

# Hyperthermie im Wandel

Schon lange findet die Hyperthermie ihren Platz in der Onkologie als unterstützende Maßnahme von Strahlen- und Chemotherapie. Diese beiden Therapieformen bilden schon seit über 60 Jahren zusammen mit der Chirurgie die sogenannten drei festen Therapiesäulen der Onkologie. Mit dem zunehmenden Verständnis des Immunsystems und seiner Interaktionen mit dem Tumorwachstum können immer mehr immunologische Funktionen in der Onkologie genutzt werden. 2013 wurde die Immunologie als wirksamer Bestandteil in der Onkologie anerkannt. Seitdem sprechen wir von einer *Immunonkologie*.

Aktuell beschränkt sich die Immunonkologie nur auf den Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren. Das ist aber nur ein kleiner Teil von vielen immunologischen Wirkmechanismen, die genutzt werden könnten. Die Vielzahl der immunologischen Interventionsoptionen eröffnet die Möglichkeit, über ungenaue Schrotflintenstrategien (wie die Chemotherapie) hinauszugehen und zu personalisierten, zielgerichteten Therapieoptionen mit weniger Kollateralschäden zu kommen. Sie bieten zusätzlich die Möglichkeit, ein immunologisches Gedächtnis zu induzieren, um das Immunsystem in die Lage zu versetzen, das Tumorwachstum selbstständig hemmen zu können.

Bei der Hyperthermie ging es oft nur darum, eine möglichst hohe definierte Temperatur zu erzielen. Begründet wurde dies mit der Annahme, Tumorzellen vertragen die Hitze nicht so gut und würden daher infolge der Temperaturerhöhung absterben. Besonders gut würde diese Therapie in Kombination mit einer Chemo- oder Strahlentherapie funktionieren. Dieser so beschriebene Mechanismus konnte auch belegt werden. Allerdings lernen wir über Tumore immer mehr und heute verstehen wir besser, warum die bisherigen Maßnahmen zur Abtötung von Tumorzellen durch Vergiftung oder Strahlungsschäden in puncto Langzeitüberleben der Tumorpatienten nicht die gewünschten Ergebnisse brachten. Tumore als selbstständige Gewebe im Organismus haben ihre Wurzeln in Tumorstammzellen bzw. in Metastasen-induzierenden Tumorzellen. Diese Stammzellen sind gegenüber Chemo- oder Strahlentherapien nicht sensibel, daher kommt es in der Regel in Fällen, in denen sich bereits Metastasen gebildet haben, nach einer solchen Therapie zu einem erneuten Tumorwachstum.

Im Gegensatz dazu können Immuntherapien, wenn sie ein immunologisches Gedächtnis induzieren, ein erneutes Tumorwachstum aus den Tumorstammzellen heraus hemmen. Hierzu können die Hyperthermieverfahren beitragen. Dabei muss jedoch das bisherige Temperaturregime überdacht werden. Um immunologische Vorgänge zu ermöglichen, muss die gewählte Temperatur auf die Immunzellen

Rücksicht nehmen. Denn unter zu hohen Temperaturen sterben nicht nur die Tumorzellen, sondern auch die Immunzellen ab! Außerdem reicht es nicht aus, Zellen zu töten. Die Zellen müssen auch einen immunogenen Tod sterben, damit sie für eine Immunreaktion nutzbar werden können. Das Phänomen des immunogenen Zelltodes ist in den letzten Jahren immer besser verstanden worden. So kommt es auch bei bestimmten Hyperthermieverfahren, wenn lediglich hierbei die Tumorzellen gestresst werden, zur gewünschten Apoptose. Das Schlagwort zur Induktion günstiger Effekte heißt *Kombination!*

In der Chemotherapie setzte man über Jahrzehnte hinweg auf die Kombination verschiedener Vergiftungsstrategien, ebenso werden in der Behandlung von Infektionserkrankungen erfolgreiche Strategien kombiniert. Das Immunsystem verfügt über ein sehr großes Repertoire an ineinandergreifenden Wirkmechanismen, die nach Möglichkeit genutzt werden sollten. So verstehen wir die Hyperthermie als einen Baustein in der Immunonkologie. Meine Hypothese ist, dass diese Immunreaktionen schon immer die eigentliche Wirkung der Hyperthermie waren, wenn Patienten nachhaltig von der Therapie profitiert haben. Die postulierten hohen Temperaturen im Tumorgewebe können in vivo nur sehr schwer erreicht werden, weil man immer mit der *kühlenden Zirkulation* im lebenden System rechnen muss. Bedenkt man diesen Umstand, dann hatte das Immunsystem trotz der angestrebten und nicht erreichten Temperaturen eine Chance, das Tumorwachstum zu verlangsamen.

In der Zusammenschau der heute bereits vorliegenden Erkenntnisse sind die immunologischen Effekte der Hyperthermie kaum zu leugnen. Auch für die Hyperthermie hat bereits die neue Zeit der Immuntherapie in der Onkologie begonnen.

Ich wünsche unserer DGHT viel Tatkraft und Erfolg bei den neuen Herausforderungen.

Dr. Wilfried Stücker  
Mitglied des Vorstandes der DGHT

Unsere IOZK-Arbeitsgruppe publizierte folgende Arbeit zu diesem Thema in Austin Oncol Case Rep. Volume 3, Issue 1. 2018: The Induction of Immunogenic Cell Death (ICD) During Maintenance Chemotherapy and Subsequent Multimodal Immunotherapy for Glioblastoma (GBM) [Die Induktion von immunogenem Zelltod (ICD) während der Erhaltungs-Chemotherapie und anschließender multimodaler Immuntherapie für das Glioblastom (GBM)]

## Veranstaltungen 2018/2019

Datum	Ort	Veranstaltung	Kontakt
01.11.2018	Baden-Baden	Hyperthermie-Tagung im Rahmen der 52. Medizinischen Woche	DGHT-Geschäftsstelle
28.04. – 02.05.2019	St. Petes Beach (Florida)	Society for Thermal Medicine (STM) Annual Meeting 2019	Tel.: 0441-936 54 58-6 Fax: 0441-936 54 58-7
22.05. – 24.05.2019	Warschau	Congress of the European Society for Hyperthermic Oncology (ESHO)	E-Mail: info@dght-ev.de
<b>20.09. – 21.09.2019</b>	Berlin	IX. Hyperthermiekongress der DGHT e.V.	www.dght-ev.de