

Aus der Klinik für Strahlentherapie der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

Hyperthermie: eine intensivierende Therapieoption beim inoperablen
Zervixkarzinom und beim rezidierten platin-resistenten Ovarialkarzinom

Zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Chie Hee Cho
aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. P. Wust

2. Prof. Dr. med. B. Rau

3. Prof. Dr. med. H.J. Feldmann

Datum der Promotion: 21.11.2008

Inhaltsverzeichnis

Abstract	4
1 Einleitung, Zielsetzung	5
2 Methodik.....	6
3 Ergebnisse	8
4 Diskussion	10
5 Zusammenfassung.....	13
6 Originalarbeiten	14
7 Literaturverzeichnis	15
Lebenslauf.....	17
Erklärung	18
Zusammenstellung wesentlicher Publikationen	19

Abstract

Intention

Die Ergebnisse der konventionellen Therapie bei Zervixkarzinomen und platinresistenten Ovarialkarzinomen sollen durch die Kombination der konventionellen Therapie mit einer regionalen Hyperthermie verbessert werden.

Material und Methoden

Vor der Durchführung einer Hyperthermie wird analog zur Vorgehensweise in der Strahlentherapie die optimale Positionierung des Patienten und die technische Einstellung in einer Planungsrechnung bestimmt. Die Modelle und Algorithmen basierend auf der FDTD Methode) wurden an zwei Phantomen mittels MR-Thermographie validiert.

Im Rahmen eines neoadjuvanten Ansatzes wird die Hyperthermie in Kombination mit Radiochemotherapie und anschließender Wertheim-Meigs Operation bei 32 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen inoperablen Zervixkarzinomen FIGO IIB-IVA angewendet. Beim rezidierten platin-resistenten Ovarialkarzinom wird die Hyperthermie zur Wirkungsverstärkung mit 2., 3. und 4. Linienechemotherapie bei 17 Patientinnen in 29 Chemotherapieserien eingesetzt.

Ergebnisse

Die MRT-Thermometrie kann das Planungssystem überprüfen und die Potentiale aufzeigen. In der Planung ist eine Optimierung möglich, z.B. Maximierung des therapeutischen Quotienten. Die klinischen Phase II Ergebnisse waren ermutigend. So betrug die 3-Jahresüberlebensrate beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom nach R0 Resektion 93%. Beim abdominell disseminierten rezidierten platin-resistenten Ovarialkarzinom lag die 3-Jahresüberlebensrate bei 30% und das mittlere Überleben bei 14 Monaten.

Zusammenfassung

Die regionale Hyperthermie ist verträglich, praktikabel und könnte die Wirkung der Standardtherapie beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom und rezidierten platin-resistenten Ovarialkarzinom verstärken. Eine Abklärung in Phase-III Studien ist wünschenswert.

1 Einleitung, Zielsetzung

Die regionale Hyperthermie hat die selektive Erwärmung von Tumorgewebe auf 40-44°C zum Ziel mittels Radiofrequenzen im Bereich von 70 bis 110 MHz. Neben der direkten zytotoxischen Wirkung der Hyperthermie (bei Temperaturen >42.5°C) kann es auch zu strahlen- und chemosensibilisierenden sowie zu immunmodulierenden Effekten kommen (1). In der vorliegenden Arbeit werden am Beispiel gynäkologischer Tumore, dem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom sowie dem rezidivierten platin-resistenten Ovarialkarzinom, Potentiale der Hyperthermie in der Onkologie aufgezeigt.

Im Beckenbereich wurde die Hyperthermie bereits mehrfach klinisch geprüft. Bei Zervixkarzinomen wurden Ansätze in der primären Therapie und in der Rezidivsituation entwickelt (2-6). Ein präoperativer Ansatz wird in dieser Arbeit präsentiert. Eine Anwendung der Hyperthermie im Abdomen ist in Form der intraperitonealen hyperthermen Chemotherapie bekannt. Wir beschreiben eine Therapiealternative in Form einer regionalen abdominalen Hyperthermie (auch Teilkörperhyperthermie genannt). Es zeigt sich, dass neben einer potentiellen Verlängerung des Überlebens auch eine Reduktion der klinischen Beschwerden der Ovarialkarzinompatientinnen zu beobachten sind. Für den Erfolg der Hyperthermie sind die Kontrollparameter Leistungsdichte SAR (spezifische Absorptionsrate), thermische Dosis CEM 43°C und die erreichte Temperatur im Referenzpunkt wichtig. Die Bestimmung der Temperaturen erfolgt über verschiedene Methoden. Hier steht die minimal invasive Messmethode der non-invasiven bzw. invasiven Methode gegenüber (7).

