4 2/32
uN0	14/32	18/32	ypN0 19/32
uN+	18/32	14/32	ypN1 3/32 ypN2 1/32 ypN3 9/32

Tabelle 6. Vergleich der bei Diagnosestellung (uxx) und vor der Operation (yuxx) endosonographisch bestimmten Tiefeninfiltrationen mit dem histopathologischen Befund (pxx) für die 32/37 operierten Patienten mit primären Rektumkarzinomen. Die Downstaging-Rate für die T-Kategorie betrug 17/32 (53%), eine pN0-Kategorie fanden wir in 19/32 Patienten (59%), und bei 5/32 Patienten (16%) war nur eine R1/R2-Resektion möglich.

Table 6. Comparison of depth infiltration assessed by endosonography at diagnosis (uxx) and before surgery (yuxx) with respect to the histopathological finding (pxx) for 32/37 resected patients with primary rectum carcinoma. Downstaging of the T category was obtained in 17/32 patients (53%), a pN0 category was found in 19/32 patients (59%), and in 5/32 patients (16%) only R1/2 resection was achieved.

Abhängigkeiten des Ansprechens von thermischen Parametern

Gemäß Tabelle 7 besteht eine signifikante Korrelation der Response sowohl mit der zeitlich gemittelten Indextemperatur  $T_{90}$  als auch mit dem cum min  $T_{90} \geq 40,5$  °C. Als Diskriminationswerte ergaben sich für  $T_{90}$  40,3 bis 40,5 °C sowie cum min  $T_{90} \geq 40,5$  °C 120 bis 150 Minuten.

Weitere Abhängigkeiten der Response von leistungsbezogenen Parametern (Tabelle 2) oder von anderen thermischen Parametern wie  $T_{max}$  (mittlere maximale Temperatur am Tumor) ergaben sich nicht.

Überleben, lokale Kontrolle und Fernmetastasierung

Bei einer medianen Beobachtungszeit von 30 Monaten betragen für das Kollektiv von 37 Patienten das Vier-Jahres-Gesamtüberleben 65% sowie das Vier-Jahres-krankheitsfreie Überleben 57%.

	$T_{90}$ (°C)	cum min $T_{90} \geq 40,5$ °C
CR/PR (22 Patienten)	40,5	140 min
	p = 0,0075	p = 0,0064
NC/PD (15 Patienten)	39,7	65 min

Tabelle 7. Varianzanalyse der Response bei den primären Tumoren (37 Patienten) für die thermischen Parameter  $T_{90}$  (zeitlich gemittelt) und cum min  $T_{90} \geq 40,5$  °C. Keine signifikante Korrelation besteht mit  $T_{max}$  (Mann-Whitney-Test).

Table 7. Analysis of variance for primary tumors (37 patients) in relation to thermal parameters  $T_{90}$  (mean value in time) and cum min  $T_{90} \geq 40,5$  °C. No significant correlation is found for  $T_{max}$  (Mann-Whitney test).

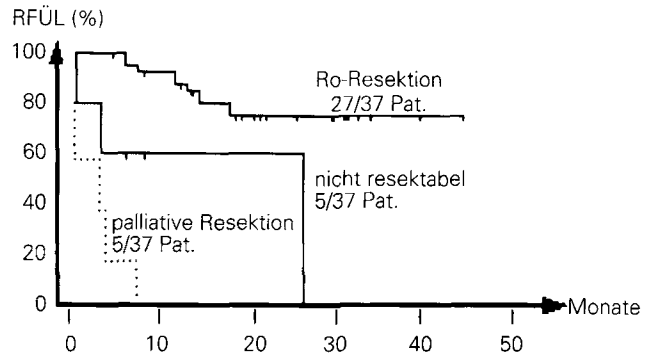


Abbildung 2. Rezidivfreies Überleben (RFÜL) nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit von der Resektabilität, stratifiziert nach R0-Resektion, palliativer Resektion und Nichtresektabilität.

Figure 2. Disease-free survival (RFÜL) according to Kaplan-Meier in dependence of the resectability stratified to R0 resection, palliative resection, and non-resectability.

