

ESIO – Update

30.03.2023

*aus der Klinik  
für Radioonkologie und Strahlentherapie  
Charité – Unviersitätsmedizin Berlin*

## **Immunonkologie und Hyperthermie**

Dr. med. Julian Weingärtner

## 3 + 1 Säulen der onkologischen Therapie



# Hyperthermie am Standort Campus Virchow Klinikum

Tiefenhyperthermiesystem BSD  
2000-3D



EHY-2030

heckel-HT3000



## Radiative Hyperthermie

Antennensystem. Sinusförmige Radiofrequenz mit der Trägerfrequenz ca. 90-140 MHz

## Kapazitive HT / modulierte Elektrohyperthermie

Plattenkondensator. Amplitudenmodulation der Trägerfrequenz (Synonyme: Oncothermie) 13,56 MHz

## Ganzkörperhyperthermie

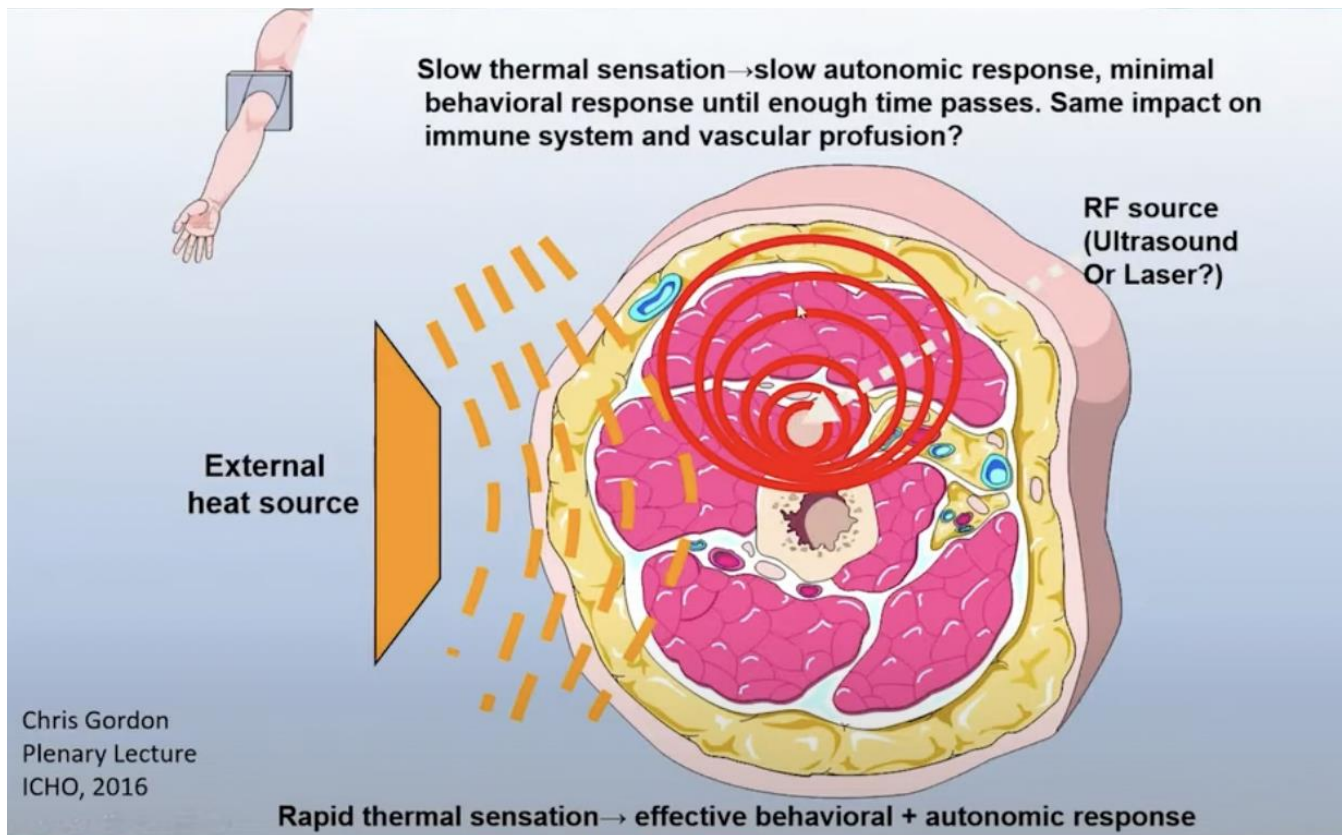
gesamte Körper wird durch wassergefilterte Infrarot-Strahlung erhitzt / lokale Energieeintrag auf den Oberkörper wird durch den Blutkreislauf im gesamten Körper verteilt.

- Milde GKH (- 38,4°C)
- Moderate GKH (38,5°C - 40,4°C)
- Extreme GKH (40,5°C - 42,8°C)

Regionale Hyperthermie  
(Tumor ist lokal begrenzt)

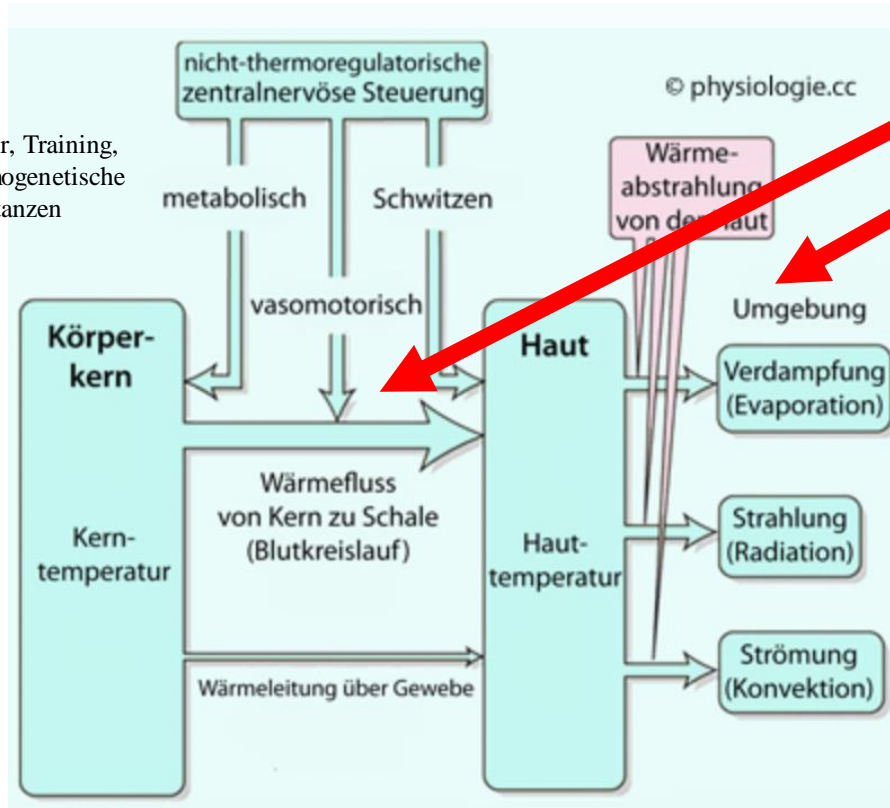
Tumor nicht mehr lokal  
begrenzt oder regionale HT  
nicht möglich

- Wenige präklinische Studien welche Hyperthermie mittels Radiofrequenz durchführten (meist Immersion durch Wasserbad o. Heißluft)