Ähnlich der Strahlentherapie wird eine Planung der Hyperthermie vor der eigentlichen Therapie durchgeführt, in der „günstige“ technische Einstellungen zur Erwärmung bestimmt und gleichzeitig die Nebenwirkungen von „hot spots“ reduziert werden. Gleichzeitig ist zu belegen, dass mit der MR-Thermometrie ein Instrument zur Überprüfung der Hyperthermieplanung zur Verfügung steht, das die Planung validiert und durch Echtzeitkontrolle die Nebenwirkungen der Hyperthermie weiter reduziert und somit eine Qualitätssteigerung darstellt.

2 Methodik

Für die Hyperthermie werden folgende Systeme mit Radiofrequenzwellen im MHz Bereich über radiativ wirksame Dipolantennen verwendet: Sigma 60 Applikator und das Hybrid System Sigma-Eye/MRT bestehend aus einem 1.5T MRT (Siemens Magnetom Symphony, Erlangen, Germany) und dem Sigma Eye Applikator (BSD 2000/3D, Salt Lake City, Utah, USA).

Eine Planung der Hyperthermie wird anhand des individuellen CT-Datensatzes des Patienten geplant. Hierbei werden die technischen Parameter festgelegt, wobei möglichst geringe Nebenwirkungen wie „hot spots“ auftreten dürfen. „Hot spots“ können an elektrischen Grenzflächen wie Muskulatur / Knochen, Fettgewebe / Knochen auftreten und sich beim Patienten in Form von Schmerzen bis hin zu Verbrennungen bemerkbar machen. Zur Therapieüberwachung werden Bowman Thermistoren in Kathetern in der Vagina, im Rektum und anderen tumorbezogenen Stellen positioniert (Bauchdecke, Anus praeter) und jeweilige Referenzpunkte zur Bestimmung der Indextemperatur definiert (8).

2.1 Präoperative regionale Hyperthermie und Radiochemotherapie beim schlecht resektablen Zervixkarzinom (Originalarbeit 1)

Sreenivasa et. al. 2006 stellte für Zervixkarzinome einen neoadjuvanten trimodalen Ansatzes vor bestehend aus hyperthermer Radiochemotherapie mit anschließender radikaler Operation in einer Phase I / II Studie.

Im Zeitraum von 2000 bis 2003 wurden 32 Patientinnen mit primär inoperablem Zervixkarzinom in die Studie eingeschlossen. Zwei Patientinnen mussten aufgrund von paraaortalem Lymphknotenbefall und Widerruf der Teilnahme ausgeschlossen werden, so dass nur 30 Patientinnen in der Studie ausgewertet wurden.

2.2 Hyperthermie und Chemotherapie beim platin-resistenten rezidivierten Ovarialkarzinom (Originalarbeit 2)

Im Rahmen einer Phase II/III Studie zur Anwendung der Hyperthermie bei peritoneal metastasierten Tumorerkrankungen wurden im Zeitraum von 2001 bis 2005 17 Patientinnen mit rezidiviertem platinresistenten Ovarialkarzinom mit jeweilig individuell festgelegter 2., 3., oder 4. Linienschemotherapie behandelt. Es erfolgte die Charakterisierung der Überlebensraten, Nebenwirkungen, der thermischen Parameter (SAR, Perfusion, systemische Gleichgewichtstemperaturen und Temperaturen im Bolus) und der Kreislaufparameter unter Hyperthermie (Puls, Blutdruck).

2.3 Vergleich der MR-Thermometrie mit den Planungskalkulationen an Phantomen. (Originalarbeit 3)

In dieser Arbeit wurde mit Magnetresonanztomographie unter Anwendung der Protonen-Resonanzfrequenz-Shift-Methode (PRS-Methode) eine MR-Thermometrie entwickelt und anhand von 2 Phantomen vorausgegangene Planungskalkulationen für die Hyperthermie überprüft. Eine Überprüfung der Hyperthermieplanung ist aus verschiedenen Gründen schwierig. Insbesondere konnten Messungen in einem 3 dimensional komplex aufgebauten Körper bisher nur eindimensional durchgeführt werden (Katheterstrecken). Jetzt kann eine vorhergesagte SAR-Verteilung über einen 3D Datensatz, der mittels MRT gewonnen wurde, überprüft werden.