Die 27/37 Patienten, bei denen eine R0-Resektion durchgeführt werden konnte, weisen erwartungsgemäß ein höheres Vier-Jahres-Gesamtüberleben von über 90% und ein Vier-Jahres-krankheitsfreies Überleben von annähernd 75% auf. Von diesen 27 Patienten entwickelten sechs innerhalb von 18 Monaten Fernmetastasen, ein Lokalrezidiv wurde in dieser Gruppe bisher (fünf Jahre Beobachtungszeit) erst bei einem Patienten beobachtet (Abbildung 2).

Bei den übrigen 10/37 Patienten, bei denen der Primärtumor nicht resektabel war oder nur eine palliative Resektion durchgeführt werden konnte (siehe Tabelle 5), betrug die mittlere Überlebenszeit nur etwa zwölf Monate. Ausnahmsweise wurden Überlebenszeiten von zwei Jahren erreicht.

Den erwarteten positiven Einfluß des Ansprechens unter der Vortherapie auf die Gesamtprognose zeigt Abbildung 3. Noch eindrücklicher stellt sich dieser Zusammenhang derzeit für die Patienten mit der histopathologischen Kategorie ypT0-2 dar, wenn also durch die präoperative Therapie eine Zurückdrängung des wandüberschreitenden Wachstums gelungen ist (Tabelle 6). Für diese 15/32 Patienten beträgt das Vier-Jahres-krankheitsfreie Überleben 100%!

Weitere signifikante prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben und krankheitsfreie Überleben waren vor allem noch ergänzende histopathologische Merkmale nach präoperativer Therapie wie Nodalstatus (ypN0/ypN+) mit einem progressionsfreien Drei-Jahres-Überleben von 95% versus 25% (p < 0,001), Infiltration von Lymphangien (L0/L1) mit 75% versus 30% (p = 0,015) und Gefäßinfiltrationen (V0/V1) mit 70% versus 0% (p = 0,0008).

Für die Einschätzung der regionalen Hyperthermie prüften wir auch die Abhängigkeit des Überlebens von den thermischen Parametern. Der statistisch signifikante Zusammenhang zwischen  $T_{90}$  bzw. cum min und Response, wie in Tabelle 7 dargestellt, überträgt sich derzeit nicht auf die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier. Allerdings illustriert Abbildung 4 exemplarisch für  $T_{90}$ , daß durchaus Unterschiede in den Überlebenskurven bestehen, die jedoch bei der kleinen Fallzahl nicht statistisch signifikant sind (Log-rank-Test). Ähnliche Zusammenhänge gelten für die cum min.

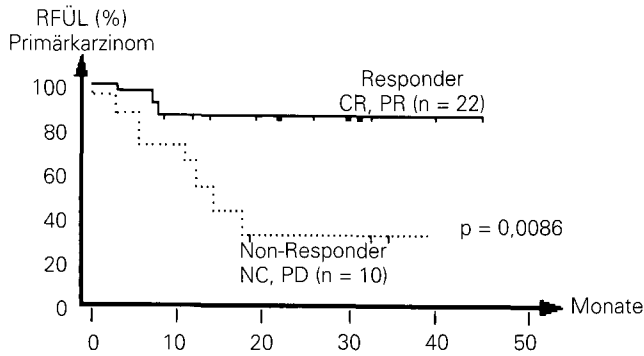


Abbildung 3. Rezidivfreies Überleben (RFÜL) nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit vom Ansprechen. (CR = komplette Remission, PR = partielle Remission, NC = no change, PD = progressive disease.)

Figure 3. Disease-free survival (RFÜL) according to Kaplan-Meier depending on response. (CR = complete remission, PR = partial remission, NC = no change, PD = progressive disease.)

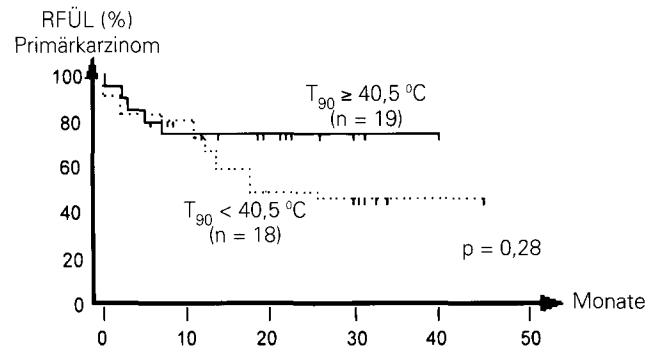


Abbildung 4. Rezidivfreies Überleben (RFÜL) nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit von der mittleren T<sub>90</sub>.