# Vorab: Limitierungen

Fieber, Training, thermogenetische Substanzen

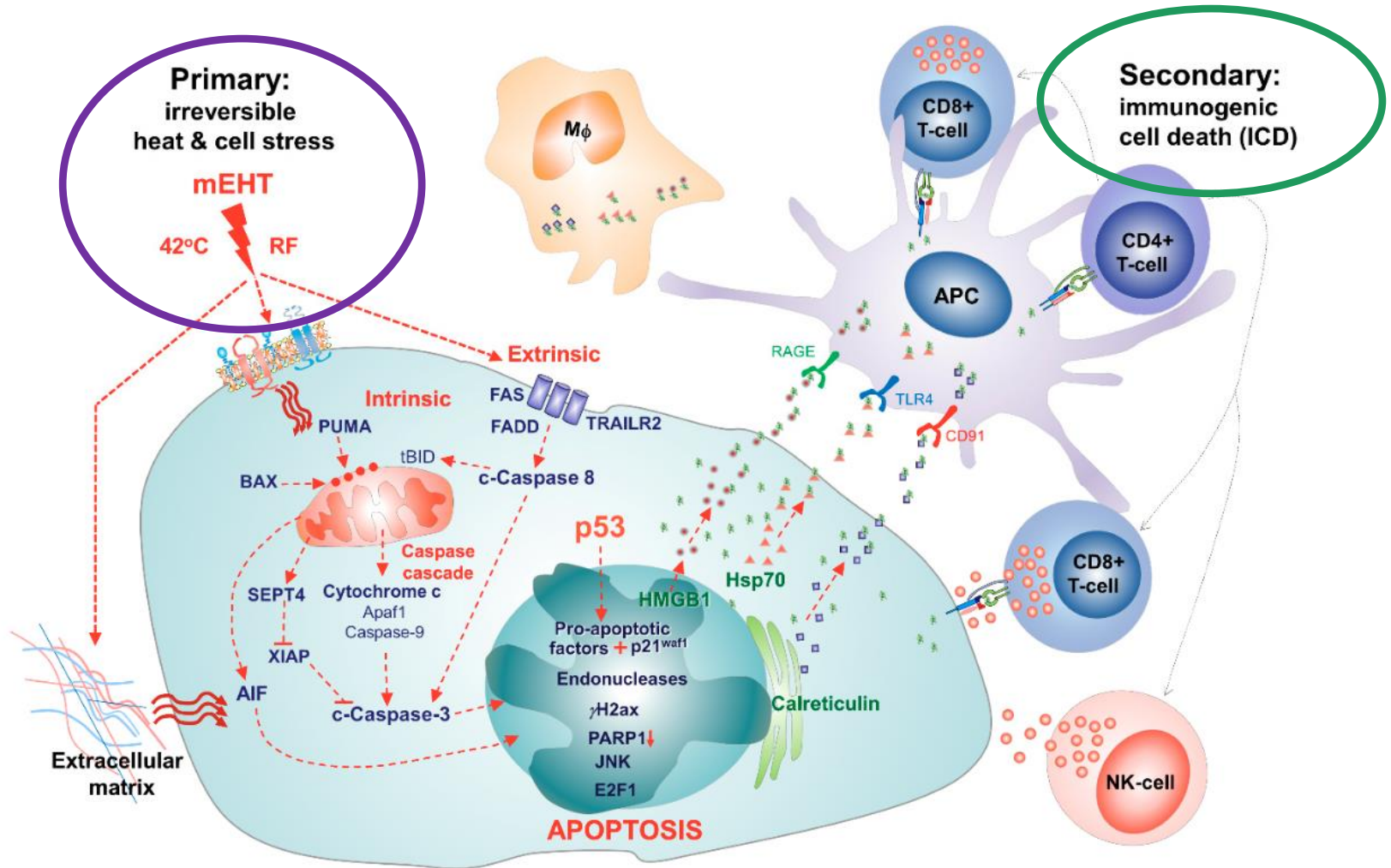


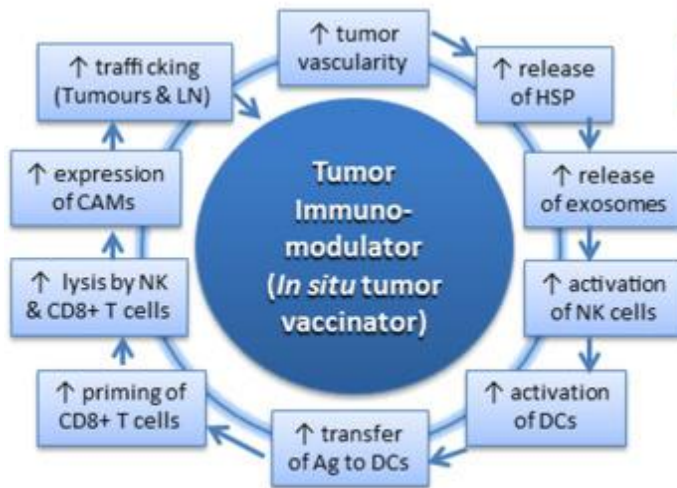
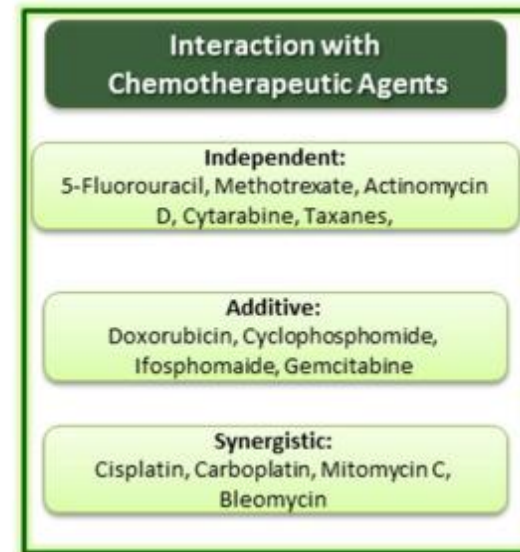
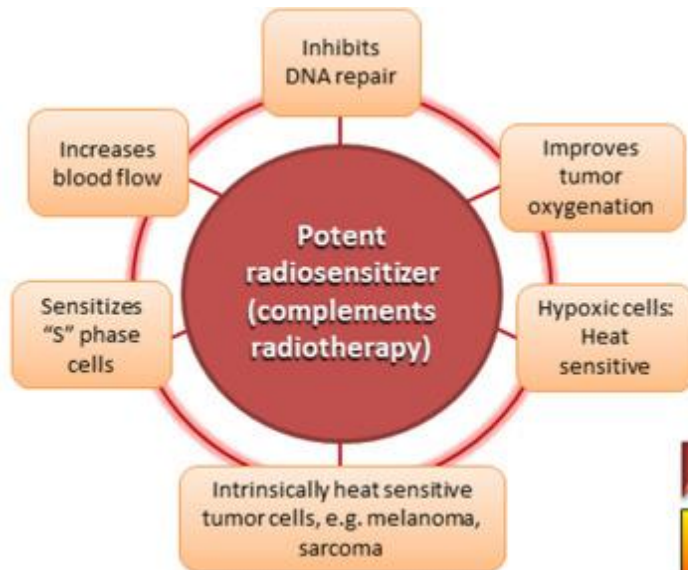
- Ultraschall
- Mikrowellen
- Infrarot
- Laser
- Wasser
- Heißluft

?

	Work	Radiative	Convective	Evaporative	Storage	
	done on	heat	heat	heat	of	
	environment	loss	loss	loss	heat	
Metabolism	$- W$	$(R$	$+ C$	$+ E)$	$= S$	
		Heat losses				
Heat production (H)						

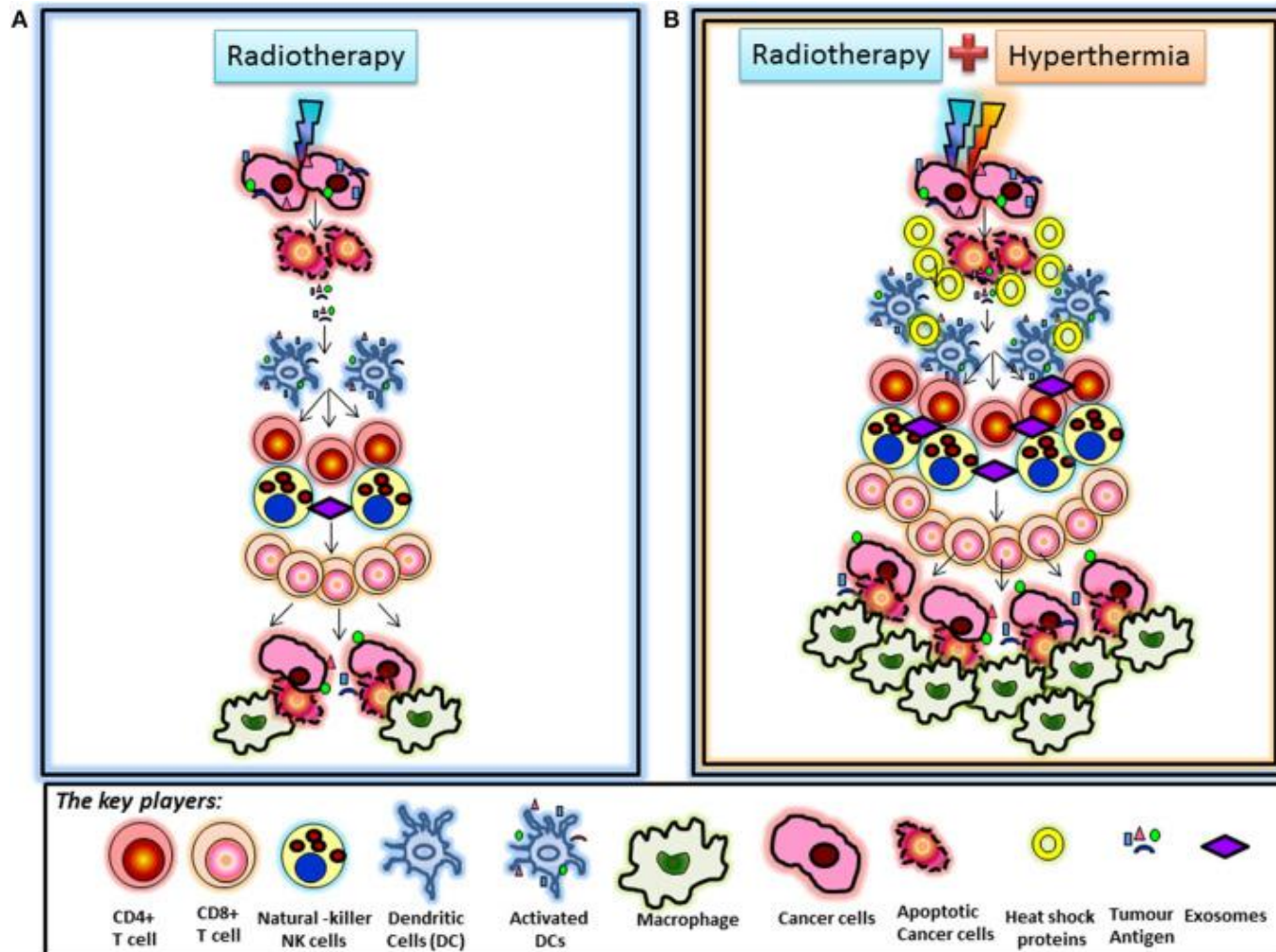
Es gibt gute präklinische Daten bzgl. (durch die Hyperthermie ausgelöster) Signalkaskaden, welche eine verbesserte Immunzell-Aktivierung und Funktion zeigen