Es wurden 2 x 6 Experimente mit einem homogenen Phantom (gefüllt mit einem Medium genannt „Superstuff“; $\sigma=0.55$ S/m; $\epsilon_r=78$; Äquivalent zum „Zwei-Drittel Medium“) und einem inhomogenem Phantom (Skelett eingebettet in Agarose) durchgeführt. Hier wurden unterschiedliche Parameter (Phase, Amplitude) entsprechend einer vorher durchgeführten Planung eingestellt und eingestrahlten Leistungsverteilung (SAR) in den Phantomen im MRT vermessen.

3 Ergebnisse

3.1 Präoperative regionale Hyperthermie und Radiochemotherapie beim schlecht resektablen Zervixkarzinom (Originalarbeit 1)

Insgesamt wurden 146 Hyperthermie Therapien mit durchschnittlich 5 Sitzungen pro Patientin durchgeführt. In 41% der Patientinnen erfolgt die vollständige Applikation der Serie (mindestens 5 Zyklen) ohne Dosisreduktion.

Im Ergebnis der präoperativen Kombinationstherapie konnte bei 24 der 32 Patientinnen (75%) ein Ansprechen beobachtet werden. Der Tumorregress ermöglichte eine Resektion bei 21 Patientinnen. Bei 3 Patientinnen wurde die Resektion aufgrund fehlender Einwilligung zur Operation nicht durchgeführt. Insgesamt gelang in 17 Fällen (81%) eine R0 Resektion. 4 Patientinnen wurden R1 bzw. R2 reseziert: Zwei Patientinnen wiesen positive Resektionsränder (R1) auf, bei einer weiteren zeigte sich ein inoperabler Befund und bei der vierten Patientin war trotz R0 Resektion der paraaortale Befall intraoperativ nachweisbar.

Akute Nebenwirkungen induziert durch Strahlentherapie (Grad 3/4) traten bei 5 von 32 Patienten auf (16%). Nur in einem Fall erfolgte ein Abbruch nach der 2. Sitzung aufgrund einer drittgradigen Verbrennung.

Das Gesamtüberleben nach 3 Jahren betrug 60%. Das 3-Jahresgesamtüberleben bei R0 resezierten Patientinnen betrug 93%.

Die Auswertung der thermischen Parameter der Zervixkarzinompatientinnen ergab einen signifikanten Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern bei der Indextemperatur (vaginal) und den CEM 43°C.

3.2 Hyperthermie und Chemotherapie beim platin-resistenten rezidierten Ovarialkarzinom (Originalarbeit 2)

Das Alter der Patientinnen lag zwischen 48 und 64 (56 ± 8) Jahren. Insgesamt wurden in dieser Gruppe 180 Therapien durchgeführt mit durchschnittlich 11 Therapien pro Patientin. Insgesamt 29 Chemotherapieserien wurden appliziert davon erhielten 11 Patien-

tinnen eine Serie, 4 Patientinnen mindestens 2 Serien, eine Patientin erhielt 4 und eine Patientin 6 Serien. Es wurde eine 3-Jahresüberlebensrate von 29% erreicht.

Im Nebenwirkungsprofil traten akute passagere Nebenwirkungen wie Hitzegefühl, Schmerzen, wärmeinduzierte Übelkeit, Bolusdruck, Luftnot, verminderter AZ auf, die durch die Intervention des Therapeuten durch Reduktion der Leistung, Repositionierung der Patientinnen, Kühlung durch Wasserbeutel / Eisbeutel oder Applikation von Schmerzmittel reduziert wurden. Subakute oder chronische wärmespezifische Nebenwirkungen wie Verbrennungen oder andere Gewebsverletzungen wurden nicht beobachtet. Die Nebenwirkungen der Chemotherapie wurden durch die Hyperthermie nicht verstärkt und lagen im Bereich des bekannten Ausmaßes bei vergleichbarer Chemotherapie ohne Hyperthermiebehandlung.

Die Patientinnen profitierten von der Therapie durch gesteigerten Appetit, verbesserte Peristaltik, verringerte Bauchbeschwerden, Regulierung des Stuhlganges, Tumorverkleinerung und Reduktion des Bauchumfanges. Gleichzeitig konnte bei 10 Patientinnen (bei insgesamt 15 Serien) ein Abfall des Tumormarkers dokumentiert werden.

Das Überleben und gemessenen Temperaturen im Vaginalstumpf korrelierten miteinander. Patientinnen mit einer Gleichgewichtstemperatur $\geq 41.7^\circ\text{C}$ (+4.2 MR-Graden) hatten eine Überlebensrate nach 3 Jahren $\geq 50\%$ im Vergleich zu Patientinnen mit niedrigeren Gleichgewichtstemperaturen.