Figure 4. Disease-free survival (RFÜL) according to Kaplan-Meier depending on mean T<sub>90</sub>.

Ein Kausalzusammenhang zwischen Hyperthermiequalität und Prognose kann auf diese Weise natürlich nicht belegt (allenfalls suggeriert) werden.

**Diskussion**

Um Resektabilität, lokale Kontrolle, Voraussetzung für sphinktererhaltende Eingriffe und Überleben in Risikogruppen beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom weiter zu verbessern, wurde die regionale Radiowellen-Hyperthermie zusätzlich zu einer präoperativen Radiochemotherapie in einer Phase-II-Studie eingesetzt. Mit dem gleichen Hyperthermiesystem (BSD-2000) konnte bereits bei einer hochdosierten Radiotherapie fortgeschrittener inoperabler pelviner Tumoren (Zervix-, Blasen-, Rektumkarzinome) eine signifikante Erhöhung der kompletten Remissionsrate (37% bei alleiniger Radiotherapie gegenüber 58% bei kombinierter Radiothermotherapie) gezeigt werden. Im weiteren Verlauf ergab sich sogar ein Drei-Jahres-Überlebensvorteil in der hyperthermierten Gruppe bei den fortgeschrittenen Zervixkarzinomen (Rotterdammer Arbeitsgruppe, v. d. Zee).

Andere Studien zur Hyperthermie des Rektumkarzinoms [2, 29] wurden mit einer endokavitären Technik durchgeführt.

Obwohl hierbei die Reichweite der elektromagnetischen Strahlung auf die Umgebung der Antenne begrenzt und mutmaßlich eine homogene Erwärmung von fortgeschrittenen Rektumkarzinomen gar nicht möglich ist, ergaben sich auch in diesen Studien Hinweise für eine Verbesserung der Radiotherapie durch Hyperthermie.

Die in unserer Studie (siehe Tabelle 6) erzielte Rückbildung der Tiefeninfiltration (T-Klassifikation) von 53% bei den lokal radikal operierten Patienten mit Primärtumor sowie der Verlauf sind schwer mit publizierten Resultaten anderer Arbeitsgruppen zu vergleichen, da sonst prätherapeutisch nicht routinemäßig eine endosonographische Klassifikation erfolgte und die präoperativen Schemata und Dosierungen regelmäßig variieren. Unsere Ergebnisse erscheinen jedoch recht positiv, insbesondere wenn man die hohe Zahl an fixierten oder total fixierten Tumoren im eigenen Kollektiv (84% gemäß Tabelle 1) bzw. die laut chirurgischer Einschätzung hohe Rate nicht kurativ resektabler Tumoren (57%) berücksichtigt. Die lokale Kontrolle beträgt bei unseren kurativ operierten Patienten nach fünf Jahren noch 96%. Dagegen traten bei Chan et al. [4] (präoperatives Regime von 40 Gy mit 5-Fluorouracil und Mitomycin) innerhalb von 32 Monaten bereits 4/41 Lokalrezidive in den kurativ resezier-

	Schwedische Rektumkarzinomstudie [33]		HRCT-Studie [30] (Phase II, n = 37)
	OP	OP + präop. RT	
Resektable eingeschätzt	100%	100%	43% (16/37)
Lokale Resektionen	97%	97%	87%
Lokal kurative Resektion	86% (495/574)	87% (496/573)	84% (31/37)
Stadium (y) pT0-2 N0	28% (p)	33% (yp)	41% (yp) 0% (u)
Stadium (y) pT3/4 N0	31% (p)	35% (yp)	18% (yp) 43% (u)
Stadium TX, (y) pN+	41% (p)	32% (yp)	41% (yp) 57% (u)
Lokalrezidiv nach kurativer Resektion	23%	9%	4% (> 4 Jahre)
Überleben (4 Jahre)	55%	65%	65%
Überleben nach kurativer Resektion (4 Jahre)	70%	80%	90%
Strahlendosis/Fraktionierung	-	5 x 5 Gy → 25 Gy	5 x 1,8 Gy → 45 Gy

Tabelle 8. Vergleich der Schwedischen Rektumkarzinom-Studie (präoperative Radiotherapie plus Chirurgie versus alleinige Chirurgie) mit unserer Phase-II-Studie. Die initiale Stadieneinteilung wurde in der Schwedischen Studie aus der Gruppe mit alleiniger Chirurgie extrapoliert und in unserer HRCT-Studie endosonographisch ermittelt.