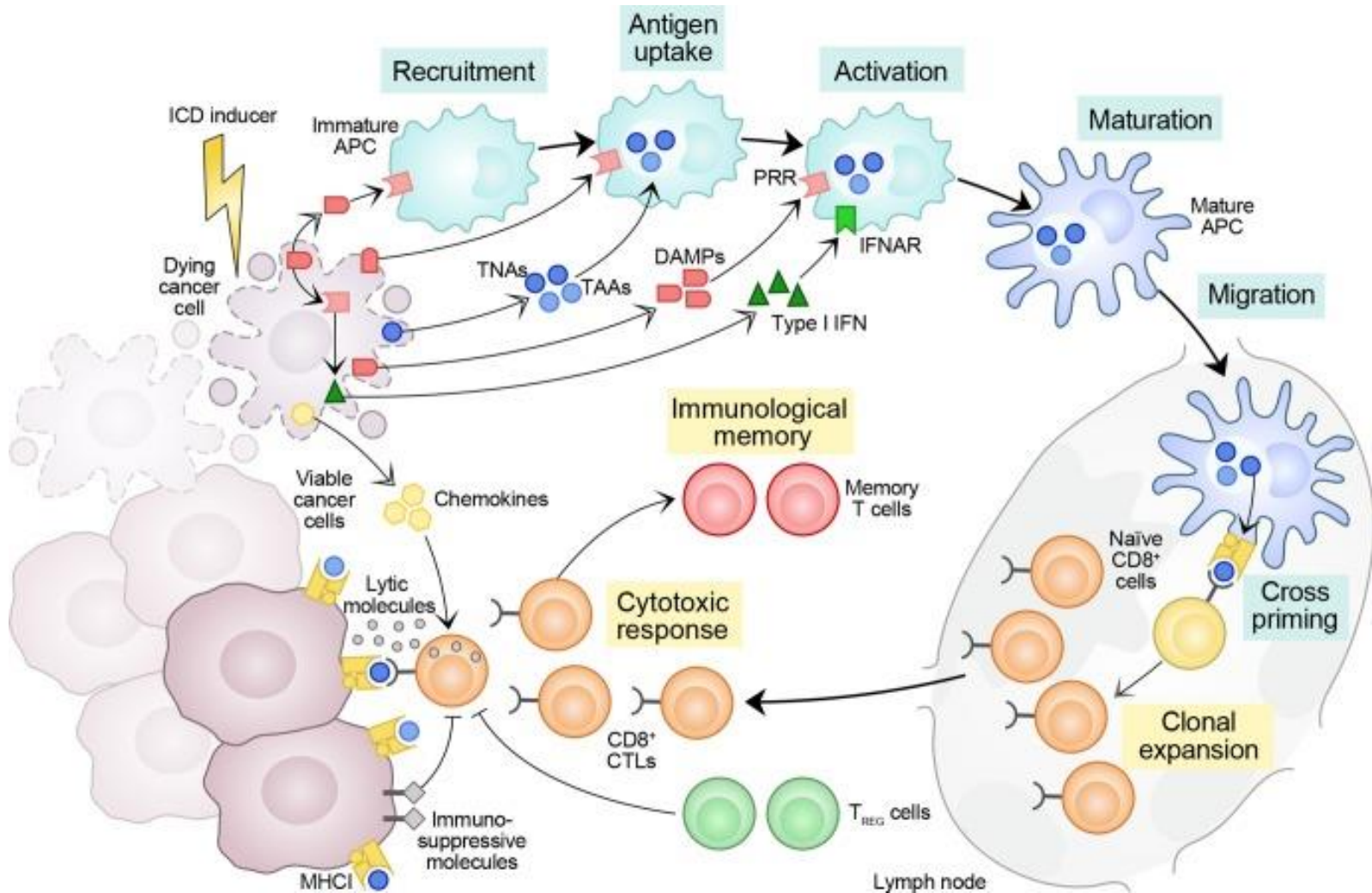
HSP: Heat shock proteins; NK: Natural killer; DC: Dendritic cells; Ag: Antigens; CAM: Cell adhesive molecule; LN: Lymph nodes

## Additive Effekte der Hyperthermie

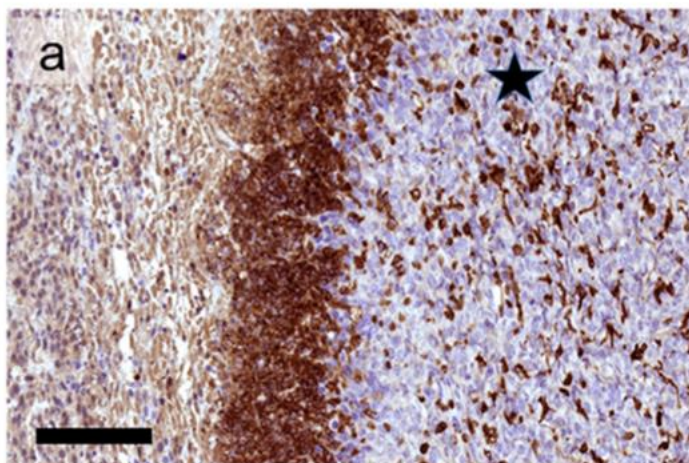




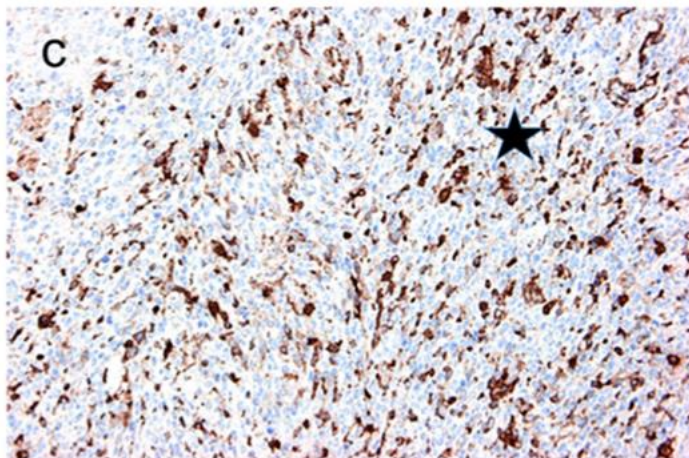
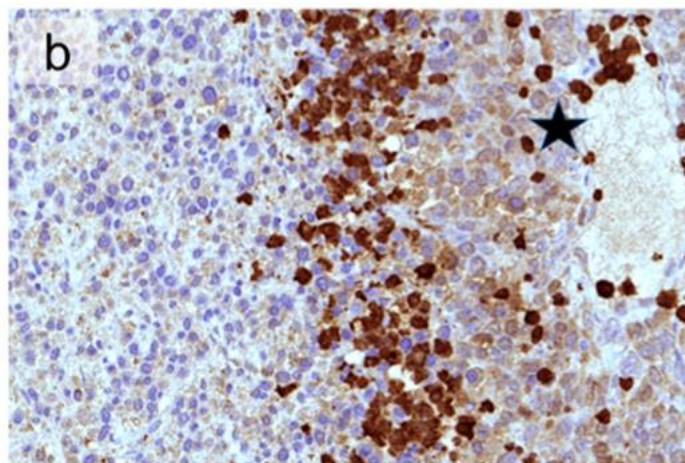
# Immunogener Zelltod



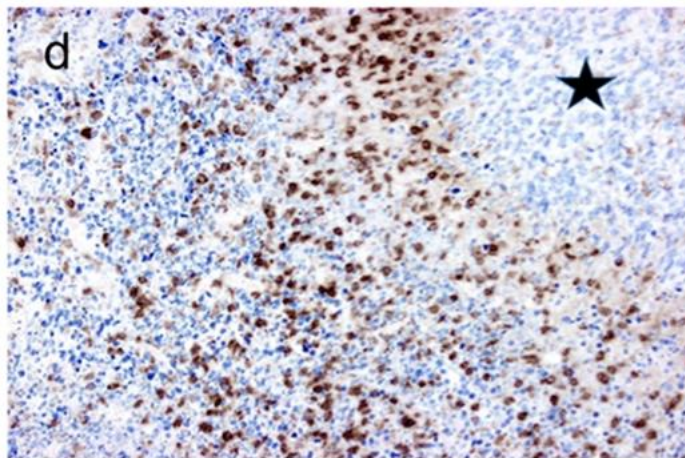
a) CD3+ T -Zellen



b) S100- positiv antigen-präsentierende dendritische Zellen



c) Granzyme B-positive NK Zellen (+ T Zellen)



d) f4/80-positive Makrophagen



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

journal homepage: [www.ejcancer.com](http://www.ejcancer.com)

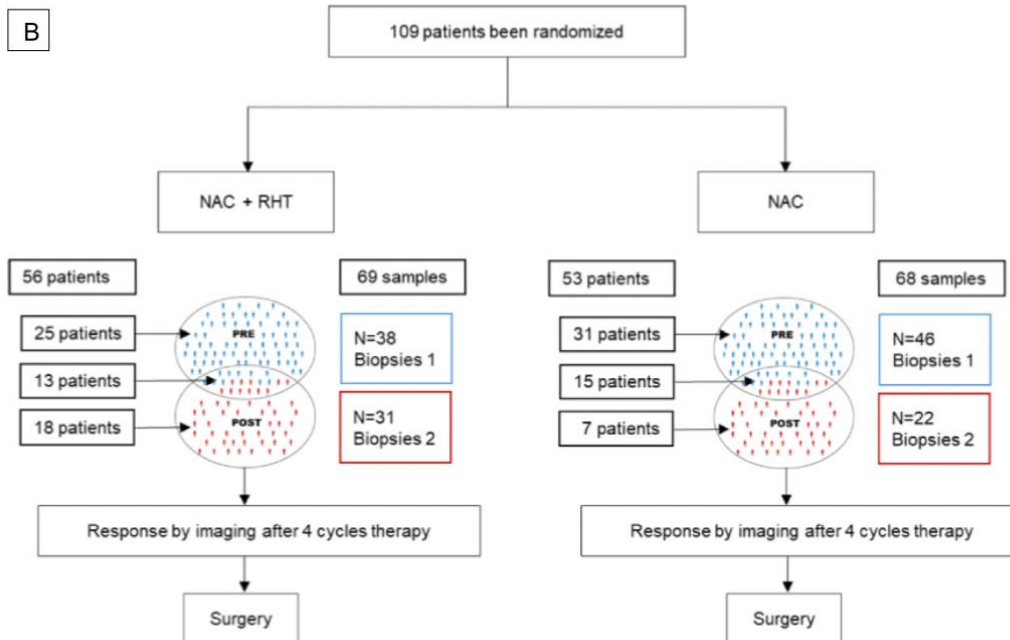
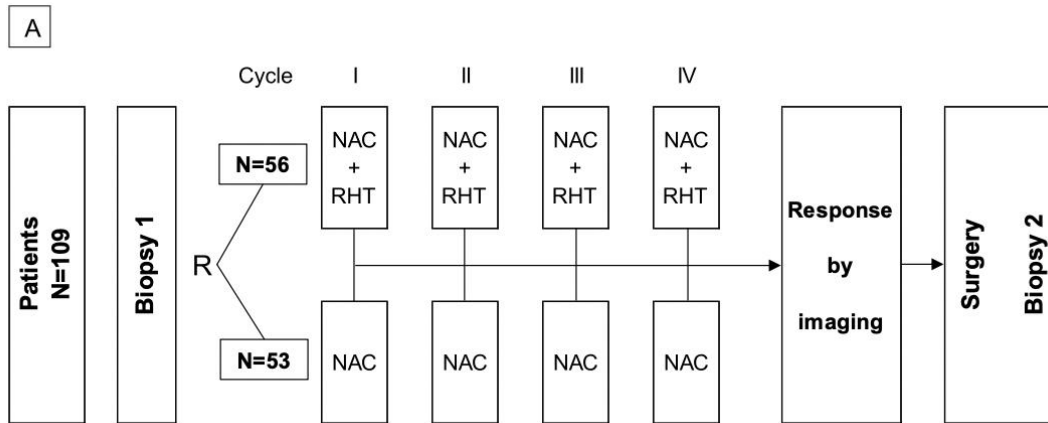