3.3 Vergleich der MR-Thermometrie mit den Planungskalkulationen an Phantomen. (Originalarbeit 3)

Eine gute Übereinstimmung der MR-Temperaturverteilungen mit den geplanten SAR Verteilungen ($\Delta\text{SAR} < 5\text{W/kg}$) konnte gezeigt werden. Durch Phasenveränderungen, bzw. Phasen- und Amplitudenveränderungen konnte die Übereinstimmung weiter verbessert werden. Dabei ist die FDTD-Methode bei Anwendung eines Untergitters für die Interpolation an elektrischen Grenzflächen ausreichend zur Prognose der SAR Verteilung auch in einem inhomogenen Phantom. In den MR-thermographischen Messungen konnten Temperaturmaxima „hot spots“ deutlich dargestellt und nachgewiesen werden, so wie sie in den Planungsrechnungen vorhergesagt wurden.

4 Diskussion

4.1 Präoperative regionale Hyperthermie und Radiochemotherapie beim schlecht resektablen Zervixkarzinom (Originalarbeit 1)

In der Standardtherapie des (lokal fortgeschrittenen) Zervixkarzinoms wurden in der Literatur 3-Jahresüberlebensraten von 70-78% angegeben. Hier ist zu berücksichtigen, dass bei diesen Studien ein hoher Anteil an Zervixkarzinomen mit günstigem Tumorstadium (FIGO IIB) eingeschlossen wurde. Das Überleben wird von Tumorgröße, Infiltrationstiefe und Befall der pelvinen Lymphknoten beeinflusst und ist daher günstig bei kleinen Tumoren (9-12). Die 3-Jahresüberlebensrate beim Zervixkarzinom FIGO IIb ist deutlich größer und liegt bei 40-70% (13).

Eine Wirkungsverstärkung der Standard Strahlentherapie durch zusätzliche Anwendung einer regionalen Hyperthermie bei lokal fortgeschrittenen Beckentumore (Blasentumore, Zervixkarzinome, Rektumkarzinome) wurde von van der Zee et. al. 2000 gezeigt (5). Die 3-Jahresüberlebensrate betrug 51%, im Vergleich zu 60% in der vorliegenden Arbeit. Wird die 3-Jahreskrankheitsfreieüberlebensrate von 93% bei den R0 resezierten Patientinnen betrachtet, liegt diese über den Werten der Standardtherapie (definitive Radiochemotherapie) (5;6;9;10;14). Angesichts dieser Überlebensraten sind die akuten Nebenwirkungsraten Grad 3 / 4 der hyperthermen Radiochemotherapie vertretbar.

4.2 Hyperthermie und Chemotherapie beim platin-resistenten rezidierten Ovarialkarzinom (Originalarbeit 2)

Bei dieser Tumorentität besteht die Notwendigkeit das gesamte Abdomen zu behandeln. Die Möglichkeit der Deperitonealisierung ist in einer Rezidivsituation keine Option mehr, wenn sie bereits in der Primärtherapie erfolgte.

Die Ergebnisse der intraperitonealen Chemotherapie von Armstrong et. al. wurden aus der Primärsituation gewonnen und sind somit nicht zu dieser Arbeit vergleichbar (15).

Die Ergebnisse bei rezidierten platin-resistenten Patientinnen sind sehr unbefriedigend (16). Als 2. und 3. Linien-Chemotherapeutika stehen Gemcitabine, Topotecan, liposomales Doxorubicin, und Taxane wöchentlich (Paclitaxel, Docetaxel) zur Verfü-

gung. Bei platin-resistenten Patientinnen erzielen diese Substanzen eine Ansprechrate von 5-20% (16). Bei Auftreten eines Rezidivs besteht die Therapie aus einer palliativen Therapie unter Erhaltung der größtmöglichen Lebensqualität. Die medianen Überlebenszeiten in der Rezidivsituation sind durchschnittlich 10 Monate bei Paclitaxel (17) oder Oxaliplatin (18). Das 3-Jahresüberleben liegt beim Topotecan bei 9.8% (19) und beim liposomalen Doxorubicin bei 13.8% (19). Im Vergleich dazu konnte durch die Kombination der Hyperthermie mit den gängigen Chemotherapeutika (liposomales Doxorubicin, Topotecan, Ifosfamid, Treosulfan, Gemcitabine) die mediane Überlebenszeit auf 14 Monate bzw. das 3-Jahresüberleben auf 30% angehoben werden. Eine Steigerung des mittleren Überlebens auf 30 Monate zeigte die Arbeitsgruppe um Jones et. al. Hier muss die Dosisescalation von Cisplatin bis 180mg/m² und die hypertherme intraperitoneale Applikation mit ihren Nebenwirkungen einer invasiven Therapie in Betracht gezogen werden (20). In der Studie von Jones et. al. 2006 wurden 41 rezidierte platin-sensible (n=4) und platin-resistente (n=37) Patientinnen mit Ovarialkarzinom mit einer intraperitonealen Cisplatinchemotherapie in Kombination mit einer abdominalen Hyperthermie in einer Phase I / II Studie behandelt (20). Hierbei wurde die Gesamtmenge des Cisplatin in 4 eskalierenden Dosen untersucht: 60mg/m² q21 bei 3; 100mg/m² q21 bei 9; 140mg/m² q21 bei 9; und 180mg/m² q21 bei 20 Patientinnen. Eine Dosisescalation innerhalb einer Patientin erfolgte nicht. 9 Katheter assoziierte Komplikationen traten auf: Zellulitis (1 Patientin), Peritonitis (2 Episoden) und Katheterokklusionen (6 Fälle), wobei 5 der Komplikationen im Regime mit 180mg/m² Cisplatin auftraten.

