

Aus der
Universitätsklinik für Radioonkologie
mit Poliklinik Tübingen

**MR-Thermometriedaten korrelieren mit dem
pathologischen Ansprechen bei Hochrisiko-
Weichteilsarkomen der unteren Extremität in einer
Einzelzentrumsanalyse prospektiv registrierter Patienten**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Unsöld, Michaela Judith**

2026

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. F. Eckert

2. Berichterstatter: Professor Dr. P. Krumm

Tag der Disputation: 15.12.2025

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	9
1.1	Weichteilsarkome	9
1.2	Multimodale Therapie der Weichteilsarkome	13
1.2.1	Chirurgische Therapie	14
1.2.2	Radiotherapie	15
1.2.3	Chemotherapie	18
1.2.4	Hyperthermie	20
1.2.4.1	Thermometrie	22
1.2.4.2	Biologische Mechanismen	24
1.2.4.3	Chemosensibilisierung	25
1.2.4.4	Radiosensibilisierung	26
1.2.4.5	Studienlage zur Hyperthermie	28
1.2.4.6	Studienlage zu Weichteilsarkomen	30
1.3	Fragestellung	32
2	Material und Methoden	34
2.1	Votum der Ethikkommission	34
2.2	Patienten	34
2.3	Datenauswertung	35
2.4	Therapieprotokoll	36
2.4.1	Bestrahlungsplanung	36
2.4.2	Hyperthermieplanung	37
2.4.3	Therapieablauf	38
2.5	Konturierung und Auswertung	39
2.5.1	Aufbau BSD 2000 3D/MR	39
2.5.2	Hyperthermie und Thermometrie	42
2.5.3	Konturierung und Datenerfassung	43
2.5.4	Bestimmung T90	46
2.5.5	Berechnung CEM43	47
2.6	Toxizität	49
2.7	Statistik	49
3	Ergebnisse	51
3.1	Patientenkollektiv	51

3.2	Initialer Patientenstatus	52
3.3	Therapieablauf.....	53
3.4	Konturierung und Qualitätssicherung	54
3.5	T90 und CEM43	56
3.6	Korrelation mit der Tumorgröße	64
3.6.1	Tumorgröße.....	64
3.6.2	Korrelation T90 und CEM43 mit der Tumorgröße	67
3.7	Korrelation mit dem pathologischen Ansprechen	70
3.7.1	Pathologisches Ansprechen	70
3.7.2	Korrelation Temperatur mit pathologischem Ansprechen.....	70
3.7.3	Korrelation der Tumorgröße mit dem pathologischen Ansprechen.....	75
3.8	Korrelation mit der lokalen Kontrolle	78
3.8.1	Korrelation des pathologischen Ansprechens mit der lokalen Kontrolle .	78
3.8.2	Korrelation der Temperatur mit der lokalen Kontrolle	80
3.8.3	Korrelation der Tumorgröße mit der lokalen Kontrolle.....	82
3.9	Toxizität	84
4	Diskussion	87
4.1	Weichteilsarkome	87
4.2	Hyperthermie bei Weichteilsarkomen.....	88
4.3	Biologische Mechanismen	89
4.4	Thermotoleranz	94
4.5	MR-Thermometrie.....	95
4.6	Tumorgröße.....	98
4.7	Überleben und Prognose.....	99
4.8	Pathologisches Ansprechen	101
4.9	Ausblick	103
5	Zusammenfassung	104
6	Literaturverzeichnis.....	106
7	Erklärung zum Eigenanteil	118
8	Veröffentlichungen	119
9	Danksagung	120

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientenselektion	34
Abbildung 2: Ablauf multimodale Therapie	39
Abbildung 3: Teilkörper-MRT-Hyperthermiegerät + MRT	40
Abbildung 4: Temperaturverteilung Unterschenkel.....	44
Abbildung 5: Konturierung des gesamten Tumolvolumens und des Targetvolumens .	44
Abbildung 6: Temperaturverlauf über eine Hyperthermiesitzung	45
Abbildung 7: Bestimmung der T90	47
Abbildung 8: Relative Verteilung der histologischen Subtypen.....	53
Abbildung 9: Vergleich GTV und konturiertes Volumen.....	54
Abbildung 10: Targetvolumengröße abhängig von der Temperatur.....	56
Abbildung 11: Vergleich Temperatur im Targetvolumen und Gesamtvolumen	57
Abbildung 12: Vergleich T90 des Targetvolumens und T90 des Gesamtvolumens	58
Abbildung 13: Verlauf T90 über eine Hyperthermiesitzung.....	59
Abbildung 14: Intra- und interindividuelle Unterschiede der T90	60
Abbildung 15: Verlauf CEM43	62
Abbildung 16: Zugeführte Leistung an proximalen und distalen Extremitäten	63
Abbildung 17: Größenverlauf	65
Abbildung 18: Vergleich Größenverlauf große und kleine Tumore	66
Abbildung 19: Größenverlauf abhängig von der Ausgangsgröße	67
Abbildung 20: Temperatur abhängig von der Tumorgröße	69
Abbildung 21: Pathologisches Ansprechen abhängig von der Temperatur.....	71
Abbildung 22: Vergleich der Temperaturen	72
Abbildung 23: Pathologisches Ansprechen abhängig von T10, T50 und T90	73
Abbildung 24: Pathologisches Ansprechen abhängig von CEM43	74
Abbildung 25: Pathologisches Ansprechen abhängig vom Größenverlauf	75
Abbildung 26: Größenverlauf abhängig vom pathologischen Ansprechen.....	77
Abbildung 27: Lokale Kontrolle abhängig vom pathologischen Ansprechen.....	79
Abbildung 28: Lokale Kontrolle abhängig von der Temperatur	80
Abbildung 29: Vergleich Temperatur bei lokaler Kontrolle und Rezidiv	81
Abbildung 30: Lokale Kontrolle abhängig von der Tumorgröße.....	82
Abbildung 31: Lokale Kontrolle abhängig vom Größenverlauf.....	84

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM Klassifikation für Weichteilsarkome der Extremitäten	11
Tabelle 2: Histopathologisches Grading	12
Tabelle 3: Stadieneinteilung der Weichteilsarkome	12
Tabelle 4: Initialer Patientenstatus	52

Abkürzungsverzeichnis

ATP	Adenosintriphosphat
CEM43	Thermische Äquivalenzdosis
CTV	Clinical Target Volume
DAMP	damage-associated molecular pattern
DC	Dendritische Zelle
ESHO	European Society for Clinical Oncology
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
GTV	Gross Tumor Volume
HSP	Hitzeschockprotein
IAH	Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hyperthermie
IAWS	Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Weichgewebssarkome
MFH.....	Malignes fibröses Histiocytom
MPNST.....	Maligner peripherer Nervenscheidentumor
NK	Natürliche Killerzelle
NOS.....	not otherwise specified
PRFS	Protonenresonanzfrequenzshift
PTV	Planning Target Volume
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SAR	Specific Absorption Rate
T90	Temperatur in 90% des Volumens
TP53.....	Tumorsuppressorgen P53
UICC.....	Union internationale contre le cancer
UPS	undifferenziertes pleomorphes Sarkom
V_{ges}	Gesamtumorvolumen
V_{Therm}	Targetvolumen mit homogener Temperaturverteilung

1 Einleitung

Lokale Hyperthermie gilt mittlerweile als etabliertes Verfahren in der Behandlung von Hochrisiko-Weichteilsarkomen. Im klinischen Alltag wird dieses Verfahren neoadjuvant sowie adjuvant in Kombination mit Chemotherapie oder Radiotherapie angewandt (Issels and Lindner, 2016).

1.1 Weichteilsarkome

Weichteiltumore allgemein unterteilt man nach ihrer Dignität in benigne, wie zum Beispiel Lipome (Dominikus and Amann, 2008), intermediäre, wie zum Beispiel solitäre fibröse Tumore und maligne Tumore, beispielsweise Leiomyosarkome (Panotopoulos et al., 2014). Benigne Tumore kommen dabei etwa 100-mal häufiger vor als maligne (Knebel et al., 2018). Intermediäre Weichteiltumore werden zwischen gut- und bösartig eingestuft. Sie wachsen meist lokal aggressiv, haben jedoch eine deutlich geringere Metastasierungstendenz als maligne Tumoren. Weichteilsarkome sind seltene maligne Tumoren, die von mesenchymalen Zellen, also von Bindegewebe, Fettgewebe, Muskulatur oder Nervengewebe, ausgehen (Trama et al., 2019). Der Begriff Sarkom (von griech. sarx, sarkos = Fleisch) dient der Abgrenzung von Karzinomen, die von Epithelgewebe ausgehen, sowie hämatologischen Malignomen. Bei den Weichteilsarkomen differenziert man mehr als 70 Typen (Trama et al., 2019), die histologisch als auch molekulargenetisch bestimmt werden. Bei Erwachsenen finden sich Weichteilsarkome vorwiegend an Extremitäten (60 %) (Panotopoulos et al., 2014), Rumpfwand und Retroperitoneum, insgesamt dreimal mehr an der unteren als an der oberen Extremität und am häufigsten an der proximalen unteren Extremität (Mastrangelo et al., 2012). Das häufigste Weichteilsarkom der Extremitäten bei Erwachsenen ist das Liposarkom mit ca. 25 %, gefolgt von pleomorphen Sarkomen (Fenzl et al., 2017). Eine genaue Angabe der Häufigkeiten ist allerdings aufgrund der zum Teil substanziellen Reklassifikation der Weichteilsarkome nur eingeschränkt möglich. Etwa 10 % der Sarkome sind bei Erstdiagnose bereits metastasiert, hierbei handelt es sich in den meisten Fällen um pulmonale Metastasen (Dominikus and Amann, 2008). Lymphogene Metastasierungen finden sich abgesehen vom Rhabdomyosarkom, epitheloiden

Sarkom und Synovialsarkom eher selten, ebenso wie hepatische und ossäre Metastasen. Zu den mit am häufigsten auftretenden adulten Weichteilsarkomen zählen mit einem Anteil von 10-25 % Leiomyosarkome mit einer glattmuskulären Differenzierung (Cormier and Pollock, 2004). Diese haben relativ gesehen eine gute Prognose mit einer durchschnittlichen 5-Jahres-Überlebensrate von 80-100 % nach entsprechender Therapie. Die häufigste Lokalisation der Leiomyosarkome ist retroperitoneal, uterin, aber auch an den Extremitäten sowie mit etwas schlechterer Prognose vaskulär (Bathan et al., 2013). Liposarkome, die aus Adipozyten entstehen, machen einen Anteil von 10-15 % aller Weichteilsarkome aus, wobei sie zu 50-60 % an den Extremitäten vorkommen (Lehnhardt et al., 2004), weshalb sie auch in der vorliegenden Studie den größten Anteil haben. Etwa ein Viertel davon wird als myxoide Liposarkome klassifiziert (charakterisiert durch typische molekulargenetische Veränderungen mit FUS-CHOP Translokationen), die die höchste Chemosensitivität der Liposarkome aufweisen und insbesondere an den Extremitäten, oft auch multifokal, auftreten (Riggi et al., 2006). Sind diese anfangs noch gut differenziert, kann mit zunehmend höherer Zelldichte und rundzelligen Tumorarealen eine Dedifferenzierung stattfinden. Die undifferenzierten pleomorphen Sarkome (UPS, früher Maligne fibröse Histiozytome (MFH), Teil der undifferenzierten Sarkome (NOS) 10-15 %) mit Ursprung im Bindegewebe treten ebenso häufig an Extremitäten wie am Körperstamm auf, haben jedoch aufgrund eines hohen Metastasierungsrisikos und einer oft raschen Progression eine eher schlechte Prognose (Fenzl et al., 2017). Synovialsarkome (5-10 %) finden sich zu 60-70 % an der unteren Extremität und weisen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 70-80 % auf (Ulmer et al., 2003, Deshmukh et al., 2004). Maligne periphere Nervenscheidentumoren (MPNST, 5-8 %) sind teilweise mit der Neurofibromatose Typ 1 in Verbindung zu bringen und treten in diesen Fällen bereits in einem durchschnittlichen Alter von 25-30 Jahren auf, sporadisch erst 20 Jahre später, die meisten sporadischen Erstdiagnosen werden in der fünften und sechsten Lebensdekade gestellt. 70-75 % dieser Tumoren sind als gering differenziert, hochmaligne einzustufen (Katz et al., 2009). Weichteilsarkome werden onkologisch nach dem TNM-System eingeteilt.

Anhand der Tumorgöße und der Lage bezüglich der Faszie wird der T-Status bestimmt, der N-Status gibt Auskunft über regionäre Lymphknotenmetastasen und der M-Status über Fernmetastasen (Tabelle 1, (Brierley, 2016)).

Tabelle 1: TNM Klassifikation für Weichteilsarkome der Extremitäten (AJCC, UICC 2017)

T Primärtumor	
Tx	Nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Max. Durchmesser <5cm a oberflächlich liegend b tief liegend
T2	Max. Durchmesser >5 cm a oberflächlich liegend b tief liegend
T3	Max. Durchmesser >10 cm ≤15 cm
T4	Max. Durchmesser >15 cm
N Regionäre Lymphknoten	
Nx	Nicht beurteilbar
N0	Kein Lymphknotenbefall
N1	Regionaler Lymphknotenbefall
M Fernmetastasen	
Mx	Nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Das histologische Grading wird nach Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) wie folgt eingeteilt: G1 gut differenziert bis G3 schlecht differenziert, Gx Differenzierung kann nicht beurteilt werden. Dies ist für die Therapie und Prognose, insbesondere auch die Metastasierungswahrscheinlichkeit und das Gesamtüberleben, entscheidend (Tabelle 2). Entsprechend werden G1-Tumoren als niedriggradig eingestuft, G2 und G3 als hochgradig. Für die Tumorggraduierung werden unter anderem der histologische Subtyp, Mitoserate, zytologische Atypien und die Ausdehnung von Tumornekrosen berücksichtigt (Bode-Lesniewska, 2007, Petersen, 2018). Undifferenzierte Sarkome, die aus unterschiedlichen Zelltypen entspringen

können, sind dabei meist direkt als G3-Tumoren mit einer oft schlechten Prognose und einem hohen Malignitätsgrad einzustufen (Fenzl et al., 2017).

Tabelle 2: Histopathologisches Grading (FNCLCC, Coindre et al.)

Gx	Nicht beurteilbar
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert

Unter Berücksichtigung dieser zwei Einteilungen kategorisiert man die Weichteilsarkome schließlich nach UICC in Stadium IA (T1a und b, G1) bis IV (N1 bzw. M1, jedes G) (von Salis-Soglio and Prietzel, 2002) (Tabelle 3).

Tabelle 3: Stadieneinteilung der Weichteilsarkome (AJCC, UICC 2017)

Stadium	T	N	M	G
IA	T1	N0	M0	G1
IB	T2, T3	N0	M0	G1, Gx
II	T1	N0	M0	G2, G3
IIIA	T2	N0	M0	G2, G3
IIIB	T3, T4	N0	M0	G2, G3
IIIC	Jedes T	N1	M0	Jedes G
IV	Jedes T	Jedes N	M1	Jedes G

Die 5-Jahres-Überlebensrate von Stadium-I-Tumoren liegt bei ca. 85 %, bei Stadium-IV-Tumoren nur noch bei ca. 10 % (Callegaro et al., 2016).

Die Ätiologie von Weichteilsarkomen ist weitestgehend unbekannt, die meisten Fälle entstehen sporadisch. Zu den Risikofaktoren zählen zunehmendes Alter, wenn man das mittlere Erkrankungsalter von 68,4 Jahren beachtet (Ressing et al., 2018), genetische Keimbahn-Alterationen (Li-Fraumeni-Syndrom, Familiäre Adenomatöse Polyposis, Neurofibromatose), virale Infektionen (Humanes

Herpesvirus 8 bei Kaposisarkomen, Epstein-Barr-Virus bei Immungeschwächten bei Leiomyosarkomen (Petersen, 2018)) und zudem toxische Wirkungen (Exposition mit Asbest, Arsen, Vinylchlorid (Fuchs et al., 2017)) oder Strahlentherapie dosisabhängig (Dominikus and Amann, 2008). Weichteilsarkome haben keine spezifische Symptomatik. Hinweise sind eine derbe und harte Schwellung und mögliche begleitende Verdrängungs- und Kompressionssymptome. Tief gelegene Sarkome werden aufgrund dessen oft erst spät in einem fortgeschrittenen Stadium und mit einem größeren Volumen entdeckt. Diagnostisch ist deshalb neben der klinischen Präsentation eine Schnittbildgebung von großer Bedeutung. Aufgrund des hohen Weichteilkontrastes wird stets eine MRT-Bildgebung mit Kontrastmittel präferiert, die neben Diagnostik und Staging auch der Therapieplanung dient. Alternativ kann bei Kontraindikationen auch eine Computertomographie erfolgen. Je nach Größe und Lokalisation wird im Anschluss eine primäre Resektion oder eine Biopsie zur histologischen Abklärung durchgeführt (Dominikus and Amann, 2008). Merkmale für Malignität sind in diesem Falle eine Größe über 5 cm, nachgewiesenes rasches Tumorwachstum und eine tiefe Tumorage (Johnson et al., 2001). Zwei Drittel aller Weichteilsarkome sind tief lokalisiert (Dominikus and Amann, 2008). Anhand der Proben werden die Weichteilsarkome mit Hilfe des vorherrschenden Zelltyps, weiterer immunhistochemischer und molekularpathologischer Untersuchungen typisiert. Pathogenetisch weisen fast alle Sarkome Störungen des Retinoblastomgens und von TP53 auf, sowie je nach Tumorart weitere tumorspezifische oder komplexe genetische Veränderungen (Beger and Schlegelberger, 2009). Zu beachten ist, dass bei Sarkomen, entgegen der Karzinome, meist keine Vorstufen zu verzeichnen sind, sondern dass sie de novo entstehen.

1.2 Multimodale Therapie der Weichteilsarkome

Aufgrund der Diversität der Weichteilsarkome benötigt es für die Therapie eine enge Zusammenarbeit eines multidisziplinären Teams. Für die Therapie ausschlaggebend sind Prognosefaktoren, Grading und patientenindividuelle Faktoren. Dabei spricht man bereits im Stadium II der UICC von High Risk

Tumoren, wenn diese mäßig oder schlecht differenziert sind (G2/G3) (Brierley, 2016, Knebel et al., 2018). Außerdem sind Weichteiltumoren Hochrisikotumoren, wenn sie eine Größe von über 5 cm und eine extrakompartimentale bzw. tiefe Lage aufweisen (Kasper et al., 2009). Zielsetzung bei der Therapie sind zum einen die lokale Tumorkontrolle, zum anderen die Prävention bzw. Therapie von Metastasen. Prognostische Faktoren für das Überleben bei nicht-metastasierter Erkrankung sind neben Tumorgröße und Malignitätsgrad der Lymphknotenstatus, die adäquate Operation sowie die verabreichte Chemo- und Radiotherapie (Aldinger et al., 2007). In Zusammenschau aller Tumor- und Patientencharakteristika wird in einem interdisziplinären Tumorboard die individuelle Therapie für die Patienten festgelegt.

1.2.1 Chirurgische Therapie

Der wichtigste Grundpfeiler der Therapie von lokalisierten, nicht-metastasierten Weichteilsarkomen ist die (orthopädisch-)chirurgische Resektion, die möglichst R0 und ebenso funktions- und extremitätenerhaltend, sowie in No-Touch-Technik erfolgen sollte, was letztendlich neben der frühen Diagnosestellung prognosebestimmend ist. Nach R1- oder R2-Resektion werden trotz adjuvanter Therapie signifikant erhöhte Rezidivraten beobachtet. Zusätzlich zeigen sich erhöhte Raten an Fernmetastasen. Dies ist mit einem verringerten Gesamtüberleben assoziiert (Stojadinovic et al., 2002). Für das optimale chirurgische Ergebnis ist eine sichere und frühe Diagnosestellung maßgeblich. Ein großer, tief sitzender Tumor, insbesondere im retroperitonealen Raum, erschwert eine erfolgreiche R0-Resektion (Aldinger et al., 2007). Zudem wird die Resektion beeinflusst von der Tatsache, dass Weichteilsarkome oft erst in fortgeschrittenem Stadium klinisch bemerkt und diagnostiziert werden und so aufgrund der kritischen Nähe zu Gefäß- und Nervenstrukturen die Operationsmöglichkeit deutlich einschränken. Oftmals sind bei Sarkomen der Extremitäten plastisch-rekonstruktive Verfahren im Anschluss nötig. Eine Amputation kann heutzutage in den meisten Fällen vermieden werden und sollte auch bei Infiltrationen von Nervensträngen oder im palliativen Setting streng hinterfragt werden. Für die Prognose miteinbezogen werden muss in jedem Fall,

neben den genannten Faktoren, auch die Körperlokalisierung. Bei Extremitätensarkomen sind andere Therapiemöglichkeiten gegeben als beispielsweise bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich oder im Retroperitonealraum, die zudem oft erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert werden, da sie vorher keine klinische Symptomatik aufweisen. Abhängig von der onkochirurgischen Einteilung nach Enneking (1986) (Mutschler, 1992), bei der neben Ausbreitung des Tumors auch die Metastasierung und das Grading berücksichtigt wird, wird die Radikalität der Resektion entschieden. Bei Diagnose von tieferliegenden oder größeren Tumoren (> 5 cm) sollte deshalb zuvor immer eine Biopsie erfolgen, deren Kanal schließlich mitreseziert wird (Winkelmann, 2005). Vorwiegend wird die weite Resektion durchgeführt, wobei der Resektionsrand im gesunden Gewebe liegt. Der entnommene Tumor ist allseits von gesundem Gewebe umgeben, was den Goldstandard darstellt. Von einer intraläsionalen und marginalen Resektion, bei der entlang der Pseudokapsel, die den Tumor umgibt, reseziert wird, versucht man aufgrund des dann meist bestehenden Resttumors im Sinne von Satellitenzellen abzusehen. Ebenso wird eine radikale Kompartimentresektion aufgrund der postoperativ eingeschränkten Funktionalität vermieden und nur bei einer sicheren Kontamination des gesamten Kompartiments oder einer Tumorlage am Muskelansatz empfohlen. Die Kompartimentresektion zeigte im Vergleich zur weiten Resektion keinen Vorteil der Lokalrezidivrate oder des Gesamtüberlebens, wenn eine Radiotherapie zusätzlich erfolgt (Dürr et al., 2014). Eine alleinige chirurgische weite Exzision ist lediglich bei lokalisierten Tumoren im Stadium T1 G1 ausreichend, in allen anderen Stadien muss eine multimodale Therapie evaluiert werden.

1.2.2 Radiotherapie

Als weitere Pfeiler dienen die Chemotherapie, sowie die Strahlentherapie, die sowohl neoadjuvant als auch adjuvant angewandt werden. Ein neoadjuvantes Verfahren ist im Allgemeinen dann sinnvoll, wenn durch das Staging bereits eine primäre R0-Resektion ausgeschlossen werden kann oder wenn nur knappe Ränder erwartet werden, die die Möglichkeit einer weiten Resektion einschränken. Die Strahlentherapie wurde von Lindner bereits als

Therapiestandard bei lokalisierten Hochrisiko-Weichteilsarkomen gesehen (Lindner, 2019). Unterschiede der Radiosensitivität gibt es bei den unterschiedlichen Sarkomentitäten, beispielsweise sind Synovialsarkome oder myxoide Liposarkome deutlich strahlensensibler als andere Histologien (de Vreeze et al., 2008). Durch die Strahlentherapie bei Weichteilsarkomen konnten, auch bei teilweise geringer Größenveränderung, histologisch hohe Nekroseanteile beobachtet werden, was einem pathologischen Ansprechen entspricht (Matuschek et al., 2018). Mithilfe der Kombination aus Strahlentherapie und Operation ist in bis zu 90 % der Fälle eine lokale Tumorkontrolle möglich. Eine Studie ergab, dass der Nutzen der Strahlentherapie bei höher malignen Sarkomen (G2/3) und bei tiefliegenden Tumoren am größten ist (Budach and Matuschek, 2014). Bei großen, inoperablen oder grenzwertig resektablen Hochrisiko-Weichteilsarkomen zeigt sich nach alleiniger chirurgischer Resektion ein deutlich erhöhtes Lokalrezidiv-Risiko. Deshalb wird in solchen Fällen eine begleitende prä- und/oder postoperative Chemo- und/oder Radiotherapie durchgeführt. Die Kombination von neoadjuvanter Radiotherapie mit Immuntherapie befindet sich derzeit noch in klinischen Studien, zeigt aber positive Ergebnisse (Jakob et al., 2016). In besonderen Fällen bei Inoperabilität kann auch eine primäre Radiotherapie ohne kombinierte Resektion erfolgen, die dann mit einer erhöhten Gesamtdosis erfolgen sollte. Diese bedingt zumindest in einem Drittel der Fälle eine Kontrolle des Tumorwachstums (Dominikus and Amann, 2008). Eine präoperative Radiotherapie kann zu Tumorverkleinerung und -devitalisierung führen. Eine postoperative Strahlentherapie wird eingesetzt, wenn Faktoren während oder nach der Resektion (knapper Resektionsrand, Änderung der Histologie mit höherem Grading etc.) auf ein erhöhtes Lokalrezidiv-Risiko hinweisen (Dominikus and Amann, 2008). Eine Studie mit Daten aus der National Cancer Database USA zeigte bezüglich der Radiotherapie, dass präoperativ bestrahlte Patienten mit Weichteilsarkom der Extremitäten signifikant höhere R0-Resektionsraten aufwiesen, als postoperativ bestrahlte oder Patienten, bei denen die Radiotherapie gar nicht zum Einsatz kam (Gingrich et al., 2017). Außerdem war die Hinzunahme von Strahlentherapie generell mit einem signifikant

besseren Gesamtüberleben und einer geringeren Lokalrezidivrate verbunden (Gingrich et al., 2017). Vorausgesetzt sind immer moderne Bestrahlungstechniken, wie zum Beispiel die 3D-geplante oder alternativ die intensitätsmodulierte Radiotherapie, die im Vergleich zur konventionellen Technik hinsichtlich der lokalen Kontrolle überlegen sind (Folkert et al., 2014) und die das Risiko von akuten und Spät komplikationen nachweislich reduzieren (Jentsch et al., 2020). Dabei gilt es zu beachten, dass präoperative Bestrahlungsmaßnahmen insbesondere an den unteren Extremitäten häufiger Wundkomplikationen hervorrufen, die spezielle OP-Techniken erfordern. Andererseits ist bei diesem Konzept eine geringere Strahlendosis notwendig als bei postoperativer Radiotherapie und auch die Behandlungsvolumina sind aufgrund fehlender postoperativer Narben kleiner (Sampath et al., 2011), weshalb die präoperative Methode langfristig mit einer geringeren Morbidität und einem signifikant besseren Gesamtüberleben (O'Sullivan et al., 2003) assoziiert ist. Eine postoperative Strahlentherapie wird vor allem dann durchgeführt, wenn eine R0-Resektion möglich ist, dann auch in höherer Strahlendosis, bzw. bei tief infiltrativ wachsenden oder großen Tumoren in Abwägung patientenindividueller Risikofaktoren. Dennoch sollte auch bei einer R1-Resektion zunächst eine Nachresektion erwogen werden, sofern dies möglich ist. Die lokale Kontrolle der Tumoren ist bei einer Amputation der betroffenen Extremität gleichwertig wie bei einer weiten Resektion mit postoperativer Radiotherapie (Dominikus and Amann, 2008). Bei Hochrisiko-Weichteilsarkomen der Extremitäten bietet eine adjuvante Radiotherapie eine signifikant bessere lokale Kontrolle als eine alleinige gliedmaßenerhaltende Operation (Beane et al., 2014). Nach aktuellen Empfehlungen sollte die präoperative Radiotherapie in interdisziplinären Diskussionen evaluiert werden (Salerno et al., 2021, Gronchi et al., 2021). Während präoperativ in der Regel eine Strahlendosis von 50 Gy bei kleineren und besser zu definierenden Zielvolumina notwendig ist, erfolgt die postoperative Bestrahlung meist mit 60-66 Gy in der Tumorregion sowie 50 Gy im gesamten Operationsgebiet inklusive subklinische Ausdehnung. Als mögliche Nebenwirkungen der Strahlentherapie im Allgemeinen sind Wundheilungsstörungen, Wundinfektionen, Lymphödembildungen und eine

verminderte Gelenkbeweglichkeit zu nennen. Durch eine präoperative Radiatio mit geringerer Dosis sind solche Grad III- bzw. IV-Spätfolgen aber geringer ausgeprägt (Davis et al., 2005). Insbesondere bei Hochrisiko-Weichteilsarkomen stellen neben dem Alter mit oft einhergehender Komorbidität, die Größe der Tumore, die Tumorlokalisation an den unteren Extremitäten sowie Diabetes mellitus Risikofaktoren für Wundkomplikationen, vor allem Wundinfektionen dar (Potkrajcic et al., 2022). Zwar sind die Raten an postoperativen Komplikationen, führend die Wundinfektionen, bei neoadjuvanter Therapie signifikant höher, meist lassen sich diese aber durch pharmakologische oder chirurgische Eingriffe beherrschen. Die Spättoxizität der adjuvanten Therapie aufgrund höherer notwendiger Strahlendosis und größeren Volumina sind im Gegensatz dazu viel weitreichender (Potkrajcic et al., 2022).

1.2.3 Chemotherapie

Neben der Radiotherapie kann ebenso eine Chemotherapie bei Weichteilsarkomen wirksam sein. Bei Sarkomen wird für Anthrazykline und Ifosfamid die größte Wirksamkeit beschrieben (Kreutzkamp, 2017). Die Studienlage beschreibt aktuell nur einen begrenzten Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie. Die große Metaanalyse mehrerer randomisierter Daten aus dem Jahr 1997 (SMAC) konnte nur einen Trend zur besseren Gesamtüberlebensrate durch adjuvante Chemotherapie belegen, sowie ein verlängertes rezidivfreies Intervall hinsichtlich Lokalrezidiven und Fernmetastasen im Vergleich zu Patienten, die nur eine lokale Therapie ohne adjuvante Chemotherapie erhielten. Der Effekt auf das Überleben war bei Sarkomen der Extremitäten mit 7 % nach 10 Jahren am größten. Bei Patienten, die bereits eine schlechte Prognose hatten, zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil durch eine adjuvante Chemotherapie gegenüber Patienten mit guter Prognose (Pasquali et al., 2019). Die adjuvante Chemotherapie wird als Option interdisziplinär diskutiert, eine genaue Definition des Patientenguts, das von dieser Therapie profitiert, gibt es nicht. Eine neoadjuvante Chemotherapie kann ebenso wie die Radiotherapie zu einer größeren Chance einer R0-Resektion bei grenzwertig resektablen Tumoren führen. Zudem werden Mikrometastasen, die dem initialen Staging

möglicherweise entgehen, bereits früh einer systemischen Therapie ausgesetzt (Nathenson and Sausville, 2016). Des Weiteren kann eine neoadjuvante Chemotherapie das Risiko einer intraoperativen Dissemination vermindern (Lindner, 2023). Dabei wird die Chemotherapie, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, meist mit der Radiotherapie kombiniert, was bei ausgewählten Patienten eine Verbesserung des Langzeitergebnisses erbringen kann (Nathenson and Sausville, 2016). Das Risiko einer Progression wurde bei einer Kombination aus beiden Therapien am geringsten beschrieben (Issels et al., 2010). Bei der Radiochemotherapie wird maßgeblich ein sequenzielles von einem simultanen Verfahren unterschieden. Beginnend mit einigen Zyklen Chemotherapie wird bei der sequenziellen Methode im Anschluss die Bestrahlung durchgeführt. Während diese Therapie meist mehrere Monate in Anspruch nimmt, wird bei einer simultanen Methode die Radiotherapie zeitgleich mit der Chemotherapie verabreicht, wodurch sich die Gesamtbehandlungszeit deutlich verkürzt. Man nutzt hierbei die zytotoxischen Effekte beider Modalitäten und profitiert von einer Radiosensibilisierung durch die Chemotherapie. Beachtet werden muss allerdings die Abstimmung der individuellen Bestrahlungs- und Chemotherapiedosis bei höherer lokaler Dosisintensität. Studien zeigten zum einen eine bessere lokale Kontrolle und zum anderen ein besseres Gesamtüberleben durch die simultane Radiochemotherapie mit Ifosfamid (Eckert et al., 2010), was dem institutionellen Standard entspricht, im Vergleich zur lediglich sequenziellen Therapie. Sofern keine limitierenden Kontraindikationen gegen die Chemotherapie oder eine zu hohe zu erwartende Toxizität vorliegen, wird die simultane Radiochemotherapie an einigen deutschen Sarkomzentren angewandt (Eckert, 2020, Sauer et al., 1999). Die alternative sequenzielle Therapie mit Doxorubicin oder Ifosfamid, teilweise in Kombination, und anschließender Bestrahlung erlaubt höhere Chemotherapiedosen, da die Therapie insgesamt weniger toxisch ist als die simultane, wodurch eine bessere systemische Kontrolle erreicht werden kann und so in erster Linie das Risiko von Fernmetastasen reduziert werden kann (Kılıç et al., 2017, Bedi et al., 2013). Nach genauer histologischer Differenzierung sowie Bestimmung von genetischen und chromosomalen Aberrationen ist zudem eine subtypenspezifische systemische

Therapie möglich. Ziel der neoadjuvanten Chemotherapie ist es, gleich der Radiotherapie, eine Tumorverkleinerung und damit eine bessere Operabilität zu schaffen. Chemotherapeutika können in diesem Rahmen als Monotherapie oder in Kombination mit anderen eingesetzt werden, wobei in einer Phase-III-Studie von Judson et al. die Kombination mehrerer Chemotherapeutika, bei zwar schwerwiegenderen Nebenwirkungen, ein besseres Outcome zeigte als eine Monotherapie (Judson et al., 2014). Ebenso konnte in der internationalen randomisierten multizentrischen Phase III ISG-STS-1001-Studie durch die Kombination von Anthrazyklinen (Epirubicin) und Ifosfamid neoadjuvant eine signifikant höhere rezidivfreie Überlebensrate sowie eine signifikant höhere Gesamtüberlebensrate im Vergleich zu einer histologieadaptierten Chemotherapie bewiesen werden (Gronchi et al., 2017). Auch Tanaka et al. bestätigten ein besseres Überleben bei Hochrisiko-Weichteilsarkomen durch die Standardtherapie (Tanaka et al., 2022). Es wird auch in der folgend dargestellten Studie entsprechend dem institutionellen Standard die Kombination mit Doxorubicin und Ifosfamid genutzt.

Abhängig vom Allgemeinzustand und dem internistischen Status des Patienten, vom Alter, Grading und vom histopathologischen Typ wird die Entscheidung zur Radio- und Chemotherapie abgewogen. Insbesondere die Entscheidung für eine neoadjuvante Chemotherapie muss aufgrund des hohen Nebenwirkungsprofils immer individuell entschieden werden. Das häufigste Rezidiv bei Weichteilsarkomen zeigt sich dennoch in Form einer Fernmetastasierung, weshalb vor allem bei jüngeren Patienten eine systemische Therapie im Sinne einer Chemotherapie eher befürwortet wird. Diese Möglichkeiten sind leider oft nicht ausreichend, weshalb weitere Therapiemodalitäten zu evaluieren sind.

1.2.4 Hyperthermie

Als weiterer Teil der Therapiemöglichkeiten wird seit einigen Jahren zunehmend die Hyperthermie in Studien untersucht. Diese wird zur Behandlung maligner Tumoren insbesondere in fortgeschrittenen Stadien immer in einem multimodalen Schema eingesetzt. Im Gegensatz zur Thermoablation, bei der die Tumorregion auf über 50 °C erwärmt wird und die auch meist eine

intensivmedizinische Überwachung erfordert, wird die regionale Hyperthermie definiert als Erwärmung auf Temperaturen von 40 bis 43 °C, um so tumorbiologische Effekte zu erzielen. Diese entstehen zum einen durch die Wärmeeinwirkung an den Zellen direkt, was als direkte Zytotoxizität bezeichnet wird, zum anderen wird die Wirkung der Radio- und Chemotherapie verstärkt. Die Hyperthermie ist keine neue Methode in der Onkologie. Nachdem zufällig festgestellt wurde, dass bei hochfieberhaften bakteriellen Erkrankungen eine Tumorregression eintritt, wurde bereits Ende des 19. Jahrhunderts von Busch und Coley eine Überwärmung des Körpers zur Krebstherapie genutzt. Eine lokale Überwärmung wurde später von Westermarck Ende des 19. Jahrhunderts und Overgaard im späten 20. Jahrhundert unter anderem bei Zervixkarzinomen durchgeführt (Szasz et al., 2003). Man unterscheidet bei der Hyperthermie grundsätzlich vier verschiedene Vorgehensweisen. Die Ganzkörperhyperthermie beschreibt die Erwärmung des ganzen Körpers, wobei die Körperkerntemperatur bei einer moderaten Weise bis 40,5 °C und bei einer extremen Form bis 42,5 °C erhöht wird. Neben der interstitiellen Hyperthermie, die insbesondere kleinere tiefer gelegene Tumoren mittels wärmeerzeugender Applikatoren unter Schonung des umgebenden Gewebes behandelt, unterscheidet man weiter die lokale Oberflächenhyperthermie, die mit einer geringeren Eindringtiefe vor allem bei oberflächlichen (Haut-)Tumoren genutzt wird, von der regionalen Tiefenhyperthermie, die auch bei tieferliegenden Tumoren zum Einsatz kommt. Die regionale Tiefenhyperthermie stellt gleichzeitig auch die komplexeste Art dar, da die tumortragende Region erwärmt wird und das umgebende Normalgewebe möglichst geschont werden sollte. Dabei wird über hochfrequente elektromagnetische Wellen, die von einem Ringapplikator ausgestrahlt werden, gezielt Wärme in der Tumorregion erzeugt, weshalb die Hyperthermie nicht bei Patienten mit metallischen Implantaten, schweren Herz-Kreislaufkrankungen oder Klaustrophobie angewandt wird. Durch den Ringapplikator werden dabei alle Einstrahlrichtungen genutzt, um das Zielvolumen möglichst genau behandeln zu können. Die Radiofrequenzwellen werden entweder radiativ über Antennen von außen, über eine kapazitive Ankopplung der Wellen an den Körper oder über magnetische Wechselfelder, die im Körper ein elektrisches Feld erzeugen,

eingebraucht. Durch Energieabsorption im Feldbereich des Applikators entsteht eine Überwärmung im Gewebe. Durch den perfusionsbedingten Wärmeabtransport kommt es zur Wärmekonvektion, sodass sich durch unterschiedliche gewebeabhängige Temperaturverhältnisse ein heterogenes Temperaturprofil bildet.