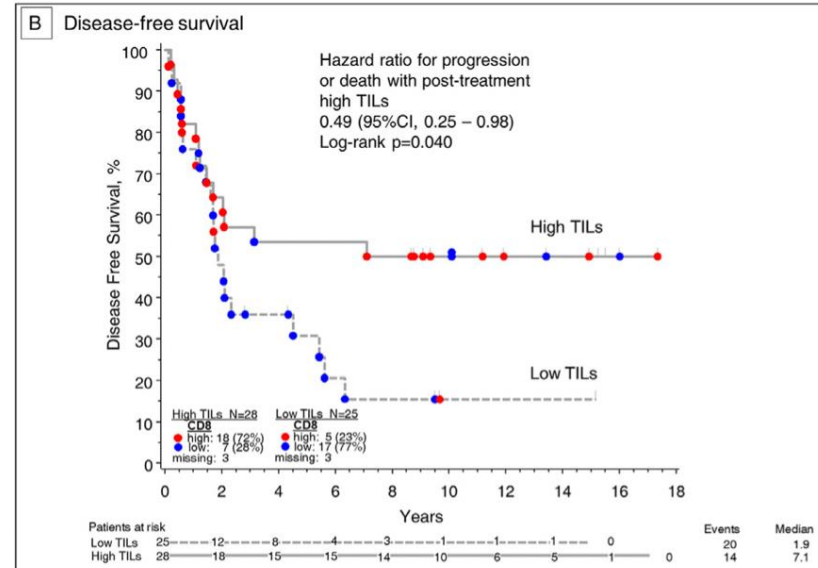
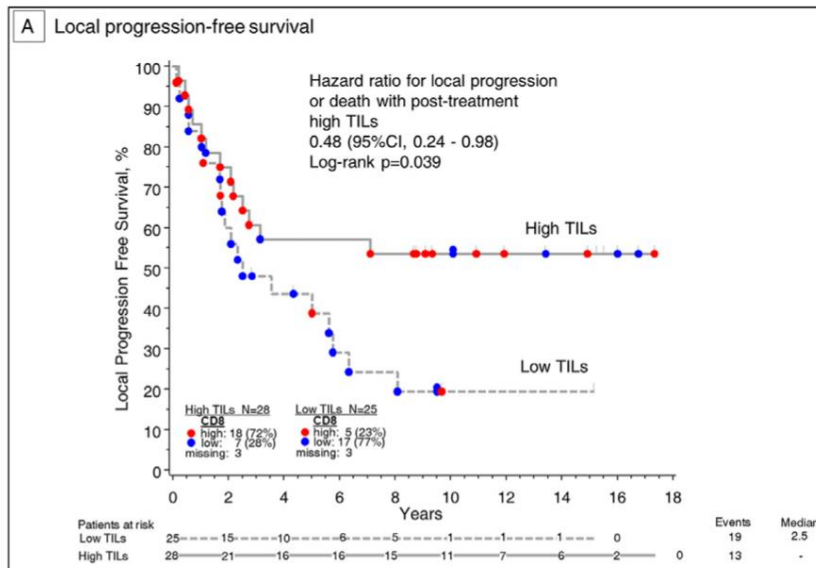
## Original Research

# 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

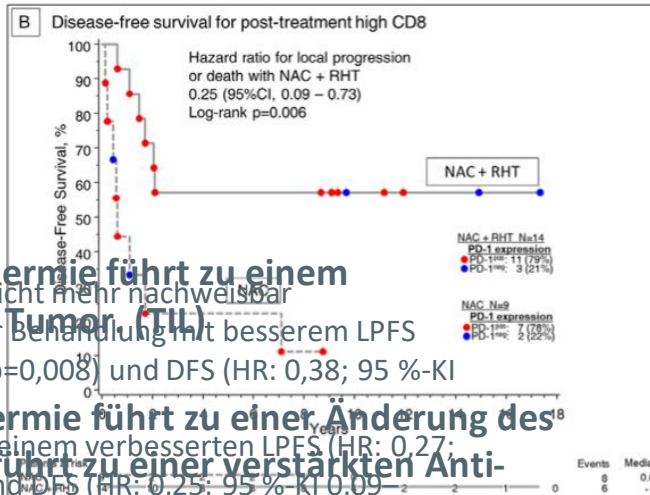
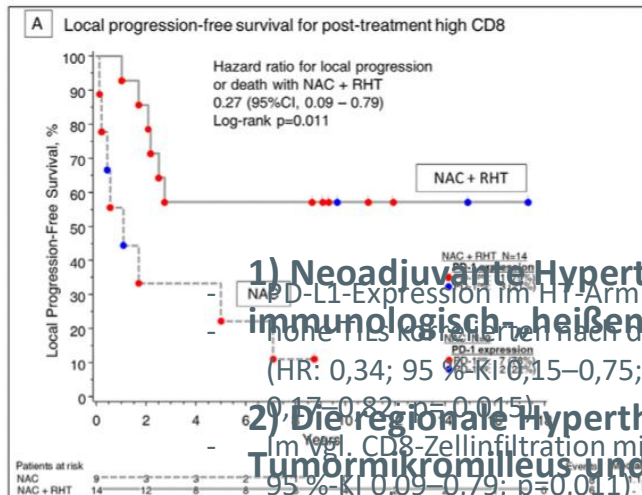


Rolf D. Issels <sup>a,\*</sup>, Elfriede Noessner <sup>b,1</sup>, Lars H. Lindner <sup>a</sup>,  
Michael Schmidt <sup>c</sup>, Markus Albertsmeier <sup>d</sup>, Jean-Yves Blay <sup>e</sup>,  
Emanuel Stutz <sup>f</sup>, Yujun Xu <sup>g</sup>, Veit Buecklein <sup>a</sup>,  
Annelore Altendorf-Hofmann <sup>h</sup>, Sultan Abdel-Rahman <sup>a</sup>,  
Ulrich Mansmann <sup>g</sup>, Michael von Bergwelt-Baildon <sup>i</sup>, Thomas Knoesel <sup>j</sup>



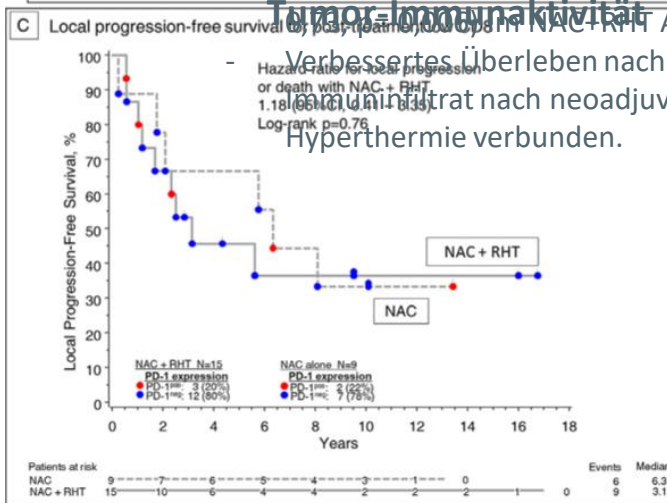


TIL = Tumor infiltrating lymphocytes

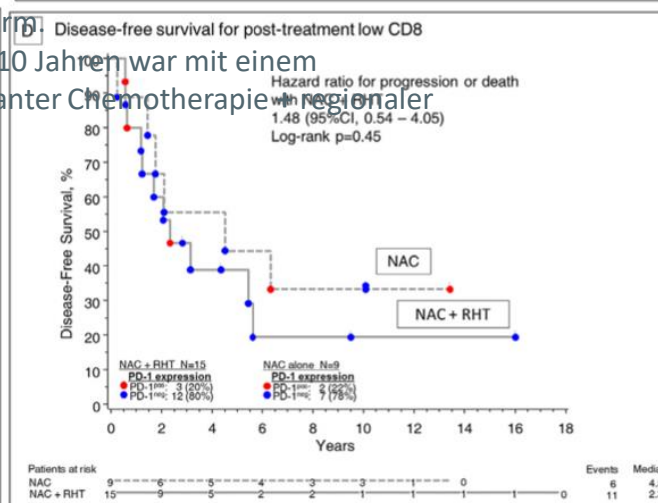


1) Neoadjuvante Hyperthermie führt zu einem immunologisch „heißen“ Tumor (TL) mit mehr TILs im Tumor nach der Behandlung mit besserem LPFS (HR: 0,34; 95 %-KI 0,15–0,75; p=0,008) und DFS (HR: 0,38; 95 %-KI 0,17–0,82; p=0,015)