Table 8. Comparison of the Swedish Rectal Cancer Study (preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone) with our phase-II study. The initial stage in the Swedish trial was extrapolated from the group with surgery alone, and was assessed in our HRCT trial by endosonography.



ten Patienten auf, obwohl in der initialen Patientengruppe 30/46 (65%) nur als partiell fixiert und lediglich 16/46 (35%) als fixiert beschrieben werden.

Die Zahl der kompletten Remissionen liegt bei den resezierten Tumoren mit 16% (5/32) oberhalb der Raten, die bei vergleichbaren Studien mit einer präoperativen Radiochemotherapie beschrieben werden, wie zum Beispiel 5% (2/41) bei [4].

Ein Vergleich mit der Schwedischen Rektumkarzinom-Studie in Tabelle 8 zeigt, daß die bisher in unserer Phase-II-Studie erzielten Ergebnisse hinsichtlich Resektabilität, lokaler Kontrolle, Überleben nach kurativer Resektion und Gesamtüberleben im Beobachtungszeitraum sehr günstig liegen [22]. Dies gilt um so mehr, wenn man die Zusammensetzung der Patientengruppen zugrunde legt, da in der Schwedischen Studie alle Patienten initial als resektabel eingestuft wurden (in unserer Studie dagegen nur 43%) und sogar 28% der Patienten (in der Gruppe mit alleiniger Chirurgie) kein wandüberschreitendes Wachstum aufwiesen ( $pT1/2$ ), während in unserer Studie ein endosonographischer Nachweis wandüberschreitenden Wachstums in allen Fällen vorlag.

Natürlich können solche Vergleiche lediglich als Hinweise auf eine lokale Wirksamkeitsverstärkung durch Hyperthermie gewertet werden. Daß eine möglichst hohe lokale Effektivität der präoperativen Therapie das krankheitsfreie Überleben der Patienten positiv beeinflusst, zeigen die eigenen Daten für die Gruppe der nach Vortherapie R0-resezierbaren Patienten (Abbildung 2) oder der Responder (Abbildung 3). Wir wissen jedoch nicht, ob dies Folge der präoperativen Therapie oder nur prognostisches Merkmal ist. Eine Klärung kann nur durch eine randomisierte Studie herbeigeführt werden. Daher wurde mit einer Phase-III-Studie begonnen, welche Radiochemotherapie mit Radio-Chemo-Thermo-Therapie vergleicht.

Durch Verzicht auf eine invasive intratumorale Temperaturmessung konnte die regionale Hyperthermie im Vergleich zum früheren Einsatz wesentlich schonender für die Patienten durchgeführt werden und stieg in der Akzeptanz bei Patienten und medizinischem Umfeld [26]. Es konnte für die Rektumkarzinome gezeigt werden (siehe Tabelle 7), daß endoluminale Temperaturmessungen im Tumorkontakt die Effektivitätsbeurteilung einer regionalen Hyperthermie erlauben. So korrelieren in Analogie zu Issels et al. [12] (siehe auch [13]) Qualitätsparameter der Temperaturmeßpunkte (mittlere  $T_{90}$ ,  $\text{cum min } T_{90} \geq 40,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ) mit dem Ansprechen bei den kurativ operierten Patienten. Es zeigt sich sogar ein Trend für ein verbessertes krankheitsfreies Überleben in der Gruppe mit  $T_{90} \geq 40,5 \text{ }^\circ\text{C}$  am Tumor (Abbildung 3). Für die Beurteilung der technischen Qualität der Hyperthermie aus der Leistungsdichte (proportional Temperaturanstieg) ist es

aus physikalischen Gründen ohnehin äquivalent, ob intratumoral oder in Tumorkontakt gemessen wird [26]. Damit ist es gerechtfertigt, auf eine intratumorale (invasive) Temperaturmessung zu verzichten. Ähnliche Argumente gelten auch beim Zervixkarzinom, Blasenkarzinom, Prostatakarzinom und Analkarzinom.