1.2.4.1 Thermometrie

Die Temperatur in der Tumorregion wird entweder durch Messsonden, die invasiv in den Tumor oder die Tumorregion, zum Beispiel über die Harnblase, eingebracht werden, gemessen, oder über ein hybrides System, das mittels MR-Thermometrie die Temperatur im Körper nicht-invasiv abschätzen kann. Dafür wird ein Hyperthermieapplikator innerhalb eines Kernspintomographen betrieben, wobei eine fortgeschrittene Filtertechnik notwendig ist, damit die Hyperthermie simultan zur Bildgebung mit unterschiedlichen Frequenzen ablaufen kann. Während der Hyperthermieapplikator bei der regionalen Tiefenhyperthermie für eine ausreichende Eindringtiefe eine Frequenz von etwa 100 MHz benötigt, hat der Kernspintomograph eine Frequenz von 8 MHz. Der meistverwendete Ansatz für das Temperaturmonitoring ist die Nutzung der temperaturabhängigen chemischen Verschiebung der Protonenresonanzfrequenz (Protonenresonanzfrequenzshift, PRFS). Zum einen ist hierbei neben der besten Temperaturempfindlichkeit im Vergleich zu den anderen Methoden die schnelle Messung, zum anderen die weitestgehende Unabhängigkeit der Gewebeart, insbesondere auch von Nekrosen, von großem Vorteil (Salomir et al., 2012). So kann der Temperaturverlauf gut gesteuert und ausgewertet werden und es ergeben sich keine Komplikationen durch invasive Messsonden, wo neben der Infektionsgefahr zum Beispiel ein erhöhtes Blutungsrisiko oder das Risiko einer Nervenläsion sowie das Risiko von iatrogen verursachten Metastasen besteht (Hughes and Thomas, 2000). Ein weiterer Vorteil ist der Überblick über die gesamte Temperaturverteilung im Tumor selbst und seiner Umgebung durch eine vollkommene dreidimensionale Temperaturverteilungswiedergabe. So können auch kalte Stellen bzw. warme Stellen, sogenannte Coldspots und Hotspots, im Tumor und im umgebenden

Gewebe detektiert werden. Die MR-Thermometrie bietet einen guten Weichteilkontrast bei fehlender ionisierender Strahlung. Außerdem können Temperaturen in tief liegenden Tumoren problemlos gemessen werden, was mit Messsonden anatomisch bedingt schwieriger wäre. Durch die Echtzeitmessungen besteht grundsätzlich die Möglichkeit notwendiger Korrekturen der technischen Einstellungen oder der Patientenlage. Nachteilig bei der Thermometrie sind nach wie vor physiologische Bewegungen im Körper, weshalb das Verfahren zum Beispiel aufgrund der nicht beeinflussbaren Darmmotilität oder auch bei atemabhängigen Bewegungen der Lunge oder Leber noch erschwert ist. Im Gegensatz dazu sind Messungen an den Extremitäten, die diesen Bewegungen nicht ausgesetzt sind, sehr genau. In einer multi-institutionellen Studie wurde die Vergleichbarkeit der MR-Thermometrie insbesondere im Bereich des Beckens und der Extremitäten mit der invasiven Messung gezeigt (Curto et al., 2019). Craciunescu et al. untersuchten die Messgenauigkeit bei, auch in unserer Studie behandelten, Hochrisiko-Weichteilsarkomen der Extremitäten und konnten eine sehr gute Korrelation ($R^2 = 0,949$ im vitalen Tumor gemessen) zwischen der Messung mit Thermistorsonden und mit MR-Hyperthermie-Hybridssystemen zeigen (Craciunescu et al., 2009). Sie maßen gemittelt in allen Geweben eine mittlere Differenz von $0,91\text{ °C}$ während der gesamten Aufwärmzeit und von $0,85\text{ °C}$ während der Steady-State-Temperatur. Im Tumorgewebe selbst gemessen war die Differenz mit $0,74\text{ °C}$ während der gesamten Zeit und $0,62\text{ °C}$ im Steady-State sogar noch geringer (Craciunescu et al., 2009). Beachtet werden muss allerdings die unterschiedliche Leitfähigkeit von Geweben und die daraus resultierende Reflektion oder Brechung an Grenzflächen. Bei Gewebeinhomogenität kann es dadurch zu einer übermäßigen Bündelung der Wellen und dadurch zu sogenannten Hotspots oder auch zu einer vermehrten Streuung der Wellen und dadurch zu Coldspots kommen. Diese Temperatúrausreißer sind bei der Echtzeitmessung sichtbar und können bei der Auswertung berücksichtigt werden. Allerdings muss bei der MR-Thermometrie die Drift beachtet werden, die die Genauigkeit der Thermometrie verringern kann, und die durch den Aufheizungsprozess noch verstärkt wird. Durch eine

entsprechende Driftkorrektur kann dieses Problem jedoch weitestgehend behoben werden.

1.2.4.2 Biologische Mechanismen

Die zwei wesentlichen Wirkprinzipien der Hyperthermie bestehen zum einen aus der direkten Zytotoxizität, zum anderen aus der Sensibilisierung der Tumorzellen gegenüber Radio- und Chemotherapie. In vorangegangenen Studien zur Hyperthermie wurde eine Schwellentemperatur von 42,5 °C bestimmt, bei der allein durch die Wärme zytotoxische Effekte entstehen (Lindner and Issels, 2010). Bei einer kontinuierlichen Temperatureinwirkung unter diesem Schwellenwert entwickeln die Zellen eine reversible Thermotoleranz, das heißt, sie verhalten sich im Laufe der Erwärmung resistent gegenüber der erhöhten Temperatur. Diese Toleranz klingt ca. 24 bis 48 Stunden nach Wärmeeinwirkung wieder ab. Grundlegend ist zudem, dass bei Temperaturen unter diesem Grenzwert die Fähigkeit, einen Zelltod zu induzieren, deutlich geringer ist als bei höheren Temperaturen (Hildebrandt et al., 2002). Entsprechend einer Dosis-Wirkungs-Beziehung ist die direkte Zytotoxizität abhängig von den Zelltypen bei steigenden Temperaturen stärker ausgeprägt, wobei man letztlich einen Übergang in eine exponentielle Phase beobachten kann (Hildebrandt et al., 2002). Während die Zellen bei höheren Temperaturen schneller in den Zelltod übergehen, benötigen geringere Temperaturen für direkt zytotoxische Effekte eine längere Behandlungsdauer. Erklären lassen sich diese Effekte auf molekularer Ebene durch die thermoinduzierte Wirkungen auf die Zelle, wo insbesondere die Denaturierung der Proteine, die Veränderungen und zunehmende Instabilität der Zellmembran und die Induktion der Apoptose durch eine endogene TNF-alpha-Produktion eine Rolle spielt (Schlemmer et al., 2004) und eine Aktivierung des körpereigenen Immunsystems erfolgt. Die immunologischen Vorgänge wurden bisher vermehrt an Tumorzellen, nicht aber an normalen Zellen beobachtet. Während durch die Wärme die Proteinsynthese gehemmt wird, aggregieren die denaturierten Proteine am Zellkern. Dieses Signal sowie eine durch die Proteinsynthesehemmung induzierte spezifische T-Zell-Antwort gelten als Trigger für die Umstellung auf ein anderes Proteinmuster.

Das neu gebildete Protein wird deshalb als Heat Shock Protein (z.B. HSP70) bezeichnet. Dies wiederum erhöht die Sensitivität gegenüber Natürlichen Killerzellen, hemmt indirekt die Telomeraseaktivität der malignen Zellen und führt so zu deren Apoptose (Wu et al., 2017, Saini and Sharma, 2018). Bei erhöhter Temperatur zeigt sich neben einem gestörten transmembranösen Transport eine eingeschränkte Funktion und Bildung der Proteine und Enzyme in der Zelle, weshalb auch die RNA- und DNA-Synthese nicht regelrecht abläuft und es zu einer Veränderung der DNA-Konformation kommt. Die Thermoempfindlichkeit der Zelle ist dabei im Tumormilieu sehr unterschiedlich und abhängig von pH-Wert, Sauerstoff- und Nährstoffversorgung. Diese Faktoren sind im malignen Gewebe abhängig von Tumorgröße und -durchblutung, sowie dessen Wachstumsrate. Insgesamt sind die Werte im Tumorbereich jedoch aufgrund der ungeordneten Vaskularisation eher auf einem niedrigeren Niveau, was eine deutlichere Wärmeempfindlichkeit der Tumorzellen im Vergleich zu gesunden Körperzellen erklärt (Schlemmer et al., 2004, Vaupel et al., 1989, Schlemmer et al., 2010). Eine wärmebedingte Steigerung des Zellmetabolismus steigert zudem die anaerobe Glykolyse, da die Blutversorgung abnimmt und der oxidative Energiestoffwechsel so gehemmt wird, und lässt so den intrazellulären pH-Wert durch Anstieg des Laktats, das aufgrund der verminderten Perfusion nicht mehr gut abtransportiert wird, weiter sinken. Die regionale wärmebedingte Perfusionssteigerung ist in normalen Zellen stärker ausgeprägt als in Tumorzellen. So sind schlechter perfundierte Tumorbereiche wärmeempfindlicher und zudem lassen sich dort aufgrund des geringeren Wärmeabtransports über das Blut höhere Temperaturen erreichen (Multhoff and Gaipl, 2010).

1.2.4.3 Chemosensibilisierung

Die Hyperthermie allein stellt allerdings keine evidenzbasierte Therapieoption dar, sondern sie wird immer zusammen mit anderen Behandlungsmodalitäten eingesetzt (Schlemmer et al., 2004). Von Bedeutung ist die temperaturabhängige Wirkung zytotoxischer Substanzen (Gellermann et al., 2000), wobei durch die Erwärmung des Tumorgebiets allein eine Sensibilisierung gegenüber

bestimmten Chemotherapeutika eintritt. Während sich die Wirkung einiger Zytostatika (z.B. Taxane, 5-Fluorouracil, Methotrexat) durch die Hyperthermie nicht beeinflussen lässt, findet sich bei alkylierenden Substanzen wie Doxorubicin, Cyclophosphamid, Ifosfamid oder Gemcitabin eine additive Wirkung, das heißt die Wirkung wird zur Temperaturerhöhung fast linear gesteigert. Hier wurde eine verstärkte Reaktivität bei Interaktion mit zellulären Strukturen und damit eine insgesamt gesteigerte DNA-Alkylierung und eine Zunahme der intrazellulären Akkumulation beobachtet (Issels et al., 2018a). Die Hyperthermie hemmt die Reparaturmechanismen, vor allem die Reparatur von durch alkylierende Substanzen verursachten DNA-Strangbrüchen. Eine deutliche Sensibilisierung und synergistische Wirkung, das heißt ein exponentieller Anstieg der Wirkung mit der Temperaturerhöhung zeigt sich bei der Kombination mit anderen Zytostatika wie zum Beispiel Cisplatin, Carboplatin oder Bleomycin. Bemerkenswert ist, dass diverse Formen einer initialen Zytostatikaresistenz durch die Kombination mit Hyperthermie überwunden werden können und so auch eine Resensibilisierung chemotherapieresistent gewordener Zellen erzielt werden kann. Durch die Erhitzung der Zellen ändert sich die Struktur der Zellmembran, sodass die zelluläre Aufnahme von Medikamenten und damit auch Zytostatika in die Tumorzellen gesteigert werden kann (Rao et al., 2010). Mit der Erwärmung des Tumorgebiets wird zudem die Perfusion hypoxischer Tumoranteile verbessert, wodurch dort eine erhöhte Konzentration von Zytostatika erzielt werden kann (Issels et al., 2018a).

1.2.4.4 Radiosensibilisierung

In Kombination mit der Radiotherapie weiß man, dass ab 40 °C ein strahlensensibilisierender Effekt eintritt, die Wirkung der Radiotherapie stärker wird und das per se eher schlechtere Ansprechen bei Weichteilsarkomen dadurch vermutlich verbessert werden kann, was sich durch eine bessere Tumorperfusion, das Verhindern der Reparatur von DNA-Schäden insbesondere bei Zellen mit großer Regenerationskapazität sowie vermutlich durch immunologische Effekte erklären lässt (Cheng et al., 2019). Die strahleninduzierten Schäden werden durch die Hyperthermie verstärkt. Durch die

Wärme kommt es unter anderem zu Konformationsänderungen von Makromolekülen, wodurch multimolekulare Strukturen wie z.B. Mikrotubuli zur Destabilisierung neigen. Deshalb sind Zellen durch Hemmung der Zellproliferation vor allem in der Mitose und in der S-Phase besonders wärmeempfindlich, während sie hierbei radiotherapieresistent sind, sodass die Hyperthermie eine gute Ergänzung zur Radiotherapie darstellt (Hager et al., 2006). Zu beachten ist hierbei auch der zeitliche Abstand zwischen Hyperthermie und Radiotherapie. Bisher ist noch ungeklärt, ob es sinnvoller ist die Radiotherapie vor oder nach der Hyperthermie durchzuführen. Allerdings wurde in mehreren Studien der enge zeitliche Zusammenhang bezüglich der radiosensibilisierenden Wirkung der Hyperthermie untersucht und ein Maximum bei gleichzeitiger, also simultaner Durchführung gezeigt (Horsman and Overgaard, 2007). Issels beschrieb Kennzeichen der Hyperthermie und erklärte dies damit, dass die Hyperthermie eine Stressantwort auslöst und eine DNA-Reparatur durch Hemmung der entsprechenden Enzyme bei erhöhter Temperatur verhindert, sodass sie das Tumorgewebe gegenüber Strahlung und Chemotherapie sensibilisiert (Issels et al., 2016). Hypoxische Gewebe sind zwar resistenter gegenüber Strahlen- und Chemotherapie, jedoch können sie durch die mangelnde Konvektion höhere Temperaturen erreichen, was wiederum zytotoxischer wirkt und die Wirkung der Strahlen- und Chemotherapie ergänzt. So tritt bei einer hohen thermischen Dosis und einer damit einhergehenden Hyperthermie von $> 43\text{ °C}$ der Fall ein, dass das Endothel in Tumoren geschädigt wird, es zur Endothelschwellung kommt, dadurch der Blutfluss verringert wird, möglicherweise Mikrothromben entstehen und das Gewebe hypoxisch und azidotisch wird. Bei geringeren Dosen und einer Temperatur unter 43 °C wird der Blutfluss hingegen eher verstärkt, sodass die Wärme besser abtransportiert werden kann. Hingegen ist dann die Hypoxie, die strahlenresistent wirkt, nicht so stark ausgeprägt, es kommt zur besseren Reoxygenierung durch vermehrte Perfusion. Im Allgemeinen ist die Blutversorgung bei größeren Tumoren eher schlechter ausgeprägt als bei kleineren Tumoren, weshalb man bei größeren eine höhere Temperatur erwarten würde, was in der vorliegenden Studie unter anderem untersucht wird.

1.2.4.5 Studienlage zur Hyperthermie

Für die regionale Tiefenhyperthermie, die aus technischen Gründen bei größeren tieferliegenden Tumoren insbesondere pelvin und abdominell sowie an der unteren Extremität zur Geltung kommt, liegen unterstützende Daten für verschiedene Tumorentitäten vor.

Eine große prospektive multizentrische randomisierte Phase-III-Studie in den Niederlanden (van der Zee et al., 2000) untersuchte Anfang der 1990er Jahre die Wirkung einer Strahlentherapie allein im Vergleich zu einer Strahlentherapie kombiniert mit Hyperthermie bei fortgeschrittenem Zervixkarzinom im Stadium FIGO II bis IV, sowie bei Blasenkarzinomen und Rektumkarzinomen. Der Behandlungseffekt durch Hinzunahme von Hyperthermie war bei Zervixkarzinomen am größten. Die primären Endpunkte waren die komplette Remission sowie die Dauer der lokalen Kontrolle. Eine Therapie mit Radiotherapie und Hyperthermie konnte bei fortgeschrittenen Zervixkarzinomen eine vollständige Remission von 87 % vs. 57 % durch eine alleinige Radiotherapie erreichen ($p = 0,003$). Die 3-Jahres-Überlebensrate lag bei 51 % mit einer kombinierten Therapie im Vergleich zu 27 % mit einer Radiotherapie ($p = 0,009$). Auch eine Metaanalyse unterschiedlicher Studien bei lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinomen (Datta et al., 2016b) konnte einen signifikanten Vorteil der Komplettremission sowie der lokoregionalen Kontrolle bestätigen.

Die Studienlage hinsichtlich einer Tripletherapie mittels Radiochemotherapie mit zusätzlicher Hyperthermie im Vergleich zu alleiniger Radiochemotherapie bei fortgeschrittenen Zervixkarzinomen ist noch nicht ausreichend, um eine Aussage zu treffen (Lutgens et al., 2016, Harima et al., 2016, Flaming et al., 2016, Westermann et al., 2005). Jedoch konnte gezeigt werden, dass bei Vorliegen eines höheren Tumorstadiums oder in dem Fall, dass eine Chemotherapie mittels Cisplatin nicht möglich ist, die Radiotherapie in Verbindung mit der Hyperthermie eine äquivalente Alternative ist (Flaming et al., 2016). Eine Cochrane Metaanalyse (Lutgens et al., 2010) ergab einen möglichen Benefit durch die

trimodale Therapie hinsichtlich Komplettremission, lokaler Kontrolle und Gesamtüberleben.

Rektumkarzinome betreffend wurden Untersuchungen bei lokal fortgeschrittenen Tumoren in Erstbehandlung und Lokalrezidiven durchgeführt. Rau et al. konnte 2000 mittels einer neoadjuvanten Radiochemotherapie in Begleitung einer Hyperthermie eine Erhöhung des präoperativen Ansprechens zeigen (Rau et al., 2000). Er beschrieb, wie auch andere Studien (Maluta et al., 2010), einen Zusammenhang zwischen der erreichten Temperatur T90 sowie der kumulativen Temperatur und dem Therapieansprechen. Weitere Vorteile ergaben sich hier zunächst nicht. Distale Rektumkarzinome und Analkarzinome haben im Vergleich zu proximaleren kolorektalen Karzinomen Vorteile, da sie besser erwärmbar sind (Wust and Ghadjar, 2018). Eine prospektive Phase-II-Studie der Universitätsklinik Tübingen zur neoadjuvanten hyperthermen Radiochemotherapie bei Rektumkarzinomen konnte in einer Zwischenauswertung eine bessere Tumorregression durch höhere Temperaturen beschreiben, zudem wurde durch die zusätzliche Hyperthermie ein Downstaging der Tumore erreicht. Des Weiteren konnten mehr sphinktererhaltende Operationen durchgeführt werden (Ziegler, 2017). Dies beschrieb auch Schröder et al. (Schroeder et al., 2012). Durch die Hinzunahme von Hyperthermie zur neoadjuvanten Radiochemotherapie konnte bei lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen eine höhere pathologische Komplettremissionsrate erreicht werden und durch die Tumorverkleinerung war eher eine sphinktererhaltende Operation möglich.

Durch die hohe Inzidenz von Mammakarzinomen ist die absolute Patientenzahl mit Rezidiven nach Mastektomie relativ hoch. Bei inoperablen vorbestrahlten und operierten Lokalrezidiven wurde mittlerweile die Hyperthermie meist in Kombination mit einer Bestrahlung in verschiedene Leitlinien aufgenommen. Eine Metaanalyse (Vernon et al., 1996) konnte einen Vorteil der Hyperthermie zusätzlich zur Bestrahlung bei Lokalrezidiven beschreiben, insbesondere in bereits vorbestrahlten Bereichen, wo die erneute Strahlendosis limitiert ist. Die Komplettremissionsrate lag bei der kombinierten Therapie höher als bei einer

alleinigen Bestrahlung. Zudem konnte eine 2-Jahres-Kontrollrate von 50 % im kombinierten Behandlungsarm im Vergleich zu 20 % bei Radiotherapie gezeigt werden. Auch Datta beschrieb einen Vorteil durch Hinzunahme von Hyperthermie zur Strahlentherapie im palliativen Setting (Datta et al., 2016a). Die Remissionsrate konnte um 22 % gesteigert werden, die Ergebnisse hinsichtlich der lokalen Kontrolle waren ebenso vielversprechend. Welz konnte zudem einen Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens bei Lokalrezidiven zeigen, was bei multimorbiden Patienten mit gegebenenfalls mehreren Rezidiven ein relevanter Endpunkt ist (Welz et al., 2005).

1.2.4.6 Studienlage zu Weichteilsarkomen

2001 wurden zwei prospektive Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie mit begleitender regionaler Hyperthermie ausgewertet. Die RHT 91 (Issels et al., 2001) bietet erste Langzeitergebnisse einer einarmigen Phase-II-Studie mit 59 Patienten mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Hochrisiko-Weichteilsarkom ohne Hinweis für eine Fernmetastasierung, die eine neoadjuvante Chemotherapie in 4 Zyklen mit Etoposid, Doxorubicin und Ifosfamid in Begleitung einer regionalen Hyperthermie erhielten, anschließend eine chirurgische Resektion sowie postoperativ ebenso Chemotherapie in Kombination mit Hyperthermie. Nicht vorbestrahlte Patienten mit positiven Operationsrändern oder verbleibender makroskopischer Erkrankung erhielten zusätzlich eine adjuvante Radiotherapie. Patienten, deren Tumoren durch die neoadjuvante Therapie ein pathologisches Ansprechen aufwiesen, hatten ein signifikant besseres Gesamtüberleben als Patienten, die kein Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie aufzeigten ($p < 0,01$). Der Unterschied zwischen Sarkomen der Extremitäten und Nicht-Extremitäten war nicht signifikant ($p = 0,21$).

Die weitere Vorläuferstudie RHT 95 (Wendtner et al., 2001) unterschied sich zur vorherigen Studie RHT 91 dadurch, dass postoperativ nur Chemotherapie ohne Hyperthermie verabreicht wurde. Auch hier wurde bei Tumoren mit pathologischem Ansprechen durch die neoadjuvante Therapie ein besseres Gesamtüberleben von 58 % im Gegensatz zu 30 % ohne pathologisches

Ansprechen gesehen ($p = 0,073$). Im 4-Jahres-Follow-up wiesen 59 % ein lokal rezidivfreies Überleben auf, 59 % ein fernmetastasenfreies Überleben und das Gesamtüberleben lag bei 40 %. Verglichen mit der RHT 91 war die lokale Kontrolle ohne zusätzliche Hyperthermie schlechter ($p = 0,027$), der Unterschied des fernmetastasenfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens war jedoch nicht signifikant, was die Bedeutung der Hyperthermie hinsichtlich der lokalen Kontrolle ohne Beeinträchtigung des Gesamtüberlebens unterstreicht.

In der randomisierten, multizentrischen Studie von Issels et al. wurde die Hinzunahme von Hyperthermie zur prä- und postoperativen Chemotherapie (Etoposid, Ifosfamid, Doxorubicin) bei lokal fortgeschrittenen Weichteilsarkomen untersucht (Issels et al., 2010). Die Weichteilsarkome waren lokalisiert an Extremitäten sowie an Nicht-Extremitäten (retroperitoneal-viszeral, Becken, Rumpf und Kopf-Hals-Bereich). Alle Patienten erhielten zwischen 1997 und 2006 neoadjuvant je 4 Zyklen Chemotherapie, nach 4 bis 6 Wochen eine chirurgische Resektion. Innerhalb von 6 Wochen postoperativ erfolgten zusätzlich 4 Zyklen Chemotherapie (mit oder ohne Hyperthermie) als Postinduktionstherapie. Zwei Drittel der Patienten erhielten zudem eine adjuvante Radiotherapie. Regionale Hyperthermie wurde dabei gleichzeitig mit der Ifosfamidgabe während der Induktions- und ebenso während der Postinduktionstherapie verabreicht. Der primäre Endpunkt war das lokale progressionsfreie Überleben, zu den sekundären Endpunkten zählten das krankheitsfreie Überleben, das Gesamtüberleben sowie das pathologische Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie und die Behandlungssicherheit. In den Auswertungen von 2010 erwies die kombinierte neoadjuvante Therapie einen signifikanten Vorteil beim lokalen progressionsfreien Überleben ($p = 0,003$), beim lokalen krankheitsfreien Überleben ($p = 0,011$), sowie bei der pathologischen Ansprechrate, die bei der Kombination 28,8 % betrug und bei der alleinigen Chemotherapie 12,7 % ($p = 0,002$) und beim Gesamtüberleben ($p = 0,038$). Hinsichtlich der Nebenwirkungen war die Rate der Leukopenien in der Gruppe, die zusätzlich Hyperthermie erhielt höher ($p = 0,005$), was möglicherweise an der Erwärmung des im Feld liegenden Knochenmarks und der damit verbundenen Radiosensibilisierung liegen kann.

Der primäre Endpunkt der längerfristigen bestätigenden Auswertung der gleichen Studie EORTC 62961 ESHO 95 von 2018 (Issels et al., 2018b) war das lokale progressionsfreie Überleben, als sekundäre Endpunkte dienten ebenso das Tumoransprechen, die Behandlungssicherheit und das Gesamtüberleben. Von den 341 Patienten im Alter von 18 bis 70 Jahren wurden schlussendlich 329 in die Studie eingeschlossen und mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 11,3 Jahren ausgewertet. 2014 wurde die Datenerhebung für diese Auswertung geschlossen.

Bis 2014 hatten 67 % ein Rezidiv und 57 % waren verstorben. Die Ergebnisse zeigten einen klaren durch die Hyperthermie bedingten Vorteil, was sich durch die synergistische und additive Wirkung der Zytostatika mit der Hyperthermie erklären lässt. Das lokale progressionsfreie Überleben war signifikant länger (HR = 0,65; $p = 0,002$) und betrug in der alleinigen Chemotherapiegruppe 29,2 Monate und in der kombinierten Gruppe 67,3 Monate. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 62,7 % mit Hyperthermie und 51,3 % ohne Hyperthermie, die 10-Jahres-Überlebensrate lag bei 52,6 % mit Hyperthermie und 42,7 % ohne Hyperthermie. Das mittlere Gesamtüberleben wurde durch Hinzunahme der Hyperthermie von 6,2 Jahren auf 15,4 Jahre angehoben ($p = 0,04$). Das krankheitsfreie Überleben betrug ohne Hyperthermie 17,4 Monate und mit Hyperthermie 33,3 Monate ($p = 0,01$).

Zusammenfassend lässt sich durch die multizentrische Studie eine Verkleinerung der Tumoren, eine Verbesserung der operativen Ergebnisse sowie ein signifikanter Überlebensvorteil durch längerfristige Tumorkontrolle bedingt durch die Hinzunahme regionaler Hyperthermie zur neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie aufweisen, weshalb Weichteilsarkome als Indikation für eine Hyperthermie erscheinen. Aufgrund dieser Studie ist eine Voraussetzung zur Zertifizierung eines Sarkomzentrums der Zugang zur Hyperthermie. Zusätzlich hat die Hyperthermie den Vorteil einer vergleichbar guten Verträglichkeit.

1.3 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wurden MR-Thermometriedaten sowie klinische Patienten- und Tumordaten von Weichteilsarkomen ausgewertet. Das Ziel der

Studie war die Auswertung der Temperaturdaten und die Korrelation mit Tumor- und Therapiedaten sowie mit Outcomedaten wie dem pathologischen Ansprechen.

2 Material und Methoden

2.1 Votum der Ethikkommission

Die vorliegende Studie erhielt die Zustimmung der Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen unter der Projektnummer 144/2020BO2.

2.2 Patienten

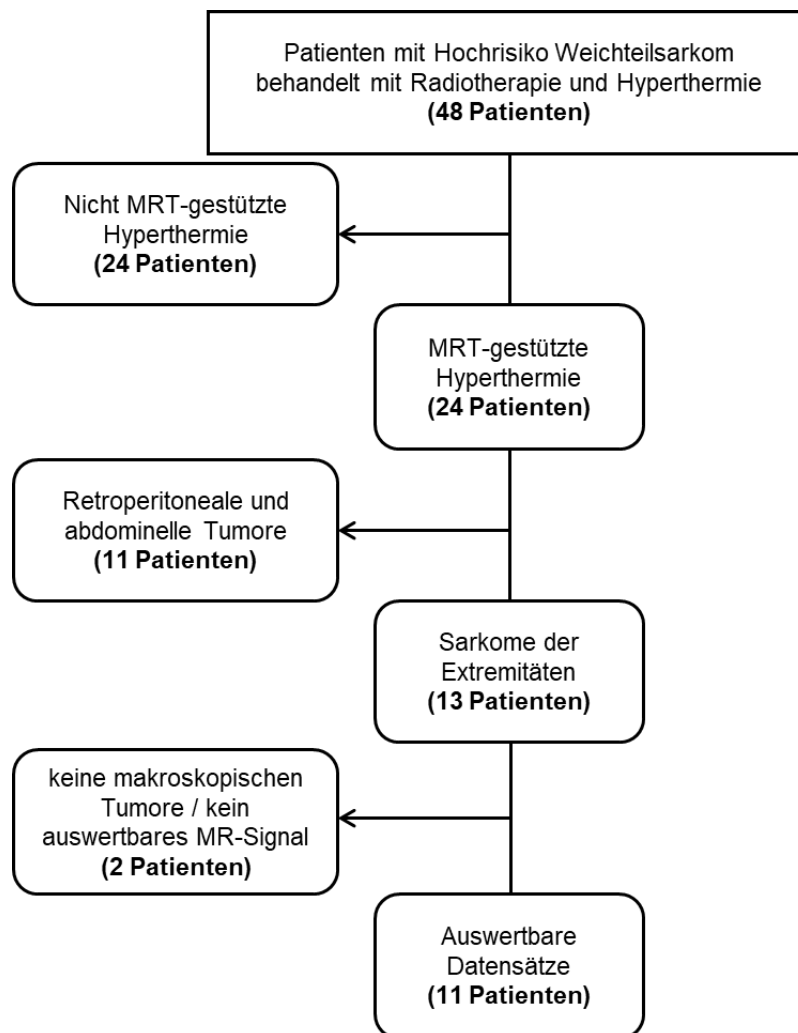


Abbildung 1: Patientenselektion

Abbildung adaptiert aus (Unsoeld et al., 2020)

Initial wurden 48 Patienten mit einem Hochrisiko-Weichteilsarkom mit Hyperthermie und parallel erfolgender Radiotherapie, teilweise mit zusätzlicher Chemotherapie, deren Behandlungsbeginn zwischen 2012 und 2019 lag, für die

Auswertung gescreent. 11 Patienten (23 %) mit einem Hochrisiko-Weichteilsarkom der unteren Extremität, die neoadjuvant therapiert wurden, haben die Einschlusskriterien für diese Studie erfüllt. Alle Patienten hatten einen neu diagnostizierten großen subfaszialen Tumor, der histologisch mit Grad 2 oder 3 nach dem System der Fédération Nationale de Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) klassifiziert wurde. Bei 24 der 48 Patienten erfolgte die Hyperthermie MR-gestützt, so dass Datensätze vorlagen, für die MR-Thermometrie-Daten ausgewertet werden konnten. Bei 11 Patienten lag ein Weichteilsarkom im Becken bzw. im Abdomen (retroperitoneal bzw. abdominell) vor, was durch Bewegungen im Körper, die durch physiologische Darm- und Atembewegungen entstehen, starke Artefakte hervorrief, weshalb die Temperatur nicht sinnvoll ausgewertet werden konnte. Hingegen zeigten sich bei Weichteilsarkomen der unteren Extremitäten ein homogener Verlauf der Temperaturkurve und nur wenige Beeinträchtigungen durch Artefakte. Von den 13 Weichteilsarkomen der Extremitäten konnten weitere Daten von zwei weiteren Patienten nicht ausgewertet werden, da sie keinen makroskopisch sichtbaren Tumor aufwiesen, beziehungsweise das MR-Signal nicht auswertbar war.

Patienten mit einem Tumor an den oberen Extremitäten wurden aufgrund der Anatomie mit einer konventionellen Hyperthermie mit einem kleineren Applikator ohne kombiniertes MRT behandelt, weshalb keine MR-gestützte Thermometrie durchgeführt werden konnte. Patienten mit Rezidivtumoren und Patienten, die bereits im Voraus nicht-onkologisch reseziert wurden und keinen makroskopischen Tumor mehr hatten, konnten ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen werden, da in diesen Fällen keine intratumorale Thermometrie möglich ist. Die Patientenselektion ist in Abbildung 1 dargestellt.

2.3 Datenauswertung

Als Hauptdaten wurden die Temperatur in verschiedenen Subvolumina, das Tumolvolumen und das pathologische Ansprechen als primärer Endpunkt ausgewertet und in Relation gesetzt. Zudem wurden Faktoren untersucht, die einen Einfluss auf die Ergebnisse bewirken können. Dazu zählen die Lokalisation der Tumoren (Unterschenkel vs. Oberschenkel), die Histologie des Tumors, das

Alter der Patienten. Vorweg wurde bereits das Grading der Tumoren und die Metastasierung beachtet. Hinsichtlich der Behandlung wurden der Radiotherapiemodus (hypo-/ hyper-/ normofraktioniert) und die entsprechende Dosis ausgewertet. Es wurde beachtet welchen Einfluss eine neoadjuvante Chemotherapie beziehungsweise eine Chemotherapie parallel zur Bestrahlung hat. Die Anzahl der Hyperthermiesitzungen mit der jeweiligen Dauer und dadurch erreichte Temperaturen wurden ausgewertet. Das Volumen der Tumoren wurde vor Therapie ausgewertet, sowie im Verlauf. Schlussendlich wurde der Resektionsstatus nach Operation und die pathologische Ansprechrates im Resektat untersucht. Zudem wurde die lokale Kontrolle als weiterer Endpunkt mit einbezogen. Die Toxizität wurde anhand der Dosisreduktion und Therapieabbruch, sowie laborchemischer Daten und klinischer Angaben der Patienten ausgewertet. Daten wurden hierzu aus den Patientenakten der Universitätsklinik Tübingen entnommen.

2.4 Therapieprotokoll

Der institutionelle Standard an der Universitätsklinik in Tübingen umfasst folgende Schritte: Wie bereits oben genannt wird in den meisten Fällen und insbesondere in der folgenden Studie standardgemäß eine neoadjuvante Radiotherapie, teils in simultanem Schema kombiniert mit einer neoadjuvanten Chemotherapie sowie parallel dazu erfolgreicher Hyperthermie durchgeführt. Im Anschluss an die neoadjuvante Therapie erfolgt die chirurgische Resektion.

2.4.1 Bestrahlungsplanung

Zur Bestrahlungsplanung wird zunächst eine CT und ggfs. MRT durchgeführt, um den Tumor genau lokalisieren und bereits ein Gross Tumor Volume (GTV), also das makroskopisch sichtbare Tumolvolumen, definieren zu können. Dies wird zu einem Clinical Target Volume (CTV) erweitert, um die subklinische Tumorausdehnung zu erfassen. Um die Lagerungsunsicherheiten bei den täglichen Bestrahlungen abzudecken, wird dieses um ein Planning Target Volume (PTV) erweitert. Das bestrahlte Volumen ist dementsprechend einige Zentimeter größer als das sichtbare Tumolvolumen. Zusätzlich werden alle

Strukturen konturiert, die als Risikoorgane geschont werden sollen. Mit diesem Datensatz wird in enger Zusammenarbeit mit der Medizinischen Physik eine dreidimensionale Dosisverteilung berechnet, die eine optimale Dosisabdeckung des Zielvolumens mit einer möglichst guten Schonung der Risikoorgane kombiniert. Dies kann mithilfe mehrerer Bestrahlungsfelder aus verschiedenen Richtungen erreicht werden (3D geplante Bestrahlung) oder über eine Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), bei der meist in Bögen bestrahlt wird, während das Bestrahlungsgerät sich um den Patienten bewegt. Hierbei muss durch geeignete Bildgebung über die gesamten Wochen der Therapie direkt vor der Bestrahlung sichergestellt werden, dass der Patient präzise positioniert ist.

2.4.2 Hyperthermieplanung

Der Einsatz der regionalen Hyperthermie erfolgt immer nach den vorgegebenen Qualitätsrichtlinien der European Society for Clinical Oncology (ESHO) sowie der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH) (Bruggmoser et al., 2011, Bruggmoser et al., 2012). Demnach erfolgt parallel zur Bestrahlungsplanung die meist MR-gestützte Hyperthermieplanung. Es wird ein dreidimensionales Patientenmodell erstellt, wobei die einzelnen Gewebetypen segmentiert werden und das Zielvolumen abgegrenzt wird, was dann bereits in die Behandlungssoftware (SigmaHyperPlan® V2.01) eingebracht wird. Lunge, Fett, Muskel und Knochen werden automatisch segmentiert. Eine vollständige Organsegmentierung wird entsprechend angepasst. Mittels der Planungssoftware werden durch den Radiotherapeut und Medizinphysiker die elektromagnetischen Felder und die Wärmeverteilung berechnet und die erforderliche Leistung eingestellt. Es wird neben der Zieltemperatur im Tumorbereich auch die maximal tolerable Temperatur am umgebenden Normalgewebe definiert. Die Temperatur im gesunden Gewebe sollte zur Schonung nicht über 43 °C steigen, die Temperatur im Zielgewebe sollte nicht über einen längeren Zeitraum mehr als 44 °C betragen (Bruggmoser et al., 2012). Zu beachten gilt hier, dass einzelne Gewebetypen (z.B. Fettgewebe, Knochen, Muskelgewebe) spezifische elektromagnetische und thermische Eigenschaften

besitzen, die aufgrund unterschiedlicher Leitfähigkeit und Permittivität die Ausbreitung und Absorption der Wellen bestimmen. Diese Eigenschaften werden als Specific Absorption Rate (SAR) bezeichnet. Die erreichte Temperatur ist abhängig von mehreren Faktoren wozu die eingestrahlte Leistung, die Reflexion und Streuung der elektromagnetischen Wellen, die Gewebeabsorption, die Perfusion des Gewebes und die oberflächliche Hautkühlung zählen. Anhand dessen kann schlussendlich die Amplituden- und Phasenverschiebung berechnet werden und die Patientenpositionierung geplant werden, sodass auch für die Vorbereitung des Patienten hier ein Probeliegen in Behandlungsposition mit genauer Positionierung des Applikators über dem Patienten für die nachfolgenden Hyperthermiesitzungen nötig wird, was in jedem Fall mit nur kleinsten Abweichungen reproduzierbar sein muss. Zur Optimierung werden zudem im Vorfeld Phantommessungen vorgenommen. Diese Behandlungsplanung dient der Simulation der erwarteten Temperaturverteilungen im Tumervolumen sowie der Anpassung der individuellen Einstellungen für ein optimales Heizmuster bei gleichzeitiger Schonung des umliegenden gesunden Gewebes.

2.4.3 Therapieablauf

Dem Protokoll der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Weichgewebesarkome (IAWS) folgend (Hartmann and Schütte, 2009), erhalten die Patienten fünfmal pro Woche eine perkutane Bestrahlungstherapie mit ca. 50 Gy am Linearbeschleuniger mit hochenergetischen Photonen im Sinne einer Konformationsstrahlentherapie (zumeist 3D geplant, in besonderen Fällen als intensitätsmodulierte Radiotherapie) und gleichzeitig dazu zweimal wöchentlich Hyperthermie direkt vor oder nach der Bestrahlung (Abb. 2).

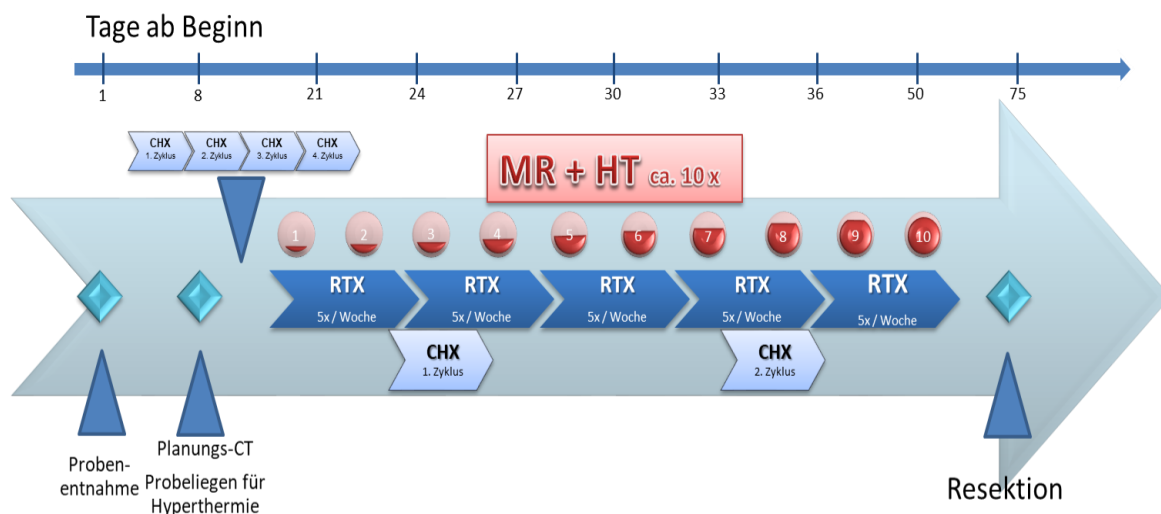


Abbildung 2: Ablauf multimodale Therapie

Eine Hyperthermiesitzung ist für ungefähr 90 Minuten geplant, wobei 30 Minuten einer Aufwärmphase entsprechen mit einer Zieltemperatur von ca. 41 bis 43 °C und für die weiteren 60 Minuten diese Temperatur aufrechterhalten werden sollte. Begonnen wird in der ersten Sitzung zunächst mit nur ein Drittel bis zwei Drittel der errechneten erforderlichen Leistung, um die Reaktion des Patienten und des Körpers einschätzen zu können. Die Leistung wird dann unter regelmäßigen Temperaturmessungen und Kontrolle der Toleranz des Patienten gesteigert, wobei eine Temperaturerhöhung von über 2 °C innerhalb fünf Minuten vermieden werden sollte. Bei Auftreten von Schmerzen oder sogenannten Hotspots sollte die Hyperthermie zunächst abgeschaltet und die Parameter angepasst werden. Chemotherapie wird individuell abhängig vom Patienten- und Tumorstatus entweder parallel zur Strahlentherapie und Hyperthermie mit Ifosfamid in zwei Zyklen verabreicht und/oder vier Zyklen Doxorubicin und Ifosfamid im Voraus. Im Anschluss an dieses neoadjuvante Therapieschema folgt standardgemäß nach 5 bis 6 Wochen die chirurgische Resektion des Tumors.

2.5 Konturierung und Auswertung

2.5.1 Aufbau BSD 2000 3D/MR

Das Teilkörper-MRT-Hyperthermiegerät BSD 2000 3D + 1,5 Tesla MRT Siemens Magnetom Symphony der Firma Dr. Sennewald Medizintechnik GmbH München

(Abb. 3) beinhaltet einen Ringapplikator, der entsprechend der Körperregion ausgewählt wird. Der elliptische Sigma Eye Applikator wird für Rumpf, Becken und Oberschenkelregion genutzt, Sigma T30 mit einem kleineren Durchmesser für die distalen unteren Extremitäten. Der Sigma Eye Applikator ist ein Gruppenstrahler, der über 24 Dipolantennen, die in drei Gruppen mit je acht Antennen angeordnet sind, elektromagnetische Leistung fokussiert in tiefliegende Gewebe appliziert. Durch Veränderung der Phasen und Amplituden der Wellen sowie Anpassung der Frequenz erfolgt eine dreidimensionale Fokussteuerung. Dabei wird bei gleicher Leistung eine durchschnittlich 2 °C höhere Temperatur erzeugt als durch das zylindrische Vorgängermodell Sigma T60.