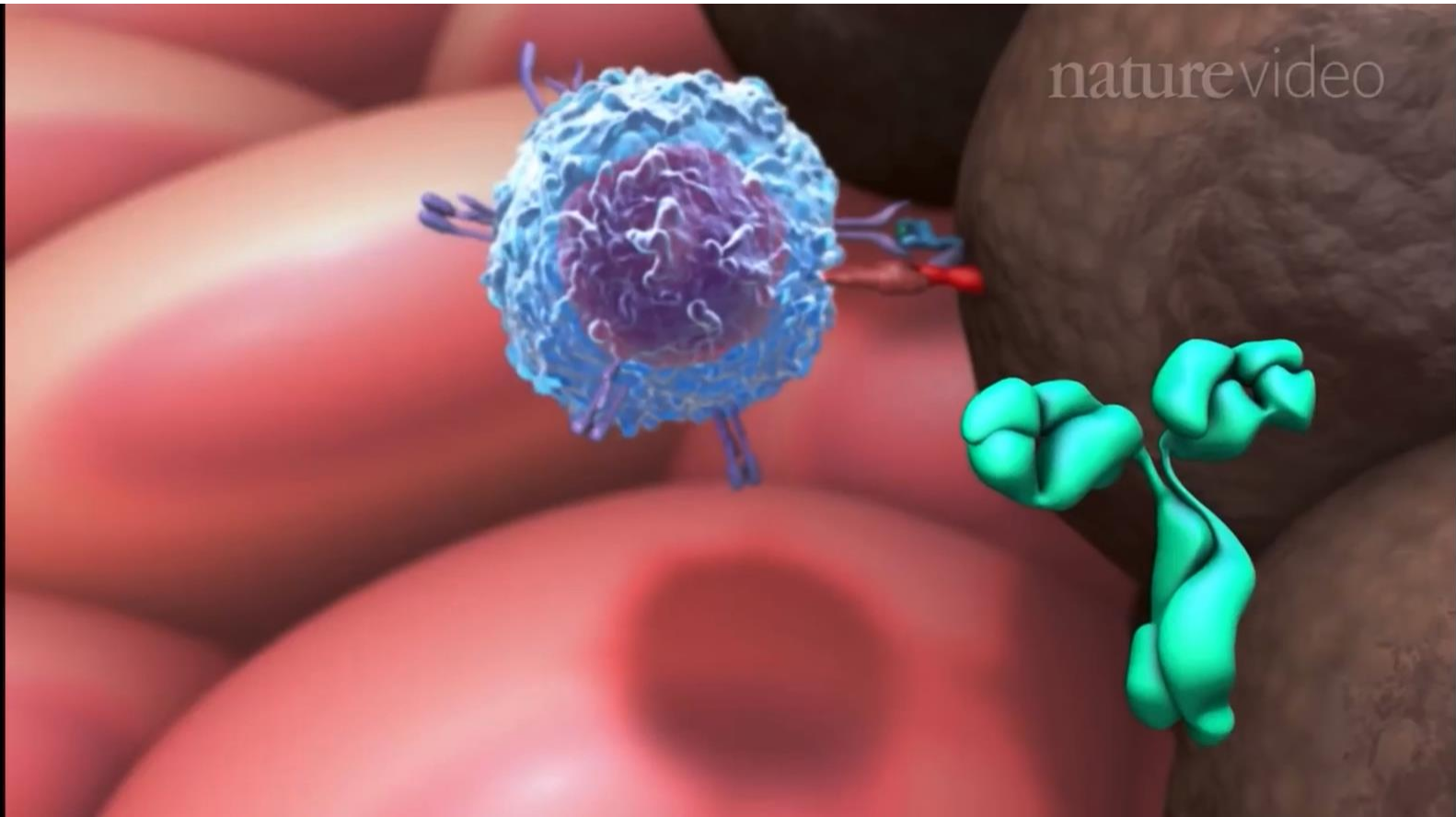
2) Die regionale Hyperthermie führt zu einer Änderung des Tumormikromilieus und führt zu einer verstärkten Anti-Tumor-Immunität



Verbessertes Überleben nach 10 Jahren war mit einem erhöhten Infiltrat nach neoadjuvanter Chemotherapie regionaler Hyperthermie verbunden.