In dieser Studie war die kombinierte Hyperthermie mit Chemotherapie sehr gut verträglich; es wurden weder eine Verstärkung der chemotherapeutischen Nebenwirkungen beobachtet, noch traten katheterassoziierte Komplikationen auf. Insgesamt war die Therapiecompliance der Patientinnen so groß, dass bei 6 Patientinnen mehr als eine Chemotherapieserie in Kombination mit Hyperthermie durchgeführt werden konnte; einziger Therapieabbruchgrund war Tumorprogress (21).

Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit anderen, aufwändigen und nebenwirkungsreichen Therapien, wie z.B. HIPEC und intraperitoneale Chemotherapie. Durch die deutlich geringere Nebenwirkungs- und Komplikationsrate der i.v. Chemotherapie in Kombination mit Hyperthermie erscheint der therapeutische Quotient für die hypertherme Chemotherapie höher als für die intraperitoneale Chemotherapie.

4.3 Vergleich der MR-Thermometrie mit den Planungskalkulationen an Phantomen. (Originalarbeit 3)

Die MRT liefert einen 3D Temperaturdatensatz mit dem die SAR Verteilung aus der MR-Temperaturerhöhung einer regionalen Hyperthermie in homogenen und inhomogenen Phantomen messbar wird. Die kalkulierten Leistungsdichten der Planung stimmen gut mit den MR-Messungen überein. Die SAR-Verteilungen der Planung und ihre Vorhersagen über „hot spots“ sind verlässlich, trotz reduzierter räumlicher Auflösung. Den durch die reduzierte räumliche Auflösung entstandenen Ungenauigkeiten der Planung stehen ähnliche Glättungsprozeduren durch die Technik der MR-Thermometrie gegenüber, so dass die Verfahren aufeinander abgeglichen sind.

Trotz einer Regelung im Verstärker können die Phasen und Amplituden durch verschiedene Einflüsse an den Fusspunkten stark variieren. Durch die Möglichkeit, aus den gemessenen Verteilungen die Parameter zu ermitteln, kann das Verständnis der Interaktion der multiplen Antennen in ihrer räumlichen Anordnung vertieft werden. Diese Messungen ergeben nicht nur eine Validierung der Planungskalkulationen, sondern belegen, dass die MR-Thermometrie an Phantomen für die Qualitätssicherung sinnvoll einsetzbar ist.

5 Zusammenfassung

Beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom und rezidierten platin-resistenten Ovarialkarzinom sind die Ergebnisse der aktuellen Standardtherapie (Zervixkarzinom) und der in Studien angebotenen Chemotherapien (Ovarialkarzinom) noch nicht zufriedenstellend. Die Hyperthermie kann die Wirkung der Standardtherapie verstärken. Das Potential ist noch nicht ausgeschöpft. Die Kombination der regionalen Hyperthermie kann die 3-Jahresüberlebensrate beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom nach R0-Resektion auf über 90% und auf 30% beim rezidierten platin-resistenten Ovarialkarzinom (mediane Überlebenszeit 14 Monate) verbessern.

Eine wirkungsvolle Hyperthermie basiert auf einer sorgfältigen Planung, die die Realität annähernd abbildet. Eine Überprüfung ist erst jetzt mit der MRT-Thermometrie an Phantomen möglich.

Die Hyperthermie selbst, wie die Überprüfung ihrer Qualität, ist der Weiterentwicklung unterworfen. Die Ziele sind Effektivitätsverbesserung der Hyperthermie, Reduktion der Hyperthermie-Nebenwirkungen und somit Verbesserung der klinischen Ergebnisse.