Abbildung 3: Teilkörper-MRT-Hyperthermiegerät BSD 2000 3D Sigma Eye + 1,5 Tesla MRT Siemens Magnetom Symphonic

Ein Verstärker, der eine elektrische Leistung bis 1800 W abgeben kann und eine Festfrequenz zwischen 75 und 140 MHz besitzt, liefert die nicht ionisierende Hochfrequenzenergie über 12 Kanäle an den Applikator. Dieser Applikator ist mit

Antennen ausgestattet, die über elektromagnetische Wellen Wärme im Körper erzeugen. Die Phase, Amplitude und Frequenz kann dabei in jedem der 12 Eingangskanäle unabhängig verändert werden, sodass mit durch die ringförmige Anordnung auch in tieferen Körperabschnitten eine optimierte Fokussierung der Wärmezone, die nicht fest auf die Mitte des Applikators ausgerichtet sein muss, stattfinden kann, was als konstruktive Interferenz in der Tumorzone bezeichnet wird. Dies bedeutet zudem eine Erleichterung der Lagerung des Patienten und Positionierung des Applikators. Die durch Radiowellen ausgestrahlte Phased-Array-Hochfrequenz-Energie regt die Zellen im Körper an und erzeugt eine Beschleunigung der Ionen in den Wechselfeldern, wodurch eine lokale Erwärmung entsteht. Mehr Gesamtenergie führt zu konsekutiv höheren Temperaturen im Zielbereich. Während Frequenzwellen im Mikrowellenbereich eine geringere Eindringtiefe besitzen und so eher für oberflächliche Tumoren genutzt werden, kann die genannte niedrigere Frequenz besser für tiefer liegende Tumoren in Betracht gezogen werden. Um Interferenzprobleme aufgrund der unterschiedlichen Frequenzen des hybriden Systems zu verhindern, sind sowohl im Hyperthermiesystem als auch im deutlich niederfrequenteren MR-System mit einer Frequenz von 8 MHz spezielle Filter eingebaut. Die Hyperthermieapplikatoren lassen sich problemlos wechseln und auch entfernen, damit der Kernspintomograph auch allein zur Diagnostik genutzt werden kann. Ein Wasserbolus an der Innenseite des Applikators mit angeschlossenem Wasserkreislaufsystem dient dabei der Fixierung des Körpers, der luftfreien Ankopplung der elektromagnetischen Radiowellen an die Haut und gleichzeitig der oberflächlichen Abkühlung der Haut. So können Verbrennungen und zusätzliche Schmerzen durch die Wärmeentwicklung an der Haut vermieden werden. Zudem können durch Luftspalte an der Körperoberfläche Störungen und schließlich Artefakte entstehen, was ebenso durch die Wasserboli verringert werden kann, weshalb eine Lagerung dieser essenziell für die optimale Durchführung der Therapie ist.

2.5.2 Hyperthermie und Thermometrie

Mittels der Computer-Steuerungssoftware Sigma HyperPlan® V2.01 der Dr. Sennewald Medizintechnik GmbH wird die Energie-Einbringung so geplant, dass gezielt die Tumorregion erwärmt wird.

Durch das integrierte MRT-Gerät wird der Temperaturverlauf nicht-invasiv erfasst und alle 10 Minuten in Form von 3D farbcodierten Temperaturbildern aufgezeichnet. Durch diese nicht-invasive Thermometrie kann in der Regel eine invasive Temperaturmessung mit Sonden in Tumornähe oder im Tumor ersetzt werden. Temperatur- und Zeitdaten wurden pro Sitzung und Patient mit dem Programm Sigma HyperPlan® V2.01 ausgewertet. Über den gesamten Verlauf einer Hyperthermiesitzung werden T2 gewichtete anatomische MR-Bilder der Tumorregion aufgezeichnet. Begleitend wird neben diesen Bildern das thermische Mapping, die nicht invasive MR-Thermometrie, nach den Richtlinien der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (Sapozink et al., 1991) durchgeführt. Die automatische nicht invasive Thermometrie mittels der Kernspintomografie wird durch temperaturabhängige Parameter erfasst, zu denen der Diffusionskoeffizient D der Wassermoleküle, die T1-Relaxationszeit, die chemische Verschiebung der Signale exogener Substanzen und insbesondere die Protonenresonanzfrequenzverschiebung (PRFS) gehören (Peller et al., 2004). Bei Messungen im Becken- und Oberschenkelbereich wird häufig die PRFS mittels unkorrigierter Phasenbilder einer Gradientenechosequenz zweier Echos und anschließender Driftkompensation genutzt (Bruggmoser et al., 2012), während für Messungen in Bereichen mit viel Fettgewebe, wie beispielsweise im Abdomen, die Messungen der T1-Relaxationszeit sinnvoller sind. So wird nicht nur die anatomische Bildgebung des Tumors generiert, sondern ebenso eine detaillierte dreidimensionale Information über Temperatur und Perfusion. Dass dies nahezu in Echtzeit geschieht, macht die Steuerung und Validierung der Wärmezone im Tumor und dem umgebenden Gewebe möglich. Zudem können in diesem Rahmen beispielsweise Hotspots früher erkannt werden, was der Patientensicherheit dient. Dabei wird als erstes ein Baseline-Vorheizbild erfasst. Die darauffolgenden

Phasenbilder werden dann vom ersten Bild subtrahiert, sodass jeweils ein Phasendifferenzbild entsteht. Hier werden Informationen über die Temperaturunterschiede dann in Farben mit Bezug auf die Temperaturskala angezeigt. Isotherme Bereiche werden in derselben Farbe gekennzeichnet. Addiert man die Temperaturdifferenzen zu aus der Literatur übernommenen Normalwerten, ergibt sich die absolute Temperatur. Anhand anatomischer Informationen wird zudem eine Driftpassung für das Magnetfeld durchgeführt. Eine Sitzung von durchschnittlich 90 Minuten wird dabei in neun Zeitabschnitte eingeteilt, wobei die ersten vier Abschnitte die 30 ersten Minuten, also die Phase der Aufwärmung darstellen. Letztendlich ergeben sich so bei einer vollständig durchgeführten Hyperthermiesitzung etwa fünf Zeitpunkte, zu denen Messwerte erfasst werden, die in die Auswertung eingehen.

2.5.3 Konturierung und Datenerfassung

Mittels der genannten Software wurde zunächst das gesamte Tumolvolumen (V_{ges}) der ersten Sitzung in der TRUFI-Sequenz und in den T2-gewichteten anatomischen Bildern manuell konturiert, ausgemessen und mit dem in der Planungs-Computertomographie ermittelten Gross Tumor Volume (GTV) verglichen, um die Qualität der Konturierung abschätzen zu können. Zusätzlich wurde nach Überlagerung der MR-Temperaturverteilung ein Volumen zur Thermometrie konturiert, das artefaktreiche Zonen ausschließt. Das gesamte Tumolvolumen wurde nach Sicherung der Konturierungsqualität für jeden Timestep jeder einzelnen Sitzung abgemessen, um einen Verlauf der Tumorgroße zu gewinnen. Zur besseren Auswertung insbesondere bei Größenvergleichen wurden die Tumorgroßen relativiert. Durch das Programm Sigma Vision® V1.01, ein Teil von Sigma HyperPlan®, werden während der Hyperthermiesitzung farbcodierte MR-Temperaturbilder dargestellt (Abb. 4). Mithilfe dieser Darstellung wurde ein zweites Volumen konturiert, das ein Subvolumen des Tumors umfasst mit einer homogenen Temperaturverteilung (V_{Therm}), das für die Temperatureauswertung verwendet wurde (Abb. 5).

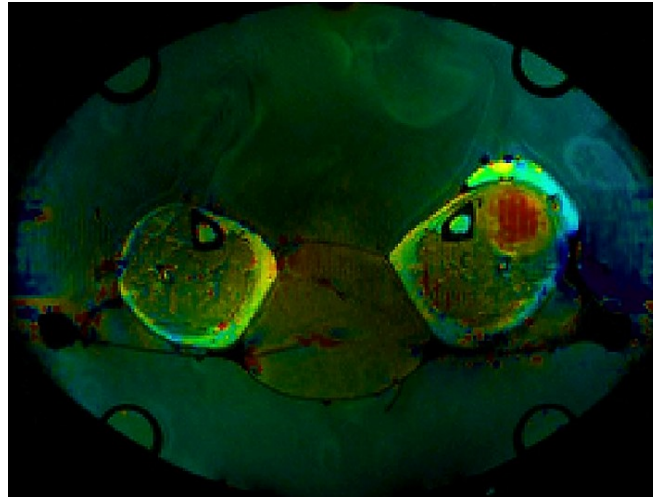


Abbildung 4: Temperaturverteilung Unterschenkel in der T2-gewichteten MRT-Sequenz

Abbildung adaptiert aus (Unsoeld et al., 2020)

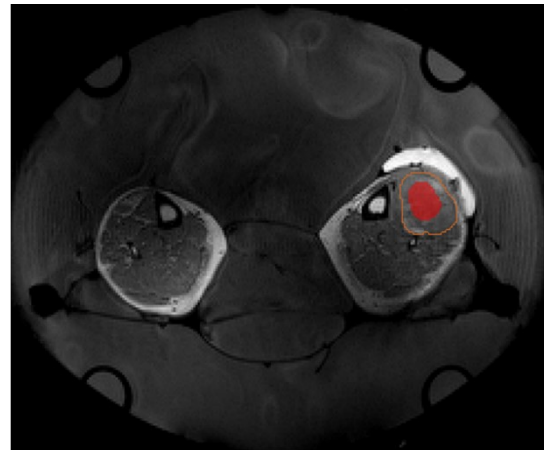
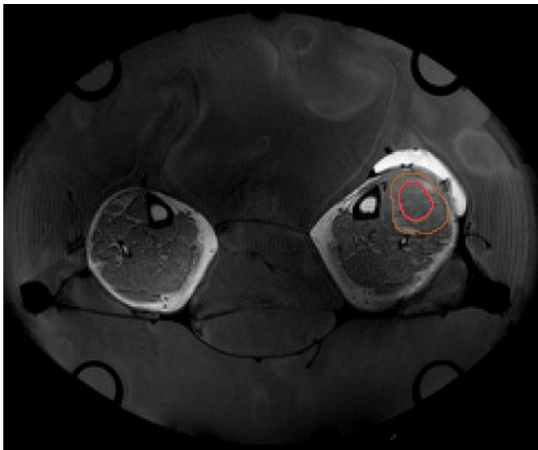


Abbildung 5: Konturierung des gesamten Tumorumfanges sowie eines homogenen Targetvolumens (s. Abb. 4) zur Bestimmung der Größe

Abbildung adaptiert aus (Unsoeld et al., 2020)

Diese MR-Temperaturkontrolle erfolgt alle 10 Minuten, also bei einer gesamten Hyperthermiedauer von ca. 90 Minuten neunmal, was sich im Programm als sogenannte Timesteps zeigt. Ausgehend von einer Ausgangstemperatur werden Temperaturdifferenzen farblich verändert dargestellt (Abb. 6). Isotherme Bereiche werden entsprechend in derselben Farbe codiert gezeigt, wobei sich die Farbvielfalt entsprechend den erreichten Temperaturspannen im Programm mittels einer „Colormap“ einstellen lässt, um möglichst genaue Unterschiede bestimmen zu können. So wurde für jeden Zeitabschnitt während der therapeutischen Phase in den axialen Temperaturbildern innerhalb des Tumors

ein Bereich konturiert, der eine homogene Farbe und damit eine homogene Temperaturverteilung aufwies. Dieses Targetvolumen stellte mit Ausnahme von Hotspots auch in den meisten Fällen die wärmste Zone des intratumoralen Volumens dar. Dies wurde in jedem einzelnen sagittalen Schnittbild durchgeführt, sodass aus den zweidimensionalen Konturierungen ein dreidimensionales Volumen entsteht. Anhand der Konturierungen der einzelnen Schnittbilder kann das Programm schlussendlich das konturierte Volumen bestimmen.

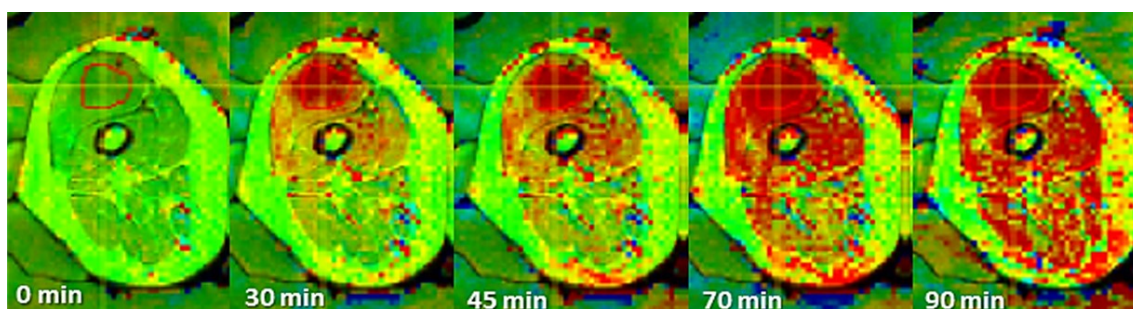


Abbildung 6: Temperaturverlauf über eine Hyperthermiesitzung mit Konturierung des Targetvolumens V_{Therm}

Dieses Volumen wurde als Targetvolumen V_{Therm} bezeichnet. Indem für die Temperaturbestimmung nicht die Temperaturverteilung im gesamten Tumolvolumen, sondern nur in dem Zielvolumen, das sich größtenteils gleichmäßig aufwärmt, erfasst wurde, konnten Hotspots und Artefakte, die sich als farbliche Unterschiede bzw. Streifen zeigten und häufig zwangsläufig vor allem durch intrakorporale Bewegungen entstehen, aus der Auswertung weitestgehend ausgeschlossen werden. Bei den 11 Studienteilnehmern, mit je im Mittel 10 Hyperthermiebehandlungen, konnten so insgesamt 103 Therapien genutzt werden, die eine ausreichend gute Qualität aufwiesen. Die Konturierung von V_{Therm} erfolgte durch Abzeichnen der Farben aus der Funktion „Corrected Map“ des Programms Sigma HyperPlan® ebenfalls in der TRUFI-Sequenz. Mit Fortschreiten der Therapiedauer wurde ebenso das umgebende Gewebe erwärmt, sodass es bei der Konturierung wichtig war, die Bilder auch mit den TRUFI-Sequenzen ohne Temperaturverteilungen zu vergleichen, damit nicht über die Tumorgrenze hinaus konturiert wurde (Abb. 4 und Abb. 5).

2.5.4 Bestimmung T90

Nach Bestimmung aller V_{Therm} wurde ab dem vierten Zeitschritt (T4), also nach der Aufwärmphase von 30 Minuten, eine Indextemperatur T90 in V_{Therm} für alle Zeitabschnitte der jeweiligen Hyperthermiesitzung bestimmt. Dies stellt die Temperatur dar, die in über 90 Prozent des ausgewerteten Volumens erreicht wurde. T90 stellt eine der eher niedrigeren erreichten Temperaturen dar, korreliert aber meist gut mit den klinischen Ergebnissen. Zum Vergleich wird eine Temperatur, die beispielsweise von 10 Prozent des Tumolvolumens erreicht wird (T10) im Gegensatz dazu eher für die Erfassung der Toxizität ermittelt. Die Temperatur T10 liegt in der Regel deutlich höher als die T90. Zur Erfassung der T90 wurde nicht die absolute Temperatur, sondern der Temperaturanstieg im Tumor ausgehend von einer anfänglichen Körpertemperatur von durchschnittlich 36,8 °C in der gesunden Muskulatur der unteren Extremitäten (Wirth et al., 1998) für jeden einzelnen Voxel, also jeden Punkt in der 3D-Abbildung des Tumors, bestimmt. Die Voxelwerte ließen sich im Programm Sigma HyperPlan® bestimmen und in andere Softwareprogramme übertragen. Aus diesen Voxelwerten wurde mit Hilfe von Microsoft Excel® ein kumulatives Temperatur-Volumen-Histogramm aus der V_{Therm} der einzelnen Zeitabschnitte erstellt, das anzeigt wie viele Voxel tatsächlich welche Temperatur erreicht haben. Aus dem Temperatur-Volumen-Histogramm (Abb. 7 links) wurde die Anzahl der jeweiligen Voxel dann in Bezug auf das gesamte Targetvolumen, das in dem Fall 100 % entspricht, veranschaulicht (Abb. 7 rechts). Hier wurde dann eine im Verlauf der Timesteps zunehmende Temperatur durch eine Rechtsverschiebung der Kurve sichtbar.

Manuell wurden für jede Hyperthermiesitzung im Histogramm Temperaturwerte bei 90 % des Volumens abgelesen, das heißt die Temperaturwerte, die 90 % aller Voxel im Tumor erreichen und so die T90 generiert. Dies wurde für jeden einzelnen Zeitabschnitt gemacht, damit auch der Temperaturverlauf im Rahmen einer einzelnen Sitzung ausgewertet werden konnte, sowie für einen mittleren Temperaturverlauf pro Sitzung. So wurde die T90 für eine Sitzung gemittelt, sowie für einen Patienten über alle Sitzungen hinweg. Die Histogramme dienen

außerdem der Qualitätssicherung. Deutliche Unterschiede wurden sichtbar bei Thermometrien, die viele Artefakte aufwiesen im Vergleich zu Thermometrien, die frei von Störungen waren. Im idealen Fall hatte die Kurve einen glatten negativen Verlauf mit einer Starttemperatur von $> 38\text{ °C}$ (siehe Abb. 7).

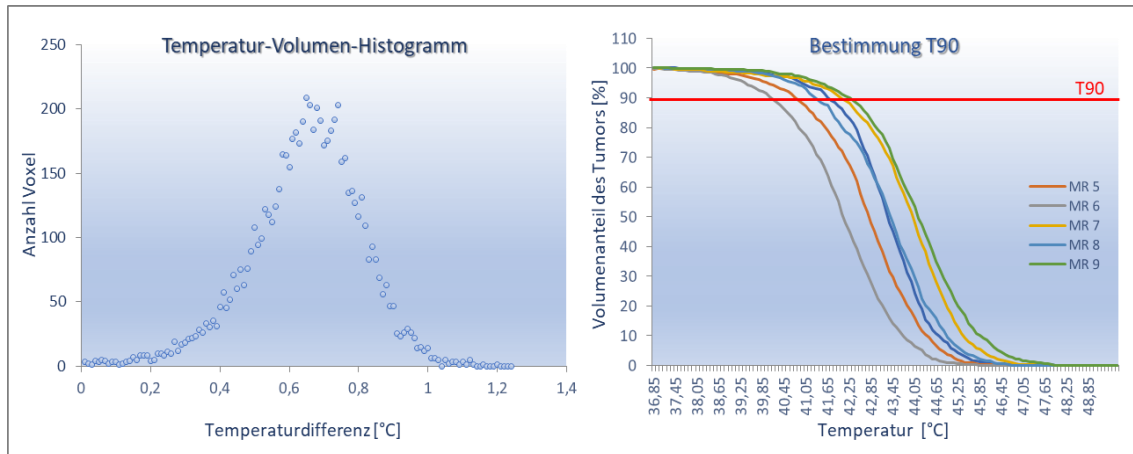


Abbildung 7: Links: Temperatur-Volumen-Histogramm für eine Hyperthermie-Sitzung (kumulativ alle Timesteps) Rechts: Bestimmung der T90 der einzelnen Timesteps aus Daten des Histogramms

Bei von Artefakten gestörten Messungen starteten die Kurven bei niedrigeren Temperaturen, da aufgrund der Artefakte nicht jeder Voxel eine Ausgangstemperatur von $36,8\text{ °C}$ hatte, und zeigten einen deutlich verzerrten Verlauf. Mit Hilfe dieser T90 konnte ein zeitlicher Verlauf der Temperatur erfasst werden und es wurde der Temperaturanstieg im mit V_{Therm} bezeichneten Targetvolumen der Hyperthermie ausgewertet. Schließlich wurde die T90 über alle Hyperthermiesitzungen eines Patienten hinweg im Verlauf verglichen und ausgewertet.

2.5.5 Berechnung CEM43

Um die einzelnen Werte auszuwerten und die Effekte der Hyperthermie im Sinne eines Dosis-Wirkungs-Prinzips zu vergleichen, wurde für jede Behandlung eine CEM43 berechnet, die als Normalisierungsgröße zur Quantifizierung dieser thermischen Expositionseffekte infolge Erwärmung über eine transiente Zeitspanne dient. Aufgrund der individuellen Dauer der einzelnen Therapiesitzungen sowie der unterschiedlichen Anzahl an Hyperthermie Sitzungen kommt es entsprechend nie zu einer exakt gleichen Einwirkdauer der

Temperatur, sodass schlussendlich auch die im Tumor erzielte Temperatur differiert. Diese Tatsache macht es notwendig, eine vergleichbare kumulative Dosis in Echtzeit zu berechnen, um zum Beispiel ein kurzes Erhitzen mit hoher Temperatur mit einem längeren Erhitzen bei mäßigerer Temperatur vergleichen zu können. Die von Sapareto und Dewey entwickelte Äquivalenzdosis soll die Expositionszeit bei einer bestimmten Referenztemperatur darstellen (Sapareto and Dewey, 1984). Dabei wird der zytotoxische Effekt über 43 °C abhängig von der Temperatur und der Einwirkdauer beschrieben. Sie stellt die kumulativen äquivalenten Minuten bei 43 °C dar, das heißt die Zeit-Temperatur-Expositionen werden in eine äquivalente Expositionszeit umgewandelt, in dem Fall in Minuten bei einer Bezugstemperatur von 43 °C, sodass eine vergleichbare thermische Dosis mit klinischer Relevanz bestimmt werden kann. Hierbei wird die Zeit in Minuten bestimmt, deren biologische Wirkung als äquivalent zu einer Zeit mit der tatsächlichen Temperatur eingeschätzt wird. Dies berechnet sich wie folgt mittels der Arrhenius-Gleichung:

$$CEM43 = t \times R^{(43-T)}$$

t = Zeit der Hyperthermie in Minuten

T= erreichte Temperatur über den Zeitraum t

R = 0,5 für Temperaturen (T) über 43 °C

R = 0,25 für Temperaturen (T) unter oder gleich 43 °C.

Die CEM43 wurde für eine Hyperthermiesitzung berechnet, sowie für alle Sitzungen summiert für einen Patienten. Für Hyperthermiebehandlungen, die durchgeführt wurden, bei denen aber keine Auswertung möglich war bzw. keine Daten vorlagen, wurde die CEM43 durch den Mittelwert der CEM43 aller Behandlungen ersetzt. Diese Normgröße CEM43 konnte so mit der Tumorgröße bzw. deren Verlauf, dem pathologischen Ansprechen und der Diagnose von lokalen oder distalen Tumorrezidiven im Verlauf korreliert werden.

2.6 Toxizität

Die Toxizität der Radiochemotherapie sowie der Hyperthermie wurde anhand der dokumentierten Verlaufsprotokolle während der Therapie erfasst. Die Toxizität der multimodalen Therapie wurde anhand der Therapieverlaufsberichte bestimmt. Die Graduierung der Toxizität der Radiochemotherapie erfolgte anhand der Kriterien der Common Toxicity Criteria Adverse Events (CTCAE) v5.0 (Health and Services, 2020), während die Graduierung der Toxizität der Hyperthermie anhand der Kriterien der CTCAE v.403 sowie der Quality Management in Hyperthermia (QMHT) erfolgte (Bruggmoser et al., 2012). Dabei wurden die akuten Nebenwirkungen im Sinne von abdominellen Schmerzen und Hautschmerzen sowie Beschwerden durch Hotspots oder Wärmestau, Druck durch den Wasserbolus und Klaustrophobie beachtet. Sollte aufgrund der akuten Nebenwirkungen eine Leistungsreduktion oder ein Abbruch der Therapie notwendig sein, wird dies durch den behandelnden Medizinphysiker und den Arzt entschieden.

2.7 Statistik

Die Daten und Behandlungsunterlagen, die in die zu Grunde liegende Auswertung eingingen, entstammen alle den Patientenakten der Universitätsklinik Tübingen. Während die Thermometriedaten aus den entsprechenden Dateien der erzeugten MR-Bilder im Programm Sigma Vision entnommen wurden, wurden alle anderen Patienteninformationen den Akten entnommen.

Die Auswertung erfolgte zum einen über Excel (Microsoft 365, Version 2010), zum anderen wurde das Statistikprogramm SPSS 24 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und GraphPad Prism8 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) insbesondere für die statistische Analyse verwendet. Mittelwerte und Mediane wurden \pm Standardfehler angegeben. Die Zusammenhänge kontinuierlicher Variablen wurden im Rahmen einer linearen Regression mit dem Koeffizient r beziehungsweise mittels eines ermittelten Pearson Korrelationskoeffizienten und des Bestimmtheitsmaßes R^2 verglichen. Es gilt ein mäßiger Zusammenhang für $r < 0,3$; ein mittlerer Zusammenhang für

$0,3 < r < 0,5$. Ein starker Zusammenhang liegt für $r > 0,5$ vor. Für die Untersuchung und den Vergleich metrischer Daten wie die Temperaturdaten wurde ein Students' t-Test oder ein t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Das Signifikanzniveau lag in der Untersuchung bei $p < 0,05$, das heißt das Verhältnis der Varianzkomponenten war von signifikanter Bedeutung, sobald der Wert unter 0,05 lag, sodass entsprechend die Nullhypothese abgelehnt wurde, da die beobachteten Unterschiede signifikant größer waren als zu erwarten. In den Diagrammen wurde ein signifikantes Ergebnis mit einem Sternchen versehen, ein sehr signifikantes Ergebnis ($p \leq 0,01$) mit zwei Sternchen und ein hoch signifikantes Ergebnis ($p \leq 0,001$) mit drei Sternchen. Für die genauere Analyse von Kreuztabellen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Das krankheitsfreie Überleben wurde mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Das pathologische Ansprechen wurde definiert, wenn weniger als 10 % vitale Tumorzellen im Resektat nach der neoadjuvanten Behandlung vorlagen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

48 Patienten mit einem Hochrisiko-Weichteilsarkom wurden mittels Radiotherapie und begleitender lokoregionaler Hyperthermie neoadjuvant behandelt. 24 Patienten wurden nicht MR-gesteuert behandelt, darunter auch Patienten mit Tumoren der oberen Extremitäten, für die die MR-Hyperthermieeinheit nicht ausgerichtet ist, sowie Patienten, die generell Kontraindikationen für eine Magnetresonanzzuntersuchung aufwiesen, wie zum Beispiel ein einliegender Herzschrittmacher oder Defibrillator oder Metallimplantate, und Patienten, die die Hyperthermie durch einen Applikator erhielten, der nicht mit einem MR-Gerät kompatibel ist (z.B. bei großem Patientendurchmesser notwendig). Bei diesen Patienten konnten somit keine MR-Datensätze erfasst und ausgewertet werden. Tumore des Abdomens und des Beckens, sowie retroperitoneal lokalisierte Tumore wiesen in der Auswertung ausgeprägte Artefakte auf, verursacht durch Atem- und Darmbewegungen, sodass auch diese Fälle nicht in die finale Auswertung der Daten miteinbezogen wurden. Des Weiteren zeigte sich ein Patientendatensatz mit einem nicht erklärten nicht auswertbaren MR-Signal, ein weiterer Patient wies keinen makroskopisch sichtbaren Tumor mehr auf, sodass auch hier eine Auswertung nicht möglich war. Letztlich wurden 11 Patienten (23 %) mit einem Hochrisikoweichteilsarkom der unteren Extremität, die in der neoadjuvanten Situation mit Strahlen(chemo-)therapie und MR-gesteuerter Hyperthermie behandelt wurden, in die Datenauswertung einbezogen. Hieraus ergaben sich insgesamt 106 Behandlungssitzungen, von denen jeweils die gesamte Sitzung sowie die einzelnen Zeitpunkte der Erwärmung ausgewertet wurden.

3.2 Initialer Patientenstatus

Von den 11 ausgewerteten Patienten hatten acht (73 %) Patienten ein Sarkom am Oberschenkel und bei drei (27 %) war der Unterschenkel betroffen. Sieben der ausgewerteten Patienten (63 %) präsentierten sich mit G3 Tumoren und vier Patienten (36 %) mit G2 Tumoren. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten bei Diagnose ein T2b Stadium nach UICC / AJCC 2017, das heißt es lag ein anatomisch tiefliegender Tumor vor, der größer als 5 cm war. Nach UICC fanden sich alle Sarkome im Stadium IIIA. Der initiale Patientenstatus wird in Tabelle 4 dargestellt.

Tab. 4: Initialer Patientenstatus (Prozentwerte in Klammern)	
Alter in Jahren	
Mittelwert	59,06
Spannweite	36,4 – 73,0
Geschlecht	
männlich	5 (45 %)
weiblich	6 (55 %)
Lokalisation	
Oberschenkel	8 (73 %)
Unterschenkel	3 (27 %)
Grading (FNCLCC)	
G2	4 (36 %)
G3	7 (64 %)

In die im Folgenden beschriebene Arbeit eingeschlossen waren schlussendlich fünf unterschiedliche, histologische Weichteilsarkom-Subtypen. Miteinbezogen wurden ein Synovialsarkom (9 %), ein Maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST) (9 %), vier undifferenzierte pleomorphe Sarkome (NOS, früher Maligne fibröse Histiozytome MFH) (36 %), zwei Leiomyosarkome (18 %), zwei Myxoide Liposarkome (18 %) und ein Sarkom mit myxoider Differenzierung (9 %), wobei die letzten beiden zusammengefasst wurden (Abb. 8).

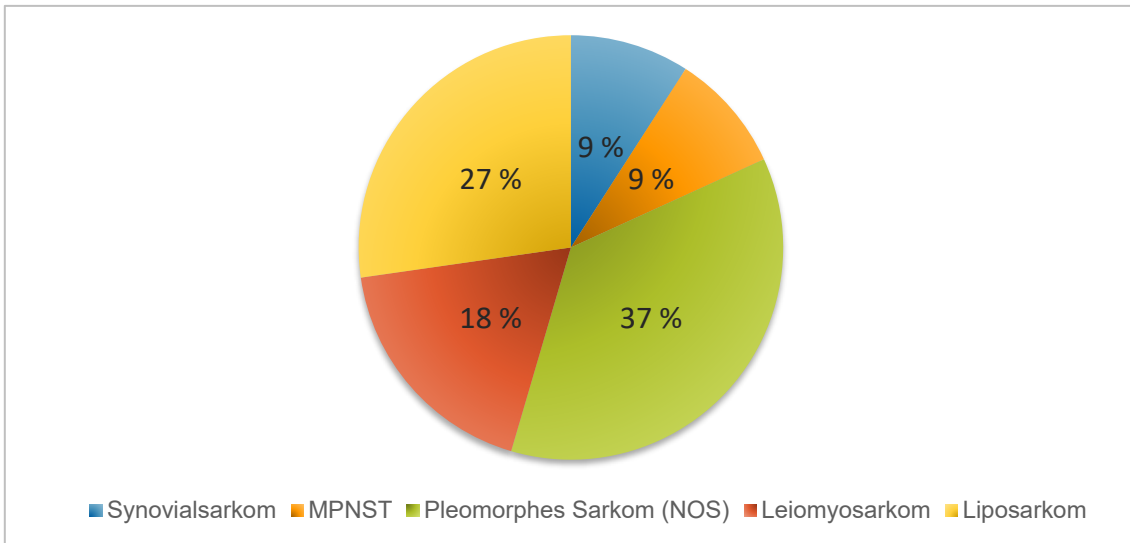


Abbildung 8: Relative Verteilung der histologischen Subtypen

Fünf (46 %) der 11 Patienten waren männlich, sechs (55 %) waren weiblich. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung lag bei 59,06 Jahren, bei den weiblichen Patientinnen bei 55,06 Jahren, bei den männlichen Patienten bei 63,87 Jahren (Tab. 4).

3.3 Therapieablauf

Von 11 Patienten erhielten 10 (91 %) eine normofraktionierte Strahlentherapie mit 1,8-2,0 Gy pro Fraktion zirka fünfmal wöchentlich, also über 5 bis 6 Wochen eine Gesamtdosis von 50-50,4 Gy. Aufgrund einer sehr schnellen Tumorprogression noch vor Therapiebeginn erfolgte bei einem Patienten eine hyperfraktionierte Radiotherapie (Akzelerierung), das heißt zweimal täglich eine Dosis von 1,6 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 48,0 Gy. In dem Fall betrug die gesamte Behandlungsdauer nur vier Wochen, die Operation erfolgte bereits nach drei Wochen. Die Patienten wurden insgesamt jeweils mit median 10 Hyperthermiesitzungen behandelt, die zwei- bis dreimal pro Woche durchgeführt wurden. Mindestens wurden 7 Hyperthermiefraktionen durchgeführt, maximal 12. Im Voraus erhielten 5 von 11 Patienten eine Chemotherapie mit 4 Zyklen Doxorubicin und Ifosfamid. 6 Patienten erhielten parallel zur Strahlentherapie und Hyperthermiebehandlung zwei Zyklen Ifosfamid (3,0 g/m² Körperoberfläche, d1+2), was unmittelbar nach der Aufwärmphase gegeben wurde. Während der Hyperthermiebehandlung waren die Patienten stets an einer

Monitorüberwachung, um eventuelle durch die Wärme direkt oder indirekt beispielsweise im Sinne von Schmerzen hervorgerufene Kreislaufprobleme schnell registrieren zu können.

3.4 Konturierung und Qualitätssicherung

In den Magnetresonanzbildern wurde zunächst in der TRUFI-Sequenz und in den T2-gewichteten Kernspinaufnahmen das gesamte Tumolvolumen für jede einzelne Sitzung aller Patienten manuell konturiert und ausgemessen. Dieses Volumen der ersten Hyperthermiebehandlung wurde mit dem Gesamttumolvolumen (GTV), das vor der Therapie in der Planungscomputertomographie konturiert wurde, verglichen. Um die Korrelation zu bestimmen, wurde eine lineare Regression der Werte durchgeführt. Hierbei zeigte sich ein starker Zusammenhang der gemessenen Werte des GTV sowie der Werte, die durch die Konturierung bestimmt wurden, mit einem linearen Regressionkoeffizient $r = 0,988$ und einem Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,976$ (Abb. 9). Somit ließ sich eine gute Durchführbarkeit, Qualitätssicherung und Genauigkeit der Konturierungen bestätigen.

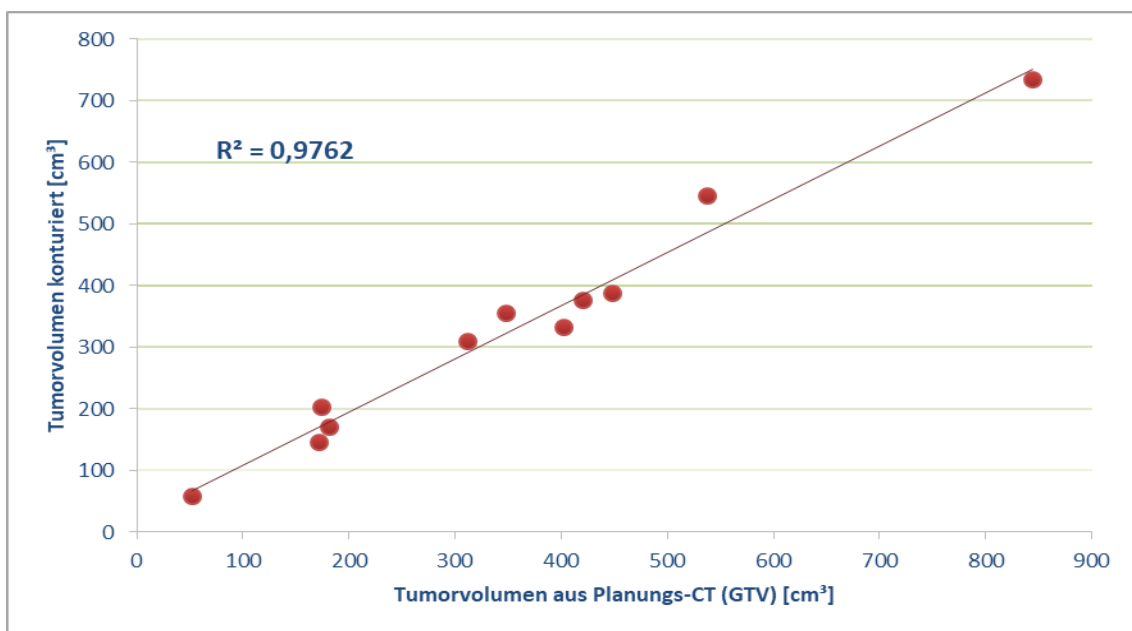


Abbildung 9: Das konturierte Tumolvolumen korrelierte gut mit dem in der Planungscomputertomographie bestimmten Gross Tumor Volume (GTV), sodass man von zuverlässigen Messungen ausgehen kann.

Das Programm Sigma Vision® V1.01 zeichnet parallel zur Therapie entsprechende Temperaturdaten auf, was eine Auswertung der nicht invasiven Thermometrie zulässt.

Aufgrund der ungleichmäßigen Erwärmung des Tumors sowie aufgrund von Artefakten, Hotspots und Coldspots wurde, wie bereits oben beschrieben, für die Auswertung der Daten ein homogenes Targetvolumen V_{Therm} für jeden Timestep auf die gleiche Art und Weise wie das Gesamtvolumen konturiert. Zuvor wurde anhand der oben genannten Colormap-Einstellung ein Temperaturbereich zwischen etwa 36 °C und 50 °C gewählt, der den gewünschten Zielbereich enthält, sodass ein homogenes Farbfeld im Tumor sichtbar wurde, das konturiert werden konnte. Dieses V_{Therm} betrug interindividuell unterschiedliche Anteile vom Gesamtvolumen des Tumors im Bereich von $3,11 \pm 0,74 \%$ bis $52,7 \pm 1,86 \%$ gemittelt pro Patienten. Im Durchschnitt über alle Patienten machte das Targetvolumen $22,10 \pm 1,49 \%$ des gesamten Tumorumfanges V_{ges} aus. Abgesehen von wenigen Hotspots in den äußeren Bereichen der Tumore zeigte sich das Targetvolumen meist als wärmster Bereich im zentraleren Bereich des Tumors (Abbildung 4 und 6). Es ließ sich statistisch kein Zusammenhang herstellen zwischen der absoluten Tumorgroße und dem Anteil des Targetvolumens am Gesamtvolumen (Pearsonkoeffizient $r = 0,24$; $R^2 = 0,06$), wobei der Tumor mit dem größten Gesamtvolumen dennoch auch das anteilmäßig größte Targetvolumen vermaß. Der Tumor mit dem kleinsten Targetvolumenanteil wies stärkere Artefakte in der Auswertung auf, sodass kein größeres homogenes Volumen konturiert werden konnte. Ein stärkerer Zusammenhang zeigte sich zwischen der durchschnittlichen Temperatur T_{90} im Targetvolumen und dem Targetvolumenanteil mit einem Pearsonkoeffizient von $r = 0,40$ ($R^2 = 0,16$). Tumore, die wärmer wurden, das heißt in unserer Auswertung stellvertretend für die Gesamttemperatur eine höhere T_{90} -Temperatur im Targetvolumen aufwiesen, hatten tendenziell auch ein größeres Targetvolumen. Tumore, bei denen sich ein relativ großes Targetvolumen ausmessen ließ, hatten in den meisten Fällen eine mittlere T_{90} (V_{Therm}) über dem Median. Teilweise lässt sich dies damit erklären, dass in Thermogrammen, in denen ein großes Targetvolumen konturiert werden konnte, auch ein größeres

erwärmtes Volumen vorliegt, wo die Wahrscheinlichkeit höhere Temperaturen zu erreichen größer ist als in nur kleinen erwärmten Volumen, die Wärme schneller an die kühlere Umgebung abgeben. Entsprechend korreliert die Temperatur T90 des gesamten Tumorumfanges mit dem konturierten Targetanteil ($r = 0,804$; $R^2 = 0,647$), wie Abbildung 10 zeigt. Wie bereits auch in Abbildung 6 sichtbar, ist das homogene Volumen, das konturiert werden kann, größer, je wärmer die Gesamttemperatur des Tumors ist.