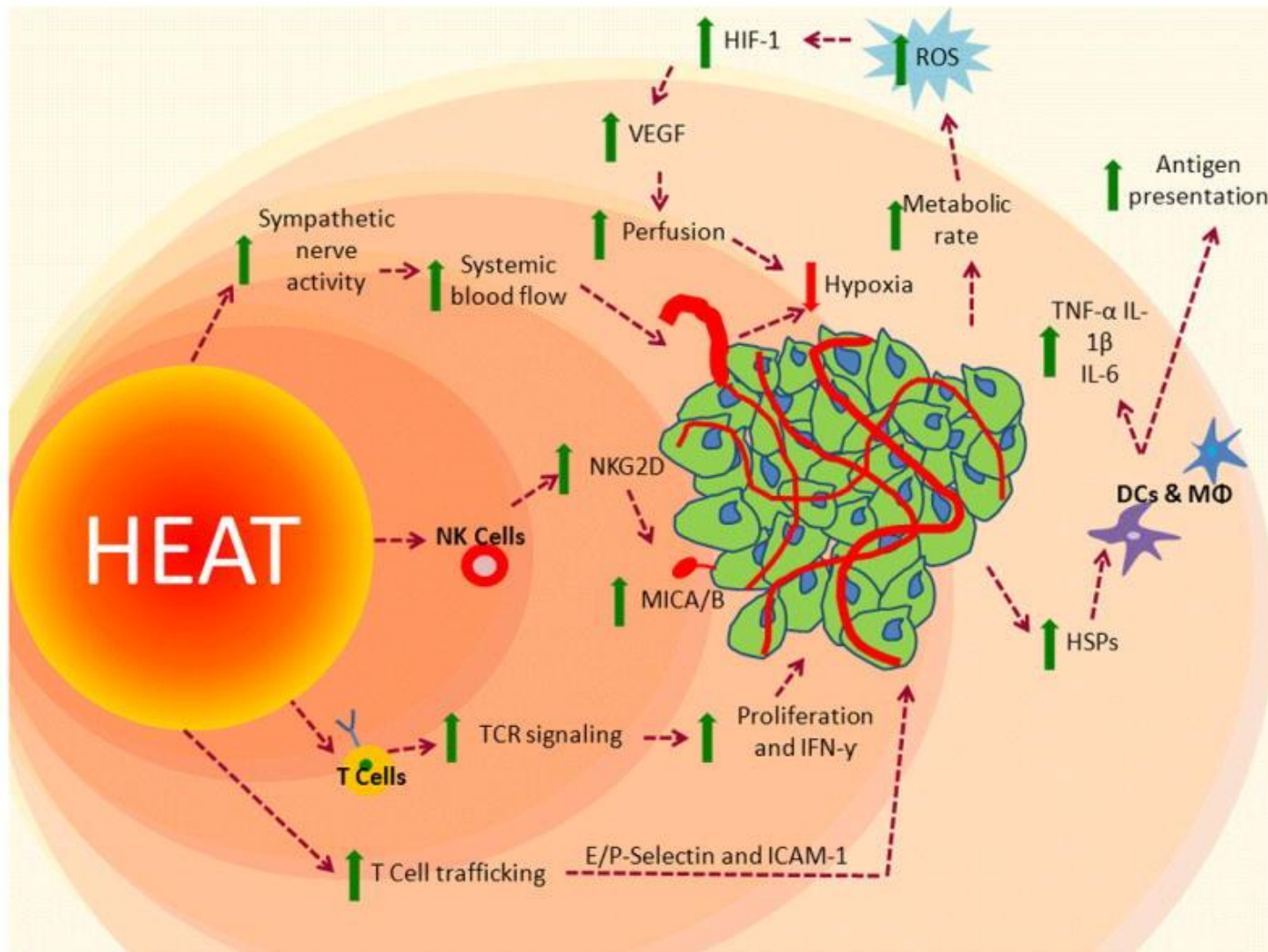






**Mögliche synergistische Effekte mit PD1 Inhibitoren wie Pembrolizumab**

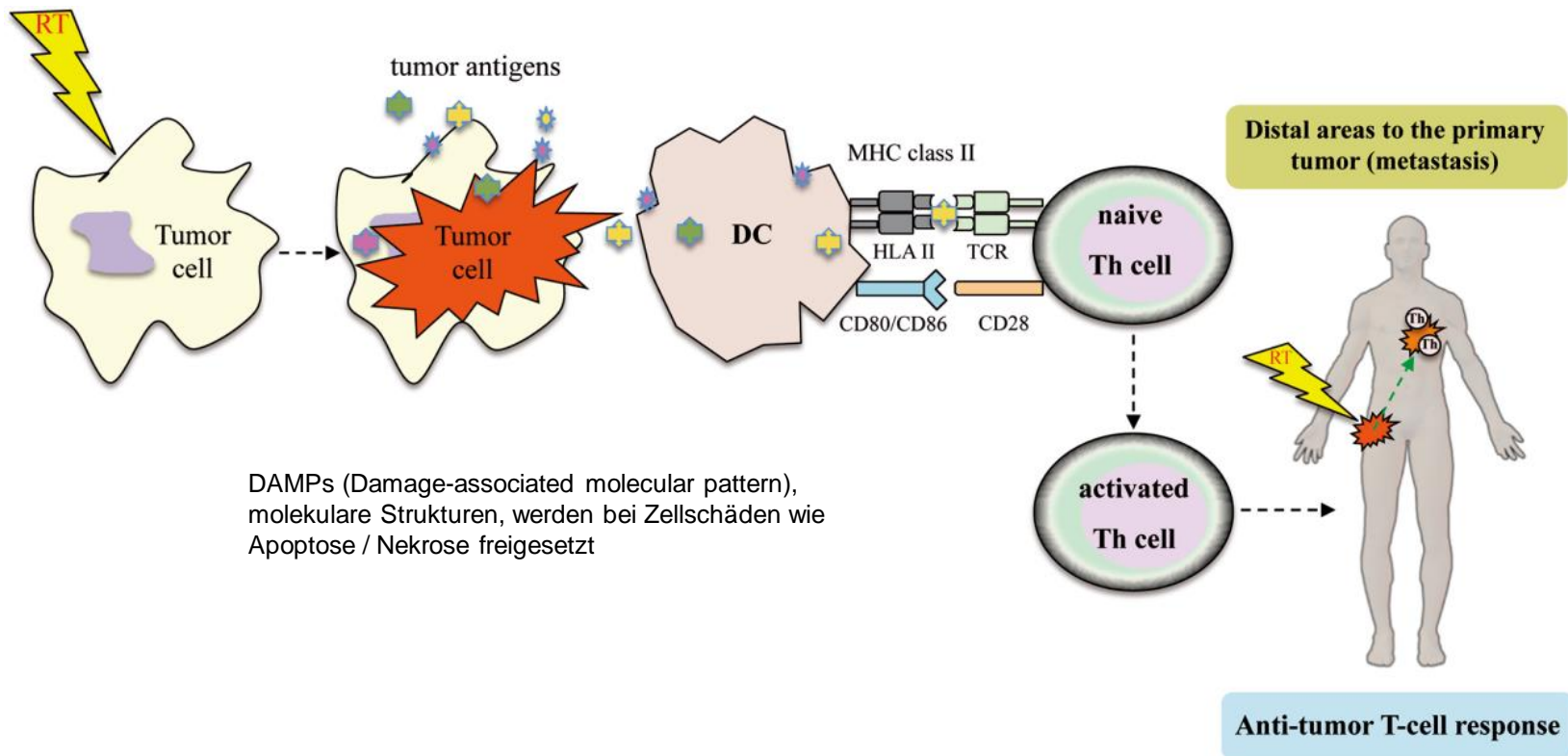




Repasky, Evans, Dewhirst, Cancer immunology research 2013

## Abscopaler Effekt

(lateinisch „ab“ = fern von und Altgriechisch σκοπός (skopós) = Ziel, Zweck) = Rückbildung von Metastasen außerhalb des lokalen Behandlungsfeldes



Sologuren et al., 2014, Immune effects of high dose radiation treatment: implications of ionizing radiation on the development of bystander and abscopal effects

Article

# Effects of Modulated Electro-Hyperthermia (mEHT) on Two and Three Year Survival of Locally Advanced Cervical Cancer Patients

Carrie Anne Minnaar <sup>1,2</sup>, Innocent Maposa <sup>3</sup>, Jeffrey Allan Kotzen <sup>1,2</sup> and Ans Baeyens <sup>1,4,\*</sup>

> [Front Oncol.](#) 2020 Mar 24;10:376. doi: 10.3389/fonc.2020.00376. eCollection 2020.

## Potential of the Abscopal Effect by Modulated Electro-Hyperthermia in Locally Advanced Cervical Cancer Patients

Carrie Anne Minnaar <sup>1</sup>, Jeffrey Allan Kotzen <sup>2</sup>, Olusegun Akinwale Ayeni <sup>3</sup>,  
Mboyo-Di-Tamba Vangu <sup>3</sup>, Ans Baeyens <sup>1 4</sup>

Affiliations + expand

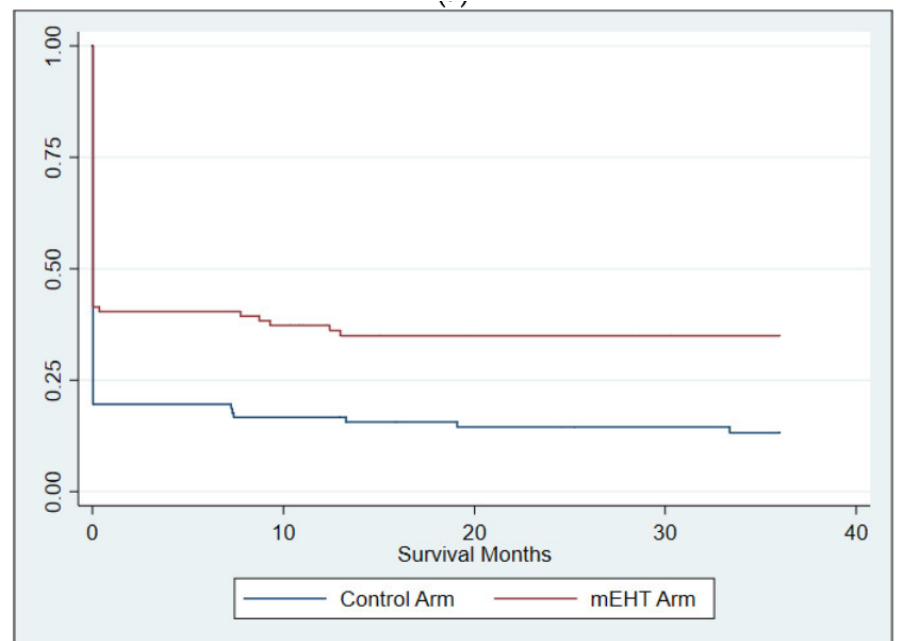
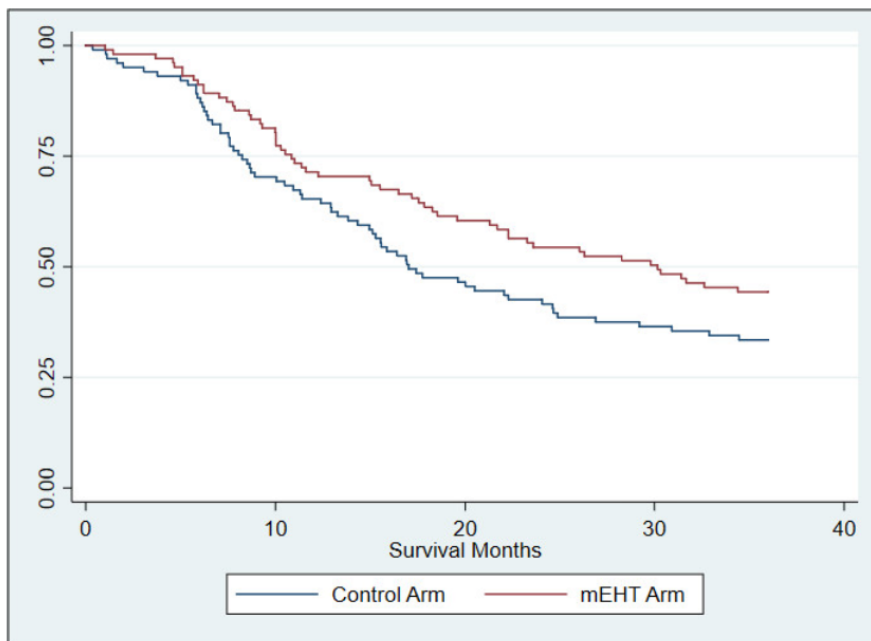
PMID: 32266151 PMCID: [PMC7105641](#) DOI: [10.3389/fonc.2020.00376](#)

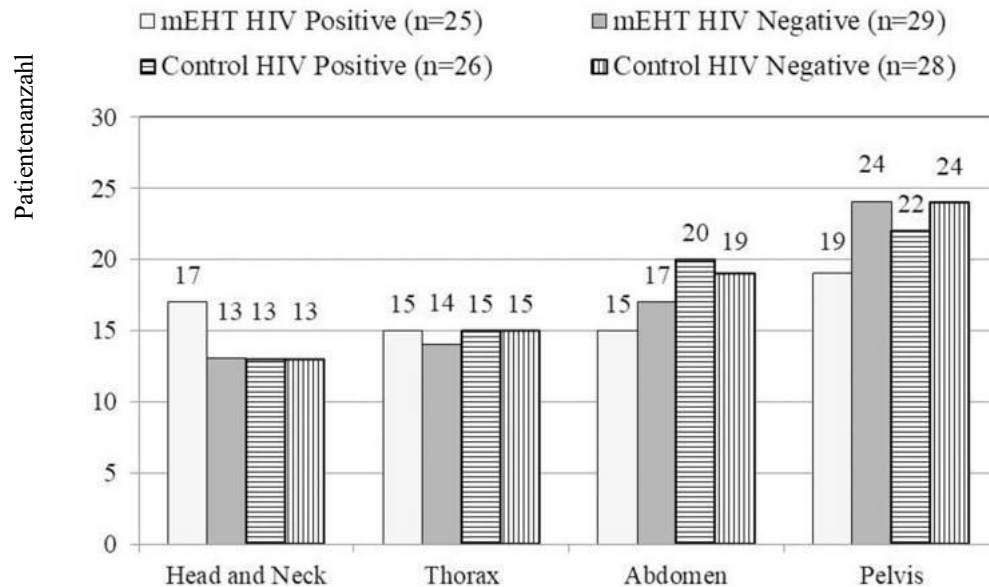
[Free PMC article](#)

## Phase III Studie mit 210 Patientinnen in Johannesburg, Vergleich RCT +/- mEHT, 50% Studienprobanden HIV positiv

- Beide Arme:
  - prätherapeutisches=Baseline (nach Randomisierung)  
18F-FDG-PET-CT
  - Perkutane Strahlentherapie mit 25 x 2 Gy bis 50 Gy auf  
gesamtes Becken + Brachytherapie Boost (Iridium-192)  
mit 3 x 8 Gy (Gesamtdosis alpha-beta ratio von 10 = 86  
Gy).
  - Chemotherapie: 2 x 80 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin, mit 21 Tage  
Abstand während RT
- mEHT-Arm: 2 mEHT-Behandlungen pro Woche (Model:  
EHY2000+), mind. 48 h Abstand, 130 W für mind. 55 min.  
RT innerhalb 30 min hiernach (97% erhielten  $\geq 8$  der 10  
verschriebenen mEHT Behandlungen)
- Bildgebende Kontrolle durch PET-CT nach 6 Monaten