6 Originalarbeiten

Originalarbeit 1

Sreenivasa G, Hildebrandt B, Kummel S, Jungnickel K, Cho CH, Tilly W et al.

Radiochemotherapy combined with regional pelvic hyperthermia induces high response and resectability rates in patients with nonresectable cervical cancer \geq FIGO IIB "bulky". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(4):1159-1167.

Originalarbeit 2

Cho CH, Wust P, Hildebrandt B, Issels RD, Sehouli J, Kerner T et al.

Regional hyperthermia of the abdomen in conjunction with chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: Evaluation of two annular-phased-array applicators. *Int J Hyperthermia* 2008, in press.

Originalarbeit 3

Gellermann J, Weihrauch M, Cho CH, Wlodarczyk W, Fahling H, Felix R, Budach V, Weiser M, Nadobny J, Wust P.

Comparison of MR-thermography and planning calculations in phantoms. *Med Phys* 2006; 33(10):3912-3920.

Originalarbeit 4

Cho CH, Wust P, Hildebrandt B, Gellermann J.

Neue Behandlungsansätze mit Hyperthermie bei Zervixkarzinomen. Studienergebnisse, Studienkonzepte und technologische Weiterentwicklung. [New therapy concepts using hyperthermia for cervical cancer. Study results, study concepts and technological developments]. *Der Onkologe* 2006; 12:923-930.

7 Literaturverzeichnis

- (1) Schlemmer M, Lindner LH, Abdel-Rahman S, Issels RD. [Principles, technology and indication of hyperthermia and part body hyperthermia]. *Radiologe* 2004; 44(4):301-309.
- (2) Harima Y, Nagata K, Harima K, Ostapenko VV, Tanaka Y, Sawada S. A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. *Int J Hyperthermia* 2001; 17(2):97-105.
- (3) Rietbroek RC, Schilthuis MS, Bakker PJ, van Dijk JD, Postma AJ, Gonzalez GD et al. Phase II trial of weekly locoregional hyperthermia and cisplatin in patients with a previously irradiated recurrent carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1997; 79:935-943.
- (4) Sreenivasa G, Hildebrandt B, Kummel S, Jungnickel K, Cho CH, Tilly W et al. Radiochemotherapy combined with regional pelvic hyperthermia induces high response and resectability rates in patients with nonresectable cervical cancer \geq FIGO IIB "BULKY". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006.
- (5) van der Zee J, Gonzalez GD, van Rhoon GC, van Dijk JD, van Putten WL, Hart AA. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. *Lancet* 2000; 355(9210):1119-1125.
- (6) Westermann AM, Jones EL, Schem BC, van der Steen-Banasik EM, Koper P, Mella O et al. 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* 2005 Aug 15 ;104 (4):763 -70 2005; 104:763-770.
- (7) Wust P, Cho CH, Hildebrandt B, Gellermann J. Thermal monitoring: invasive, minimal-invasive and non-invasive approaches. *Int J Hyperthermia* 2006; 22(3):255-262.
- (8) Wust P, Gellermann J, Harder C, Tilly W, Rau B, Dinges S et al. Rationale for using invasive thermometry for regional hyperthermia of pelvic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:1129-1137.
- (9) Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:1137-1143.
- (10) Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer* 2003; 39(17):2470-2486.

- (11) Alvarez RD, Soong SJ, Kinney WK, Reid GC, Schray MF, Podratz KC et al. Identification of prognostic factors and risk groups in patients found to have nodal metastasis at the time of radical hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989; 35(2):130-135.
- (12) Delgado G, Bundy BN, Fowler WC, Jr., Stehman FB, Sevin B, Creasman WT et al. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1989; 35(3):314-320.
- (13) Cho CH, Wust P, Hildebrandt B, Gellermann J. Neue Behandlungsansätze mit Hyperthermie bei Zervixkarzinomen. Studienergebnisse, Studienkonzepte und technologische Weiterentwicklung. [New therapy concepts using hyperthermia for cervical cancer. Study results, study concepts and technological developments]. *Der Onkologe* 2006; 12:923-930.
- (14) Distefano M, Ferrandina G, Smaniotto D, Margariti AP, Zannoni G, Macchia G et al. Concomitant radiochemotherapy plus surgery in locally advanced cervical cancer: update of clinical outcome and cyclooxygenase-2 as predictor of treatment susceptibility. *Oncology* 2004; 67(2):103-111.
- (15) Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354(1):34-43.
- (16) Ozols RF. Treatment goals in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15 Suppl 1:3-11.
- (17) Trimble EL, Adams JD, Vena D, Hawkins MJ, Friedman MA, Fisherman JS et al. Paclitaxel for platinum-refractory ovarian cancer: results from the first 1,000 patients registered to National Cancer Institute Treatment Referral Center 9103. *J Clin Oncol* 1993; 11(12):2405-2410.
- (18) Piccart MJ, Green JA, Lacave AJ, Reed N, Vergote I, Benedetti-Panici P et al. Oxaliplatin or paclitaxel in patients with platinum-pretreated advanced ovarian cancer: A randomized phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynecology Group. *J Clin Oncol* 2000; 18(6):1193-1202.
- (19) Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95(1):1-8.
- (20) Jones E, Alvarez SA, Prosnitz LR, Samulski TV, Oleson JR, Berchuck A et al. Intra-peritoneal cisplatin and whole abdomen hyperthermia for relapsed ovarian carcinoma. *Int J Hyperthermia* 2006; 22(2):161-172.
- (21) Cho CH, Wust P, Hildebrandt B, Issels RD, Sehouli J, Kerner T et al. Regional hyperthermia of the abdomen in conjunction with chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: Evaluation of two annular-phased-array applicators. *Int J Hyperthermia* 2008.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Erklärung