Die Höhe der  $T_{90}$  oder  $\text{cum min } T_{90} \geq 40,5 \text{ }^\circ\text{C}$  korreliert mit den relativen SAR-Werten (Tabelle 3). Es scheint demnach vorteilhaft, durch geeignete Manipulation (falls möglich) die im Bereich des Tumors liegenden SAR-Werte relativ zur Umgebung möglichst zu erhöhen. Die vielen Einstellparameter, die hierfür in Betracht kommen, sind neben Phasen und Amplituden der einzelnen Kanäle auch Aspekte der Lagerung (Patientenneigung, Beinhaltung, Lage der Zentralebene) sowie Maßnahmen zur Abschirmung und Ankopplung.

Der Erhöhung der absoluten SAR im Bereich des Tumors durch Erhöhung der (eingestrahelten) Gesamtleistung stehen sogenannte „Hot spots“ entgegen [27]. Eine systematische Analyse der Steuerung von SAR-Verteilungen mit Antennensystemen (insbesondere Hot-spot-Vermeidung) ist Gegenstand der methodischen Grundlagenforschung, insbesondere unter Einsatz moderner Planungssysteme [7, 27]. Aufgrund thermoregulatorischer Effekte ist die absolute SAR nicht generell mit der Qualität der Temperaturverteilung korreliert (Tabelle 3). Für die Patientengruppe mit Rektumkarzinomen erwies sich die eingestrahelte Gesamtleistung gemäß Tabelle 3 sogar als invers mit der Qualität der Temperaturverteilung korreliert. Somit scheint die Einbeziehung der Perfusion (insbesondere Tumorperfusion) unter Hyperthermie in einen Optimierungsprozess ebenso wichtig wie die Optimierung der Leistungsverteilung selbst. Dazu gehört auch der Einfluß systemischer Faktoren wie das Herzzeitvolumen und beispielsweise dessen Beeinflussung durch psychologische Faktoren (Streß, Aufregung) oder andere Konditionierungen.

Als präklinische Rationale für die Hyperthermie werden neben den zytotoxischen und sensibilisierenden Effekten in der letzten Zeit auch andere Faktoren diskutiert. Insbesondere könnte eine vermehrte Reoxygenierung, welche durch Hyperthermie (möglicherweise durch Perfusionserhöhung) induziert wird, den Effekt der Strahlentherapie verbessern. Dies würde erklären, warum mit so niedrigen Temperaturen ( $T_{90}$  ungefähr 40 bis  $40,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ) ein Benefit erreicht werden kann, obwohl diese Temperaturen unter In-vitro-Bedingungen kaum zu einer Schädigung führen, insbesondere wenn auch noch Milieubedingungen simuliert werden, die die Perfusion berücksichtigen [10].

Unsere Daten rechtfertigen eine Fortsetzung der klinischen Evaluation der regionalen Hyperthermie, zeigen aber auch den Bedarf für ihre technische Weiterentwicklung auf.

#### Literatur

1. Ahmad NR, Marks G, Mohiuddin M. High-dose preoperative radiation for cancer of the rectum: impact of radiation dose on patterns of failure and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:773–8.
2. Berdov BA, Menteshashvili GZ. Thermoradiotherapy of patients with locally advanced carcinoma of the rectum. *Int J Hypertherm* 1990;6:881–90.
3. Beynon J, Mortensen NJ, Channer JL, et al. Rectal endosonography accurately predicts depth of penetration in rectal cancer. *Int J Colorect Dis* 1992;7:4–7.
4. Chan A, Wong A, Langevin J, et al. Preoperative concurrent 5-fluorouracil infusion, mitomycin C and pelvic radiation therapy in tethered and fixed rectal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:791–9.
5. Dunst J, Sauer R. Adjuvante Therapie des Rektumkarzinoms: Aktueller Stand. *Strahlenther Onkol* 1994;170:375–82.
6. Feldmann HJ, Molls M, Heinemann H-G, et al. Thermoradiotherapy in locally advanced deep seated tumors – thermal parameters and treatment results. *Radiother Oncol* 1993;26:38–44.