- Signifikant bessere lokoregionäre Kontrolle im mEHT-Arm (HR: 0.70, 95%CI: 0.51–0.98,  $p = 0.035$ ; respectively) (bemerkenswert da relativ geringe Temperaturerhöhung durch kapazitve HT)
- Kein Unterschied hinsichtlich Toxizität
- QoL signifikant verbessert im mEHT-Arm Vorteil
- Bessere Kosten-Effekt-Analyse im mEHT-Arm

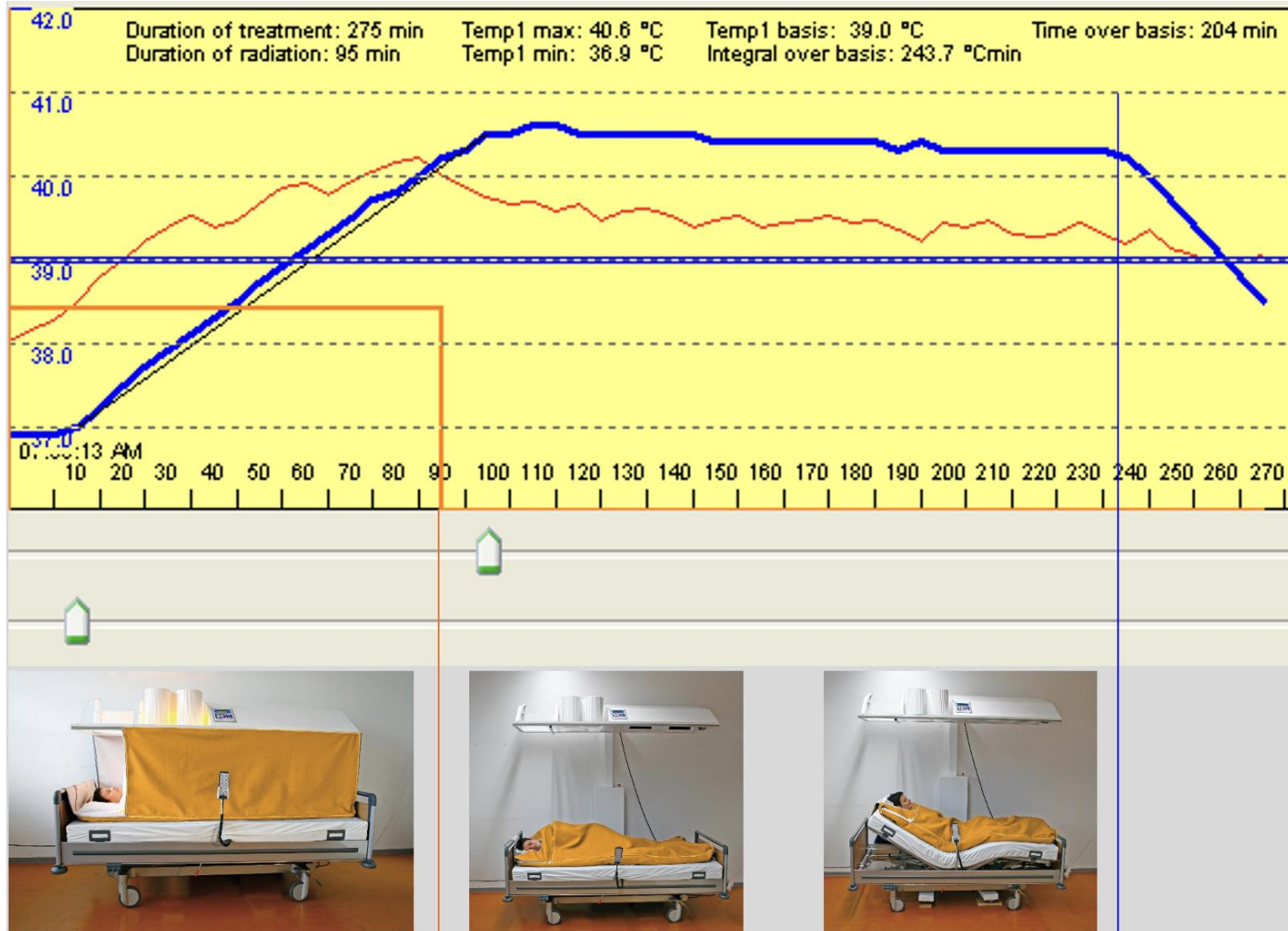




Anzahl der Patienten mit sichtbaren extrapelvinen Lymphknoten im präth. PET CT – vergleichbare Verteilung

- Vollständige metabolische Auflösung aller extrapelvinen Manifestationen bei **24,1 % (13 von 54)** im mEHT-Arm in den <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT-Nachuntersuchungen vs. **5,6 % (3 von 54)** im Kontrollarm ohne mEHT (Chi-Quadrat:  $p = 0,013$ ) (mittels multivariat-Analyse Unabhängigkeit von Cisplatin-Gabe oder HIV-Status gezeigt)

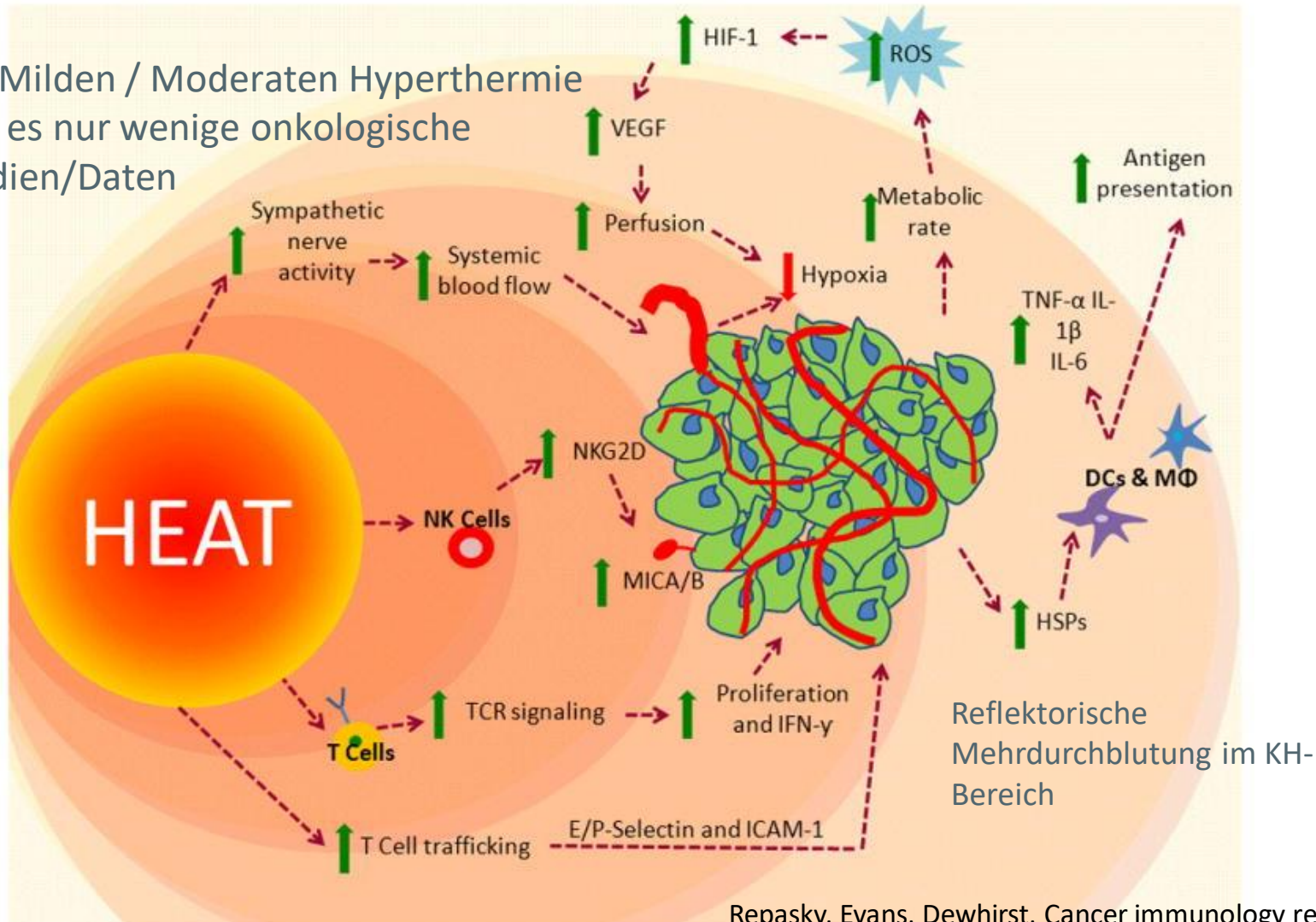
	mild WBH		fever-range WBH		extreme WBH
<b>target temperature</b> core temp, T(rectal)	< 38,5 °C <sup>x)</sup>		38,5 °C - 40,5 °C <sup>x)</sup>		> 40,5 °C <sup>x)</sup>
			Beginning stress	Beginning sedation	intermediate   extrem
<b>Duration of application</b> inside the indicated temperature range	short	long	short	long	<4,5<
	< 30 min	> 30 min	< 4 h	> 4 h	> 1 h
<b>Patient's stress</b>	sweating,  no thermoregulatory stress	sweating,  no thermoregulatory stress	thermoregulatory stress,  personal assistance, weak sedation if necessary	thermoregulatory stress,  sedation necessary	deep intravenous or general anesthesia
<b>Monitoring and supervision</b>	without assistance, home use possible	assistance by a nurse	assistance by a nurse supervision by a doctor	assistance by a nurse supervision by a doctor	intensive care supervision by a doctor
		parameter (minimum): T(axillary, sublingual, tymp.)	parameter (minimum): T(rectal), T(axill, subl, tymp) pulse rate	parameter (minimum): T(rectal), blood pressure ECG, pulse oximetry	
<b>Indications (selected)</b>	relaxation, wellness	rehabilitation, physiotherapy, orthopedics	chronic inflammation, rheumatology, dermatology, environmental medicine, oncology	oncology	oncology