Ich, Chie Hee Cho erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „Hyperthermie: eine intensivierende Therapieoption bei inoperablen Zervixkarzinome und bei rezidierten platin-resistenten Ovarialkarzinome“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe. Gegen mich sind keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren anhängig.

Datum

Unterschrift

Zusammenstellung wesentlicher Publikationen

- (1) Harisinghani MG, Gervais DA, Hahn PF, Cho CH, Jhaveri K, Varghese J et al. CT-guided transgluteal drainage of deep pelvic abscesses: indications, technique, procedure-related complications, and clinical outcome. *Radiographics* 2002; 22(6):1353-1367.
- (2) Harisinghani MG, Gervais DA, Maher MM, Cho CH, Hahn PF, Varghese J et al. Transgluteal approach for percutaneous drainage of deep pelvic abscesses: 154 cases. *Radiology* 2003; 228(3):701-705.
- (3) Gervais DA, Ho CH, O'Neill MJ, Arellano RS, Hahn PF, Mueller PR. Recurrent abdominal and pelvic abscesses: incidence, results of repeated percutaneous drainage, and underlying causes in 956 drainages. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182(2):463-466.
- (4) Pech M, Spors B, Wieners G, Warschewske G, Beck A, Cho C et al. [Comparison of different MRI sequences with and without application of Gd-BOPTA as follow-up after LITT]. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2004; 176(4):550-555.
- (5) Ricke J, Wust P, Wieners G, Beck A, Cho CH, Seidensticker M et al. Liver malignancies: CT-guided interstitial brachytherapy in patients with unfavorable lesions for thermal ablation. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15(11):1279-1286.
- (6) Ricke J, Wust P, Stohlmann A, Beck A, Cho CH, Pech M et al. [CT-Guided brachytherapy. A novel percutaneous technique for interstitial ablation of liver metastases]. *Strahlenther Onkol* 2004; 180(5):274-280.
- (7) Ricke J, Wust P, Stohlmann A, Beck A, Cho CH, Pech M et al. CT-guided interstitial brachytherapy of liver malignancies alone or in combination with thermal ablation: phase I-II results of a novel technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(5):1496-1505.
- (8) Beck AN, Schafer M, Werk M, Pech M, Wieners G, Cho C et al. Thermoablation of liver metastases: efficacy of temporary celiac plexus block. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005; 28(4):454-458.
- (9) Ricke J, Seidensticker M, Ludemann L, Pech M, Wieners G, Hengst S et al. In vivo assessment of the tolerance dose of small liver volumes after single-fraction HDR irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(3):776-784.
- (10) Rottgen R, Herzog H, Lopez-Hanninen E, Cho CH, Felix R, Schroder RJ. [Combination of dynamic MR enteroclysis (Sellink) and MR colonography to diagnose Crohn's disease]. *Rofo* 2005; 177(8):1131-1138.
- (11) Cho CH, Shakibaei M, Merker HJ, Klein M. [The rare malformation of nasal aplasia]. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2006; 10(2):106-117.