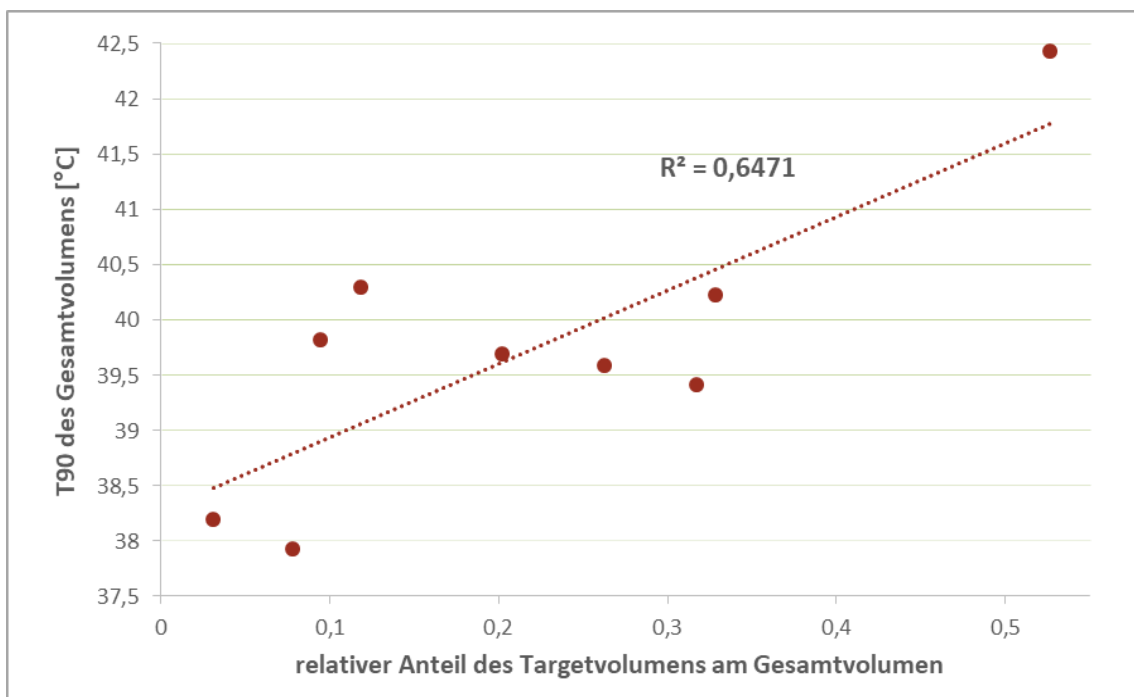


Abbildung 10: Das Targetvolumen kann umso größer konturiert werden, je wärmer die Tumore insgesamt werden. Tumore, die insgesamt geringere Temperaturen erreichen, weisen eher kleinere homogene Flächen zur Konturierung auf.

3.5 T90 und CEM43

Die Auswertung der Daten basierte auf den oben beschriebenen T90- und den daraus resultierenden CEM43-Werten. Die T90 des Targetvolumens V_{Therm} wurde für jeden Messzeitpunkt während einer Hyperthermiesitzung, für jede Sitzung im Mittel und letztlich im Mittel über alle Therapiesitzungen für jeden Patienten manuell bestimmt. Bei insgesamt 106 ausgewerteten Sitzungen konnte ein durchschnittlicher Temperaturanstieg im Tumor von 6,21 °C verzeichnet werden. Geht man von der zuvor genannten Körpertemperatur von 36,8 °C in der Beinmuskulatur aus (Wirth et al., 1998), errechnet sich hieraus die tatsächliche

Temperatur. Diese lag in 101 Fällen bei mindestens 40 °C. Im Mittel betrug sie 43.01 ± 0.21 °C (Median 42,60 °C) für alle Behandlungen aller Patienten und lag damit über dem Schwellenwert von 42,5 °C. Das Volumen V_{Therm} stellt wie beschrieben die zentrale Erwärmungszone des Tumors dar. Die Temperatur T90 wurde in diesem Volumen ebenso wie auch im gesamten Tumorumfang V_{ges} bestimmt. Da das Targetvolumen einen Anteil des Gesamtvolumens ausmacht, lässt sich beim Vergleich der beiden Temperaturen eine Korrelation feststellen. Wie oben beschrieben, zeigten einige Sarkome in der Thermometrieaufzeichnung deutliche Artefakte im Sinne von diffusen Temperaturverteilungen. Das Targetvolumen wurde immer möglichst homogen konturiert. So lässt sich schlussfolgern, dass bei artefaktreichen Aufzeichnungen die Temperatur in dem umgebenden Tumorgewebe nicht eindeutig mit der Temperatur des Targetvolumens korreliert, was man in Abbildung 11 als Ausreißer erkennen kann. Im Gesamtbild lässt sich aber auch trotz Ausreißer eine Tendenz zur Korrelation mit einem Pearsonkorrelationskoeffizient von 0,64 erkennen. Da das Targetvolumen stellvertretend die zentrale Erwärmungszone darstellt, war die dortige Temperatur in den meisten Fällen höher als die Temperatur im umgebenden Gewebe (siehe Abb. 11 rechts und Abb. 12). Hier zeigt sich, dass sich das Tumorzentrum besser erwärmen lässt als die Peripherie, wo die Wärme eher an das gesunde Umgebungsgewebe abgegeben wird.

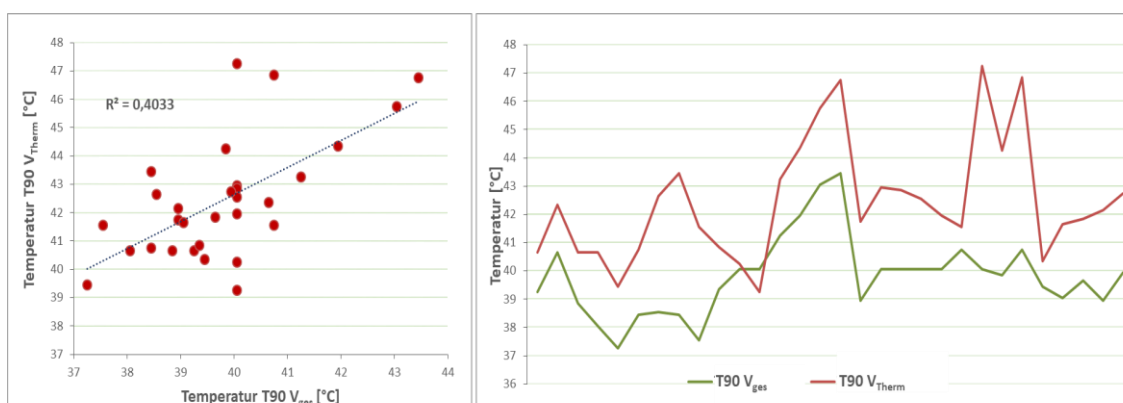


Abbildung 11: Vergleicht man die Temperatur T90 des Targetvolumens mit der Temperatur T90 des Gesamtvolumens des Tumors, so zeigen sich wenige Ausreißer, die in der Thermometrieauswertung artefaktreich waren und so meist auch ein kleineres Targetvolumen haben und eine diffuse Temperaturstreuung im umgebenden Tumorgewebe. Da das Targetvolumen aber ein Teil vom Gesamtvolumen ist, zeigte sich, die Ausreißer ausgenommen, eine gute Korrelation der Werte (Pearson ohne Ausreißer $r_1 = 0,96$; mit Ausreißer $r_2 = 0,64$) (links). Die Temperatur T90 des Targetvolumens war in den meisten Fällen wärmer als die T90 des Gesamtvolumens, da dieses Targetvolumen stellvertretend für die Erwärmungszone steht (rechts).

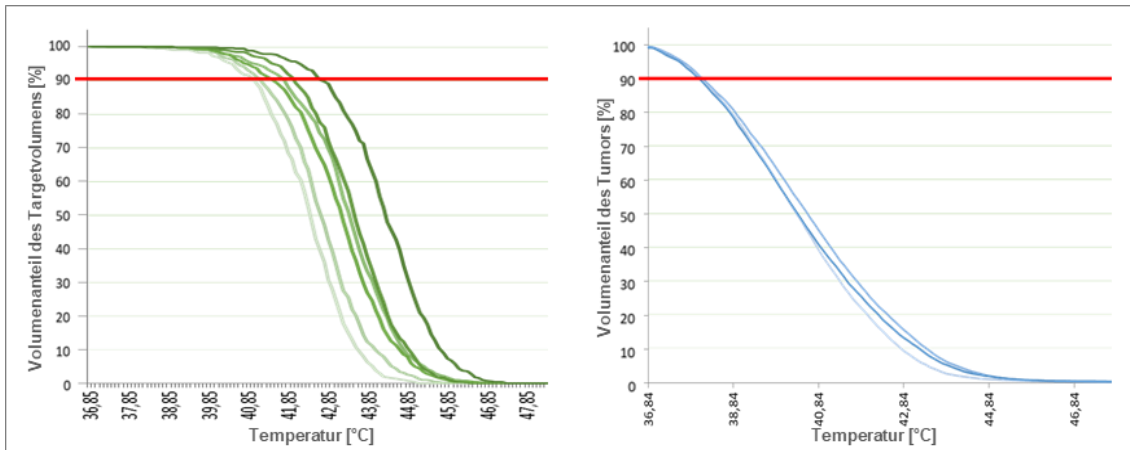


Abbildung 12: Bestimmung T90 des Targetvolumens (links) und T90 des Gesamtvolumens (rechts). Die Kurven des Gesamtvolumens fallen schneller ab, während die Kurven des Targetvolumens erst bei höheren Temperaturen abfallen, was heißt, dass die T90 des Targetvolumens höher liegt als die des Gesamtvolumens.

Die Temperaturverläufe zeigten mehr interindividuelle Unterschiede und weniger intraindividuelle Unterschiede, sodass sich die Temperatur bei einem Patienten in den einzelnen Behandlungen eher stabil hielt und keine relevanten Unterschiede zeigte, während die Temperaturen der verschiedenen Tumoren bei unterschiedlichen Patienten mit individueller Anatomie und Gewebe-, sowie Perfusionsgegebenheiten deutlichere Differenzen aufwiesen. Insbesondere ein myxoides Liposarkom am Unterschenkel bildete einen Ausreißer nach oben und wurde mit einem Delta T90 (V_{Therm}) von 10,41 °C am wärmsten. Ebenso zeigte ein myxoides Sarkom am Oberschenkel eine deutliche Erwärmung mit Delta T90 (V_{Therm}) von 8,56 °C. Auffallend war, passend zur zuvor genannten Korrelation, ein relativ gemessen größeres Targetvolumen im Vergleich zu den anderen Fällen, die myxoiden Liposarkome verzeichneten in der Auswertung auch den größten Gesamttumordiameter (siehe unten). Für die bestimmten Temperaturen der einzelnen Messpunkte nach der Erwärmungsphase (Zeitpunkt 4 bis 9) während einer Sitzung wurden zudem Mittelwerte bestimmt, sodass der durchschnittliche zeitliche Temperaturverlauf während einer einzelnen Sitzung veranschaulicht werden konnte (Beispiel eines Patienten siehe Abbildung 13). Hieran ließ sich erkennen, dass in den meisten Therapiesitzungen die Temperatur von Beginn bis zum Ende ansteigt, sodass der Tumor mit zunehmender Therapiezeit wärmer wird.

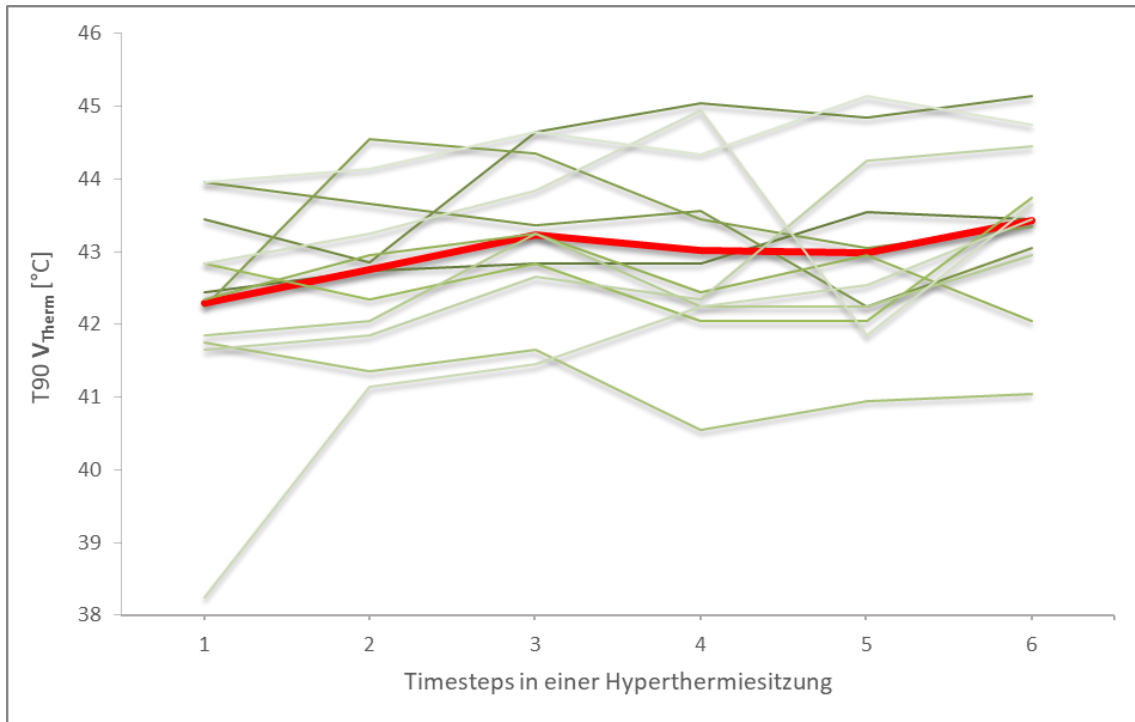


Abbildung 13: T90-Werte alle 10 Minuten über die einzelnen Sitzungen (grün) hinweg und die Mittelwerte der einzelnen Zeitpunkte (rot) anhand des Beispiels eines Patienten mit zwölf Sitzungen. Die Temperatur T90 während einer Sitzung ist in den meisten Fällen ansteigend. Am Mittelwert (rot) ist zu erkennen, dass die Temperatur am Ende einer Sitzung bei diesem Patienten im Durchschnitt höher ist als am Anfang einer Hyperthermiesitzung ($p = 0,049$).

Die T90-Werte während einer Hyperthermiesitzung zeigten von Zeitpunkt 4 (Zeitpunkt 1 bis 3 entspricht der Erwärmungsphase) bis Zeitpunkt 9 einen durchschnittlichen Anstieg um 4,32 % gemittelt über alle Patienten. Wenige Ausreißer wurden zumeist durch Leistungsreduktionen bei Nebenwirkungen wie Schmerzen oder Sensibilitätsstörungen und teilweise durch Artefakte verursacht. Es lässt sich keine Aussage darüber treffen, zu welchem Zeitpunkt während einer Therapiesitzung die Temperatur am stärksten ansteigt. Während manche Tumoren direkt in den ersten Minuten nach der Erwärmungsphase den größten Temperaturanstieg verzeichnen, werden andere Tumore erst gegen Ende der Sitzung noch stärker erwärmt. Am Beispiel des in Abbildung 13 dargestellten Patienten konnte ein größeres Delta zu Anfang der Therapie gemessen werden, wenn der Tumor dann eine gewisse Temperatur erreicht hat, ist der weitere Temperaturanstieg auch geringer, es bildet sich eine Art stabiles Plateau.

Alle Patienten erhielten mindestens sieben bis maximal zwölf Hyperthermiebehandlungen, damit haben alle Patienten ihre Therapie

abgeschlossen. Der Verlauf der T90-Werte pro Patienten über alle Sitzungen, also über die gesamte Therapiezeit, hinweg zeigte in sechs von elf Fällen eine durchschnittliche Zunahme von $7,75 \pm 1,25$ % bis zum Ende der Therapie hin. Bei allen elf Patienten insgesamt ergab sich eine Zunahme um $3,21 \pm 1,73$ %.

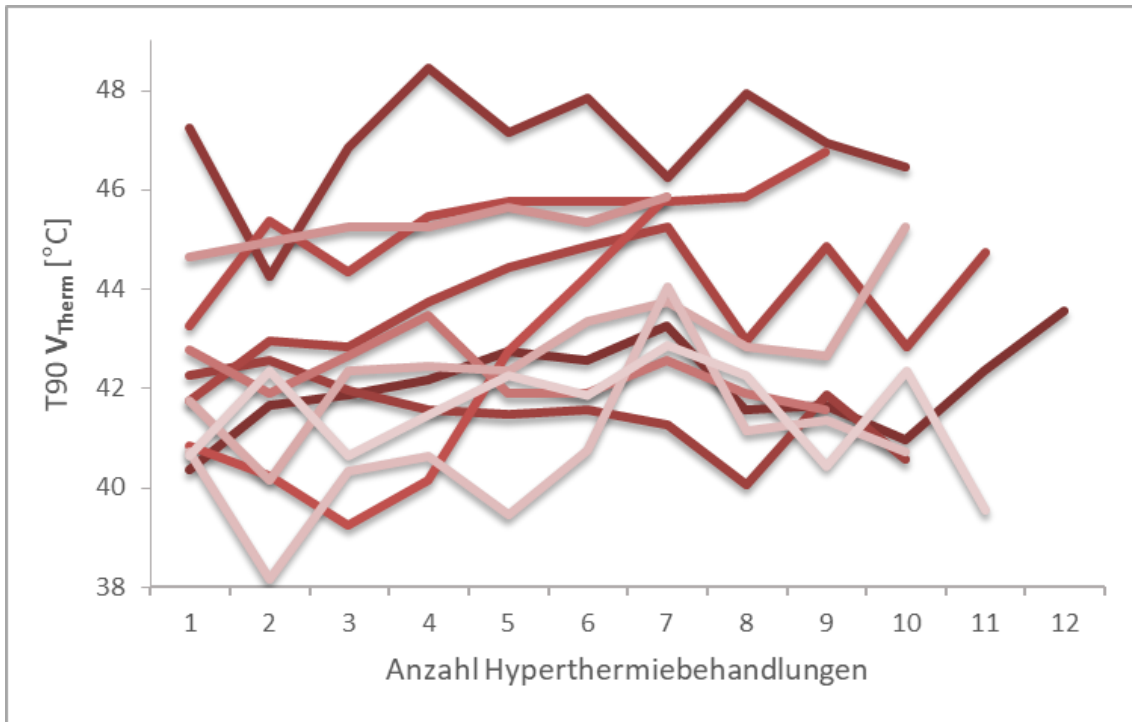


Abbildung 14: Die T90 im konturierten Volumen (V_{Therm}) lag bei allen Patienten im Bereich von 38 °C bis 48,45 °C. In den meisten Fällen konnte eine stabile Temperatur über die Hyperthermiebehandlung hinweg gemessen werden. Es zeigen sich jedoch intra- und insbesondere interindividuelle Unterschiede.

Abbildung adaptiert aus (Unsoeld et al., 2020)

Betrachtet man die T90-Verläufe über alle Sitzungen hinweg, so fällt insgesamt eher ein tendenziell ansteigender Kurvenverlauf auf (Abb. 14). Bei den fünf Patienten, die in der letzten Sitzung keine höhere T90 erreicht haben als in der ersten Sitzung, lässt sich kein weiterer möglicherweise ursächlicher Zusammenhang erschließen. Es zeigten sich hier nicht überdurchschnittlich mehr Nebenwirkungen, die Patienten waren unterschiedlichen Alters und hatten eine unterschiedliche Tumorgröße und Tumorentität. Beachtet werden muss aber, dass auch bei vier dieser Fälle mit insgesamt negativem Temperaturverlauf die T90 über die Sitzungen hinweg zunächst anstieg oder sich undulierend stabil hielt und erst in der letzten Sitzung eine niedrigere T90 erreicht wurde. Das heißt auch diese Patienten hatten bis zur vorletzten Sitzung keinen relevanten

Temperaturabfall. Lediglich ein Patient wies bei zehn durchlaufenen Hyperthermiesitzungen nur drei milde T90-Anstiege im Vergleich zur vorherigen Sitzung auf und insgesamt einen Abfall um $1,7\text{ }^{\circ}\text{C}$, was im Vergleich zu den anderen Patienten die größte negative Differenz war. Zudem sollte erwähnt werden, dass einige dieser Tumoren bereits in der ersten Sitzung eine relativ zur normalen Körpertemperatur hohe Temperatur erreicht haben, sodass die Temperatur auch aus physiologischen Gründen nicht mehr relevant ansteigen konnte. Es konnte aber insgesamt bei keinem der ausgewerteten Patienten ein drastischer oder anhaltender Abfall der Temperatur über die gesamte Therapiezeit verzeichnet werden. Aufgrund des Einflusses von T90 in die Berechnung der CEM43, verhielten sich auch die CEM43-Werte, die durchschnittlich aus allen Sitzungen von allen Studienteilnehmern während der Therapie gemessen wurden, parallel zum T90-Verlauf (Abb. 15). Die CEM43, die pro Sitzung berechnet wurde, lag bei $3,59 \pm 0,74\text{ h}$. Für einen Patienten insgesamt, also für alle Hyperthermiebehandlungen eines Therapieverlaufs, lag sie im Mittel bei $34,67 \pm 18,26\text{ h}$. Der Median der CEM43 lag bei $13,63\text{ h}$. Wie der Unterschied zwischen Mittelwert und Median in diesem Fall schon vermuten lässt, war die interindividuelle Streuung hier breit mit einem weiten Ausreißer nach oben, der kumulativ eine CEM43 von $209,01\text{ h}$ erreichte. Nimmt man diesen Wert aus der Berechnung, so liegt der Mittelwert der thermischen Dosis pro Patienten bei $17,24 \pm 5,99\text{ h}$.

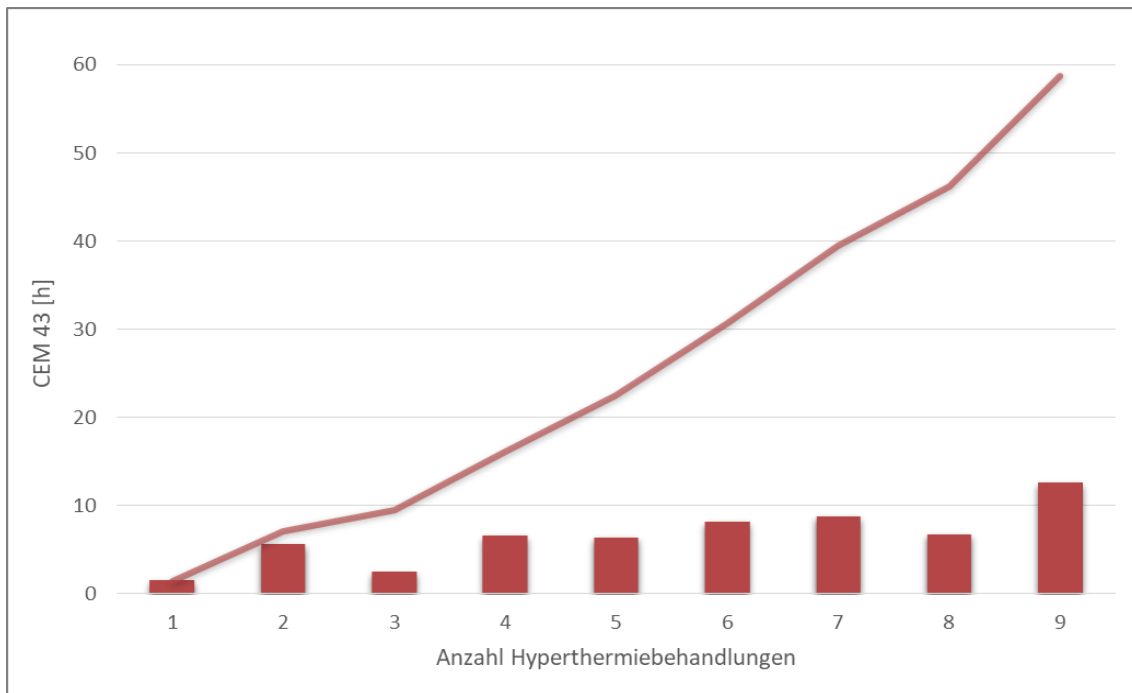


Abbildung 15: Die thermische Dosis wird durch die kumulativen äquivalenten Minuten bei 43 °C, die CEM43, beschrieben. Entsprechend der Temperatur T90, die in die CEM43 einfließt, konnte über die einzelnen Sitzungen hinweg gemittelt über alle Patienten ein durchschnittlicher Anstieg gegen Ende der Gesamttherapie gesehen werden. Die Dosen der einzelnen Behandlungen (rote Säulen) werden summiert und ergeben einen kumulativen Wert der thermischen Dosis (rote Kurve), hier anhand des Beispiels eines Patienten.

Im Mittel über alle Patienten zeigte sich ein Anstieg der thermischen Dosis von der ersten zur letzten Hyperthermiesitzung von $2782,18 \pm 1620,56$ % mit einzelnen schwankenden Werten. Aufgrund des in die CEM43-Formel eingehenden ab einer Temperatur von 43 °C höheren Faktors und der Potenzierung der Temperatur kam es bei den CEM43-Werten zu größeren Differenzen als bei den T90-Werten. Anzumerken sei zudem, dass von Anfang bis Ende der Therapie auch die zugeführte Leistung um durchschnittlich $19,05 \pm 8,15$ % angestiegen ist, der Unterschied war insgesamt jedoch nicht signifikant ($p = 0,559$). Diese Beobachtung ließ sich aber weder mit der Größe der Tumoren noch mit der Lage in Verbindung bringen, sondern ist am ehesten im Rahmen einer zunehmenden Toleranz der Patienten und auch der für die gleiche erreichte Temperatur notwendigen höheren Energie durch Toleranz des Tumorgewebes zu werten. Man konnte beobachten, dass in einigen Fällen die zugeführte Energie in den letzten Therapiesitzungen höher war und passend dazu auch in diesen Fällen die Temperatur im Tumor gegen Ende der Gesamttherapie höher war,

dennoch ließ sich keine eindeutige positive Korrelation zwischen dem Verlauf der Wattzahl über die Sitzungen hinweg und der durchschnittlich pro Sitzung erreichten T90 herleiten (Pearson-Korrelationskoeffizient sehr unterschiedlich zwischen -0,741 und +0,810 bei allen Studienteilnehmern), was ebenso in Verbindung mit der im Verlauf zunehmenden Thermotoleranz der Tumorzellen stehen kann, sodass sich diese am Anfang der Therapie noch besser erwärmen ließen als gegen Ende. Insgesamt haben kleinere Tumore und damit auch insbesondere Tumore am Unterschenkel für ähnliche Temperaturen weniger Energie benötigt, was sich hier anatomisch bedingt aber durch ein geringeres umgebendes Gewebe und einer oberflächlicheren Lage im Vergleich zum Oberschenkel erklären lässt (Abb. 16).



Abbildung 16: Die zugeführte Leistung war bei an der proximalen unteren Extremität (rot) gelegenen Sarkomen signifikant höher ($p < 0,001$) als bei Sarkomen an der distalen unteren Extremität (grün).

Außerdem zeigte sich auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Anstieg der Temperatur über die Sitzungen hinweg und dem pathologischen Ansprechen, es ließ sich lediglich ein Zusammenhang der absoluten Temperatur und dem pathologischen Ansprechen darstellen (siehe unten).

3.6 Korrelation mit der Tumorgröße

3.6.1 Tumorgröße

Alle Tumoren erfüllten das T2-Stadium nach der TNM-Klassifikation, das heißt alle in die Studie einbezogenen Sarkome waren größer als 5 cm im Durchmesser. Durchschnittlich zeigte sich ein Diameter von $10,35 \pm 3,32$ cm. Es zeigte sich außerdem, dass myxoide Liposarkome mit einer mittleren Größe von $11,7 \pm 5,32$ cm die größten Sarkome darstellten, gefolgt von NOS mit $12 \pm 1,41$ cm und dem MPNST mit 9,0 cm. Sarkome des Unterschenkels maßen im Mittelwert eine Größe von $11,3 \pm 5,67$ cm mit einem Ausreißer nach oben von 17,8 cm, die des Oberschenkels eine Größe von $10,0 \pm 2,45$ cm.

Das Tumolvolumen wurde zum einen als Gross Tumor Volume (GTV) aus der Bestrahlungsplanung übernommen, sowie ebenfalls mittels der Konturierung des Gesamttumolvolumens basierend auf den Thermometrie-MRT-Bildern vermessen. Hierbei wurde das Volumen des gesamten Tumors in den T2-gewichteten MR-Bildern, die im Rahmen der Hyperthermiesitzung aufgenommen wurden, im Programm Sigma Hyperplan 2.0 ® konturiert und für jede Sitzung berechnet, sodass sich ebenso ein Verlauf der Tumorgröße über die Therapie hinweg darstellen ließ. Im Vergleich zu den Volumina aus dem Bestrahlungs-Planungs-Datensatz erwies sich eine gute Anwendbarkeit der Konturierung mit einer positiven Korrelation ($r = 0,988$; $R^2 = 0,976$). Das mittlere Gesamttumolvolumen (GTV), das aus den Planungscomputertomogrammen abgeleitet wurde, betrug $354,21 \pm 65,94$ cm³, das mittlere konturierte Gesamttumolvolumen betrug $328,31 \pm 57,63$ cm³ (92,69 %) und war damit nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,770$).

Nach Relativierung der Tumorgößen zeigte sich in den meisten Fällen (63,63 %) eine Abnahme des Volumens von Tag 1 der Hyperthermietherapie bis zum Ende der Therapie, wobei eine stärkere Abnahme eher in der zweiten Hälfte des Therapieverlaufs eintrat. An Tag 15 zeigte sich lediglich bei 45,45 % der Sarkome eine Volumenabnahme im Vergleich zu Therapiebeginn, an Tag 19 bereits bei 54,55 %. Dieser Verlauf wird in Abbildung 17 dargestellt. Die stärkste relative Volumenreduktion zeigte sich bei einem myxoiden Liposarkom, was nach zwölf

Hyperthermiesitzungen eine Reduktion auf 45,16 % des Ausgangsvolumens aufwies. Eine Zunahme um 37,59 % bei einem NOS war hingegen die maximale Zunahme unter den ausgewerteten Patienten bis zum Therapieende. Weiterhin lässt sich die Aussage treffen, dass das Volumen der Tumoren, die sich zehn oder mehr als zehn Hyperthermie en unterzogen, am Ende Therapie auf durchschnittlich 82,52 % reduziert wurde, während bei Tumoren mit weniger als zehn Hyperthermiebehandlungen das Volumen im Mittel sogar eher stieg auf 105,60 %. Hier zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied ($p = 0,199$). Die Sarkome mit weniger Hyperthermiesitzungen waren jedoch bereits am Anfang der Therapie, wie auch am Ende, absolut gesehen signifikant größer als die Sarkome, die zehn oder mehr Hyperthermiebehandlungen erhielten ($p = 0,027$).

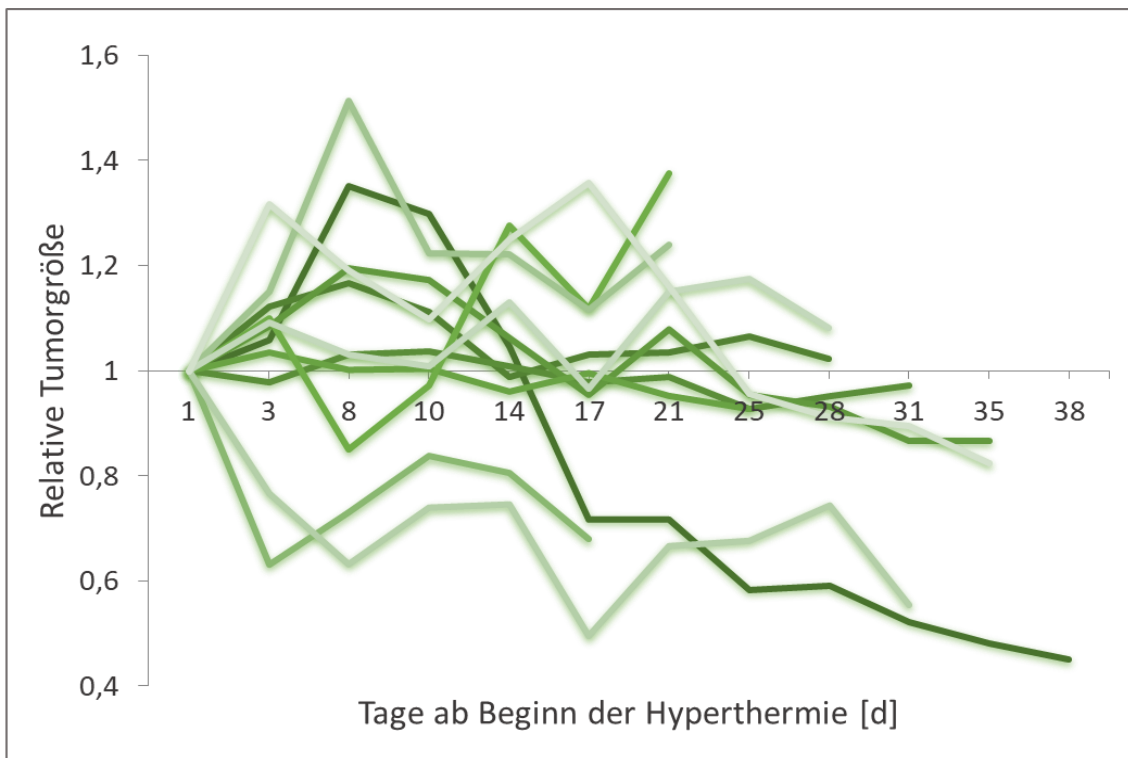


Abbildung 17: Verlauf der relativen Tumorgroße über die Tage ab Beginn der ersten Hyperthermie an Tag 1. Die Tumorgroße wurde relativiert mit einer Anfangsgröße von 1. Sieben Sarkome haben am Ende ein geringeres Volumen als zu Beginn. Bei vier Sarkomen wächst das Volumen im Laufe der Therapie. Eine Therapiedauer über 30 Tage ist in diesen Fällen mit einer Volumenreduktion verbunden.

Das mediane konturierte Ausgangsvolumen der Tumoren lag bei $332,83 \pm 57,63$ cm³. Sarkome, die größer als das mediane Volumen waren, zeigten im Durchschnitt an Tag 15 bereits eine Abnahme auf $79,31 \pm 12,95$ %, in der zweiten Hälfte an Tag 19 eine weitere Reduktion auf $77,14 \pm 14,29$ % ausgehend von

einem Volumen entsprechend 100 % zu Beginn der Therapie, bei Therapieende eine relative Reduktion auf $74,54 \pm 14,22$ %. Sarkome, die zu Beginn ein kleineres oder gleiches Volumen als 332 cm^3 hatten, wiesen zu Beginn der Therapie eher eine geringe Abnahme bzw. teilweise eine leichte Zunahme auf (Tag 15 $94,62 \pm 11,84$ %; Tag 19 $103,13 \pm 14,72$ %), dann aber eine durchschnittliche Reduktion auf $94,21 \pm 17,74$ % des Ausgangsvolumens bei Therapieende. Der Unterschied der schlussendlichen Volumenreduktion zwischen größeren und kleineren Tumoren erwies sich als nicht signifikant ($p = 0,423$) (Abb. 18).

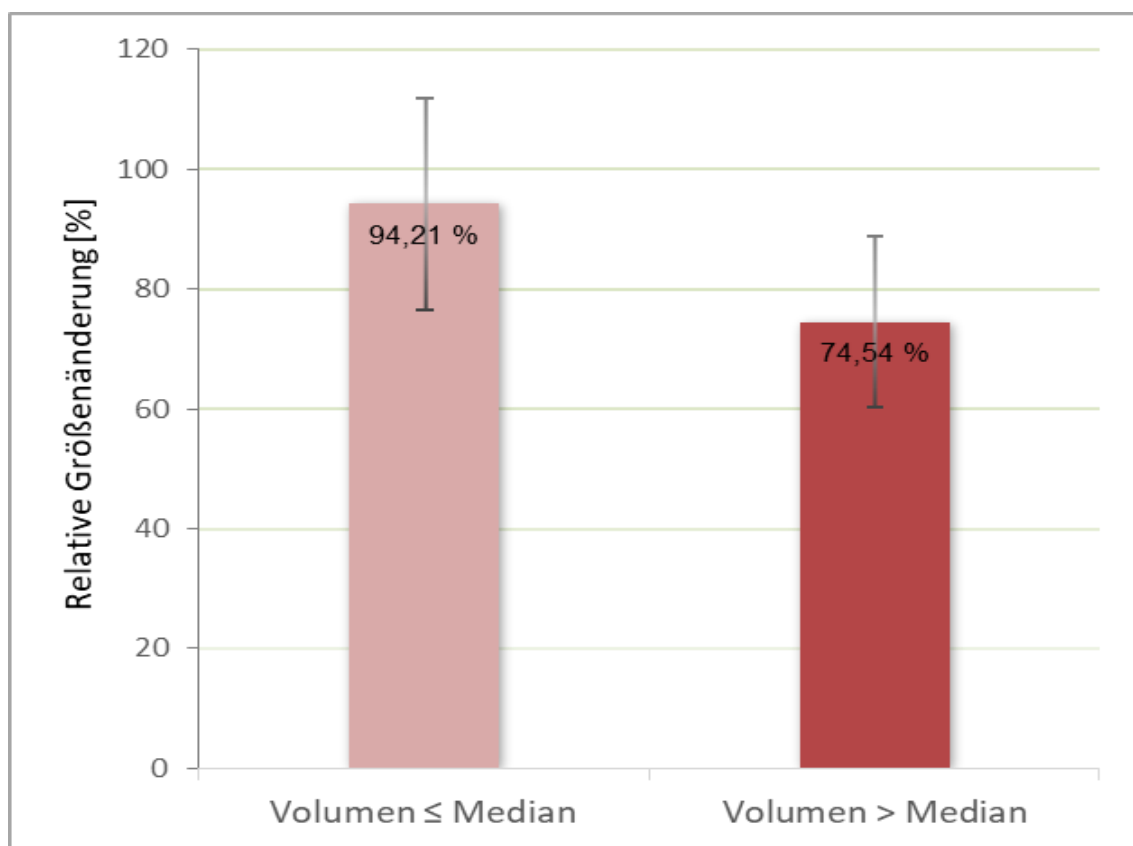


Abbildung 18: Im Verhältnis zur Ausgangsgröße (100 %) zeigen die Sarkome mit einem Volumen über dem Median (rechts) eine stärkere Größenreduktion als kleinere Sarkome (links).

Beachtet werden muss auch hier die kleine Fallzahl. An den Verlaufskurven ist zu sehen, dass sich in beiden Gruppen Ausreißer zeigen, die eine deutlichere Volumenabnahme beziehungsweise Volumenzunahme zeigen, während sich die anderen Sarkome an einem stabilen Volumen ungefähr halten, was zudem durch kleinere konturierungsbedingte Messfehler schwanken kann (Abb. 19).

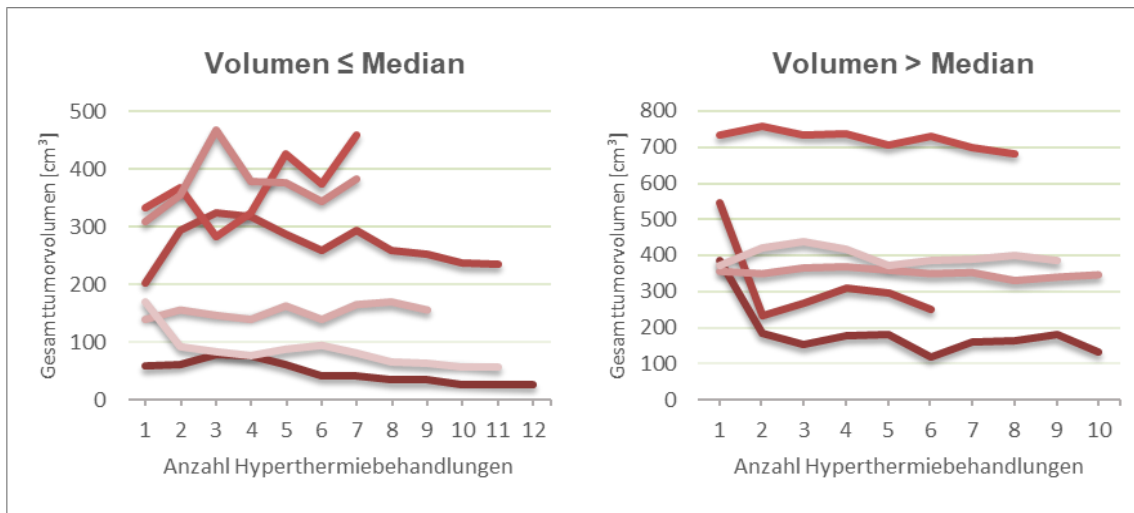


Abbildung 19: Verlauf des Gesamttumorvolumens über die einzelnen Hyperthermiebehandlungen. Sarkome mit einem größeren Volumen (rechts) tendieren eher zu einer Reduktion der Größe im Vergleich zu Sarkomen mit einem kleineren Volumen (links).