7. Gellermann J, Wust P, Stalling D, et al. Evaluation and verification of the hyperthermia treatment planning system HyperPlan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998, in review.
8. Glaser F, Kuntz C, Schlag P, et al. Endorectal ultrasound for control of preoperative radiotherapy of rectal cancer. *Ann Surg* 1993;217:64–71.
9. Gunderson LL, O'Connell M-J, Dozois RR. The role of intra-operative irradiation in locally advanced primary and recurrent rectal adenocarcinoma. *World J Surg* 1992;16:495–501.
10. Hentschel M, Mirtsch S, Jordan A, et al. Heat response of HT29 cells depends strongly on perfusion. A <sup>31</sup>P NMR Spectroscopy, HPLC and cell survival analysis. *Int J Hypertherm* 1997;13:69–82.
11. Hohenberger P, Schlag P, Kretschmar U, et al. Regional mesenteric recurrence of colorectal cancer after anterior resection or left hemicolectomy: inadequate primary resection demonstrated by angiography of remaining arterial supply. *Int J Colorectal Dis* 1991;6:17–23.
12. Issels RD, Prenninger SW, Nagele A, et al. Ifosfamide plus etoposide combined with regional hyperthermia in patients with locally advanced sarcomas: a phase II study. *J Clin Oncol* 1990;8:1818–29.
13. Leopold KA, Dewhirst MW, Samulski TV, et al. Cumulative minutes with T90 greater than TempIndex is predictive of response of superficial malignancies to hyperthermia and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:841–7.
14. Marks G, Mohiuddin M, Masoni L. The reality of radical sphincter preservation surgery for cancer of the distal 3 cm of rectum following high-dose radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:779–83.
15. Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, et al. Sphincter preservation with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:553–9.
16. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, et al. Pre-operative combined 5-FU low dose leucovorin and sequential radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:821–27.
17. Mohiuddin M, Ahmad N, Marks G. A selective approach to adjunctive therapy for cancer of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:765–72.
18. Oleson JR, Dewhirst MW, Harrelson JM, et al. Tumor temperature distributions predict hyperthermia effect. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16:559–70.
19. Overgaard J, González-González D, Hulshof MC, et al. Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society of Hyperthermic Oncology. *Int J Hypertherm* 1996;12:3–20.
20. Rau B, Wust P, Löffel J, et al. Preoperative hyperthermia combined with radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. A phase II clinical trial. *Ann Surg* 1998;227:380–9.
21. Schröder R-J, Pegios W, Hünerbein M, et al. Magnetresonanztomographie und Endosonographie beim präoperativen Staging fortgeschrittener Rektumkarzinome nach Hyperthermoradiochemotherapie. *Fortschr Röntgenstr* 1997;166:199–205.
22. Swedish Rectal Cancer Trial: Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *New Engl J Med* 1997;336:980–7.
23. Tobin RL, Mohiuddin M, Marks G. Preoperative irradiation for cancer of the rectum with extrarectal fixation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1127–32.
24. Vernon C, Hand JW, Field SB, et al. 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* 1996;35:731–44.
25. Wanebo HJ, Koness RJ, Vezeridis MP, et al. Pelvic resection of recurrent rectal cancer. *Ann Surg* 1994;220:586–95.
26. Wust P, Gellermann J, Harder C, et al. Rationale for using invasive thermometry for regional hyperthermia of pelvic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:1129–37.
27. Wust P, Seebass M, Nadobny J, et al. Simulation studies promote technological development of radiofrequency hyperthermia. *Int. J. Hypertherm* 1996;12:477–94.
28. Wust P, Stahl H, Löffel J, et al. Clinical, physiological and anatomical determinants for radiofrequency hyperthermia. *Int J Hypertherm* 1995;11: 151–67.
29. You Q-S, Wang R-Z, Suen G-Q, et al. Combination preoperative radiation and endocavitary hyperthermia for rectal cancer: long-term results of 44 patients. *Int J Hypertherm* 1993;9:19–24.

*Korrespondenzanschrift: Priv.-Doz. Dr. Peter Wust, Strahlenklinik und Poliklinik, Charité – Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin, Telefon (+49/30) 450-57202, Fax -78979, e-mail: peter.wust@charite.de*