-
- (12) Cho CH, Wust P, Hildebrandt B, Gellermann J. Neue Behandlungsansätze mit Hyperthermie bei Zervixkarzinomen. Studienergebnisse, Studienkonzepte und technologische Weiterentwicklung. [New therapy concepts using hyperthermia for cervical cancer. Study results, study concepts and technological developments]. *Der Onkologe* 2006; 12:923-930.
 - (13) Gellermann J, Weihrauch M, Cho CH, Wlodarczyk W, Fahling H, Felix R et al. Comparison of MR-thermography and planning calculations in phantoms. *Med Phys* 2006; 33(10):3912-3920.
 - (14) Johannsen M, Gneveckow U, Thiesen B, Taymoorian K, Cho CH, Waldofner N et al. Thermotherapy of Prostate Cancer Using Magnetic Nanoparticles: Feasibility, Imaging, and Three-Dimensional Temperature Distribution. *Eur Urol* 2006.
 - (15) Sreenivasa G, Hildebrandt B, Kummel S, Jungnickel K, Cho CH, Tilly W et al. Radiochemotherapy combined with regional pelvic hyperthermia induces high response and resectability rates in patients with nonresectable cervical cancer \geq FIGO IIB "bulky". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(4):1159-1167.
 - (16) Wust P, Cho CH, Hildebrandt B, Gellermann J. Thermal monitoring: invasive, minimal-invasive and non-invasive approaches. *Int J Hyperthermia* 2006; 22(3):255-262.
 - (17) Gellermann J, Goke J, Figiel R, Weihrauch M, Cho CH, Budach V et al. Simulation of different applicator positions for treatment of a presacral tumour. *Int J Hyperthermia* 2007; 23(1):37-47.
 - (18) Johannsen M, Gneveckow U, Taymoorian K, Cho CH, Thiesen B, Scholz R et al. [Thermal therapy of prostate cancer using magnetic nanoparticles]. *Actas Urol Esp* 2007; 31(6):660-667.
 - (19) Wust P, Postrach J, Kahmann F, Henkel T, Graf R, Cho CH et al. Postimplantation Analysis Enables Improvement of Dose-Volume Histograms and Reduction of Toxicity for Permanent Seed Implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007.
 - (20) Cho CH, Wust P, Hildebrandt B, Issels RD, Sehouli J, Kerner T et al. Regional hyperthermia of the abdomen in conjunction with chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: Evaluation of two annular-phased-array applicators. *Int J Hyperthermia* 2008 (in press).

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt an erster Stelle Herrn Prof. Dr. med. Peter Wust. Ihm verdanke ich nicht nur die Überlassung des interessanten Themas und die optimale Förderung meiner wissenschaftlichen und klinischen Ausbildung, sondern auch die Einführung in die Hyperthermie-Modalitäten der im Rahmen der Studien untersuchten Patienten. Mit seiner ständigen Motivation und durch seine konstruktive Kritik hat er mich sehr gefördert.

Besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Volker Budach, Direktor der Klinik für Strahlentherapie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, für seine großzügige Unterstützung meiner wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeit.

Mein Dank gilt auch insbesondere Frau Dr. med. Johanna Gellermann für ihre ansteckende Begeisterung, ihre Geduld, Hilfe und freundschaftliche Ratschläge. Ohne diese wäre die Durchführung der Projekte sicherlich nicht möglich gewesen.

Frau Solveig Jentsch und Frau Iris Schefczyk, RTAs an dem Campus Berlin Buch, danke ich für ihre Bereitschaft mich in die Technologien der Hyperthermie einzuweisen und während der Therapien zu unterstützen.

Den Schwestern der Hyperthermie, insbesondere Frau Young Suk Frisch, danke ich herzlich für ihre Hilfe und die wohlthuende Arbeitsatmosphäre.

Herzlichen Dank auch an Frau Hildegard Ganter, der treuen Seele unserer Hyperthermie Abteilung. Ohne ihre Hilfe wären viele, immer wieder unerwartet auftretenden Probleme schwer zu lösen gewesen.

Frau Marita Weis-Mehling danke ich für ihre Geduld, insbesondere bei den unzähligen Anrufen und Anfragen von Patienten und für ihren steten Einsatz in unserer Abteilung.

Auch Herrn Horst Fähling danke ich für seinen unermüdlichen Einsatz, für seine Tips zur Geräteeinstellungen und die vielen Einsätze, die Geräte bei Laune zu halten.

Herrn Dipl. phys. Mirko Weihrauch danke ich für die unkomplizierte Art insbesondere computertechnische Probleme zu lösen.

Schließlich möchte ich mich ganz besonders bei Frau Dipl. Reha päd.. Christine Bürgel für ihren unermüdlichen Zuspruch bedanken.

Und ich danke Frau Dr. Angela Kaindl für ihre spontane begeisternde Motivation und miternächtliche Hilfe.

Danken möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für ihre Unterstützung während dieser anspruchsvollen Zeit.