Insbesondere sind beide Sarkome, die in der Gruppe der kleineren Tumoren eine deutlichere Vergrößerung zeigten, nur durch sieben Hyperthermiesitzungen behandelt worden, was ebenso als ursächlicher Faktor der geringeren Volumenreduktion diskutiert werden kann. Auch bei anderen Sarkomen ist ein leichtes Größenwachstum nach den ersten Therapien zu sehen, weshalb die insgesamt stärker wachsenden Tumore möglicherweise nach einer längeren Gesamttherapiedauer mit mehreren Sitzungen ebenso wieder einen relativen Größenverlust verzeichnen würden. Für eine genauere Aussage hinsichtlich der einfließenden Faktoren wäre hier eine größere Fallzahl notwendig.

3.6.2 Korrelation T90 und CEM43 mit der Tumorgroße

Es erfolgte die Untersuchung der Temperatur, die die Sarkome durch die Hyperthermie erreichen konnten, in Bezug auf die initiale Tumorgroße. Der Median des Gross Tumor Volume (GTV) aller Tumore lag zu Beginn bei $348,81 \pm 65,94 \text{ cm}^3$. In die Untersuchung wurden alle T90-Werte der jeweiligen Hyperthermiesitzungen der Patienten einbezogen. Tumore, die zu Beginn ein größeres Volumen als das mediane Volumen aufwiesen, erwärmten sich auf einen durchschnittlichen T90-Wert von $43,99 \pm 0,36 \text{ °C}$. Tumore, die zu Beginn eine kleinere Größe hatten, wurden weniger warm und erreichten eine mittlere T90 von $42,33 \pm 0,22 \text{ °C}$. Der Unterschied war hier hoch signifikant ($p < 0,001$).

Eine Regression zwischen der mittleren T90 und der TumorgroÙe mit einem Pearsonkorrelationskoeffizient von 0,48 ($r = 0,479$; $R^2 = 0,229$) zeigte einen mäßigen positiven Zusammenhang der beiden Größen.

Noch deutlicher zeigte sich ein von der TumorgroÙe abhängiger CEM43-Wert. Während Sarkome mit einem kleineren Volumen als der Median einen durchschnittlichen Wert von $1,24 \pm 0,26$ h pro Sitzung erreichten, ergab sich bei größeren Sarkomen ein signifikant höherer Wert von $6,91 \pm 1,63$ h ($p < 0,001$). Kumulativ hatten größere Sarkome ebenso eine höhere CEM43 über alle Sitzungen hinweg (Mittelwert $59,41 \pm 38,28$ h) als kleinere Sarkome, die über eine komplette Behandlung im Mittel eine CEM43 von $12,64 \pm 6,50$ h erreichten, hier war der Unterschied jedoch nicht signifikant ($p = 0,218$). Der CEM43-Wert ist neben der erreichten Temperatur auch abhängig von der Dauer der eingestrahlten Wärme. Die Anzahl der Hyperthermiesitzungen war bei größeren Tumoren nicht höher als bei kleineren Tumoren, wobei sich sogar eher eine geringere Anzahl bei größeren Tumoren ergab. Eine entsprechende negative Korrelation (Pearson = - 0,33) ließ sich zwischen den kumulativen Minuten der Therapiezeit und der TumorgroÙe berechnen. Der stärkere Zusammenhang der CEM43 mit der TumorgroÙe im Vergleich zur erreichten Temperatur T90 mit der TumorgroÙe wird somit lediglich im Rahmen der in die CEM43-Formel eingehende Potenzierung der Temperatur gesehen. Der Zusammenhang der TumorgroÙe mit der Temperatur wird in Abbildung 20 dargestellt.

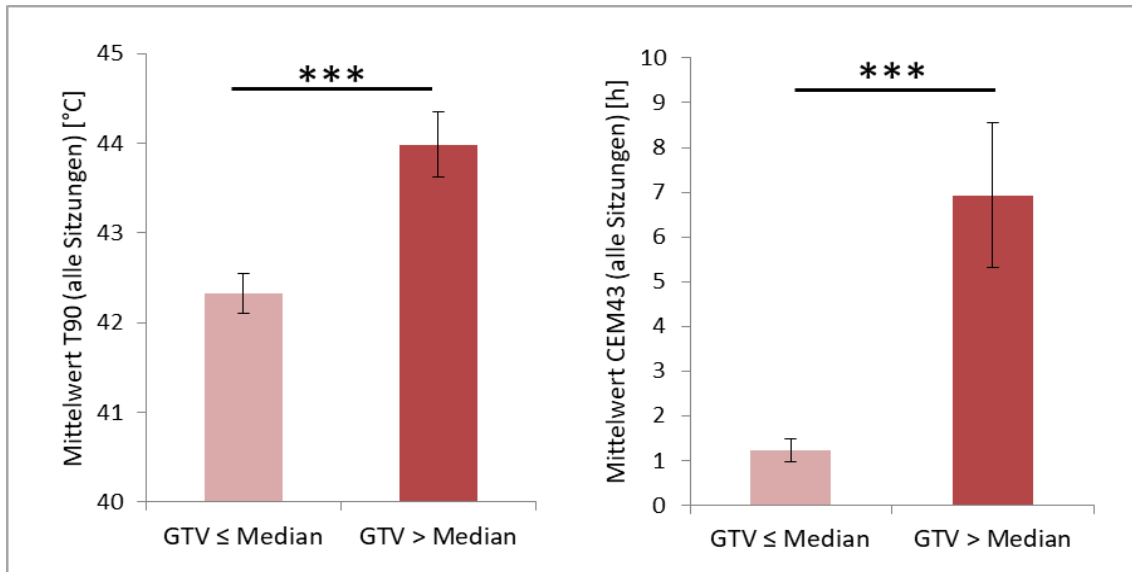


Abbildung 20: Tumoren mit einem größeren Ausgangsvolumen erreichten im Durchschnitt eine höhere Temperatur T90 im Targetvolumen (links). Noch deutlicher zeigte sich der Unterschied bei der erreichten thermischen Äquivalenzdosis CEM43 (rechts).

Abbildung adaptiert aus (Unsoeld et al., 2020)

Es wurde gezeigt, dass das Volumen bei größeren Tumoren deutlicher abnahm als bei kleineren Tumoren und es wurde ebenso gezeigt, dass größere Tumore wärmer wurden. Dennoch ließ sich zwischen der Volumenveränderung und der Temperatur (Pearson $r = 0,38$) beziehungsweise der thermischen Dosis (Pearson $r = 0,32$) kein sinnvoller Zusammenhang darstellen. Auffallend war jedoch, dass die Sarkome, die sehr warm wurden und hinsichtlich der T90 Ausreißer nach oben waren, ihr Volumen vergrößerten oder nicht wesentlich kleiner wurden. Sarkome mit der ausgeprägtesten Volumenreduktion erreichten nur milde durchschnittliche Temperaturen unter 43 °C. Das Sarkom mit der geringsten thermischen Dosis (CEM43 kumulativ = 2,24 h) hatte bis zum Ende der Therapie eine Volumenabnahme auf 97,17 % des Ausgangsvolumens, das Sarkom mit der maximalen CEM43 von kumulativ 209,01 h hatte am Ende dennoch ein Volumen von 102,38 % des Ausgangsvolumens. Das Sarkom, das am Ende die deutlichste Volumenreduktion aufwies, hatte lediglich eine CEM43 von 4,41 h kumulativ.

3.7 Korrelation mit dem pathologischen Ansprechen

3.7.1 Pathologisches Ansprechen

Zur Bestimmung des pathologischen Ansprechens wurden die Pathologieberichte der Resektate nach neoadjuvanter hyperthermer (Chemo-) Radiotherapie ausgewertet. Während das pathologische Ansprechen bei Osteosarkomen nach Salzer-Kuntschik in verschiedene Regressionsgrade eingeteilt wird (Salzer-Kuntschik et al., 1983), wird bei den anderen Sarkomen ein pathologisches Ansprechen definiert, wenn im Resektat weniger als 10 % vitale Tumorzellen nachgewiesen werden konnten. Die Auswertung der Daten zeigte mit dieser Definition bei sechs Patienten (55 %) ein pathologisches Ansprechen. Davon waren histologisch zwei myxoide Liposarkome und drei pleomorphe Sarkome. Drei Patienten (27 %) zeigten kein pathologisches Ansprechen. In deren Resektat konnten auch posttherapeutisch immer noch mehr als 10 % vitale Tumorzellen nachgewiesen werden, bei zwei Patienten davon waren im Resektat noch 40 % vitale Tumorzellen nachweisbar, bei dem dritten Patienten waren es noch 20 %. Ein Patient wies bereits in der präoperativen Bildgebung eine Metastasierung auf, weshalb keine Operation erfolgte und folglich das pathologische Ansprechen in diesem Fall nicht bestimmt werden konnte. Ein weiterer Patient erhielt eine hyperfraktionierte neoadjuvante Radiotherapie. Aufgrund des anderen zeitlichen Verlaufs der Strahlentherapie, der Hyperthermie und der Operation im Gegensatz zu den anderen Patienten mit gleichem zeitlichen Therapieverlauf ist deshalb das pathologische Ansprechen nicht vergleichbar und wurde in diese vergleichende Auswertung nicht mit einbezogen. Der Patient wies jedoch ebenso kein pathologisches Ansprechen mit einem postoperativen Nachweis von 30 % vitaler Tumorzellen auf.

3.7.2 Korrelation Temperatur mit pathologischem Ansprechen

Die Auswertung zeigte, dass Patienten mit pathologischem Ansprechen durch die Hyperthermie eine signifikant höhere mittlere Temperatur des Tumors erreichten als Patienten, die in der Pathologie kein Ansprechen aufwiesen ($p < 0,001$) (Abb. 21). Die sechs Patienten mit pathologischem Ansprechen hatten

einen durchschnittlichen T90-Wert (V_{Therm}) von $43,76 \pm 0,30$ °C, während die Patienten ohne pathologisches Ansprechen nur $41,26 \pm 0,21$ °C erreichten.

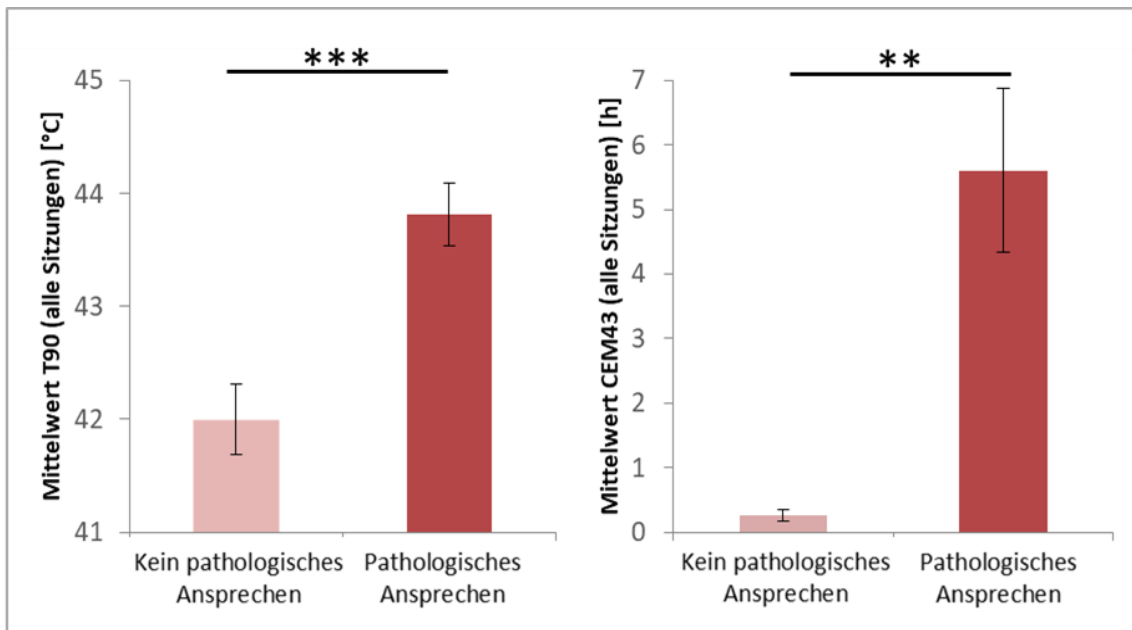


Abbildung 21: Tumore, in deren pathologischem Resektat nach der neoadjuvanten Therapie weniger als 10 % vitale Tumorzellen nachweisbar waren, erreichten eine signifikant höhere Temperatur und eine signifikant höhere thermische Dosis CEM43.

Abbildung adaptiert aus (Unsoeld et al., 2020)

Entsprechend verhielt sich die Korrelation des pathologischen Ansprechens mit der CEM43 (V_{Therm}). Tumore, die ein pathologisches Ansprechen aufwiesen, hatten einen höheren CEM43-Durchschnittswert von $5,54 \pm 1,30$ h pro Hyperthermiesitzung gegenüber den Tumoren ohne pathologisches Ansprechen mit $0,26 \pm 0,08$ h mit hoch signifikantem Unterschied ($p = 0,003$).

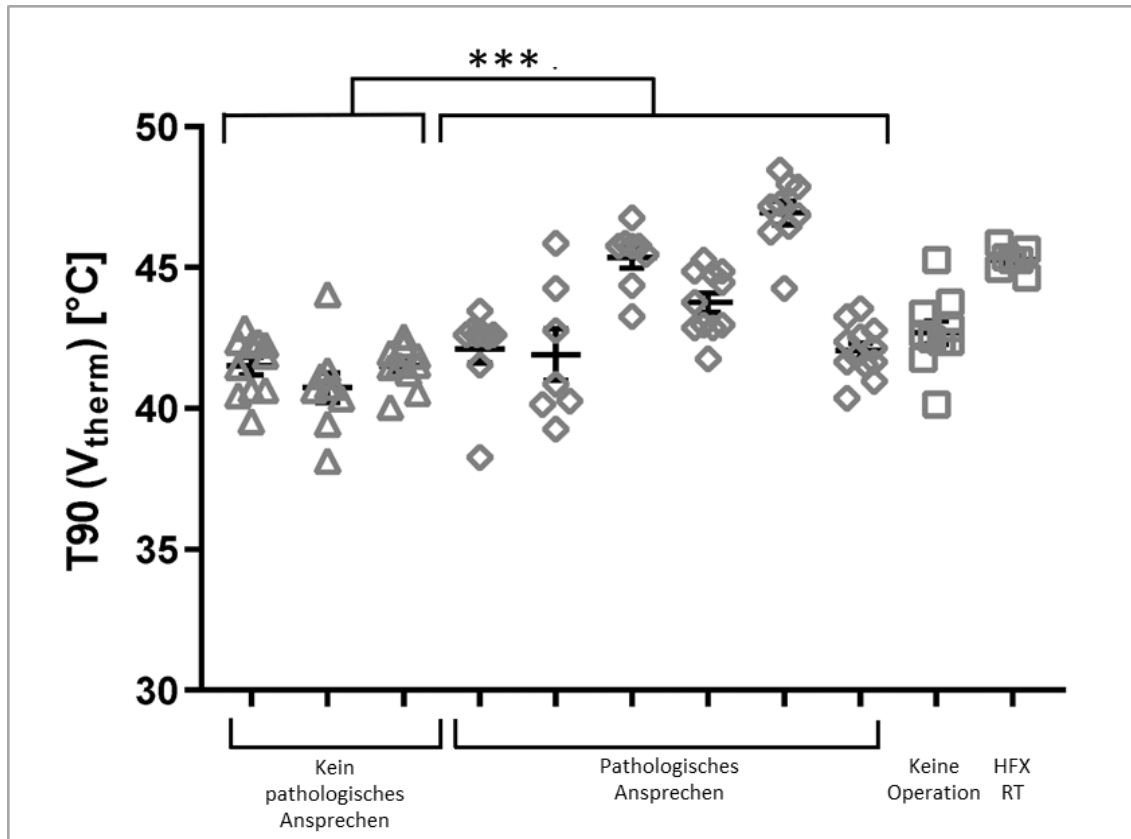


Abbildung 22: Verteilung der Temperaturen T90 der einzelnen Hyperthermiebehandlungen gruppiert nach Patienten. Zum einen ist der größere interindividuelle Unterschied im Vergleich zum intraindividuellen Unterschied der Temperaturen sichtbar, zum anderen lassen sich höhere Temperaturen bei pathologischem Ansprechen erkennen ($p < 0,001$).

Abbildung adaptiert aus (Unsoeld et al., 2020)

Der Median der erreichten Temperaturen T90 (V_{Therm}) lag bei 42,6 °C und damit etwas höher als der Schwellenwert für zytotoxische Effekte bei 42,5 °C. Tumore, die im Durchschnitt gleich warm oder wärmer als dieser Median waren, zeigten in vier von sechs Fällen ein pathologisches Ansprechen im Operationsresektat (Abb. 22). Nimmt man auch hier den bereits präoperativ metastasierten Patienten sowie den Patienten mit hyperfraktionierter Bestrahlung aus der Auswertung, entfallen zwei Sarkome aus dieser Gruppe, sodass sich in vier von vier Fällen mit wärmeren Temperaturen als der Median ein pathologisches Ansprechen zeigte. Tumore, die die mediane Temperatur im Durchschnitt über die Gesamttherapiezeit nicht erreichten, waren in drei von fünf Fällen ohne pathologisches Ansprechen. Der Unterschied hatte hier eine Tendenz zur Signifikanz ($p = 0,067$). Entsprechend ergab sich eine mäßige negative Korrelation zwischen T90 und den vitalen Tumorzellen im Resektat (Pearson = -

0,55).

Hinsichtlich der Analyse der pathologischen Remission wurden zudem Temperaturen des gesamten Tumorzvolumens ausgewertet, sodass sich nicht nur Rückschlüsse auf die Temperatur des Targetvolumens V_{Therm} aufstellen ließen. Im Rahmen dessen wurden die Temperaturen ausgewertet, die in 10, 50 und 90 Prozent des gesamten Tumorzvolumens ($T_{10}(V_{\text{ges}})$; $T_{50}(V_{\text{ges}})$ und $T_{90}(V_{\text{ges}})$) gemessen wurden (Abb. 23).

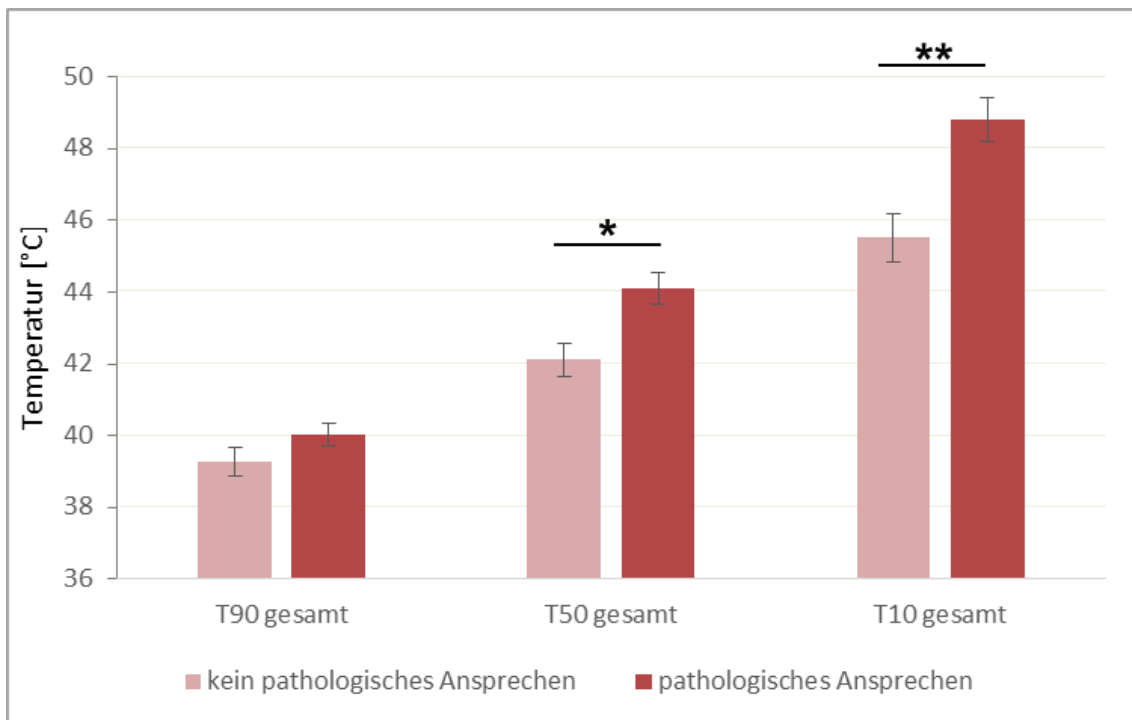


Abbildung 23: Sarkome, die ein pathologisches Ansprechen im Operationsresektat aufwiesen, erreichten auch bezogen auf das gesamte Tumorzvolumen höhere Temperaturen. In den kleineren Volumina T50 und T10 war der Unterschied signifikant.

Abbildung adaptiert aus (Unsoeld et al., 2020)

In dieser Temperatúrauswertung zeigte sich entsprechend der $T_{90}(V_{\text{Therm}})$ eine signifikante Korrelation der pathologischen Remission mit den Temperaturen T_{10} und T_{50} des gesamten Tumorzvolumens. Sarkome, die ein pathologisches Ansprechen aufwiesen, hatten in 50 % des gesamten Tumorzvolumens eine Temperatur von $44,09 \pm 0,44$ °C, während Sarkome ohne pathologisches Ansprechen eine Temperatur von $42,12 \pm 0,47$ °C hatten ($p = 0,013$). Bei Betrachtung der Temperatur, die in 10 % des gesamten Tumorzvolumens erreicht wurde, die einer tendenziell höheren Temperatur entspricht und auch vorwiegend

zur Analyse der Toxizität verwendet wird, fiel eine noch signifikantere Differenz auf. Sarkome mit pathologischem Ansprechen erreichten hier eine Temperatur von $48,79 \pm 0,61$ °C, die ohne pathologisches Ansprechen $45,52 \pm 0,67$ °C ($p = 0,004$).

Entgegen dieser Korrelation konnte kein Zusammenhang zwischen der eher geringeren unspezifischen Temperatur T90 des gesamten Tumorumfanges und der CEM43 des gesamten Tumorumfanges dargestellt werden. Die T90 (V_{ges}) lag bei pathologischem Ansprechen bei $40,02 \pm 0,31$ °C und bei fehlendem pathologischem Ansprechen bei $39,26 \pm 0,40$ °C ($p = 0,178$). Entsprechend unterschied sich auch die thermische Dosis CEM43 des Gesamtvolumens mit $8,82 \pm 4,94$ min bei pathologischer Remission und $1,07 \pm 0,41$ min bei fehlender pathologischer Remission pro Sitzung nicht signifikant ($p = 0,318$) (Abb. 24).

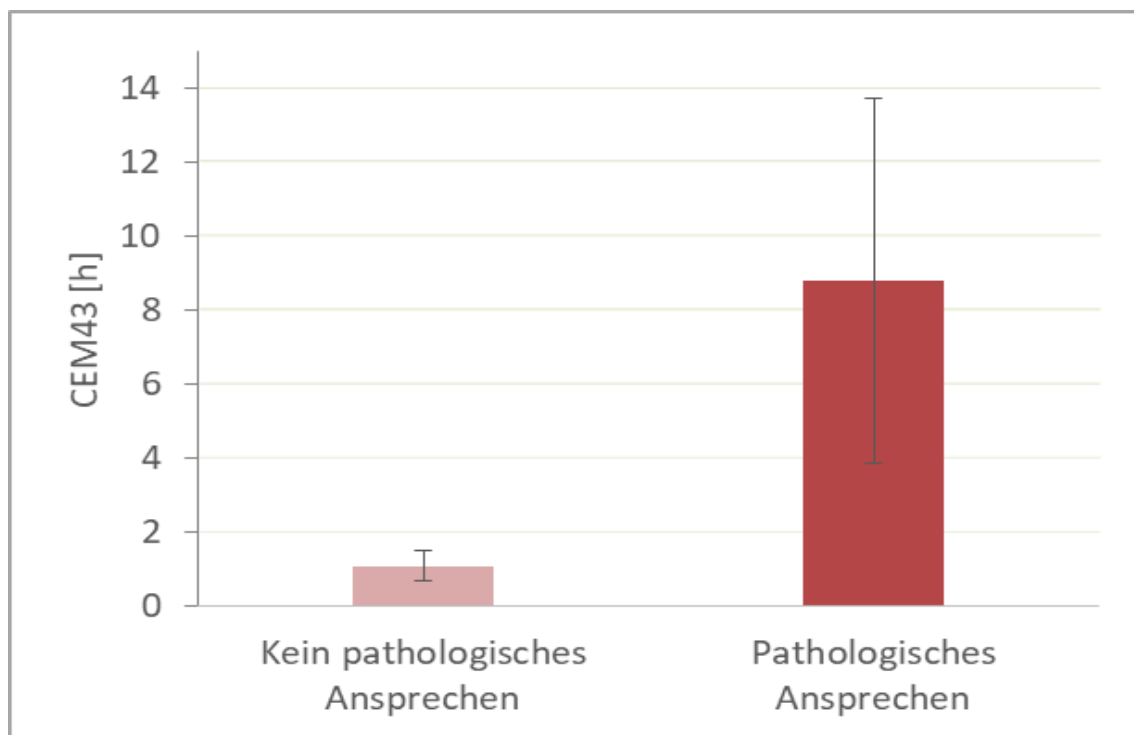


Abbildung 24: Auch die CEM43 des gesamten Tumorumfanges war bei Sarkomen mit pathologischer Remission höher, der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,318$).

Abbildung adaptiert aus (Unsoeld et al., 2020)

3.7.3 Korrelation der Tumorgröße mit dem pathologischen Ansprechen

Weiterhin wurde der Zusammenhang der Tumorgröße mit dem pathologischen Ansprechen ausgewertet. Dazu erfolgte zunächst die Einteilung in Tumore mit pathologischem Ansprechen (Gruppe 1) und Tumore ohne pathologisches Ansprechen (Gruppe 2). Zum einen wurde die absolute Größe der Tumoren berücksichtigt, zum anderen die Größenveränderung während der Therapie. Hinsichtlich der absoluten Tumorgröße zeigte sich, dass die Tumoren mit pathologischem Ansprechen durchschnittlich größer waren als die Tumoren ohne pathologisches Ansprechen, wie in Abbildung 25 zu sehen ist. Dennoch war der Größenunterschied nicht signifikant.

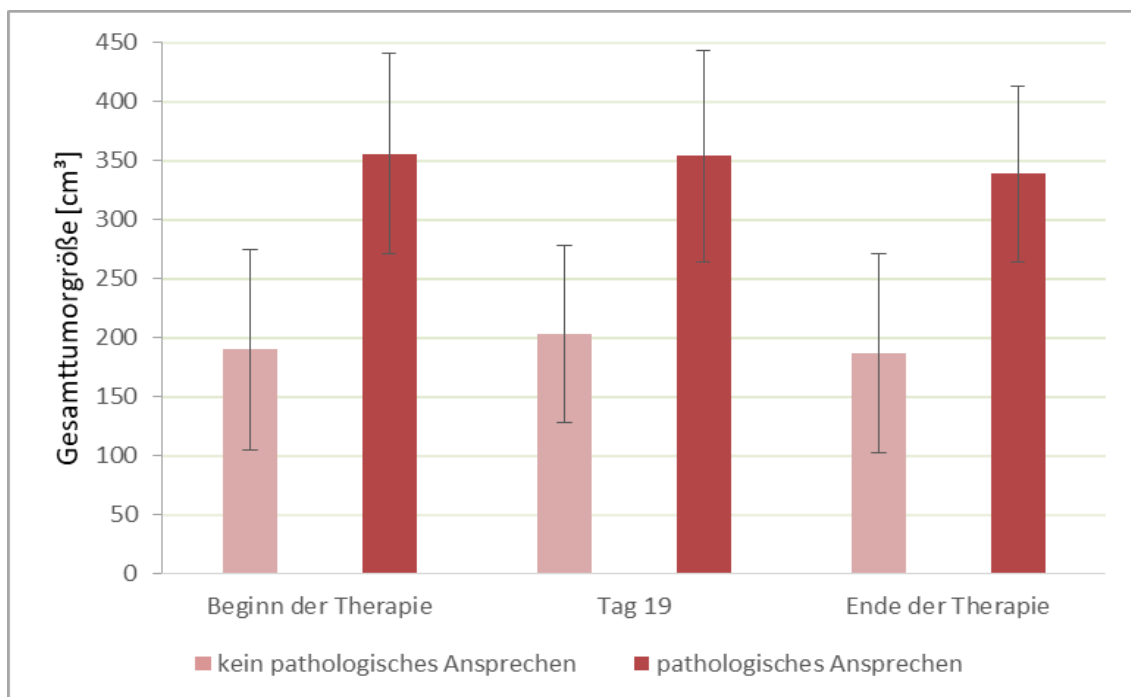


Abbildung 25: Tumore, die im Operationsresektat ein pathologisches Ansprechen zeigten, waren zu Beginn der Therapie, im Verlauf und auch am Ende der Therapie nicht signifikant größer als Tumore ohne pathologisches Ansprechen.

Zu Beginn der Therapie maß die Gruppe ohne pathologisches Ansprechen einen Wert von $190,14 \pm 85,08 \text{ cm}^3$, während die Gruppe mit pathologischem Ansprechen mit einem Volumen von $356,08 \pm 89,34 \text{ cm}^3$ größer war ($p = 0,281$). Dieser nicht signifikante Größenunterschied zeigte sich ebenso an Tag 15 (Gruppe 1 $341,01 \pm 90,16 \text{ cm}^3$; Gruppe 2 $195,45 \pm 82,63 \text{ cm}^3$; $p = 0,341$), sowie an Tag 19 der Therapie mit einem mittleren Volumen der Gruppe 1 von $353,99 \pm$

89,10 cm³ sowie der Gruppe 2 mit einem Volumen von 203,14 ± 74,70 cm³ (p = 0,315). Auch am Ende der Therapie waren die Tumore der Gruppe 1 nicht signifikant größer (338,79 ± 91,23 cm³) als die Tumore der Gruppe 2 (186,66 ± 84,04 cm³) mit einem p-Wert von 0,327.

Anders betrachtet konnte nachgewiesen werden, dass Tumore, die zu Beginn ein kleineres Gesamttumorvolumen als das mittlere Volumen aller in der Studie teilnehmenden Tumore hatten, in vier von sechs Fällen (67 %) keine pathologische Remission aufwiesen. Dahingegen hatten die größeren Tumore alle (100 %) ein pathologisches Ansprechen. Der Unterschied war hier mit einem p-Wert von 0,035 signifikant.

Bezüglich der relativen Größenveränderung der Tumoren zeigte sich bereits an Tag 15, dass Sarkome, die ein pathologisches Ansprechen im Resektat aufwiesen, eher kleiner wurden (94,70 ± 5,30 %), im Gegensatz dazu vergrößerten sich die Sarkome ohne pathologisches Ansprechen im Durchschnitt (111,22 ± 7,28 %) (p = 0,097). An Tag 19 wurde dieser Unterschied zwischen den Gruppen signifikant (p-Wert = 0,023). Relativ zum Volumen an Tag 1 gesehen, hatten Tumoren mit pathologischem Ansprechen nur noch ein Volumen von 91,28 ± 4,64 %, währenddessen die andere Gruppe an Volumen zunahm und einen Wert von 115,05 ± 7,87 % zeigte, wie auch in Abbildung 26 zu sehen ist. Am Ende der Therapie war die Verteilung immer noch ähnlich, jedoch fiel hier auf, dass die Gruppe ohne pathologisches Ansprechen gegen Ende auch noch einen Rückgang des Tumolvolumens aufwies (102,98 ± 8,79 %), im Gesamten aber dennoch größer war im Vergleich zu Beginn der Therapie und insbesondere auch größer als die Gruppe der Sarkome mit pathologischem Ansprechen (88,76 ± 12,82 %). Der Unterschied war hier nicht mehr signifikant (p = 0,439), jedoch ergab sich bei Sarkomen mit pathologischem Ansprechen im gesamten Tumorverlauf ein Rückgang des Volumens (p = 0,895), während Tumore ohne pathologisches Ansprechen eine durchschnittliche Volumenzunahme aufwiesen (p = 0,919).

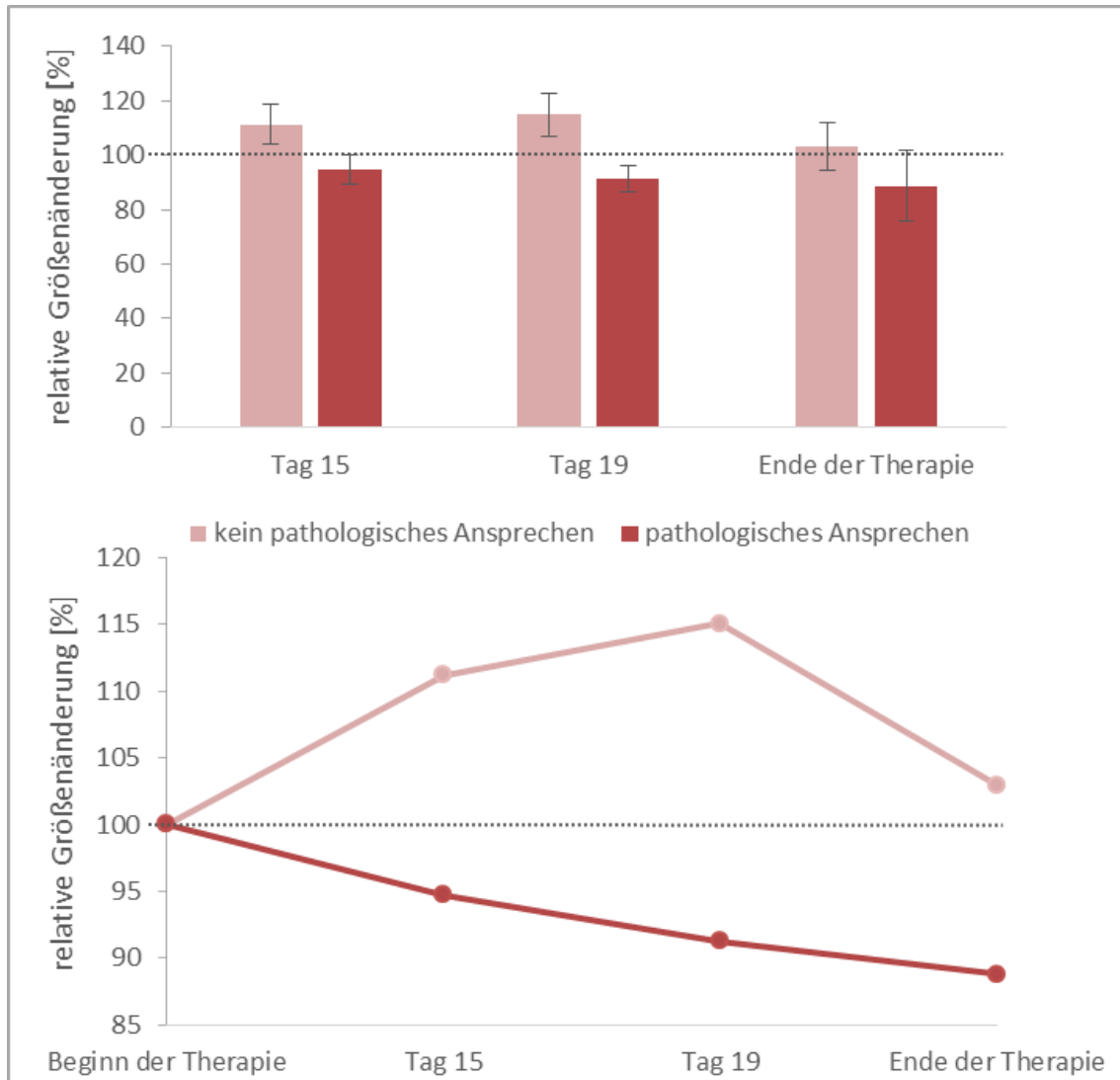


Abbildung 26: Ausgehend vom Gesamtvolumen zu Beginn der Therapie zeigte sich durchschnittlich eine Abnahme des Volumens der Tumore, die eine pathologische Remission aufwiesen. Tumore ohne pathologisches Ansprechen wiesen insgesamt eine Volumenzunahme auf, die an Tag 19 signifikant unterschiedlich im Vergleich zur Volumenänderung der Gruppe mit pathologischem Ansprechen war.

Weiterhin ließ sich zeigen, dass von den Tumoren, die bis Tag 19 kleiner wurden, 83,3 % ein pathologisches Ansprechen aufwiesen. Von den Tumoren, die bis dahin an Volumen zunahmten, zeigten nur 25 % ein pathologisches Ansprechen. Der Unterschied hat in diesem Fall eine Tendenz zur Signifikanz ($p = 0,077$). Wie bereits oben beschrieben, tendierten Tumoren mit einem zu Beginn größeren Volumen eher zu einer Volumenreduktion als kleinere Tumoren.

3.8 Korrelation mit der lokalen Kontrolle

3.8.1 Korrelation des pathologischen Ansprechens mit der lokalen Kontrolle

Zur weiteren Analyse erfolgte eine klinische Beobachtung insbesondere auch der lokalen Kontrolle. Fünf der elf Patienten entwickelten ein Rezidiv. Dabei waren zwei Patienten betroffen, die bereits im Operationsresektat nach neoadjuvanter Therapie einen Anteil von 40 % vitaler Tumorzellen aufwiesen. Zudem waren beide Patienten betroffen, die bereits nicht in die Analyse der pathologischen Remission mit einbezogen wurden, davon ein Fall, der bereits vor der Operation eine Fernmetastasierung entwickelte sowie ein Patient mit hyperfraktionierter neoadjuvanter Therapie aufgrund eines raschen Tumorprogresses. Auffallend war, dass ein Patient mit einer zuvor vorherrschenden pathologischen Remission (<5 % vitale Tumorzellen im Operationsresektat) im Verlauf ein Rezidiv entwickelte. Hingegen zeigte ein Patient ohne pathologisches Ansprechen einen krankheitsfreien Verlauf. Von den sechs Patienten mit lokaler Kontrolle wurden bei vier Patienten im Operationsresektat keine vitale Tumorzelle mehr nachgewiesen (0 %), bei einem Patienten war noch ein Anteil von 2 % vitaler Tumorzellen zu sehen. Der Anteil vitaler Tumorzellen war bei Tumoren mit lokaler Kontrolle signifikant geringer als bei Tumoren mit Rezidiv ($p = 0,012$) (Abb. 27).

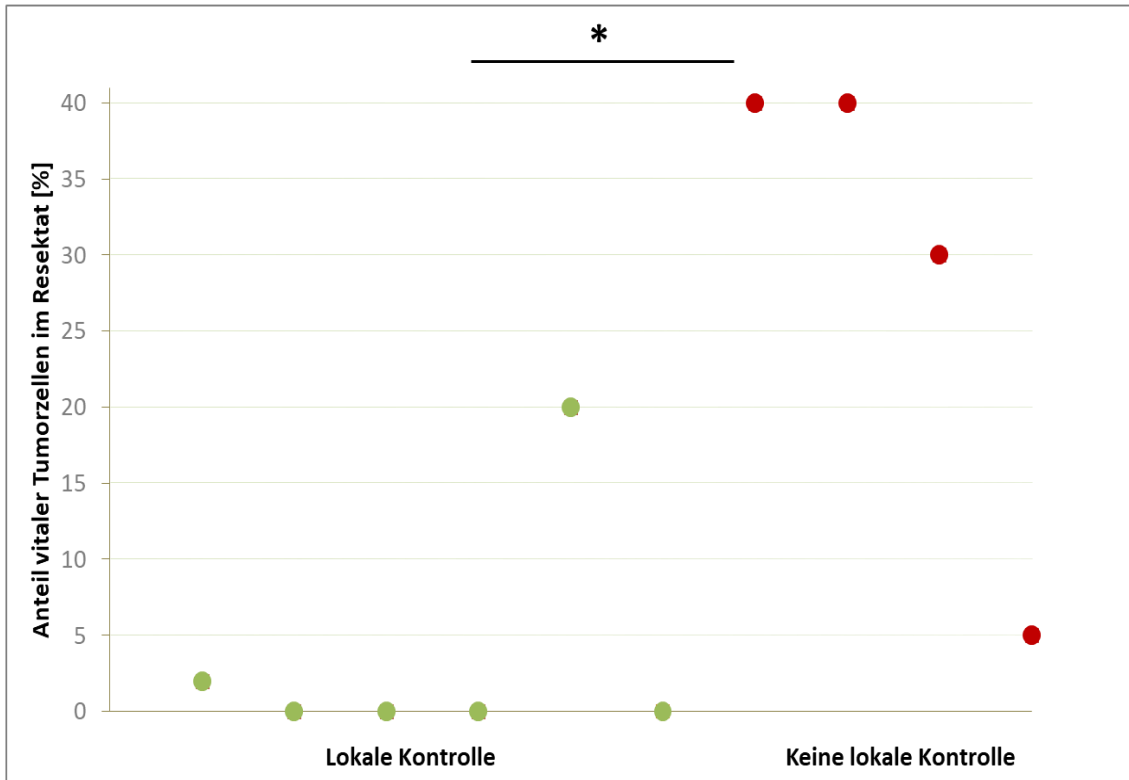


Abbildung 27: Sarkome, die im Verlauf ein Rezidiv entwickelten, hatten einen signifikant ($p = 0,012$) höheren Anteil an vitalen Tumorzellen im Operationsresektat als Sarkome mit lokaler Kontrolle.

Von allen ausgewerteten Patienten erhielten sechs eine begleitende Gabe von Ifosfamid. Von den fünf Patienten, die parallel kein Ifosfamid erhielten, wies nur ein Patient zuletzt eine Fernmetastasierung auf, während die anderen vier weiterhin krankheitsfrei waren. Vier von den fünf Patienten wiesen auch ein pathologisches Ansprechen auf. Hingegen hatten von den sechs Patienten, die Ifosfamid erhielten nur zwei eine lokale Kontrolle, während die anderen vier eine Metastasierung bzw. ein Lokalrezidiv aufwiesen und auch nur ein Drittel der Patienten eine pathologische Remission aufwies.

3.8.2 Korrelation der Temperatur mit der lokalen Kontrolle

Bei Betrachtung der von den Tumoren erreichten Temperatur T90 (V_{Therm}) lässt sich keine Korrelation mit der Rezidivrate erkennen. Tumore, die nach erfolgter Therapie eine lokale Kontrolle aufwiesen, zeigten eine Temperatur von $42,81 \pm 0,23$ °C. Tumore, die im Verlauf Rezidive entwickelten, $43,40 \pm 0,48$ °C im Mittel ($p = 0,220$) (Abb. 28).

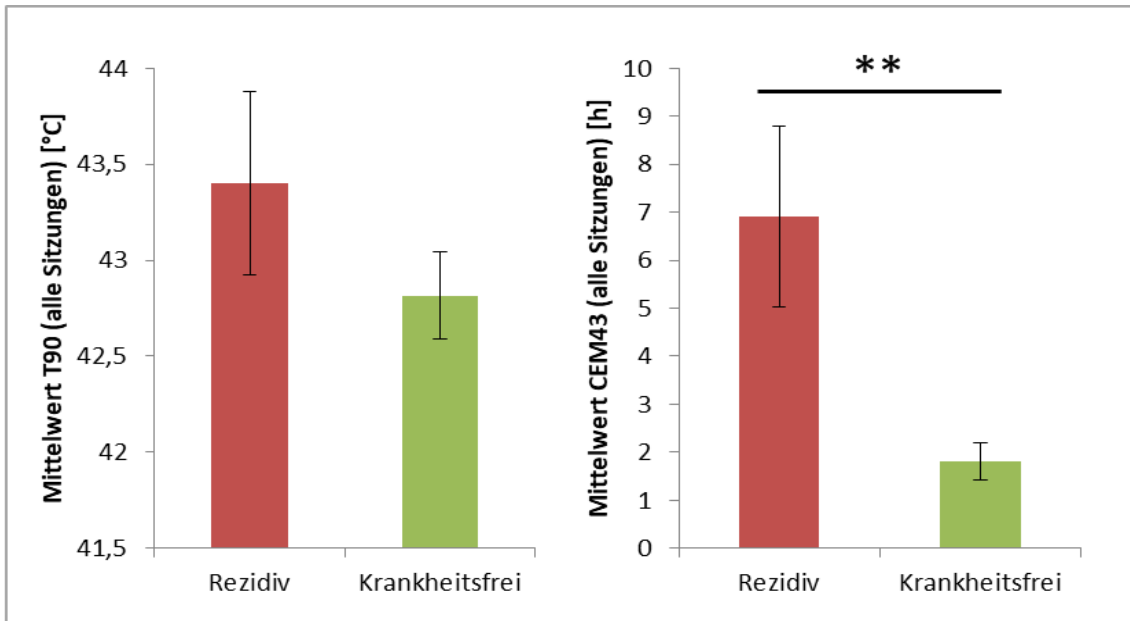


Abbildung 28: Sarkome, die nach der initialen Therapie ein Rezidiv entwickelten, wurden nicht signifikant wärmer als Sarkome die rezidivfrei blieben (links). Sarkome mit einem Rezidiv hatten aber insgesamt eine signifikant höhere kumulative thermische Dosis CEM43 ($p = 0,002$) (rechts).

Andererseits zeigte die thermische Dosis CEM43 (V_{Therm}) einen Unterschied mit einer durchschnittlichen Dosis von $1,81 \pm 0,39$ h pro Sitzung bei krankheitsfreien Verläufen und $6,92 \pm 1,88$ h pro Sitzung bei rezidivierenden Tumoren. Der Unterschied der thermischen Dosis pro Sitzung war hoch signifikant ($p = 0,002$) (Abb. 28). Hinsichtlich der gesamten thermischen Dosis, die ein Sarkom über die gesamte Therapiezeit erhielt, zeigte sich kein signifikanter ($p = 0,275$) Unterschied (Mittelwert von $64,00 \pm 49,17$ h; Median $22,04$ h bei den Sarkomen, die ein Lokalrezidiv entwickelten, Mittelwert $17,01 \pm 7,85$ h; Median $10,64$ h für Sarkome, die eine lokale Kontrolle erreichten über die gesamte Therapiezeit). In der Gruppe der Sarkome, die ein Lokalrezidiv entwickelten, waren zwei Sarkome, die durch die Hyperthermie eine durchschnittliche Temperatur T90 über 43 °C

erreichten, beide hatten sogar einen Mittelwert über 45 °C, was insgesamt eher einen Ausreißer nach oben darstellte und den Mittelwert der Gruppe falsch hoch abbildete. Interessanterweise gab es in dieser Gruppe ohne lokale Kontrolle einen der beiden Tumore, der dennoch zunächst ein pathologisches Ansprechen aufwies. Dieser war Teil der zwei sehr hohen Temperaturen mit einem Mittelwert T90 von 47,21 °C. Die Gruppe mit lokaler Kontrolle wies ebenso Tumore mit hoher Temperatur > 43,0 °C (33,3 %) auf, jedoch gab es in dieser Gruppe nur einen Tumor mit einer durchschnittlichen Temperatur über 45 °C bei 45,36 °C. Der einzige Tumor in der Gruppe mit lokaler Kontrolle, der kein pathologisches Ansprechen aufwies (20 % vitale Tumorzellen im Resektat), hatte im Durchschnitt die niedrigste Temperatur mit einer T90 von 41,50 °C der Gruppe. Die Verteilung lässt sich in Abbildung 29 erkennen.

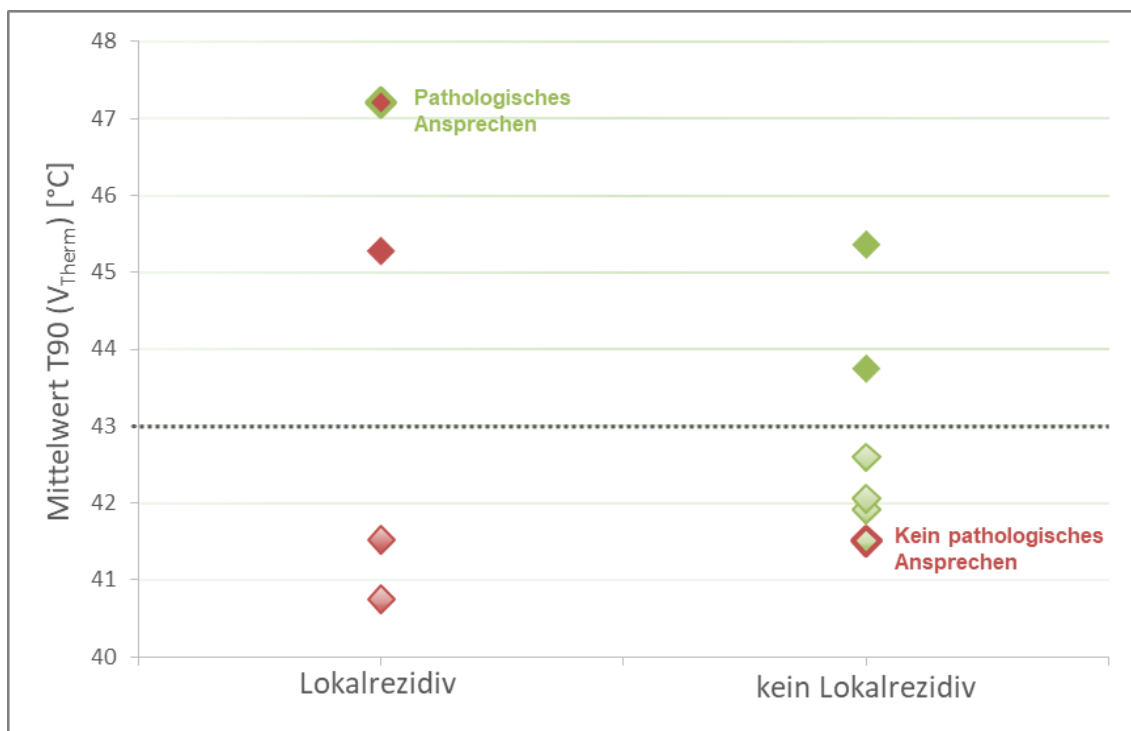


Abbildung 29: Sarkome mit und ohne lokale Kontrolle hatten beide Ausreißer, die eine überdurchschnittlich hohe Temperatur erreichten. In der Gruppe ohne lokale Kontrolle waren diese Temperaturen noch etwas höher als in der Gruppe mit lokaler Kontrolle. Von der Lokalrezidivgruppe wies der wärmste Tumor initial als einziger ein pathologisches Ansprechen auf. Von der Gruppe ohne Rezidiv wies der kälteste Tumor als einziger kein pathologisches Ansprechen auf.

Vier der sechs Tumore (67 %) ohne Rezidiv erwiesen sich histologisch als pleomorphes Sarkom. Die histologische Differenzierung der Sarkome mit Rezidiv ließ bei gegebener Fallzahl keinen dominanten Subtyp erkennen.

3.8.3 Korrelation der Tumorgröße mit der lokalen Kontrolle

Hinsichtlich der Tumorgröße wiesen die größeren Tumore, die zu Beginn der Therapie ein größeres Volumen als der Durchschnitt hatten, in 80 % der Fälle eine lokale Kontrolle auf, während es bei den kleineren Tumoren nur 40 % waren. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,242$). Patienten, die im weiteren Verlauf ein Lokalrezidiv entwickelten, hatten zu Beginn ein konturiertes Gesamttumolvolumen von $225,04 \pm 40,67 \text{ cm}^3$ und waren damit kleiner als die Sarkome der Patienten ohne Lokalrezidiv, bei denen ein Volumen von $352,64 \pm 89,26 \text{ cm}^3$ gemessen wurde. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,336$). Das initiale Tumolvolumen der Tumore ohne Lokalrezidiv hatte insgesamt aber eine größere Streuung (Abb. 30).



Abbildung 30: Sarkome, die ein Lokalrezidiv entwickelten, waren nicht signifikant kleiner als Sarkome, bei denen es zu keinem Rezidiv kam. Es lässt sich erkennen, dass die Sarkome mit lokaler Kontrolle eine größere Spannbreite mit Ausreißer nach oben und nach unten aufweisen.

Alle drei am Unterschenkel aufgetretenen Sarkome entwickelten im Verlauf ein Lokalrezidiv, zwei davon zeigten auch kein pathologisches Ansprechen mit einem Anteil von 40 % vitaler Tumorzellen im Operationsresektat. Aufgrund der

geringen Fallzahl kann aber auch hier kein Rückschluss auf den Therapieerfolg bei Unterschenkel Sarkomen gezogen werden. Das Sarkom in der Rezidivgruppe, welches zunächst ein pathologisches Ansprechen aufwies, maß in dieser Gruppe das größte Volumen. Wie oben beschrieben, hatten Tumore mit pathologischem Ansprechen insgesamt ein größeres Gesamtvolumen.

Hinsichtlich der relativen Größenveränderung der Tumore über die gesamte Hyperthermiezeit hinweg, lässt sich wie oben beschrieben sagen, dass vier der elf Tumore größer wurden bis zum Ende der neoadjuvanten Therapie und sieben Tumore hatten bis zum Ende ein kleineres Volumen als zu Beginn (Abb. 31). 83,3 % der Sarkome, die im Verlauf eine lokale Kontrolle verzeichneten, hatten bis zum Ende ein kleineres Volumen, wohingegen es bei den Sarkomen mit Rezidiv nur 25 % waren. Andersherum hatten von den unter der Therapie größtenprogredienten Tumoren 75 % ein Rezidiv, während es bei den kleineren nur 16,7 % waren. Tumore ohne lokale Kontrolle hatten am Ende der Therapie ein Volumen von $104,29 \pm 8,59$ % im Vergleich zum Ausgangsvolumen, Tumore mit lokaler Kontrolle hatten Volumen von $87,88 \pm 12,66$ % und damit eine deutlichere Volumenreduktion. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,639$). Das in der Rezidivgruppe befindliche Sarkom mit zunächst pathologischer Remission hatte über die Hyperthermiezeit hinweg ebenso ein Größenwachstum, sodass dies zwar durch die neoadjuvante Therapie devitalisiert, nicht jedoch kleiner wurde. Das Sarkom, das bereits vor Therapie eine Fernmetastasierung aufwies und in die Auswertung der lokalen Kontrolle nicht mit einbezogen wurde, hatte eine deutliche Volumenreduktion auf 55,53 %.

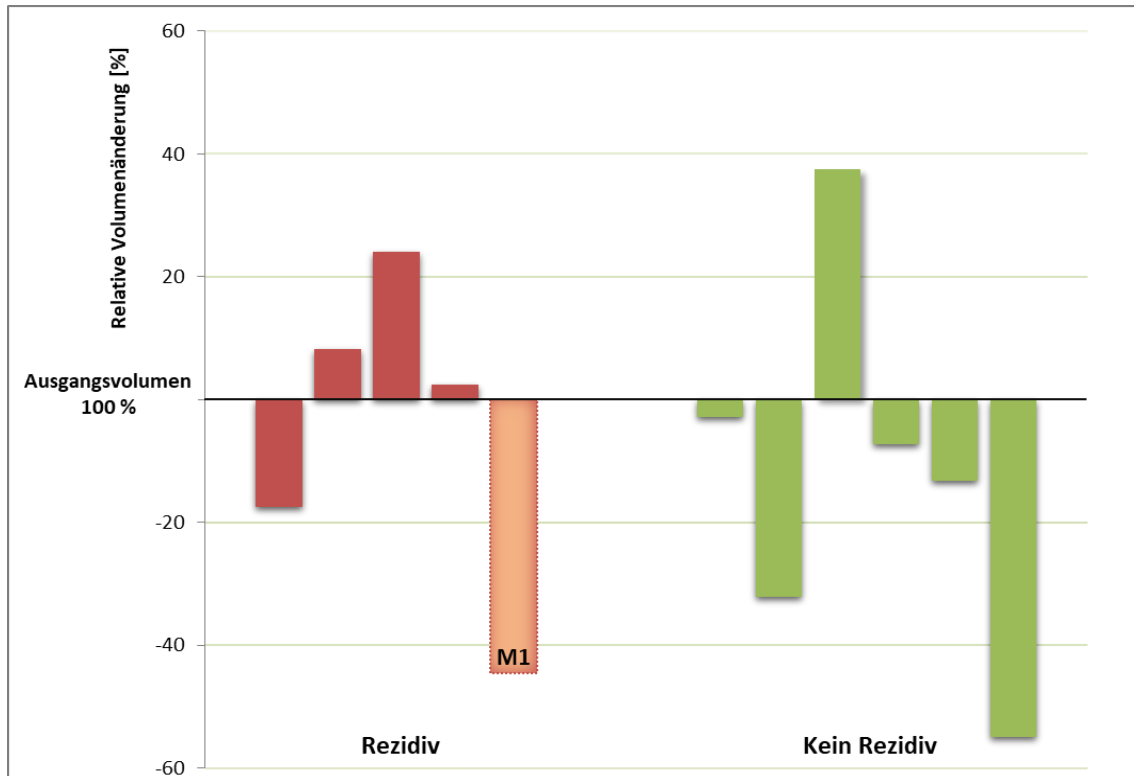


Abbildung 31: In der Gruppe ohne Rezidiv kam es nur bei einem Sarkom zu einem Größenzuwachs während der neoadjuvanten Therapie. Der Unterschied der relativen Größenveränderung zwischen diesen Gruppen war nicht signifikant. Der Tumor, der bereits vor Therapie eine M1-Metastasierung aufwies, wurde in diese Auswertung nicht mit einbezogen, hatte aber ausgehend vom Volumen zu Beginn eine deutliche Größenverminderung.

3.9 Toxizität

Von sechs Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, entwickelten fünf Patienten nennenswerte Nebenwirkungen. Dabei entwickelte ein Patient eine Grad III-Anämie sowie derselbe Patient eine Grad III-Neutropenie mit fieberhaftem Infekt. Ein Patient entwickelte Grad II-Halluzinationen, ein weiterer eine Grad II-Obstipation. Weiterhin trat bei drei Patienten Übelkeit bis zum Grad II auf, zwei Patienten bemerkten Schwindel vom Grad I.

Die vorwiegend hyperthermiebedingten Nebenwirkungen zeigten sich im Sinne von Schmerzen, die teilweise durch die Erwärmung selbst und die sogenannten Hotspots zustande kamen, andererseits auch Schmerzen an der Haut oder bedingt durch den Druck der Boli beziehungsweise lagerungsbedingte Schmerzen. Alle Patienten gaben mindestens bei zwei

Hyperthermiebehandlungen eine klinische Symptomatik an. Im Mittel wurden während des Therapieverlaufs bei 52,9 % der Sitzungen Nebenwirkungen angegeben. Patienten, deren bestrahlter Tumor am Unterschenkel saß, gaben mit durchschnittlich 56,7 % der Sitzungen etwas häufiger Beschwerden an als Patienten, deren Tumor an der proximalen unteren Extremität saß (51,4 %) ($p = 0,754$). Zudem waren weibliche Patienten mit 60,0 % der Sitzungen mehr betroffen als Männer mit 44,2 % im Durchschnitt ($p = 0,275$). Von Patienten, die zusätzlich eine Chemotherapie erhielten, wurden ebenso mehr Nebenwirkungen angegeben (54,9 %) als von Patienten, die keine zusätzliche Chemotherapie erhielten (49,3 %) ($p = 0,717$). In den meisten Fällen kam es insgesamt zu Grad I-Nebenwirkungen nach der Graduierung der Common Toxicity Criteria Adverse Events (CTCAE) v.403 sowie der Quality Management in Hyperthermia (QMHT) (Bruggmoser et al., 2012). Sechs (54,5 %) von elf Patienten beklagten eine maximale Nebenwirkung vom Grad II, bei drei (27,3 %) von elf Patienten kam es zu vorübergehenden drittgradigen Nebenwirkungen. Schmerzen waren die häufigsten Symptome und zeigten sich bei allen behandelten Patienten. Die Schmerzen äußerten sich häufig von drückendem Charakter, teilweise auch ziehend oder brennend. Zumeist konnten diese durch Umlagerung oder Gabe von Schmerzmittel, teilweise auch schon prophylaktisch behoben werden. In einigen Fällen war eine Reduktion der Leistung zur Linderung notwendig, bei drei Patienten musste die jeweilige Therapiesitzung aufgrund der Schmerzen im Tumorbereich, die am ehesten im Rahmen von Wärmestau und Hotspots zu werten sind, abgebrochen werden (Grad III). Die Therapie konnte aber nach wenigen Tagen fortgeführt werden. Ein Patient wies neben den Schmerzen ein Kribbeln am betroffenen Bein auf, was sich spontan besserte und damit möglicherweise auf eine Lagerungskompression zurückzuführen ist. Bei einem Patienten kam es zu Angstzuständen sowie bei selbem Patienten zu einem einmaligen am ehesten orthostatisch bedingten Kollaps im direkten Anschluss an die Hyperthermiesitzung. Eine Korrelation zur eingebrachten Wärmeleistung oder zu der erreichten Temperatur T90 ließ sich nicht finden. Jedoch muss beachtet werden, dass in einigen Fällen die Leistung aufgrund der mitunter subjektiven Angabe von Akutreaktionen seitens der

Patienten durch den Behandler reduziert wurde und so insgesamt in der jeweiligen Sitzung eine eher geringere durchschnittliche Leistung eingebracht wurde, weshalb sich ein objektiver Vergleich eher schwierig darstellt. Insgesamt kam es jedoch bei keinem Patienten zu einer irreversiblen oder längerfristigen Schädigung. Die meisten Beschwerden konnten durch Analgesie oder vorzeitiges Beenden der Hyperthermiesitzung behoben werden. Die Therapie im Gesamten wurde bei allen Patienten abgeschlossen.

4 Diskussion

4.1 Weichteilsarkome

Aufgrund der eher geringen Inzidenz von 1 % aller Malignome werden die Weichteilsarkome trotz der vielfältigen Subentitäten mit sehr unterschiedlichen Verläufen und Prognosen, geringem bis hohem Metastasierungs- und Rezidivrisiko sowie auch breit gefächertem Altersspektrum und Lokalisation im ganzen Körper zumindest hinsichtlich der Diagnostik und Therapie oft zusammengefasst betrachtet. Diesbezüglich zeigte auch eine internationale Phase-III-Studie (ISG STS 1001), dass es keinen Vorteil einer histotypspezifischen neoadjuvanten Chemotherapie gegenüber einer standardisierten neoadjuvanten Chemotherapie mit Ifosfamid und Anthrazyklin gibt; im Gegenteil war das 5-Jahres-Überleben sogar um 10 Prozent besser als bei einer histologisch maßgeschneiderten neoadjuvanten Chemotherapie (Gronchi et al., 2017). Dennoch wird die definitive Therapie immer individuell für den einzelnen Patienten festgelegt und sollte aufgrund der großen Diversität in einem interdisziplinären Zentrum stattfinden. Derzeit wird an molekularpathologischen Befunden geforscht, die relevant für Diagnostik und Therapie sind und die eine individuelle Therapie voraussetzen, die jedoch die Zahl der Entitäten noch weiter vergrößert. Als spezielle Subgruppe wurden myxoide Liposarkome mit DDIT3-CHOP Fusion identifiziert, die sich in ihrem klinischen Verlauf unter Therapie (gutes Ansprechen auf Strahlen- und Chemotherapie) sowie in ihrem Metastasierungsmuster von den übrigen Weichteilsarkomen unterscheiden (Wardelmann et al., 2023).

Die Grundlage der multimodalen Therapie lokal fortgeschrittener Weichteilsarkome ist die chirurgische Resektion. Bei niedriggradigen, kleinen Tumoren in anatomischer Lage, die eine weite Resektion erlaubt, ist eine chirurgische Resektion ausreichend. Aufgrund der oftmals geringen Symptomatik der Weichteilsarkome und der damit einhergehenden späten Diagnose im fortgeschrittenen Stadium, reicht eine Operation jedoch meist nicht aus. Um hierbei ein angemessenes und gewünschtes Ergebnis erzielen zu können, muss der Tumor adjuvant oder präoperativ multimodal behandelt werden, wobei eine

Tendenz zur neoadjuvanten Therapie zu beobachten ist. Deshalb gilt es, auch die präoperative Therapie immer weiter zu verbessern. Zudem ist es wünschenswert, bereits mit der neoadjuvanten Therapie ein möglichst gutes pathologisches Ansprechen zu erzielen, damit die Filialisierung sowie die Rezidivrate vermindert werden können. Nicht nur die Verkleinerung der Sarkome, sondern auch die Devitalisierung sind von großer prognostischer Bedeutung. Neben der Chemotherapie und der Radiotherapie nimmt die Hyperthermie hier eine immer größer werdende Rolle ein.

4.2 Hyperthermie bei Weichteilsarkomen

Die lokale Kontrolle ist bei multimodal therapierten und gut resektablen Weichteilsarkomen in der Regel gut (Kaushal and Citrin, 2008). In einer Studie mit per se nur marginal oder nicht resektablen Sarkomen wurden nach initialer neoadjuvanter Radiotherapie mit begleitender Hyperthermie doch 43 Prozent operiert, wovon immerhin 87 Prozent mikroskopisch negative Ränder erreichten (Spalek et al., 2021), was die Effizienz der multimodalen Therapie bestätigt. Selbst mit perioperativer Chemotherapie steht die Fernmetastasierung als Hauptrisiko im Vordergrund. Issels et al. konnte mit seiner prospektiven Phase-III-Studie bereits zeigen, dass durch eine Ergänzung der prä- und postoperativen Chemotherapie (und ggf. zusätzlicher Radiotherapie) mit Hyperthermie bei Hochrisiko-Weichteilsarkomen die Lokalrezidivrate signifikant gesenkt werden kann und sich die Gesamtüberlebenszeit signifikant verlängert (Issels et al., 2010), sodass die Hyperthermie mittlerweile in die ESMO-Leitlinien eingegangen ist und in Kombination mit Chemotherapie bei Weichgewebesarkomen perioperativ empfohlen wird (Gronchi et al., 2021). Bemerkenswert ist hierbei, dass die lokale Therapieintensivierung nicht nur zu einer besseren lokalen Kontrolle führte, sondern auch das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben verbessert wurden.

Insbesondere bei hypoxischen Tumoren mit hoher Rezidivwahrscheinlichkeit, zu welchen, wie oben beschrieben, auch die Sarkome gehören, wirkt die Hyperthermie aufgrund der Tumorgroße, der schlecht aufgebauten Gefäßstruktur und damit geringer mikrovaskulärer Blutversorgung mit konsekutiver Hypoxie

besonders gut, da der Wärmeabtransport nicht ausreichend funktioniert und die Zellen unter hypoxischen, azidotischen Bedingungen empfindlicher auf die Erwärmung reagieren (Vaupel and Horsman, 2010). Zudem wird durch die Hyperthermie eine Antiangiogenese ausgelöst, die ein weiteres Tumorwachstum hemmt (Horsman, 2006). Die synergistischen Effekte auf die Radio- und Chemotherapie sind mehrfach belegt.

Während intraabdominelle Tumoren und auch Rektumkarzinome aufgrund der umgebenden wärmesensiblen Strukturen meist nur mäßig erhitzt werden können, kann in Weichteilsarkomen der Extremitäten meist eine deutlich höhere Zieltemperatur und so auch ein größerer zytotoxischer Effekt erreicht werden. Über alle Sitzungen und Patienten hinweg wurde in unseren Messungen durchschnittlich eine Temperatur T90 im Targetvolumen von $43,0 \pm 0,22$ °C erreicht, die damit über dem Schwellenwert für zytotoxische Effekte von 42,5 °C lag. Intraindividuell ergaben sich dabei wenig Temperaturunterschiede, während interindividuell größere Differenzen vorlagen. Hier wäre eine weitere Untersuchung mit größerer Fallzahl sinnvoll, um zu prüfen, ob die Erwärmbarkeit entitätsspezifisch ist, anatomisch bedingt oder die unterschiedliche Thermotoleranz der Patienten der ausschlaggebende Punkt ist.

4.3 Biologische Mechanismen

Neben strahlen- und chemosensibilisierender Wirkung sowie Verbesserung der Perfusion scheinen auch immunologische Vorgänge eine Rolle zu spielen. Durch die einstrahlende Wärme gelangen Tumorzellen unter Hitzestress. Entgegen dem gesunden Gewebe baut die Perfusion des Tumorgewebes auf ein ungeordnetes Gefäßnetz aus Kapillaren mit, im Vergleich zu physiologischen Gefäßen, deutlich erhöhter Permeabilität. Die Perfusion ist daher im Durchschnitt schlechter als im Normalgewebe, im Tumoreal herrscht ein hypoxisches azidotisches Milieu, was die Tumorregion hitzeempfindlich macht. Durch eine milde Erwärmung kommt es zur Gefäßerweiterung, wodurch die Perfusion und damit auch die Sauerstoffzufuhr gesteigert werden. Hypoxische Areale sind grundsätzlich strahlenresistent, die Reoxygenierung führt damit zur Radiosensibilisierung (Feldmann and Molls, 1996). Diese wird dadurch verstärkt,

dass die Wärme die Aktivität von Reparaturenzymen in den Zellen einschränkt. Die durch die ionisierende Strahlung hervorgerufene DNA-Schädigung wird somit schlechter repariert (Feldmann and Molls, 1996). Durch die hypoxische Umgebung im Tumorgewebe entsteht eine Verlangsamung des Stoffwechsels und der Zellteilung (Höckel and Vaupel, 2001). Dies erklärt, warum die systemische Chemotherapie, die auf Zellen mit einer schnelleren Zellteilung zielt, unter einer milden Temperaturerhöhung besser im Tumorgewebe wirkt und durch die erhöhte Perfusion eine ausreichende Konzentration erreichen kann. Hyperthermie führt auch zu einer erhöhten Durchlässigkeit der bereits hyperpermeablen Tumorgefäße und dadurch zu einer gesteigerten Infiltration des Tumorgewebes durch Immunzellen (Kong et al., 2001, Multhoff and Gaipl, 2010). Steigt die Temperatur im Tumorgewebe jedoch über 42 °C an, so kommt es durch eine erhöhte Permeabilität zu einer direkten Zellschädigung des Tumorgefäßnetzes mit führender Proteindenaturierung und -aggregation (Lepock, 2003), sodass die direkt zytotoxische Wirkung einsetzt. Intrazellulär kommt es zunächst zu einer vermehrten Freisetzung von Hitzeschockproteinen, insbesondere HSP70, die zuständig für eine korrekte Proteinfaltung sind. In der Mikroumgebung entsteht eine Flüssigkeits- und Proteinansammlung. Bei der Tumorzellnekrose werden durch den resultierenden Zellverfall konsekutiv immunzellenaktivierende Oberflächenmoleküle und Tumorantigene freigesetzt, die aufgrund der erhöhten Permeabilität der Membran unter Erwärmung noch besser in den extrazellulären Raum gelangen (Duan et al., 2019). Zudem werden schadenassoziierte molekulare Strukturen, sogenannte DAMPs (damage-associated molecular pattern) frei, wozu neben zum Beispiel Calreticulin und Adenosintriphosphat (ATP) auch Hitzeschockproteine (HSP) gehören (Duan et al., 2019). Die extrazellulären Hitzeschockproteine konnten bislang nur auf malignen Zellen, nicht jedoch auf gesunden Zellen nachgewiesen werden (Multhoff et al., 1995, Multhoff and Gaipl, 2010). Diese extrazellulären Hitzeschockproteine, die normalerweise intrazellulär als molekulare Chaperone der Unterstützung der korrekten Proteinfaltung als Stressantwort dienen und deshalb bei drohender Proteindenaturierung vermehrt sezerniert werden, senden im weiteren Verlauf Signale an Immunzellen, sodass mithilfe von ebenso durch

Hitze ansteigenden Zytokinen und Chemokinen eine angeborene und adaptive Immunantwort ausgelöst wird (Toraya-Brown et al., 2014). Antigenpräsentierende Zellen wie dendritische Zellen (DC) und natürliche Killerzellen (NK) werden angezogen, die wiederum in regionalen Lymphknoten über weitere Mechanismen zytotoxische CD8+ T-Zellen präsentieren, die die Komplexe aus Tumorantigenen und HSP erkennen, eliminieren und ein Immungedächtnis bilden. Gleichzeitig werden Makrophagen aktiviert, die die Komplexe phagozytieren (Yang et al., 2023, Lin et al., 2018). Eine Studie von Toraya-Brown et al. (Toraya-Brown et al., 2014), die die durch Hyperthermie induzierte immunmodulatorische Wirkung an Mäusen mit B16-Melanom-Xenografts untersuchte, zeigte, dass die dendritischen Zellen sowie der Anteil der zytotoxischen CD8+ T-Zellen und die kürzlich aktivierten CD8+ T-Zellen nach einer Hyperthermie mit 43 °C über 30 Minuten in den regionalen Lymphknoten signifikant höher waren. Diese CD8+ T-Zellen waren im Rahmen der adaptiven Immunabwehr in der Lage, Sekundärtumoren zu erkennen und diese anzugreifen (Toraya-Brown et al., 2014). Auch in der randomisierten Phase-III-Studie (Issels et al., 2021) fand sich eine signifikante Vermehrung von CD8+ T-Zellen in Resektaten, die neoadjuvant mit Chemotherapie und Hyperthermie behandelt wurden im Vergleich zu Tumorgewebe von Patienten, die nur mit Chemotherapie behandelt wurden. Zudem wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der CD8+ Zellinfiltration und dem lokalprogressionsfreien sowie dem krankheitsfreien Überleben, sowie einer besseren 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate hergestellt. HSP70 findet sich vermehrt auf der Oberfläche von Tumorzellen, was diese von gesunden Zellen unterscheidet. Radiotherapie bedingt ein vermehrtes Auftreten von HSP70 auf der Tumorzelloberfläche (Gehrmann et al., 2005). Die durch die Tumorzellnekrose freigesetzten extrazellulären Hitzeschockproteine lösen eine Immunantwort im ganzen Körper aus, sodass man auch Hinweise fand, dass durch den erhöhten HSP-Serumspiegel nach der Hyperthermie nicht nur der Primärtumor selbst regressiert war, sondern möglicherweise auch das Risiko eines Rezidivs sowie das Fortschreiten einer bereits bestehenden Fernmetastasierung verringert wurde (Zhu et al., 2016, Chu and Dupuy, 2014). Eine Studie zeigte sogar eine Tendenz zur besseren Überlebensrate bei

erhöhten HSP-Serumspiegeln (Haen et al., 2011). In bisherigen Studien wurde gezeigt, dass die Freisetzung von Hitzeschockproteinen ab einer Temperatur von 41 °C beginnt und bei 43 °C ihr Maximum erreicht, während sie bei weiterer Erwärmung wieder abfällt (Ito et al., 2005, Lin et al., 2018). In der genannten Studie von Toraya-Brown et al. (Toraya-Brown et al., 2014) stellte sich heraus, dass bei einer Erwärmung über 45 °C zwar der Primärtumor rascher direkt zytotoxisch abgetötet wurde, jedoch kam es zu keinem Anstieg der HSP (Ito et al., 2005) mehr und es konnten keine aktivierten CD8+ T-Zellen mehr nachgewiesen werden, wodurch die Immunantwort gegen Metastasen nicht mehr vorhanden war. In unserer Studie sticht ein Tumor hervor, der überdurchschnittlich hoch erhitzt wurde und dessen Durchschnittstemperatur bei 47,2 °C lag mit entsprechender thermischer Dosis von 209,0 h, die deutlich über dem Durchschnittswert von 35,2 h lag. Dieser zeichnete zunächst eine pathologische Remission im Resektat mit nur unter 5 % vitalen Tumorzellen auf. Im weiteren Verlauf kam es bei selbem Tumor jedoch zu einem Lokalrezidiv. Dies war der einzige Tumor der Studie, der trotz initial pathologischem Ansprechen keine lokale Kontrolle erzielte. Der dargestellte Verlauf würde zu der genannten Erklärung passen. Interessant wäre, ob es bei überdurchschnittlichen Temperaturen öfter zu solch einer Entwicklung kommt. Die extreme Erwärmung konnten wir uns bei dem Patienten nicht eindeutig erklären. Histologisch war dies ein myxoides Liposarkom, welche per se radiosensitiver als andere Sarkomentitäten sind, was ebenso ursächlich für das pathologische Ansprechen sein kann. Hinsichtlich der Größe lag er mit 375,3 cm³ etwas über dem Durchschnitt, wie unsere Untersuchungen zeigten, hatten größere Tumore durchschnittlich eher eine pathologische Remission. Entgegen der Annahme, je höher die Temperatur, desto besser die Wirkung, stellt sich heraus, dass der Zielbereich der Hyperthermie zur Erzeugung einer Antitumorimmunität sehr eng ist. Dies betont wiederum die Notwendigkeit der genauen Thermometrie, was die MR-Thermometrie möglich macht. Hinsichtlich der relativen Größenveränderung der Tumore während der neoadjuvanten Therapie zeigte sich ebenso, dass Sarkome mit der deutlichsten Volumenreduktion im Temperaturbereich zwischen 41,5 und 43 °C waren, während sehr warme Tumore größenprogredient waren

oder nur wenig kleiner wurden. Zusammenfassend sind die Hitzeschockproteine neben den dendritischen Zellen und den zytotoxischen T-Zellen die ausschlaggebenden Steuerpunkte der Antitumorimmunität. Neben der Hyperthermie sorgt auch die Radiatio für eine Stressreaktion und einen konsekutiven Anstieg der Hitzeschockproteine. Die Relevanz und Funktion der natürlichen Killerzellen sind nach wie vor nicht endgültig geklärt, da die sich die Regulation der Killerzellen komplexer gestaltet als früher angenommen (Dayanc et al., 2008). In vitro Testungen haben erwiesen, dass die Aktivität der Natürlichen Killerzellen unter hohen Temperaturen von über 42 °C gehemmt wird, bei niedrigeren Temperaturen im Fieberbereich steigt die zytotoxische Aktivität, was durch die HSP70 deutlich gesteigert wird (Elsner et al., 2010, Ostberg et al., 2007). Es wurde belegt, dass natürliche Killerzellen nach Ausschüttung von Hitzeschockproteinen ebenso proliferieren (Elsner et al., 2010). Membrangebundenes HSP70 wird von Natürlichen Killerzellen auf Tumorzellen erkannt, nicht jedoch auf gesunden Zellen (Sherman and Multhoff, 2007). Das Epitop TKD auf HSP70 sorgt für eine gesteigerte Migration von natürlichen Killerzellen und deren zytolytische Aktivität gegenüber HSP70 positiven Tumorzellen (Gastpar et al., 2004). Zudem exprimieren erhitze Tumorzellen und dendritische Zellen den MHC-Klasse-I-Liganden MICA auf ihrer Oberfläche, gefördert durch HSP70 (Qiao et al., 2008), wodurch die Natürlichen Killerzellen mittels des NKG2D-Rezeptors auch diese besser erkennen, was zu einer gesteigerten Lyse führt (Elsner et al., 2010). Die Expression der NKG2D-Rezeptor-Liganden auf Tumorzellen und damit die Zytolyse wurde in Untersuchungen durch ionisierende Strahlung ebenso wie durch Hitze erhöht (Kim et al., 2006). Die Immunreaktion wird durch eine gegenseitige Aktivierung von natürlichen Killerzellen und dendritischen Zellen verstärkt (Qiao et al., 2008). An Kopf-Hals-Tumoren wurde eine verstärkte HSP-Konzentration an Tumorzellen im Vergleich zu gesunden Zellen nachgewiesen. Vor allem HSP70 führte hier in vitro zu einem Anstieg der zytolytischen Aktivität der natürlichen Killerzellen gegen Komplexe aus Hitzeschockproteinen und Tumorantigenen und sorgte so auch für deren Proliferation (Kleinjung et al., 2003). Interessanterweise stellte sich in einer Studie von Bücklein et al. (Bücklein et al., 2016) heraus, dass

die Häufigkeit und insbesondere die Zytotoxizität von natürlichen Killerzellen bei fortgeschrittenen Weichteilsarkomen zunehmend eingeschränkt war. Hinweise deuteten darauf hin, dass dieser Effekt durch eine Chemotherapie vor allem mit Anthrazyklinen verstärkt wird. Eine Gabe von stimulierenden Interleukin-2 und einem Aminosäurederivat des Hitzeschockproteins 70 verbesserte die Funktion wieder, was einen relevanten Ansatz der Immuntherapie für Weichteilsarkome darstellt. Zusammengenommen induziert die Hyperthermie insbesondere in Kombination mit der Radiotherapie (Frey et al., 2012) eine lokale und systemische Antitumor-Immunantwort, die es auf keinen Fall in der oft schwierigen Therapie der Weichteilsarkome zu vernachlässigen gilt. Diese stellt eine biologische Begründung für die Korrelation zwischen Temperatur im Tumor und pathologischer Remission dar.

4.4 Thermotoleranz

Eine weitere Funktion der Hitzeschockproteine ist die Entwicklung einer Thermotoleranz. Unter geringfügiger Erwärmung zwischen 37 und 41 °C wurde in Studien schon früh entdeckt, dass die Zellen eine Toleranz gegenüber weiter ansteigender Temperatur entwickeln (Li and Werb, 1982, Landry et al., 1982, Subjeck et al., 1982, Samali et al., 1999). Ursächlich dafür wurde ein gleichzeitiger Anstieg der Hitzeschockproteinsynthese gesehen, die wieder abfällt, wenn auch die Toleranz wieder rückläufig ist. Während die ausgeschütteten extrazellulären Hitzeschockproteine für die Immunantwort verantwortlich sind, wird die Thermotoleranz durch die intrazellulären Hitzeschockproteine bedingt. Als Chaperone dienen die Hitzeschockproteine der korrekten Faltung und Aktivierung sowie Transportmechanismen der Proteine. Aus zellulären Stressbedingungen, wie zum Beispiel eine Wärmeeinwirkung oder Radiatio, entsteht oftmals eine Denaturierung und fehlerhafte Faltung der Proteine, woraus eine gesteigerte Synthese der Hitzeschockproteine, insbesondere HSP70, im Rahmen der Stressantwort resultiert, um den Zelluntergang durch Denaturierung der Proteine zu verhindern, wodurch die Zellen zumindest bis zu einer Schwellentemperatur die besagte Thermotoleranz entwickeln (Issels, 2008). Diese Thermotoleranz zeigte sich in den

Untersuchungen nur bei geringeren Temperaturen, ein weiterer Temperaturanstieg oder eine Verlängerung der Einwirkzeit der Wärme führte ab 42 °C zum Zelltod, ab 44 °C wurde eine Apoptose eingeleitet, während noch höhere Temperaturen ab 46 °C eine Nekrose der Zellen auslösten (Samali et al., 1999). Die Thermotoleranz zeigte sich in den Studien vorübergehend und klang nach 60-80 Stunden wieder vollständig ab (Landry et al., 1982). Dies ist mit ein Grund dafür, warum die Hyperthermie nur zwei- bis dreimal wöchentlich durchgeführt wird. In unseren Untersuchungen zeigte sich von der ersten Sitzung bis zum Ende der neoadjuvanten Therapie in den meisten Fällen ein Anstieg der Temperatur, was zum einen durch die beschriebene Thermotoleranz begründet sein kann. Zum anderen werden die Patienten im Laufe der Therapie etwas toleranter gegenüber der Erwärmung und dem damit verbundenen Hitzegefühl. Zudem besteht die Möglichkeit, dass sich das bereits vorgeschädigte Tumorgewebe leichter erwärmen lässt, da unter anderem das Gefäßnetz bereits verändert ist und die Wärme nicht mehr so gut an das umgebende Gewebe abgegeben werden kann. Ein Anstieg der Temperatur während einer Sitzung vom ersten gemessenen Zeitpunkt bis zum Ende der Therapiesitzung, sehen wir eher im Rahmen eines Wärmestaus durch kontinuierliche Zufuhr der Energie über die ganze Zeit.

4.5 MR-Thermometrie

Ähnlich wie bei der Planung der Strahlentherapie stellt auch bei der Hyperthermie die präzise und ausreichende Behandlung des Zielvolumens bei optimaler Schonung des umliegenden Gewebes einen wichtigen Faktor dar, um die hitzeinduzierten Nebenwirkungen zu verringern, Verbrennungen und Schmerzen in der überwärmten Region zu verhindern, sowie die Toleranz der Patienten während der Sitzung zu steigern, damit am Zielvolumen eine möglichst große thermische Dosis verabreicht werden kann. Dies ist aufgrund der Korrelation der erreichten thermischen Dosis mit dem klinischen Ergebnis (Jones et al., 2006) ein essentieller Faktor der Hyperthermie und deren Effizienz. Auch in den von uns untersuchten Daten zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen

der thermischen Dosis und der pathologischen Remission nach der neoadjuvanten Therapie.

Hierfür erweist sich die dreidimensionale MR-gestützte Thermometrie in gleichzeitiger Verbindung mit dreidimensional steuerbaren Applikatoren im Rahmen eines Hybridsystems als durchaus sinnvolles Verfahren. Die Kernspintomographie, die früher ausschließlich als diagnostisches Verfahren verwendet wurde, hat neben der nichtionisierenden Strahlung den Vorteil einer guten Darstellung der anatomischen Gegebenheiten, insbesondere auch der Weichteile. So werden die einzelnen Gewebeschichten bereits in der Planung segmentiert und mit Hilfe der oben genannten SAR und der Gewebeeigenschaften die Wärmeverteilung und die notwendige Energie berechnet. Die Empfindlichkeit der Magnetresonanz gegenüber Temperaturveränderungen lässt eine nichtinvasive Thermometrie zu, wodurch durch eine invasive Temperaturmessung verursachte Risiken wie Infektionen, Verletzungen oder auch iatrogene Metastasierung durch implantierte Sonden sowie die Herausforderung an teilweise anatomisch schwierig gelegene Zielgebiete zu gelangen, vermieden werden können. Dies stellt einen großen Vorteil dar, war das bisherige Risikoprofil der Hyperthermie hauptsächlich durch die invasive Temperaturmessung geprägt. Durch das kontinuierliche Temperaturmonitoring des Hyperthermiegebiets sowie des umgebenden Gewebes können Überhitzungen reduziert und im besten Falle vermieden werden. Die zugeführte Energie und damit die Temperatur können zu jedem Zeitpunkt gesteuert werden. Mitbedingt durch die oft diffuse Gefäßstruktur im Tumorgewebe sowie durch gewebsscharakteristische Einflüsse entsteht eine heterogene Temperaturverteilung, über die sich mit der MR-Thermometrie ein guter Überblick schaffen lässt.

Auffallend war in unseren Messungen die Schwierigkeit der Auswertung der Thermometriedaten in abdominellen und retroperitonealen Gebieten, die durch die unwillkürlichen physiologischen Bewegungen des Gastrointestinaltrakts, des Herzens und der Atmung beeinträchtigt sind und dadurch deutliche Artefakte aufweisen und so keine genaue Temperaturmessung zuließen, was auch in

früheren Studien bereits der Fall war (S et al., 2018, Wust et al., 2004). In diesem Bereich gilt es deshalb weiter Forschung zu betreiben, damit eine sinnvolle Möglichkeit nicht eingeschränkt bleibt. Mehrere Forschungsgruppen haben sich mit diesem Thema bereits beschäftigt (Celicanin et al., 2014, Feddersen et al., 2020, Wu et al., 2020, Bing et al., 2019), woraus sich vielversprechende Lösungsansätze und Grundlagen, beispielsweise durch eine noch schnellere Bildgebung, entwickelt haben und weiterentwickeln, die auch diese Einschränkung der MR-Thermometrie minimieren können. In Körperregionen, wo die Zielvolumina fixiert sind und weniger physiologischen Bewegungen ausgesetzt sind, wie bei den beschriebenen Extremitäten (Gellermann et al., 2005), werden weniger Artefakte verzeichnet, sodass die Konturierung und die Auswertung der Daten bisher deutlich zuverlässiger sind. Auch in unseren Untersuchungen konnte diese zufriedenstellende Anwendbarkeit bestätigt werden. Auch die sogenannten Hotspots und Coldspots, die sich aufgrund der unterschiedlichen Erwärmbarkeit des Tumorgewebes bilden, könnten damit schneller entdeckt und durch eine entsprechende Einstellung der Energie behoben werden. Während die am häufigsten genutzte Protonenresonanzfrequenzbasierte Methode bei wässrigen Geweben eine gute lineare Korrelation mit der Temperatur zeigt (Yuan et al., 2012), wie auch in unseren Messungen, ist dies bei fetthaltigen Geweben schwieriger, da entsprechende Änderungen der Wasserstoffbrückenbindungen fehlen. Auch hier werden neue Verfahren entwickelt, die eine Fettunterdrückung zur Genauigkeit der Thermometrie fördern (Yuan et al., 2012, Odéen and Parker, 2019), was insbesondere bei Tumoren und Tumorgebieten eine Rolle spielt, wo der Fettgehalt nicht unerheblich ist, zum Beispiel bei Mammakarzinomen oder abdominalen Karzinomen. Vor allem bei fortgeschrittenen Mammakarzinomen sowie Rezidiven des Mammakarzinoms zeigte die Hyperthermie in der bisherigen Studienlage eine sehr wirksame und durchaus gut verträgliche Therapieergänzung (Nitsche et al., 2021, Zagar et al., 2010, Jones et al., 2004).

4.6 Tumorgröße

Beim Verlauf der Tumorgröße über die gesamte Therapiezeit hinweg fiel in den meisten Fällen eine Reduktion der Größe auf. Die Größenreduktion war ausgeprägter bei Tumoren, die zehn oder mehr Hyperthermiesitzungen erhalten hatten.

Tumore, die in der vorliegenden Studie ein pathologisches Ansprechen aufwiesen, verzeichneten eine signifikant höhere Abnahme des Volumens. Von den Tumoren, die im Verlauf der neoadjuvanten Therapie kleiner wurden, hatten am Ende 83 % ein pathologisches Ansprechen, während von den größer werdenden nur 25 % ein pathologisches Ansprechen aufzeigten. Dieser Zusammenhang lässt die Relevanz der Größenveränderung in den Vordergrund rücken. Tumore, die lediglich mit einer systemischen Therapie behandelt werden, werden hinsichtlich des Tumoransprechens in vielen Studien anhand der RECIST-Kriterien (Eisenhauer et al., 2009) beurteilt. Da hierbei lediglich anhand des Größenverlaufs in der Bildgebung festgelegt wird, ob eine Remission, stabile Krankheit oder ein Progress der Erkrankung vorliegt, sind die Kriterien für Weichteilsarkome umstritten. In der Praxis ist ein pathologisches Ansprechen auch bei Größenzunahme des Tumors zum Beispiel durch Nekroseinduktion möglich, genauso kann auch bei stagnierender Tumorgröße bereits ein Progress der Erkrankung vorliegen. Für gastrointestinale Stromatumoren (GIST) unter zielgerichteter Therapie wurden deshalb beispielsweise weiterführend die Choi-Kriterien entwickelt, die mit auch eine Beurteilung der Tumordichte in der CT-Bildgebung mittels der Hounsfield-Einheiten erfassen (D'Anastasi et al., 2013). Sarkome mit einem Volumen über dem Durchschnitt hatten nicht nur eher ein pathologisches Ansprechen, sondern erreichten auch eine höhere Temperatur im Targetvolumen. Dies lässt sich zum einen dadurch erklären, dass die Verträglichkeit der Wärme im zentralen Tumor bei großen Volumina besser ist als bei kleinen Volumina. Weiterhin weist Tumorgewebe in den meisten Fällen eine ungeordnete Gefäßstruktur auf, die eine Abkühlung durch Perfusion beziehungsweise durch Abtransport der Wärme erschwert. Bei größeren Tumoren kann die Wärme entsprechend besser akkumulieren als bei kleineren, die von und nach außen eine deutlichere Reduktion der Temperatur erhalten.

Unsere Untersuchungen zeigten bei größeren Tumoren eine nicht signifikant ausgeprägtere Volumenreduktion als bei Tumoren, die zu Therapiebeginn ein kleineres Volumen maßen. Zudem wurden größere Tumore signifikant wärmer, erreichten bedingt durch einen höheren T90-Wert eine signifikant höhere thermische Äquivalenzdosis CEM43. Des Weiteren hatten die Sarkome, die im Operationsresektat eine pathologische Remission aufwiesen, ein größeres Volumen und auch andersrum hatten Tumore, die ein größeres Volumen als der Mittelwert aller vermaßen, alle ein pathologisches Ansprechen, der Unterschied zu den kleineren Tumoren war hier signifikant ($p = 0,035$). Zusammenfassend spricht dies für eine bessere Wirksamkeit der Hyperthermie bei größeren Sarkomen. Interessanterweise fiel auch in vorangegangenen Studien eine bessere Wirkung mit vor allem stärkerer immunogener Resistenzentwicklung gegenüber Sekundärtumoren, worauf später eingegangen wird, bei größeren Tumoren auf (Toraya-Brown et al., 2014). Während kleinere Tumoren in den meisten Fällen auch erfolgreich mit neoadjuvanter Radio- bzw. Chemotherapie und anschließender chirurgischer Resektion behandelt werden können, ist dies bei größeren Hochrisiko-Weichteilsarkomen oft schwieriger. Die Hyperthermie kann dementsprechend insbesondere Tumore mit hohem Risiko für Rezidive effektiv behandeln.

4.7 Überleben und Prognose

Trotz bestmöglicher Therapie mit guter pathologischer Remission ist das Risiko für Lokalrezidive und vor allem Fernmetastasierung bei Weichteilsarkomen relativ hoch und die Nachsorge somit unumgänglich. Je höher die Malignität des Primärtumors, umso höher auch die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivfalls, wobei das Risiko sehr individuell ist und anhand von Scores, die mitunter Tumorgrad, histologische Entität, Größe, Lage und Mitosen der Primärtumoren berücksichtigen, abgeschätzt werden kann. Der entwickelte Sarculator gilt hier als Vorreiter, dessen Vorhersagen sich in Studien bestätigt haben (Benjamin, 2022, Pasquali et al., 2022). Durch eine multimodale Therapie ergab sich auch in früheren Untersuchungen ein signifikanter Vorteil hinsichtlich dem

krankheitsspezifischen Überleben sowie ein nicht signifikanter Vorteil bezüglich der Fernmetastasierung im Vergleich zu einer neoadjuvanten Radiotherapie alleine (Eckert et al., 2013). Oftmals ist ein Lokalrezidiv ebenso wie eine Mono- oder Oligometastasierung erneut kurativ therapierbar, was die Relevanz der regelmäßigen Nachsorge steigert. Zu beachten ist, dass Lokalrezidive wiederum eine noch höhere Wahrscheinlichkeit für erneute Rezidive oder Fernmetastasierung und damit eine schlechtere Prognose im Vergleich zu den primären Tumoren aufweisen (Daigeler et al., 2015, Eckert et al., 2018). Trotz multimodaler Therapie wiesen Lokalrezidive nach einer alleinigen Operation eine signifikant schlechtere lokale Kontrolle auf als Tumore, die bei Erstdiagnose bereits eine multimodale Therapie erhielten (Eckert et al., 2018). Die Ursache für diesen Effekt war nicht im Ganzen geklärt. Eine mögliche Erklärung ist, dass die Tumoren initial ausschließlich durch eine chirurgische Resektion ohne multimodale Therapie behandelt wurden, was für eine multimodale Therapie bereits bei Erstdiagnose spräche, bestätigt dadurch, dass bei dieser Kohorte die lokale Kontrolle signifikant besser war. Andererseits kann sich die Tumorbiologie aggressiver darstellen bei Tumoren, die ein Lokalrezidiv entwickelt haben. Wird ein Lokalrezidiv bei Extremitätensarkomen jedoch erfolgreich therapiert, so ist das Auftreten von Metastasen nicht häufiger als nach Abschluss der Therapie eines Primarius, wohl aber das eines erneuten Lokalrezidivs (Hardt and Jakob, 2023). Zudem sind die weiteren chirurgischen Interventionen insbesondere mit Funktionserhalt nach wiederholten Operationen limitiert. Unsere Daten zeigen einen nicht signifikanten Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und der lokalen Kontrolle. Sarkome, die initial ein größeres Volumen hatten, hatten eine deutlich geringere Rezidivrate als kleinere Sarkome. Auch hinsichtlich der relativen Größenveränderung zeigt sich eher eine lokale Kontrolle bei Sarkomen, die kleiner wurden. Tumore, die im Laufe der neoadjuvanten Therapie an Größe zunahmen, zeigten zu 75 % ein Rezidiv. Auffallend war, dass das bereits erwähnte Sarkom, das zunächst zwar eine pathologische Remission aufzeigte, im Verlauf aber dennoch ein Rezidiv entwickelte und zudem die wärmste Temperatur erreichte, ebenso eine Größenprogredienz verzeichnete, obwohl sich die Tumore mit pathologischem Ansprechen eher verkleinerten. Hier

ist zwar durch die hohen Temperaturen von einer Devitalisierung im Rahmen einer möglichen Autolyse der Zellen durch zytotoxische Effekte auszugehen. Das zweite Ziel, das eine neoadjuvante Therapie im idealen Fall erreichen sollte, die Volumenreduktion, wurde jedoch nicht erreicht. Von den Patienten mit lokaler Kontrolle hatten bis auf ein Fall alle zunächst ein pathologisches Ansprechen, während es bei den Rezidiven nur ein Patient war, der ein pathologisches Ansprechen zeigte, sodass sich auch hier trotz Ausnahmen ein erwarteter Zusammenhang darstellt. Ein krankheitsfreier Verlauf war bei unseren Untersuchungen insgesamt mit mäßig hohen Temperaturen verbunden. Insbesondere die thermische Dosis pro Sitzung war bei Patienten mit Rezidiv signifikant höher, was die oben beschriebene Erklärung basierend auf immunmodulatorischen Vorgängen bestätigen würde. Ein Sarkom, bei dem im Mittel die geringste Temperatur im Targetvolumen gemessen wurde, hatte zwar kein pathologisches Ansprechen, am Ende aber einen krankheitsfreien Verlauf. Zudem war auch bei kleiner Fallzahl auffallend, dass zwei Drittel der Tumore mit lokaler Kontrolle der Entität eines pleomorphen Sarkoms angehörten. Interessant wäre hierbei in einer größeren Studie zu untersuchen, ob hier ein Zusammenhang gegebenenfalls auch auf molekularer Ebene besteht.

Auch im Rezidivfall zeigten Untersuchungen eine Verstärkung der Wirksamkeit von Chemotherapie und Radiotherapie durch eine Hyperthermie (Aiba et al., 2018, Eckert et al., 2018). Hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der Fernmetastasierung und der lokalen Kontrolle zeigte sich hier ein positives Resultat. Bei Rückfällen sollte das Therapieregime ebenso wie bei Primärfällen interdisziplinär diskutiert werden und die möglichen Modalitäten in Betracht gezogen werden.

4.8 Pathologisches Ansprechen

In der vorliegenden Studie wurden die neoadjuvant behandelten Sarkome hinsichtlich ihrer pathologischen Remission beurteilt, was bedeutet, das Operationsresektat wurde auf den Anteil noch vitaler Tumorzellen untersucht. In Zusammenhang mit der in der Hyperthermie erreichten Temperatur im definierten Targetvolumen zeigte sich, dass Tumore, die in der Pathologie auf die

präoperative Therapie ansprechen, das heißt, die nur noch einen geringen Anteil vitaler Tumorzellen aufwiesen, signifikant höhere Temperaturen maßen als Tumore ohne pathologisches Ansprechen ($p = 0,012$), was mit den Ergebnissen von Gellermann et al. korreliert (Gellermann et al., 2006). Der Median der erreichten Temperaturen im Targetvolumen T90 (V_{Therm}) lag wie oben beschrieben mit $42,6\text{ °C}$ etwas über dem Schwellenwert von $42,5\text{ °C}$, ab welchem thermisch bedingte zytotoxische Effekte eintreten. Sarkome, die eine durchschnittliche Temperatur erreichten, die über dem Median lag, hatten, ausgenommen von einem bereits präoperativ metastasierten Tumor und einem hyperfraktioniert bestrahlten Tumor, dessen pathologisches Ansprechen nicht vergleichbar ist, alle ein pathologisches Ansprechen im Operationsresektat und damit nur noch unter 10 % vitale Tumorzellen. Tumore, deren durchschnittliche Temperatur niedriger lag, hatten in 60 % der Fälle kein pathologisches Ansprechen. Zwar wäre auch hier eine größere Fallzahl sicherlich sinnvoll, dennoch lässt sich eine Tendenz zur Signifikanz ($p = 0,067$) beobachten, die dafürspricht, dass mit zunehmender Temperatur auch eher eine pathologische Remission eintritt. In Bezug auf die genannte Arrheniusgleichung zeigt sich, dass der zytotoxische Effekt mit zunehmender Temperatur auch über dem Schwellenwert zunimmt. Bei entsprechend höherer Temperatur tritt die gleiche kumulative Äquivalenzdosis bereits nach kürzerer Zeit im Vergleich zu geringeren Temperaturen ein. Die Zytotoxizität bestätigt sich im gemessenen signifikanten Zusammenhang zwischen dem pathologischen Ansprechen und den Temperaturen T10 und T50 des gesamten Tumolvolumens. Diese Temperaturen stellen höhere Werte dar, die insbesondere zur Beurteilung der Zytotoxizität dienen. In unserer Studie wurde zudem eine Chemotherapie mit Ifosfamid verabreicht. Der additive Effekt der Hyperthermie tritt bei solchen alkylierenden Substanzen mit steigender Temperatur auf (Lindner and Issels, 2010), sodass auch hier ein Faktor vorliegt, der die zunehmende pathologische Remission mit steigender Temperatur beeinflusst. Entgegen der früheren Annahme aus den Anfängen der Hyperthermie, für die Zellabtötung und klinische Relevanz wäre ein homogenes Areal von über $42,5\text{ °C}$ notwendig, wird bestätigt, dass insbesondere durch die synergistischen und additiven Reaktionen mit der

Chemo- und Radiotherapie, mitbedingt durch die Verstärkung der auftretenden irreversiblen DNA-Schäden, bereits unter dieser Schwellentemperatur eine Wirkung auf die Tumorzellen eintritt, diese jedoch durch Sensibilisierung für Zytostatika unter steigender Temperatur sowie auch die eintretenden direkt zytotoxischen Effekte unter noch wärmeren Bedingungen deutlich gesteigert werden kann. Leopold et al. belegten zudem eine Dosisabhängigkeit für die radiotherapieverstärkende Wirkung der Hyperthermie, indem sie ein hochsignifikant besseres Ansprechen der Tumore nachwiesen, die sich zweimal wöchentlich einer Hyperthermie in Verbindung mit neoadjuvanter Radiotherapie ohne Chemotherapie unterzogen im Vergleich zu den Tumoren, die nur einmal wöchentlich eine Hyperthermie erhielten (Leopold et al., 1992).

4.9 Ausblick

Die Hinzunahme von Hyperthermie zu Chemotherapie und Strahlentherapie ergänzt die multimodale Behandlung von Weichteilsarkomen. Offene Fragen, die in weiteren präklinisch-translationalen und klinischen Forschungsprojekten untersucht werden sollten, umfassen die Etablierung der MR-Thermometrie auch für abdominelle und pelvine Tumore, die Identifikation von prognostischen Markern und ein besseres Verständnis der tumorbiologischen und immunologischen Effekte der multimodalen Therapie. Die MR-Thermometrie pelvin und abdominell wird derzeit in Forschungsprojekten im Rahmen eines EU-geförderten Projekts weiterentwickelt (Curto et al., 2019, Curto et al., 2022). Als möglicher Biomarker im Blut könnte membrangebundenes HSP70 interessant sein. Für kolorektale Karzinome und Kopf-Hals-Tumore haben sich hierfür bereits Korrelationen mit klinischen Parametern gezeigt. Durch eine bessere Charakterisierung der tumorbiologischen Effekte multimodaler Therapien von Weichteilsarkomen könnte ebenfalls eine prognostische Abschätzung erleichtert werden. Zusätzlich ist möglicherweise die Integration immuntherapeutischer Ansätze in die Therapie-Schemata (zumindest für Subgruppen) zu diskutieren.

5 Zusammenfassung

Weichteilsarkome sind seltene Malignome, die aufgrund ihrer geringen Symptomlast oft erst in einem späten Stadium diagnostiziert werden und deshalb oft mit einer schlechten Prognose einhergehen, da eine fortgeschrittene Erkrankung auch die Therapiemöglichkeiten und -erfolge einschränkt. Deshalb ist es unabdingbar, die Diagnostik, frühe Erkennung und die Therapie in diesem Bereich zu optimieren. In vorherigen Studien wurden bereits signifikante Verbesserungen der Therapie der Weichteilsarkome bedingt durch die Hyperthermie beschrieben, für die es biologische Begründungen gibt. Ziel dieser Studie war es, die Möglichkeiten der magnetresonanzbasierten Thermometrie bei einer Kohorte von Patienten mit Weichteilsarkom zu beschreiben, die eine kombinierte neoadjuvante Radiotherapie und lokoregionale Hyperthermie erhielten. Bei elf auswertbaren Patienten wurde für jede Hyperthermiebehandlung, was insgesamt 103 Therapien entspricht, das Gesamttumorvolumen (V_{ges}) sowie ein separates Volumen für die Temperaturanalyse mit zuverlässiger homogener Temperaturverteilung (V_{Therm}) konturiert. Für alle Tumoren wurden die Temperaturdaten, die mittels nicht invasiver Thermometrie erfasst wurden, aufgezeichnet und mit klinischen Merkmalen, wie der Tumorgröße und der histologischen Identifizierung, und Daten zur pathologischen Reaktion korreliert. 48 Patienten mit Hochrisiko-Weichteilsarkomen wurden mit einer neoadjuvanten Radiotherapie, teilweise kombiniert mit Chemotherapie, und insbesondere mit lokoregionaler Hyperthermie behandelt. Davon war bei elf (23 %) Patienten eine magnetresonanzzestützte Thermometrie möglich. Aufgrund der durch Atem- und Gastrointestinalbewegungen ausgelösten Artefakte scheint die Thermometrie von Weichteilsarkomen der Extremitäten besser zu funktionieren. In unseren Untersuchungen wurden deshalb vor allem Sarkome der unteren Extremitäten ausgewertet, die ohnehin auch den größten Anteil der Sarkome ausmachen. Es wurden unter anderem Temperaturen bestimmt, die von 90 % aller Messpunkte erreicht oder übertroffen wurden (T_{90}). Bei allen Patienten lagen diese Temperaturen des Gesamttumorvolumens ($T_{90} (V_{\text{ges}})$) und des sogenannten Targetvolumens ($T_{90} (V_{\text{Therm}})$) im Bereich von 37 – 43 °C beziehungsweise 40 –

45 °C. Insbesondere bei großen Sarkomen scheint der Nutzen der Hyperthermie von Vorteil zu sein, bedingt durch eine tendenziell höhere erreichte Temperatur, die mit einer größeren verabreichten thermischen Dosis einhergeht. Bei größeren Tumoren ist eher ein pathologisches Ansprechen zu sehen, zudem verzeichneten größere Tumore im neoadjuvanten Therapieregime eine ausgeprägtere Volumenreduktion, was für die folgende chirurgische Therapie von Vorteil ist. Die Größe der Tumoren erlaubt eine genauere Konturierung, das Targetvolumen V_{Therm} ist bei Malignomen, deren Volumen über dem Durchschnitt liegt, verhältnismäßig größer, was eine Auswertung der MR-Thermometrie erleichtert. Bei Tumoren, die nach der präoperativen Behandlung eine pathologische Remission im Resektat aufwiesen, war die Temperatur signifikant höher als bei Tumoren ohne pathologische Remission. Sarkome der unteren Extremitäten, die präoperativ mit lokoregionaler Hyperthermie behandelt werden, eignen sich besonders gut für die MR-Thermometrie. Die MR-Thermometrie ist eine vielversprechende nicht-invasive Methode zur Temperaturmessung während der lokoregionalen Hyperthermie und weist eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung auf. Der Zieltemperaturbereich, bei dem die immunmodulatorische Kaskade eintritt, ist eng, was die Notwendigkeit eines optimalen kontinuierlichen Temperaturmonitorings unterstreicht. Nicht nur um die umgebenden Organe und Gewebe zu schonen, sondern auch um die Toleranz der Patienten zu steigern und insbesondere auch das Infektions- und Verletzungsrisiko durch invasive Temperaturmessungen zu vermindern, stellt die MR-Thermometrie eine gut durchführbare Strategie dar, die es weiter zu erforschen gilt.

6 Literaturverzeichnis

- AIBA, H., YAMADA, S., MIZUTANI, J., YAMAMOTO, N., OKAMOTO, H., HAYASHI, K., TAKEUCHI, A., MIWA, S., HIGUCHI, T., ABE, K., TANIGUCHI, Y., TSUCHIYA, H. & OTSUKA, T. 2018. Efficacy of radio-hyperthermo-chemotherapy as salvage therapy for recurrent or residual malignant soft tissue tumors. *Int J Hyperthermia*, 35, 658-666.
- ALLDINGER, I., YANG, Q., GOCHT, A., RAFFEL, A., KNOEFEL, W. T. & PEIPER, M. 2007. Prognosis and Treatment of Primary Deep Soft Tissue Sarcomas. *Anticancer Research*, 27, 2759-2764.
- BATHAN, A. J., CONSTANTINIDOU, A., POLLACK, S. M. & JONES, R. L. 2013. Diagnosis, prognosis, and management of leiomyosarcoma: recognition of anatomic variants. *Current Opinion in Oncology*, 25.
- BEANE, J. D., YANG, J. C., WHITE, D., STEINBERG, S. M., ROSENBERG, S. A. & RUDLOFF, U. 2014. Efficacy of Adjuvant Radiation Therapy in the Treatment of Soft Tissue Sarcoma of the Extremity: 20-year Follow-Up of a Randomized Prospective Trial. *Annals of Surgical Oncology*, 21, 2484-2489.
- BEDI, M., KING, D. M., SHIVAKOTI, M., WANG, T., ZAMBRANO, E. V., CHARLSON, J., HACKBARTH, D., NEILSON, J., WHITFIELD, R. & WANG, D. 2013. Prognostic variables in patients with primary soft tissue sarcoma of the extremity and trunk treated with neoadjuvant radiotherapy or neoadjuvant sequential chemoradiotherapy. *Radiation Oncology*, 8, 60.
- BEGER, C. & SCHLEGELBERGER, B. 2009. Genetische Veränderungen bei Weichteilsarkomen. *Der Onkologe*, 15, 359-363.
- BENJAMIN, R. S. 2022. There is more to soft tissue sarcomas than just grade and size. *Cancer*, 128, 28-29.
- BING, C., CHENG, B., STARUCH, R. M., NOFIELE, J., WODZAK STARUCH, M., SZCZEPANSKI, D., FARROW-GILLESPIE, A., YANG, A., LAETSCH, T. W. & CHOPRA, R. 2019. Breath-hold MR-HIFU hyperthermia: phantom and in vivo feasibility. *Int J Hyperthermia*, 36, 1084-1097.
- BODE-LESNIEWSKA, B. 2007. Diagnose von Weichteiltumoren in der Zytologie. *Der Pathologe*, 28, 368-376.
- BRIERLEY, J. D. 2016. *TNM Classification of malignant Tumours. 8th ed*, Oxford, Wiley.
- BRUGGMOSER, G., BAUCHOWITZ, S., CANTERS, R., CREZEE, H., EHMANN, M., GELLERMANN, J., LAMPRECHT, U., LOMAX, N., MESSMER, M. B., OTT, O., ABDEL-RAHMAN, S., SAUER, R., SCHMIDT, M., THOMSEN, A., WESSALOWSKI, R., VAN RHOON, G. & SOCIETY, E. T. C. I. T. I. W. G. H. I. T. G. C. 2011. Quality assurance for clinical studies in regional deep hyperthermia. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et al]*, 187, 605-610.
- BRUGGMOSER, G., BAUCHOWITZ, S., CANTERS, R., CREZEE, H., EHMANN, M., GELLERMANN, J., LAMPRECHT, U., LOMAX, N., MESSMER, M. B., OTT, O., ABDEL-RAHMAN, S., SCHMIDT, M., SAUER, R., THOMSEN, A., WESSALOWSKI, R. & VAN RHOON, G. 2012. Guideline for the clinical application, documentation and analysis of clinical studies for regional deep hyperthermia. *Strahlentherapie und Onkologie*, 188, 198-211.
- BÜCKLEIN, V., ADUNKA, T., MENDLER, A. N., ISSELS, R., SUBKLEWE, M., SCHMOLLINGER, J. C. & NOESSNER, E. 2016. Progressive natural killer cell dysfunction associated with alterations in subset proportions and receptor expression in soft-tissue sarcoma patients. *Oncolmmunology*, 5, e1178421.
- BUDACH, W. & MATUSCHEK, C. 2014. Strahlentherapie bei Weichteilsarkomen. *Der Onkologe*, 20, 1113-1120.
- CALLEGARO, D., MICELI, R., BONVALOT, S., FERGUSON, P., STRAUSS, D. C., LEVY, A., GRIFFIN, A., HAYES, A. J., STACCHIOTTI, S., PECHOUX, C. L., SMITH, M. J., FIORE, M., DEI TOS, A.

- P., SMITH, H. G., MARIANI, L., WUNDER, J. S., POLLOCK, R. E., CASALI, P. G. & GRONCHI, A. 2016. Development and external validation of two nomograms to predict overall survival and occurrence of distant metastases in adults after surgical resection of localised soft-tissue sarcomas of the extremities: a retrospective analysis. *The Lancet Oncology*, 17, 671-680.
- CELICANIN, Z., AUBOIROUX, V., BIERI, O., PETRUSCA, L., SANTINI, F., VIALLON, M., SCHEFFLER, K. & SALOMIR, R. 2014. Real-time method for motion-compensated MR thermometry and MRgHIFU treatment in abdominal organs. *Magn Reson Med*, 72, 1087-95.
- CHENG, Y., WENG, S., YU, L., ZHU, N., YANG, M. & YUAN, Y. 2019. The Role of Hyperthermia in the Multidisciplinary Treatment of Malignant Tumors. *Integrative cancer therapies*, 18, 1534735419876345-1534735419876345.
- CHU, K. F. & DUPUY, D. E. 2014. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nature Reviews Cancer*, 14, 199-208.
- CORMIER, J. N. & POLLOCK, R. E. 2004. Soft Tissue Sarcomas. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 54, 94-109.
- CRACIUNESCU, O. I., STAUFFER, P. R., SOHER, B. J., WYATT, C. R., ARABE, O., MACCARINI, P., DAS, S. K., CHENG, K.-S., WONG, T. Z., JONES, E. L., DEWHIRST, M. W., VUJASKOVIC, Z. & MACFALL, J. R. 2009. Accuracy of real time noninvasive temperature measurements using magnetic resonance thermal imaging in patients treated for high grade extremity soft tissue sarcomas. *Medical Physics*, 36, 4848-4858.
- CURTO, S., AKLAN, B., MULDER, T., MILS, O., SCHMIDT, M., LAMPRECHT, U., PELLER, M., WESSALOWSKI, R., LINDNER, L. H., FIETKAU, R., ZIPS, D., BELLIZZI, G. G., VAN HOLTHE, N., FRANCKENA, M., PAULIDES, M. M. & VAN RHOON, G. C. 2019. Quantitative, Multi-institutional Evaluation of MR Thermometry Accuracy for Deep-Pelvic MR-Hyperthermia Systems Operating in Multi-vendor MR-systems Using a New Anthropomorphic Phantom. *Cancers*, 11, 1709.
- CURTO, S., SEABRA, C. C., SUMSER, K., PAULIDES, M. M. & RHOON, G. C. V. MR thermometry in hyperthermia: imaging for precise therapy monitoring with the novel Universal Arch applicator. 2022 International Workshop on Antenna Technology (iWAT), 16-18 May 2022 2022. 210-212.
- D'ANASTASI, M., SCHRAMM, N. A., REISER, M. F. & GRASER, A. 2013. Kriterien für die radiologische Beurteilung des Therapieansprechens. *Der Radiologe*, 53, 322-328.
- DAIGELER, A., HARATI, K., GOERTZ, O., HIRSCH, T., STEINAU, H. U. & LEHNHARDT, M. 2015. Prognostische Faktoren und chirurgische Taktik bei lokal rezidierten Weichteilsarkomen. *Handchir Mikrochir Plast Chir*, 47, 118-127.
- DATTA, N. R., PURIC, E., KLINGBIEL, D., GOMEZ, S. & BODIS, S. 2016a. Hyperthermia and Radiation Therapy in Locoregional Recurrent Breast Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 94, 1073-87.
- DATTA, N. R., ROGERS, S., KLINGBIEL, D., GÓMEZ, S., PURIC, E. & BODIS, S. 2016b. Hyperthermia and radiotherapy with or without chemotherapy in locally advanced cervical cancer: a systematic review with conventional and network meta-analyses. *Int J Hyperthermia*, 32, 809-21.
- DAVIS, A. M., O'SULLIVAN, B., TURCOTTE, R., BELL, R., CATTON, C., CHABOT, P., WUNDER, J., HAMMOND, A., BENK, V., KANDEL, R., GODDARD, K., FREEMAN, C., SADURA, A., ZEE, B., DAY, A., TU, D. & PATER, J. 2005. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol*, 75, 48-53.
- DAYANC, B. E., BEACHY, S. H., OSTBERG, J. R. & REPASKY, E. A. 2008. Dissecting the role of hyperthermia in natural killer cell mediated anti-tumor responses. *International Journal of Hyperthermia*, 24, 41-56.

- DE VREEZE, R. S. A., DE JONG, D., HAAS, R. L., STEWART, F. & VAN COEVORDEN, F. 2008. Effectiveness of Radiotherapy in Myxoid Sarcomas Is Associated With a Dense Vascular Pattern. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, 72, 1480-1487.
- DESHMUKH, R., MANKIN, H. J. & SINGER, S. 2004. Synovial Sarcoma: The Importance of Size and Location for Survival. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®, 419, 155-161.
- DOMINIKUS, M. & AMANN, G. 2008. *Bildgebende Diagnostik und Therapie der Weichteiltumoren*, Stuttgart, New York, Georg Thieme.
- DUAN, X., CHAN, C. & LIN, W. 2019. Nanoparticle-Mediated Immunogenic Cell Death Enables and Potentiates Cancer Immunotherapy. *Angewandte Chemie International Edition*, 58, 670-680.
- DÜRR, H. R., BAKHSHAI, Y. & TUNN, P. U. 2014. Chirurgische Therapie von Weichteilsarkomen der Extremitäten. *Der Onkologe*, 20, 1075-1087.
- ECKERT, F. 2020. Neoadjuvante Strahlentherapie und multimodale radioonkologische Konzepte. *InFo Hämatologie + Onkologie*, 23, 26-30.
- ECKERT, F., BRAUN, L. H., TRAUB, F., KOPP, H. G., SIPOS, B., LAMPRECHT, U., MÜLLER, A. C., PAULSEN, F. & ZIPS, D. 2018. Radiotherapy and hyperthermia with curative intent in recurrent high risk soft tissue sarcomas. *Int J Hyperthermia*, 34, 980-987.
- ECKERT, F., GANI, C., KLUBA, T., MAYER, F., KOPP, H. G., ZIPS, D., BAMBERG, M. & MÜLLER, A. C. 2013. Effect of concurrent chemotherapy and hyperthermia on outcome of preoperative radiotherapy of high-risk soft tissue sarcomas. *Strahlentherapie und Onkologie*, 189, 482-485.
- ECKERT, F., MATUSCHEK, C., MUELLER, A.-C., WEINMANN, M., HARTMANN, J. T., BELKA, C. & BUDACH, W. 2010. Definitive radiotherapy and Single-Agent radiosensitizing Ifosfamide in Patients with localized, irresectable Soft Tissue Sarcoma: A retrospective analysis. *Radiation Oncology*, 5, 55.
- EISENHAEUER, E. A., THERASSE, P., BOGAERTS, J., SCHWARTZ, L. H., SARGENT, D., FORD, R., DANCEY, J., ARBUCK, S., GWYTHYR, S., MOONEY, M., RUBINSTEIN, L., SHANKAR, L., DODD, L., KAPLAN, R., LACOMBE, D. & VERWEIJ, J. 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*, 45, 228-247.
- ELSNER, L., FLÜGGE, P. F., LOZANO, J., MUPPALA, V., EIZ-VESEPER, B., DEMIROGLU, S. Y., MALZAHN, D., HERRMANN, T., BRUNNER, E., BICKEBÖLLER, H., MULTHOFF, G., WALTER, L. & DRESSEL, R. 2010. The endogenous danger signals HSP70 and MICA cooperate in the activation of cytotoxic effector functions of NK cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 14, 992-1002.
- FEDDERSEN, T. V., HERNANDEZ-TAMAMES, J. A., FRANCKENA, M., VAN RHOON, G. C. & PAULIDES, M. M. 2020. Clinical Performance and Future Potential of Magnetic Resonance Thermometry in Hyperthermia. *Cancers (Basel)*, 13.
- FELDMANN, H. J. & MOLLS, M. 1996. Strahlentherapie und Hyperthermie. In: SCHERER, E. & SACK, H. (eds.) *Strahlentherapie: Radiologische Onkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- FENZL, L., MEHRMANN, M., KREMP, K. & SCHNEIDER, G. 2017. Soft tissue tumors : Epidemiology, classification and staging. *Der Radiologe*, 57, 973-986.
- FLAMELING, B., NORDBERG, T., OTT, O., ISSELS, R. D., WUST, P., CREZEE, J., LINDNER, L., STALPERS, L., MELLA, O., KEIJSER, A., FIETKAU, R., RAUCH, J., ZWINDERMAN, A. H. & WESTERMANN, A. M. 2016. An international multicenter phase III study of chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy plus hyperthermia for locally advanced cervical cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 34, e17023-e17023.
- FOLKERT, M. R., SINGER, S., BRENNAN, M. F., KUK, D., QIN, L. X., KOBAYASHI, W. K., CRAGO, A. M. & ALEKTIAR, K. M. 2014. Comparison of local recurrence with conventional and

- intensity-modulated radiation therapy for primary soft-tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol*, 32, 3236-41.
- FREY, B., WEISS, E.-M., RUBNER, Y., WUNDERLICH, R., OTT, O. J., SAUER, R., FIETKAU, R. & GAJPL, U. S. 2012. Old and new facts about hyperthermia-induced modulations of the immune system. *International Journal of Hyperthermia*, 28, 528-542.
- FUCHS, B., KRONER, T., HOFER, S. & GAISSER, A. 2017. Seltene solide Tumoren. In: MARGULIES, A., KRONER, T., GAISSER, A. & BACHMANN-METTLER, I. (eds.) *Onkologische Krankenpflege*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- GASTPAR, R., GROSS, C., ROSSBACHER, L., ELLWART, J., RIEGGER, J. & MULTHOFF, G. 2004. The Cell Surface-Localized Heat Shock Protein 70 Epitope TKD Induces Migration and Cytolytic Activity Selectively in Human NK Cells 1. *The Journal of Immunology*, 172, 972-980.
- GEHRMANN, M., MARIENHAGEN, J., EICHHOLTZ-WIRTH, H., FRITZ, E., ELLWART, J., JÄÄTTELÄ, M., ZILCH, T. & MULTHOFF, G. 2005. Dual function of membrane-bound heat shock protein 70 (Hsp70), Bag-4, and Hsp40: protection against radiation-induced effects and target structure for natural killer cells. *Cell Death & Differentiation*, 12, 38-51.
- GELLMANN, J., HILDEBRANDT, B., ISSELS, R., GANTER, H., WLODARCZYK, W., BUDACH, V., FELIX, R., TUNN, P.-U., REICHARDT, P. & WUST, P. 2006. Noninvasive magnetic resonance thermography of soft tissue sarcomas during regional hyperthermia. *Cancer*, 107, 1373-1382.
- GELLMANN, J., WLODARCZYK, W., HILDEBRANDT, B., GANTER, H., NICOLAU, A., RAU, B., TILLY, W., FÄHLING, H., NADOBNY, J., FELIX, R. & WUST, P. 2005. Noninvasive magnetic resonance thermography of recurrent rectal carcinoma in a 1.5 Tesla hybrid system. *Cancer Res*, 65, 5872-80.
- GELLMANN, J., WUST, P., STALLING, D., SEEBASS, M., NADOBNY, J., BECK, R., HEGE, H., DEUFLHARD, P. & FELIX, R. 2000. Clinical evaluation and verification of the hyperthermia treatment planning system hyperplan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 47, 1145-56.
- GINGRICH, A. A., BATENI, S. B., MONJAZEB, A. M., DARROW, M. A., THORPE, S. W., KIRANE, A. R., BOLD, R. J. & CANTER, R. J. 2017. Neoadjuvant Radiotherapy is Associated with R0 Resection and Improved Survival for Patients with Extremity Soft Tissue Sarcoma Undergoing Surgery: A National Cancer Database Analysis. *Annals of Surgical Oncology*, 24, 3252-3263.
- GRONCHI, A., FERRARI, S., QUAGLIUOLO, V., BROTO, J. M., POUSA, A. L., GRIGNANI, G., BASSO, U., BLAY, J. Y., TENDERO, O., BEVERIDGE, R. D., FERRARESI, V., LUGOWSKA, I., MERLO, D. F., FONTANA, V., MARCHESI, E., DONATI, D. M., PALASSINI, E., PALMERINI, E., DE SANCTIS, R., MOROSI, C., STACCHIOTTI, S., BAGUÉ, S., COINDRE, J. M., DEI TOS, A. P., PICCI, P., BRUZZI, P. & CASALI, P. G. 2017. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-ST5 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol*, 18, 812-822.
- GRONCHI, A., MIAH, A. B., DEI TOS, A. P., ABECASSIS, N., BAJPAI, J., BAUER, S., BIAGINI, R., BIELACK, S., BLAY, J. Y., BOLLE, S., BONVALOT, S., BOUKOVINAS, I., BOVEE, J., BOYE, K., BRENNAN, B., BRODOWICZ, T., BUONADONNA, A., DE ÁLAVA, E., DEL MURO, X. G., DUFRESNE, A., ERIKSSON, M., FAGIOLI, F., FEDENKO, A., FERRARESI, V., FERRARI, A., FREZZA, A. M., GASPERONI, S., GELDERBLOM, H., GOUIN, F., GRIGNANI, G., HAAS, R., HASSAN, A. B., HECKER-NOLTING, S., HINDI, N., HOHENBERGER, P., JOENSUU, H., JONES, R. L., JUNGELS, C., JUTTE, P., KAGER, L., KASPER, B., KAWAI, A., KOPECKOVA, K., KRÁKOROVÁ, D. A., LE CESNE, A., LE GRANGE, F., LEGIUS, E., LEITHNER, A., LOPEZ-POUSA, A., MARTIN-BROTO, J., MERIMSKY, O., MESSIOU, C., MIR, O., MONTEMURRO,

- M., MORLAND, B., MOROSI, C., PALMERINI, E., PANTALEO, M. A., PIANA, R., PIPERNO-NEUMANN, S., REICHARDT, P., RUTKOWSKI, P., SAFWAT, A. A., SANGALLI, C., SBARAGLIA, M., SCHEIPL, S., SCHÖFFSKI, P., SLEIJFER, S., STRAUSS, D., STRAUSS, S., SUNDBY HALL, K., TRAMA, A., UNK, M., VAN DE SANDE, M. A. J., VAN DER GRAAF, W. T. A., VAN HOUDT, W. J., FREBOURG, T., CASALI, P. G. & STACCHIOTTI, S. 2021. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(☆). *Ann Oncol*, 32, 1348-1365.
- HAEN, S. P., GOUTTEFANGEAS, C., SCHMIDT, D., BOSS, A., CLASEN, S., VON HERBAY, A., KOSAN, B., AEBERT, H., PEREIRA, P. L. & RAMMENSEE, H. G. 2011. Elevated serum levels of heat shock protein 70 can be detected after radiofrequency ablation. *Cell Stress Chaperones*, 16, 495-504.
- HAGER, E. D., BIRKENMEIER, J. & POPA, C. 2006. Hyperthermie in der Onkologie: Eine viel versprechende neue Methode? *Deutsche Zeitschrift für Onkologie*, 38, 100-106.
- HARDT, J. & JAKOB, J. 2023. Chirurgische Optionen bei Lokalrezidiven und Metastasen von Weichgewebesarkomen. *Die Onkologie*, 29, 95-104.
- HARIMA, Y., OHGURI, T., IMADA, H., SAKURAI, H., OHNO, T., HIRAKI, Y., TUJI, K., TANAKA, M. & TERASHIMA, H. 2016. A multicentre randomised clinical trial of chemoradiotherapy plus hyperthermia versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer. *Int J Hyperthermia*, 32, 801-8.
- HARTMANN, J. T. & SCHÜTTE, J. 2009. Neoadjuvante Chemotherapie des lokalisierten Weichteilsarkoms. *Der Onkologe*, 15, 389-397.
- HEALTH, U. D. O. & SERVICES, H. 2020. Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 5.0. Published November 27, 2017.
- HILDEBRANDT, B., WUST, P., AHLERS, O., DIEING, A., SREENIVASA, G., KERNER, T., FELIX, R. & RIESS, H. 2002. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 43, 33-56.
- HÖCKEL, M. & VAUPEL, P. 2001. Tumor hypoxia: definitions and current clinical, biologic, and molecular aspects. *J Natl Cancer Inst*, 93, 266-76.
- HORSMAN, M. R. 2006. Tissue physiology and the response to heat. *International Journal of Hyperthermia*, 22, 197-203.
- HORSMAN, M. R. & OVERGAARD, J. 2007. Hyperthermia: a Potent Enhancer of Radiotherapy. *Clinical Oncology*, 19, 418-426.
- HUGHES, T. M. & THOMAS, J. M. 2000. Sarcoma metastases due to iatrogenic implantation. *Eur J Surg Oncol*, 26, 50-2.
- ISSELS, R., KAMPMANN, E., KANAAR, R. & LINDNER, L. H. 2016. Hallmarks of hyperthermia in driving the future of clinical hyperthermia as targeted therapy: translation into clinical application. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, 32, 89-95.
- ISSELS, R. & LINDNER, L. H. 2016. Regional hyperthermia for high-risk soft tissue sarcoma treatment: present status and next questions. *Curr Opin Oncol*, 28, 447-52.
- ISSELS, R. D. 2008. Hyperthermia adds to chemotherapy. *European Journal of Cancer*, 44, 2546-2554.
- ISSELS, R. D., ABDEL-RAHMAN, S., WENDTNER, C., FALK, M. H., KURZE, V., SAUER, H., AYDEMIR, U. & HIDDEMANN, W. 2001. Neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia (RHT) for locally advanced primary or recurrent high-risk adult soft-tissue sarcomas (STS) of adults: long-term results of a phase II study. *Eur J Cancer*, 37, 1599-608.
- ISSELS, R. D., LINDNER, L. H., VERWEIJ, J., WESSALOWSKI, R., REICHARDT, P., WUST, P., GHADJAR, P., HOHENBERGER, P., ANGELE, M., SALAT, C., VUJASKOVIC, Z., DAUGAARD,

- S., MELLA, O., MANSMANN, U., DURR, H. R., KNOSEL, T., ABDEL-RAHMAN, S., SCHMIDT, M., HIDDEMANN, W., JAUCH, K. W., BELKA, C. & GRONCHI, A. 2018a. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Regional Hyperthermia on Long-term Outcomes Among Patients With Localized High-Risk Soft Tissue Sarcoma: The EORTC 62961-ESHO 95 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 4, 483-492.
- ISSELS, R. D., LINDNER, L. H., VERWEIJ, J., WESSALOWSKI, R., REICHARDT, P., WUST, P., GHADJAR, P., HOHENBERGER, P., ANGELE, M., SALAT, C., VUJASKOVIC, Z., DAUGAARD, S., MELLA, O., MANSMANN, U., DÜRR, H. R., KNÖSEL, T., ABDEL-RAHMAN, S., SCHMIDT, M., HIDDEMANN, W., JAUCH, K. W., BELKA, C. & GRONCHI, A. 2018b. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Regional Hyperthermia on Long-term Outcomes Among Patients With Localized High-Risk Soft Tissue Sarcoma: The EORTC 62961-ESHO 95 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 4, 483-492.
- ISSELS, R. D., LINDNER, L. H., VERWEIJ, J., WUST, P., REICHARDT, P., SCHEM, B. C., ABDEL-RAHMAN, S., DAUGAARD, S., SALAT, C., WENDTNER, C. M., VUJASKOVIC, Z., WESSALOWSKI, R., JAUCH, K. W., DÜRR, H. R., PLONER, F., BAUR-MELNYK, A., MANSMANN, U., HIDDEMANN, W., BLAY, J. Y. & HOHENBERGER, P. 2010. Neoadjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol*, 11, 561-70.
- ISSELS, R. D., NOESSNER, E., LINDNER, L. H., SCHMIDT, M., ALBERTSMEIER, M., BLAY, J. Y., STUTZ, E., XU, Y., BUECKLEIN, V., ALTENDORF-HOFMANN, A., ABDEL-RAHMAN, S., MANSMANN, U., VON BERGWELT-BAILDON, M. & KNOESEL, T. 2021. Immune infiltrates in patients with localised high-risk soft tissue sarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy without or with regional hyperthermia: A translational research program of the EORTC 62961-ESHO 95 randomised clinical trial. *Eur J Cancer*, 158, 123-132.
- ITO, A., FUJIOKA, M., TANAKA, K., KOBAYASHI, T. & HONDA, H. 2005. Screening of cytokines to enhance vaccine effects of heat shock protein 70-rich tumor cell lysate. *J Biosci Bioeng*, 100, 36-42.
- JAKOB, J., SIMEONOVA, A., KASPER, B., RONELLENFITSCH, U., RAUCH, G., WENZ, F. & HOHENBERGER, P. 2016. Combined sunitinib and radiation therapy for preoperative treatment of soft tissue sarcoma: results of a phase I trial of the German interdisciplinary sarcoma group (GISG-03). *Radiation Oncology*, 11, 77.
- JENTSCH, C., HOFBAUER, C., MAKOCKI, S. & TROOST, E. 2020. Spätkomplikationen nach neo-/adjuvanter Strahlentherapie und Resektion von Sarkomen der Extremitäten oder des Beckens/Retroperitoneums. *Der Orthopäde*, 49, 177-182.
- JOHNSON, C. J., PYNSENT, P. B. & GRIMER, R. J. 2001. Clinical features of soft tissue sarcomas. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 83, 203-205.
- JONES, E., THRALL, D., DEWHIRST, M. W. & VUJASKOVIC, Z. 2006. Prospective thermal dosimetry: the key to hyperthermia's future. *Int J Hyperthermia*, 22, 247-53.
- JONES, E. L., PROSNITZ, L. R., DEWHIRST, M. W., MARCOM, P. K., HARDENBERGH, P. H., MARKS, L. B., BRIZEL, D. M. & VUJASKOVIC, Z. 2004. Thermochemoradiotherapy improves oxygenation in locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res*, 10, 4287-93.
- JUDSON, I., VERWEIJ, J., GELDERBLUM, H., HARTMANN, J. T., SCHÖFFSKI, P., BLAY, J.-Y., KERST, J. M., SUFLIARSKY, J., WHELAN, J., HOHENBERGER, P., KRARUP-HANSEN, A., ALCINDOR, T., MARREAUD, S., LITIÈRE, S., HERMANS, C., FISHER, C., HOGENDOORN, P. C. W., DEI TOS, A. P. & VAN DER GRAAF, W. T. A. 2014. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 15, 415-423.

- KASPER, B., SCHMITT, T., WUCHTER, P., HO, A. D. & EGERER, G. 2009. Positronen-Emissions-Tomographie zur Vorhersage des Therapieansprechens bei Weichteilsarkomen. *Dtsch med Wochenschr*, 134, 1922-1926.
- KATZ, D., LAZAR, A. & LEV, D. 2009. Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST): the clinical implications of cellular signalling pathways. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 11, e30.
- KAUSHAL, A. & CITRIN, D. 2008. The role of radiation therapy in the management of sarcomas. *Surg Clin North Am*, 88, 629-46, viii.
- KILIÇ, L., EKENEL, M., KARABULUT, S., AĞAOĞLU, F. & DARENDELILER, E. 2017. Neoadjuvant sequential chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for treatment of high-risk extremity soft tissue sarcoma: a single-institution experience. *Contemporary oncology (Poznan, Poland)*, 21, 60-65.
- KIM, J.-Y., SON, Y.-O., PARK, S.-W., BAE, J.-H., CHUNG, J. S., KIM, H. H., CHUNG, B.-S., KIM, S.-H. & KANG, C.-D. 2006. Increase of NKG2D ligands and sensitivity to NK cell-mediated cytotoxicity of tumor cells by heat shock and ionizing radiation. *Experimental & Molecular Medicine*, 38, 474-484.
- KLEINJUNG, T., ARNDT, O., FELDMANN, H. J., BOCKMÜHL, U., GEHRMANN, M., ZILCH, T., PFISTER, K., SCHÖNBERGER, J., MARIENHAGEN, J., EILLES, C., ROSSBACHER, L. & MULTHOFF, G. 2003. Heat shock protein 70 (Hsp70) membrane expression on head-and-neck cancer biopsy—a target for natural killer (NK) cells. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 57, 820-826.
- KNEBEL, C., LENZE, U. & VON EISENHART-ROTHER, R. 2018. Diagnostik und Therapie von Weichgewebssarkomen. *Orthopädie und Unfallchirurgie up2date*, 13, 299-313.
- KONG, G., BRAUN, R. D. & DEWHIRST, M. W. 2001. Characterization of the Effect of Hyperthermia on Nanoparticle Extravasation from Tumor Vasculature1. *Cancer Research*, 61, 3027-3032.
- KREUTZKAMP, B. 2017. Hochrisiko-Weichteilsarkome: Neoadjuvant Anthracyclin/Ifosfamid im Langzeit-Follow-up. *Im Focus Onkologie*, 20, 31-31.
- LANDRY, J., BERNIER, D., CHRÉTIEN, P., NICOLE, L. M., TANGUAY, R. M. & MARCEAU, N. 1982. Synthesis and Degradation of Heat Shock Proteins during Development and Decay of Thermotolerance1. *Cancer Research*, 42, 2457-2461.
- LEHNHARDT, M., KUHNEN, C., DRÜCKE, D., HOMANN, H. H., JONEIDI JAFARI, H. & STEINAU, H. U. 2004. Liposarkome der Extremitäten. *Der Chirurg*, 75, 1182-1190.
- LEOPOLD, K. A., DEWHIRST, M., SAMULSKI, T., HARRELSON, J., TUCKER, J. A., GEORGE, S. L., DODGE, R. K., GRANT, W., CLEGG, S., PROSNITZ, L. R. & ET AL. 1992. Relationships among tumor temperature, treatment time, and histopathological outcome using preoperative hyperthermia with radiation in soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 22, 989-98.
- LEPOCK, J. R. 2003. Cellular effects of hyperthermia: relevance to the minimum dose for thermal damage. *International Journal of Hyperthermia*, 19, 252-266.
- LI, G. C. & WERB, Z. 1982. Correlation between synthesis of heat shock proteins and development of thermotolerance in Chinese hamster fibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 79, 3218-3222.
- LIN, F. C., HSU, C. H. & LIN, Y. Y. 2018. Nano-therapeutic cancer immunotherapy using hyperthermia-induced heat shock proteins: insights from mathematical modeling. *Int J Nanomedicine*, 13, 3529-3539.
- LINDNER, L. H. 2019. Multimodal treatment of sarcomas: standards and new aspects in pharmacological and radio-oncological treatment. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*, 90, 457-461.

- LINDNER, L. H. 2023. Multimodale Therapiekonzepte von Weichteilsarkomen bei kurativer und palliativer Therapieabsicht. *Die Onkologie*, 29, 111-119.
- LINDNER, L. H. & ISSELS, R. D. 2010. Stellenwert der Hyperthermie im Rahmen der medikamentösen Tumortherapie. *Der Onkologe*, 16, 1063-1071.
- LUTGENS, L., VAN DER ZEE, J., PIJLS-JOHANNESMA, M., DE HAAS-KOCK, D. F., BUIJSEN, J., MASTRIGT, G. A., LAMMERING, G., DE RUYSSCHER, D. K. & LAMBIN, P. 2010. Combined use of hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced cervical carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd006377.
- LUTGENS, L. C., KOPER, P. C., JOBSEN, J. J., VAN DER STEEN-BANASIK, E. M., CREUTZBERG, C. L., VAN DEN BERG, H. A., OTTEVANGER, P. B., VAN RHOON, G. C., VAN DOORN, H. C., HOUBEN, R. & VAN DER ZEE, J. 2016. Radiation therapy combined with hyperthermia versus cisplatin for locally advanced cervical cancer: Results of the randomized RADCHOC trial. *Radiother Oncol*, 120, 378-382.
- MALUTA, S., ROMANO, M., DALL'OGGIO, S., GENNA, M., OLIANI, C., PIOLI, F., GABBANI, M., MARCIAI, N. & PALAZZI, M. 2010. Regional hyperthermia added to intensified preoperative chemo-radiation in locally advanced adenocarcinoma of middle and lower rectum. *Int J Hyperthermia*, 26, 108-17.
- MASTRANGELO, G., COINDRE, J.-M., DUCIMETIÈRE, F., DEI TOS, A. P., FADDA, E., BLAY, J.-Y., BUJA, A., FEDELI, U., CEGOLON, L., FRASSON, A., RANCHÈRE-VINCE, D., MONTESCO, C., RAY-COQUARD, I. & ROSSI, C. R. 2012. Incidence of soft tissue sarcoma and beyond. *Cancer*, 118, 5339-5348.
- MATUSCHEK, C., BOELKE, E. & BUDACH, W. 2018. Strahlentherapie bei Weichteilsarkomen im Jahr 2017. *Der Onkologe*, 24, 231-239.
- MULTHOFF, G., BOTZLER, C., WIESNET, M., MÜLLER, E., MEIER, T., WILMANN, W. & ISSELS, R. D. 1995. A stress-inducible 72-kDa heat-shock protein (HSP72) is expressed on the surface of human tumor cells, but not on normal cells. *Int J Cancer*, 61, 272-9.
- MULTHOFF, G. & GAIPL, U. 2010. Molekulare und immunologische Effekte der Hyperthermie auf Tumorprogression und Metastasierung. *Der Onkologe*, 16, 1043-1051.
- MUTSCHLER, W. Prinzipien des chirurgischen Vorgehens bei Weichteilsarkomen. In: SCHLAG, P. M. & WINKLER, K., eds. *Weichteilsarkome, 1992// 1992* Berlin, Heidelberg. Springer Berlin Heidelberg, 15-31.
- NATHENSON, M. J. & SAUSVILLE, E. 2016. Looking for answers: the current status of neoadjuvant treatment in localized soft tissue sarcomas. *Cancer Chemother Pharmacol*, 78, 895-919.
- NITSCHKE, M., DUNST, J., KRUG, D., MEYER, R. & HERMANN, R. M. 2021. Strahlentherapie mit Hyperthermie beim Mammakarzinom. *Der Gynäkologe*, 54, 596-601.
- O'SULLIVAN, B., GULLANE, P., IRISH, J., NELIGAN, P., GENTILI, F., MAHONEY, J., SELLMANN, S., CATTON, C., WALDRON, J., BROWN, D., WITTERICK, I., FREEMAN, J. & BELL, R. 2003. Preoperative Radiotherapy for Adult Head and Neck Soft Tissue Sarcoma: Assessment of Wound Complication Rates and Cancer Outcome in a Prospective Series. *World Journal of Surgery*, 27, 875-883.
- ODÉEN, H. & PARKER, D. L. 2019. Magnetic resonance thermometry and its biological applications - Physical principles and practical considerations. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc*, 110, 34-61.
- OSTBERG, J. R., DAYANC, B. E., YUAN, M., OFLAZOGLU, E. & REPASKY, E. A. 2007. Enhancement of natural killer (NK) cell cytotoxicity by fever-range thermal stress is dependent on NKG2D function and is associated with plasma membrane NKG2D clustering and increased expression of MICA on target cells. *Journal of Leukocyte Biology*, 82, 1322-1331.

- PANOTOPOULOS, J., FUNOVICS, P. & WINDHAGER, R. 2014. Weichteilsarkome. *Z Orthop Unfall*, 152, 277-292.
- PASQUALI, S., PALMERINI, E., QUAGLIUOLO, V., MARTIN-BROTO, J., LOPEZ-POUSA, A., GRIGNANI, G., BRUNELLO, A., BLAY, J.-Y., TENDERO, O., DIAZ-BEVERIDGE, R., FERRARESI, V., LUGOWSKA, I., INFANTE, G., BRAGLIA, L., MERLO, D. F., FONTANA, V., MARCHESI, E., DONATI, D. M., PALASSINI, E., BIANCHI, G., MARRARI, A., MOROSI, C., STACCHIOTTI, S., BAGUÉ, S., COINDRE, J. M., DEI TOS, A. P., PICCI, P., BRUZZI, P., MICELI, R., CASALI, P. G. & GRONCHI, A. 2022. Neoadjuvant chemotherapy in high-risk soft tissue sarcomas: A Sarculator-based risk stratification analysis of the ISG-ST5 1001 randomized trial. *Cancer*, 128, 85-93.
- PASQUALI, S., PIZZAMIGLIO, S., TOUATI, N., LITIERE, S., MARREAUD, S., KASPER, B., GELDERBLUM, H., STACCHIOTTI, S., JUDSON, I., DEI TOS, A. P., VERDERIO, P., CASALI, P. G., WOLL, P. J. & GRONCHI, A. 2019. The impact of chemotherapy on survival of patients with extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: revisiting the results of the EORTC-STBSG 62931 randomised trial. *European Journal of Cancer*, 109, 51-60.
- PELLER, M., MUACEVIC, A., REINL, H., SROKA, R., ABDEL-RAHMAN, S., ISSELS, R. & REISER, M. F. 2004. MRT-gestützte Thermometrie in der regionalen Tiefenhyperthermie und interstitiellen Laserthermotherapie. *Der Radiologe*, 44, 310-319.
- PETERSEN, I. 2018. Entitäten der Weichteilsarkome. *Trauma und Berufskrankheit*, 20, 25-32.
- POTKRAJIC, V., KOLBENSCHLAG, J., SACHSENMAIER, S., DAIGELER, A., LADURNER, R., GOLF, A., GANI, C., ZIPS, D., PAULSEN, F. & ECKERT, F. 2022. Postoperative complications and oncologic outcomes after multimodal therapy of localized high risk soft tissue sarcoma. *Radiation Oncology*, 17, 210.
- QIAO, Y., LIU, B. & LI, Z. 2008. Activation of NK cells by extracellular heat shock protein 70 through induction of NKG2D ligands on dendritic cells. *Cancer Immunity*, 8.
- RAO, W., DENG, Z. S. & LIU, J. 2010. A review of hyperthermia combined with radiotherapy/chemotherapy on malignant tumors. *Crit Rev Biomed Eng*, 38, 101-16.
- RAU, B., WUST, P., TILLY, W., GELLERMANN, J., HARDER, C., RIESS, H., BUDACH, V., FELIX, R. & SCHLAG, P. M. 2000. Preoperative radiochemotherapy in locally advanced or recurrent rectal cancer: regional radiofrequency hyperthermia correlates with clinical parameters. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*, 48, 381-391.
- RESSING, M., WARDELMANN, E., HOHENBERGER, P., JAKOB, J., KASPER, B., EMRICH, K., EBERLE, A., BLETTNER, M. & ZEISSIG, S. R. 2018. Strengthening health data on a rare and heterogeneous disease: sarcoma incidence and histological subtypes in Germany. *BMC Public Health*, 18, 235.
- RIGGI, N., CIRONI, L., PROVERO, P., SUVÀ, M.-L., STEHLE, J.-C., BAUMER, K., GUILLOU, L. & STAMENKOVIC, I. 2006. Expression of the FUS-CHOP Fusion Protein in Primary Mesenchymal Progenitor Cells Gives Rise to a Model of Myxoid Liposarcoma. *Cancer Research*, 66, 7016-7023.
- S, V. V. N. K., ALTMAN, M. B., ZHU, L., PARTANEN, A., CHENG, G., GACH, H. M., STRAUBE, W., ZOBERI, I., HALLAHAN, D. E. & CHEN, H. 2018. Evaluation and selection of anatomic sites for magnetic resonance imaging-guided mild hyperthermia therapy: a healthy volunteer study. *Int J Hyperthermia*, 34, 1381-1389.
- SAINI, J. & SHARMA, P. K. 2018. Clinical, Prognostic and Therapeutic Significance of Heat Shock Proteins in Cancer. *Curr Drug Targets*, 19, 1478-1490.
- SALERNO, K. E., ALEKTIAR, K. M., BALDINI, E. H., BEDI, M., BISHOP, A. J., BRADFIELD, L., CHUNG, P., DELANEY, T. F., FOLPE, A., KANE, J. M., LI, X. A., PETERSEN, I., POWELL, J., STOLTEN, M., THORPE, S., TRENT, J. C., VOERMANS, M. & GUADAGNOLO, B. A. 2021. Radiation Therapy for Treatment of Soft Tissue Sarcoma in Adults: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*, 11, 339-351.

- SALOMIR, R., VIALON, M., KICKHEFEL, A., ROLAND, J., MOREL, D. R., PETRUSCA, L., AUBOIROUX, V., GOGET, T., TERRAZ, S., BECKER, C. D. & GROSS, P. 2012. Reference-free PRFS MR-thermometry using near-harmonic 2-D reconstruction of the background phase. *IEEE Trans Med Imaging*, 31, 287-301.
- SALZER-KUNTSCHIK, M., DELLING, G., BERON, G. & SIGMUND, R. 1983. Morphological grades of regression in osteosarcoma after polychemotherapy — Study COSS 80. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 106, 21-24.
- SAMALI, A., HOLMBERG, C. I., SISTONEN, L. & ORRENIUS, S. 1999. Thermotolerance and cell death are distinct cellular responses to stress: dependence on heat shock proteins. *FEBS Letters*, 461, 306-310.
- SAMPATH, S., SCHULTHEISS, T. E., HITCHCOCK, Y. J., RANDALL, R. L., SHRIEVE, D. C. & WONG, J. Y. C. 2011. Preoperative Versus Postoperative Radiotherapy in Soft-Tissue Sarcoma: Multi-Institutional Analysis of 821 Patients. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 81, 498-505.
- SAPARETO, S. A. & DEWEY, W. C. 1984. Thermal dose determination in cancer therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 10, 787-800.
- SAPOZINK, M. D., CORRY, P. M., KAPP, D. S., MYERSON, R. J., DEWHIRST, M. W., EMAMI, B., HERMAN, T., PRIONAS, S., RYAN, T., SAMULSKI, T. & ET AL. 1991. RTOG quality assurance guidelines for clinical trials using hyperthermia for deep-seated malignancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 20, 1109-15.
- SAUER, R., SCHUCHARDT, U., HOHENBERGER, W., WITTEKIND, C., PAPADOPOULOS, T., GRABENBAUER, G. G. & FIETKAU, R. 1999. [Neoadjuvant radiochemotherapy in soft tissue sarcomas. Optimization of local functional tumor control]. *Strahlenther Onkol*, 175, 259-66.
- SCHLEMMER, M., LINDNER, L. H., ABDEL-RAHMAN, S. & ISSELS, R. D. 2004. [Principles, technology and indication of hyperthermia and part body hyperthermia]. *Radiologe*, 44, 301-9.
- SCHLEMMER, M., WENDTNER, C. M., LINDNER, L., ABDEL-RAHMAN, S., HIDDEMANN, W. & ISSELS, R. D. 2010. Thermochemotherapy in patients with extremity high-risk soft tissue sarcomas (HR-STs). *Int J Hyperthermia*, 26, 127-35.
- SCHROEDER, C., GANI, C., LAMPRECHT, U., VON WEYHERN, C. H., WEINMANN, M., BAMBERG, M. & BERGER, B. 2012. Pathological complete response and sphincter-sparing surgery after neoadjuvant radiochemotherapy with regional hyperthermia for locally advanced rectal cancer compared with radiochemotherapy alone. *Int J Hyperthermia*, 28, 707-14.
- SHERMAN, M. & MULTHOFF, G. 2007. Heat Shock Proteins in Cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1113, 192-201.
- SPAŁEK, M. J., BORKOWSKA, A. M., TELEJKO, M., WĄGRODZKI, M., NIEBYŁOWSKA, D., UZAR, A., BIAŁOBRZESKA, M. & RUTKOWSKI, P. 2021. The Feasibility Study of Hypofractionated Radiotherapy with Regional Hyperthermia in Soft Tissue Sarcomas. *Cancers*, 13, 1332.
- STOJADINOVIC, A., LEUNG, D. H. Y., HOOS, A., JAQUES, D. P., LEWIS, J. J. & BRENNAN, M. F. 2002. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Annals of surgery*, 235, 424-434.
- SUBJECK, J. R., SCIANDRA, J. J., CHAO, C. F. & JOHNSON, R. J. 1982. Heat shock proteins and biological response to hyperthermia. *Br J Cancer Suppl*, 5, 127-31.
- SZASZ, A., SZASZ, N. & SZASZ, O. 2003. Hyperthermie in der Onkologie mit einem historischen Überblick. *DZO*, 35, 140-154.
- TANAKA, K., MACHIDA, R., KAWAI, A., NAKAYAMA, R., TSUKUSHI, S., ASANUMA, K., MATSUMOTO, Y., HIRAGA, H., HIRAOKA, K., WATANUKI, M., YONEMOTO, T., ABE, S., KATAGIRI, H., NISHIDA, Y., NAGANO, A., SUEHARA, Y., KAWASHIMA, H., KAWANO, M.,

- MORII, T., HATANO, H., TOGUCHIDA, J., OKUMA, T., TAKEYAMA, M., TAKENAKA, S., AKISUE, T., FURUTA, T., EMORI, M., HIRUMA, T., OUTANI, H., YAMAMOTO, T., KATAOKA, T., FUKUDA, H., OZAKI, T. & IWAMOTO, Y. 2022. Perioperative Adriamycin plus ifosfamide vs. gemcitabine plus docetaxel for high-risk soft tissue sarcomas: randomised, phase II/III study JCOG1306. *Br J Cancer*, 127, 1487-1496.
- TORAYA-BROWN, S., SHEEN, M. R., ZHANG, P., CHEN, L., BAIRD, J. R., DEMIDENKO, E., TURK, M. J., HOOPES, P. J., CONEJO-GARCIA, J. R. & FIERING, S. 2014. Local hyperthermia treatment of tumors induces CD8(+) T cell-mediated resistance against distal and secondary tumors. *Nanomedicine*, 10, 1273-1285.
- TRAMA, A., BADALAMENTI, G., BALDI, G. G., BRUNELLO, A., CAIRA, M., DROVE, N., MARRARI, A., PALMERINI, E., VINCENZI, B., DEI TOS, A. P. & GRIGNANI, G. 2019. Soft tissue sarcoma in Italy: From epidemiological data to clinical networking to improve patient care and outcomes. *Cancer Epidemiol*, 59, 258-264.
- ULMER, C., KETTELHACK, C., TUNN, P. U., REICHARDT, P., HOHENBERGER, P. & SCHLAG, P. M. 2003. Synovialsarkome der Extremitäten. *Der Chirurg*, 74, 370-374.
- UNSOELD, M., LAMPRECHT, U., TRAUB, F., HERMES, B., SCHARPF, M., POTKRAJICIC, V., ZIPS, D., PAULSEN, F. & ECKERT, F. 2020. MR Thermometry Data Correlate with Pathological Response for Soft Tissue Sarcoma of the Lower Extremity in a Single Center Analysis of Prospectively Registered Patients. *Cancers (Basel)*, 12.
- VAN DER ZEE, J., GONZÁLEZ, D., VAN RHOON, G. C., VAN DIJK, J. D. P., VAN PUTTEN, W. L. J. & HART, A. A. M. 2000. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. *The Lancet*, 355, 1119-1125.
- VAUPEL, P. & HORSMAN, M. R. 2010. Tumour perfusion and associated physiology: Characterization and significance for hyperthermia. *International Journal of Hyperthermia*, 26, 209-210.
- VAUPEL, P., KALLINOWSKI, F. & OKUNIEFF, P. 1989. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review. *Cancer Res*, 49, 6449-65.
- VERNON, C. C., HAND, J. W., FIELD, S. B., MACHIN, D., WHALEY, J. B., VAN DER ZEE, J., VAN PUTTEN, W. L., VAN RHOON, G. C., VAN DIJK, J. D., GONZÁLEZ GONZÁLEZ, D., LIU, F. F., GOODMAN, P. & SHERAR, M. 1996. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 35, 731-44.
- VON SALIS-SOGLIO, G. & PRIETZEL, T. 2002. Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf maligne Knochen- und Weichteiltumoren. *Der Orthopäde*, 31, 595-607.
- WARDELMANN, E., KUNTZE, A. & HARTMANN, W. 2023. Molekularpathologie bei ausgewählten Weichgewebssarkomen: diagnostisch und therapeutisch relevante Aberrationen. *Die Onkologie*, 29, 133-140.
- WELZ, S., HEHR, T., LAMPRECHT, U., SCHEITHAUER, H., BUDACH, W. & BAMBERG, M. 2005. Thermoradiotherapy of the chest wall in locally advanced or recurrent breast cancer with marginal resection. *International Journal of Hyperthermia*, 21, 159-167.
- WENDTNER, C., ABDEL-RAHMAN, S., BAUMERT, J., FALK, M. H., KRYCH, M., SANTL, M., HIDDEMANN, W. & ISSELS, R. D. 2001. Treatment of primary, recurrent or inadequately resected high-risk soft-tissue sarcomas (STS) of adults: results of a phase II pilot study (RHT-95) of neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia. *Eur J Cancer*, 37, 1609-16.
- WESTERMANN, A. M., JONES, E. L., SCHEM, B. C., VAN DER STEEN-BANASIK, E. M., KOPER, P., MELLA, O., UITTERHOEVE, A. L., DE WIT, R., VAN DER VELDEN, J., BURGER, C., VAN DER WILT, C. L., DAHL, O., PROSNITZ, L. R. & VAN DER ZEE, J. 2005. First results of triple-

- modality treatment combining radiotherapy, chemotherapy, and hyperthermia for the treatment of patients with stage IIB, III, and IVA cervical carcinoma. *Cancer*, 104, 763-70.
- WINKELMANN, W. 2005. 2.5 Chirurgische Therapie der Weichteiltumoren und tumorartigen Läsionen. *Tumoren, tumorähnliche Erkrankungen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- WIRTH, V. J., VAN LUNEN, B. L., MISTRY, D., SALIBA, E. & MCCUE, F. C. 1998. Temperature changes in deep muscles of humans during upper and lower extremity exercise. *Journal of athletic training*, 33, 211-215.
- WU, J., LIU, T., RIOS, Z., MEI, Q., LIN, X. & CAO, S. 2017. Heat Shock Proteins and Cancer. *Trends Pharmacol Sci*, 38, 226-256.
- WU, M., MULDER, H. T., BARON, P., COELLO, E., MENZEL, M. I., VAN RHOON, G. C. & HAASE, A. 2020. Correction of motion-induced susceptibility artifacts and B(0) drift during proton resonance frequency shift-based MR thermometry in the pelvis with background field removal methods. *Magn Reson Med*, 84, 2495-2511.
- WUST, P., GELLERMANN, J., SEEBASS, M., FÄHLING, H., TURNER, P., WLODARCZYK, W., NADOBNY, J., RAU, B., HILDEBRANDT, B., OPPELT, A., SCHLAG, P. M. & FELIX, R. 2004. [Part-body hyperthermia with a radiofrequency multiantenna applicator under online control in a 1.5 T MR-tomograph]. *Rofo*, 176, 363-74.
- WUST, P. & GHADJAR, P. 2018. Wirkungsmechanismus sowie experimentelle und klinische Daten zur regionalen Hyperthermie. In: RAU, B., PISO, P. & KÖNIGSRÄINER, A. (eds.) *Peritoneale Tumoren und Metastasen: Operative, intraperitoneale und systemische Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- YANG, Z., GAO, D., ZHAO, J., YANG, G., GUO, M., WANG, Y., REN, X., KIM, J. S., JIN, L., TIAN, Z. & ZHANG, X. 2023. Thermal immuno-nanomedicine in cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 20, 116-134.
- YUAN, J., MEI, C. S., PANYCH, L. P., MCDANNOLD, N. J. & MADORE, B. 2012. Towards fast and accurate temperature mapping with proton resonance frequency-based MR thermometry. *Quant Imaging Med Surg*, 2, 21-32.
- ZAGAR, T. M., OLESON, J. R., VUJASKOVIC, Z., DEWHIRST, M. W., CRACIUNESCU, O. I., BLACKWELL, K. L., PROSNITZ, L. R. & JONES, E. L. 2010. Hyperthermia for locally advanced breast cancer. *Int J Hyperthermia*, 26, 618-24.
- ZHU, J., ZHANG, Y., ZHANG, A., HE, K., LIU, P. & XU, L. X. 2016. Cryo-thermal therapy elicits potent anti-tumor immunity by inducing extracellular Hsp70-dependent MDSC differentiation. *Sci Rep*, 6, 27136.
- ZIEGLER, A. 2017. *Regionale Tiefenhyperthermie in Kombination mit neoadjuvanter Radiochemotherapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms*. Universität Tübingen.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Radioonkologie der Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Frau Prof. Dr. Franziska Eckert durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Frau Prof. Dr. Franziska Eckert.

Die Datenerhebung sowie die statistische Auswertung erfolgten eigenständig durch mich nach Anleitung durch Frau Prof. Dr. Franziska Eckert sowie nach Anleitung und mit Unterstützung insbesondere des medizintechnischen Teils durch Herrn Dipl.-Ing. Ulf Lamprecht. Herr Dr. Marcus Scharpf führte die Untersuchung und Evaluation der Gewebeproben am Institut für Pathologie der Universitätsklinik Tübingen durch.

Teile der hier dargelegten Studie wurden im Vorfeld am 13. April 2020 in der Fachzeitschrift „Cancers“ unter dem Titel „MR-Thermometriedaten korrelieren mit der pathologischen Reaktion bei Weichteilsarkomen der unteren Extremität in einer Einzelzentrumsanalyse prospektiv registrierter Patienten“ von Unsoeld et al. (Unsoeld et al., 2020) veröffentlicht. Zudem erfolgte eine Posterpräsentation der Daten auf dem Kongress der deutschen Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO) im Juni 2018.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Frau Prof. Dr. Franziska Eckert verfasst zu haben und keine weiteren, als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 08.07.2025

Michaela Unsöld

8 Veröffentlichungen

„MR-Thermometriedaten korrelieren mit der pathologischen Reaktion bei Weichteilsarkomen der unteren Extremität in einer Einzelzentrumsanalyse prospektiv registrierter Patienten“ von Unsoeld et al. veröffentlicht in „Cancers“ am 13.04.2020 (Unsoeld et al., 2020)

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Franziska Eckert, die mir die Arbeit an diesem Thema ermöglicht hat und die mir stets mit Geduld bei Unklarheiten und Fragen behilflich war.

Außerdem möchte ich dem Bereich der medizinischen Physik der Radioonkologie der Universitätsklinik Tübingen und insbesondere auch Herrn Dipl.-Ing. Ulf Lamprecht meinen Dank aussprechen, der mir stets für technischen Rat beiseite stand.

Abschließend danke ich meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung und Ermutigungen während des gesamten Studiums.