Verbesserung der Tumorperfusion  
 Verringerung des interstitiellen Drucks im Tumor  
 hierdurch Reduktion von Tumorhypoxie

Zur Milden / Moderaten Hyperthermie  
 gibt es nur wenige onkologische  
 Studien/Daten



Repasky, Evans, Dewhirst, Cancer immunology research 2013

## Original Investigation

FREE

August 2016

# Whole-Body Hyperthermia for the Treatment of Major Depressive Disorder A Randomized Clinical Trial

Clemens W. Janssen, PhD<sup>1,2</sup>; Christopher A. Lowry, PhD<sup>3</sup>; Matthias R. Mehl, PhD<sup>4</sup>; [et al](#)

[» Author Affiliations](#) | [Article Information](#)

*JAMA Psychiatry*. 2016;73(8):789-795. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.1031

## POWER I



Potential of moderate whole body Hyperthermia to enhance response



Oral Oncology  
Volume 116, May 2021, 105240



# Fever range whole body hyperthermia for re-irradiation of head and neck squamous cell carcinomas: Final results of a prospective study

Sebastian Zschaec<sup>a b</sup>  , Julian Weingärtner<sup>a</sup>, Pirus Ghadjar<sup>a</sup>, Peter Wust<sup>a</sup>,  
Felix Mehrhof<sup>a</sup>, Goda Kalinauskaite<sup>a</sup>, Vincent H. Ehrhardt<sup>a</sup>, Vivian Hartmann<sup>a</sup>,  
Ingeborg Tinhofer<sup>a c d</sup>, Max Heiland<sup>e</sup>, Annekatriin Coordes<sup>f</sup>, Grzegorz Kofla<sup>g</sup>,  
Volker Budach<sup>a</sup>, Carmen Stromberger<sup>a</sup>, Marcus Beck<sup>a</sup>

Insgesamt 10 Studienprobanden  
(HNSCC.Rezidiv, vorbestrahlt, HPV negativ)

2x 1.2 Gy bis 66 Gy Rezidivbestrahlung mit  
konkomitant CTx mit Cisplatin (n=7). FRWBH  
1 x wöchentlich während Bestrahlung  
(geplant n=5), FMISO PET MR vor u. 2.  
Woche der Behandlung

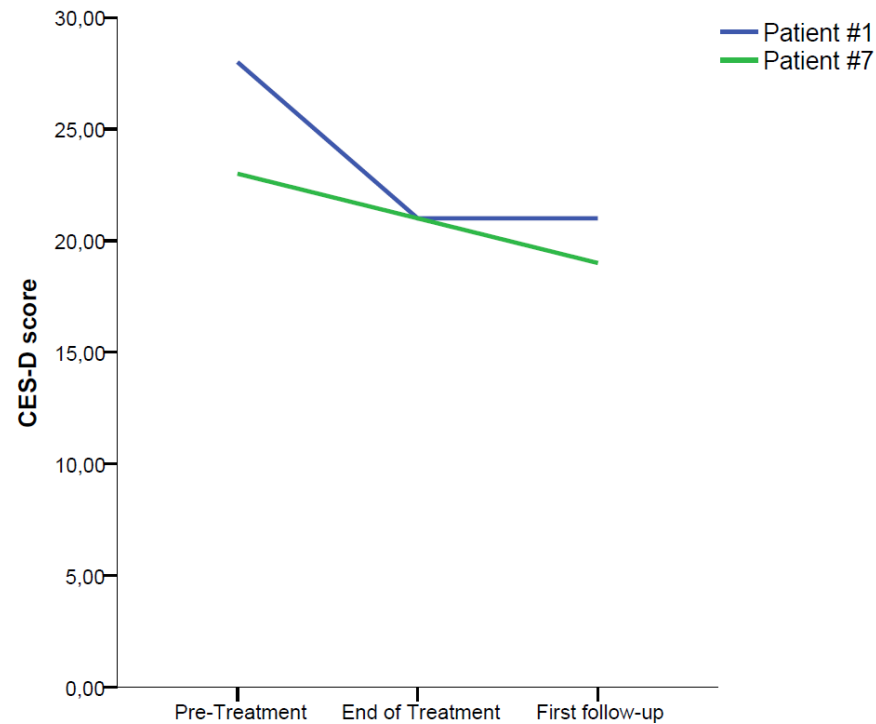
20-teiliger Fragebogen zur Erhebung  
depressiver Episode mittels Center for  
Epidemiological Studies Depression Scale  
(CES-D)

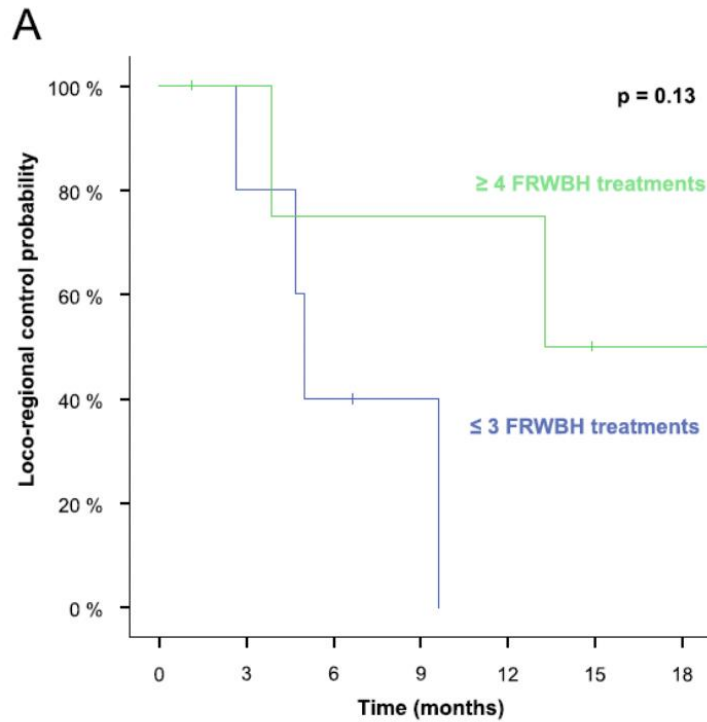
Erschwerte Durchführbarkeit durch COVID  
und mangelnder Compliance. Ein Therapie-  
Abbruch aufgrund von beginnendem Infekt

Nur 5 Patienten erhielten alle 5  
Behandlungen,  
1 Patient 3 Behandlungen,  
3 Patienten 1 Behandlung,  
1 Patient keine

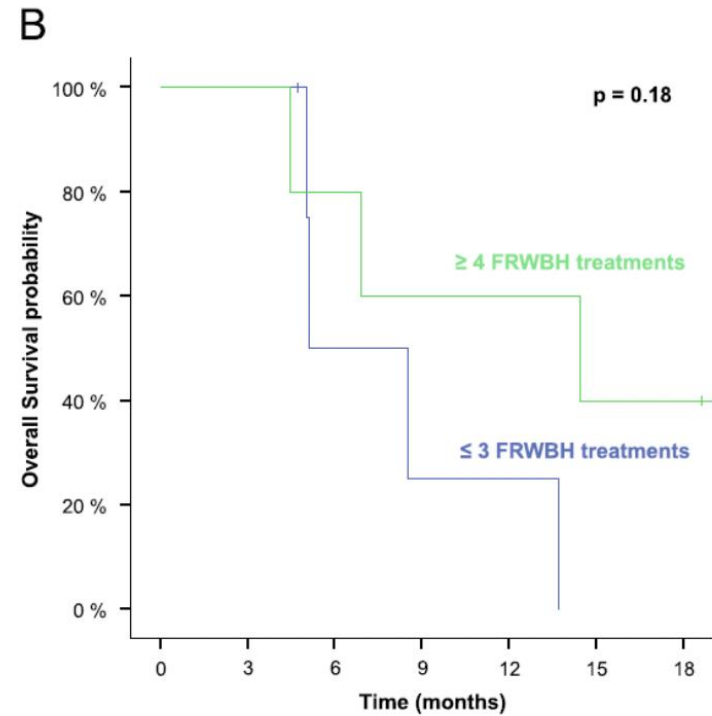
Patient Number	Age	Gender	Primary tumor location	Primary UICC stage	Primary treatment	Site of recurrence	Time to recurrence (months)	UICC stage at recurrence
#1	57	male	CUP	IVA	adj CRT (63.9 Gy)	N	7	IVA
#2	77	male	OC	IVA	adj CRT (63.9 Gy)	N	8	IVA
#3	60	male	OC	IVA	def CRT (70.4 Gy)	T	34	II
#4	69	male	Larynx	IVA	adj CRT (63.9 Gy)	T	6	IVA
#5	55	male	OP	IVA	def CRT (70.4 Gy)	T + N	12	IVB
#6	60	male	OP	IVA	def CRT (70.4 Gy)	T	25	IVA
#7	60	male	HP	IVA	def CRT (70.4 Gy)	T + N	58	III
#8	67	female	OP	IVA	adj CRT (63.9 Gy)	T + N	38	IVA
#9	55	male	OP	IVA	def CRT (70.4 Gy)	T	9	IVA
#10	57	male	OC	IVB	adj CRT (63.9 Gy)	N	8	I

2 Patienten mit erhöhtem CES-D Score zeigten nach Therapie eine Besserung

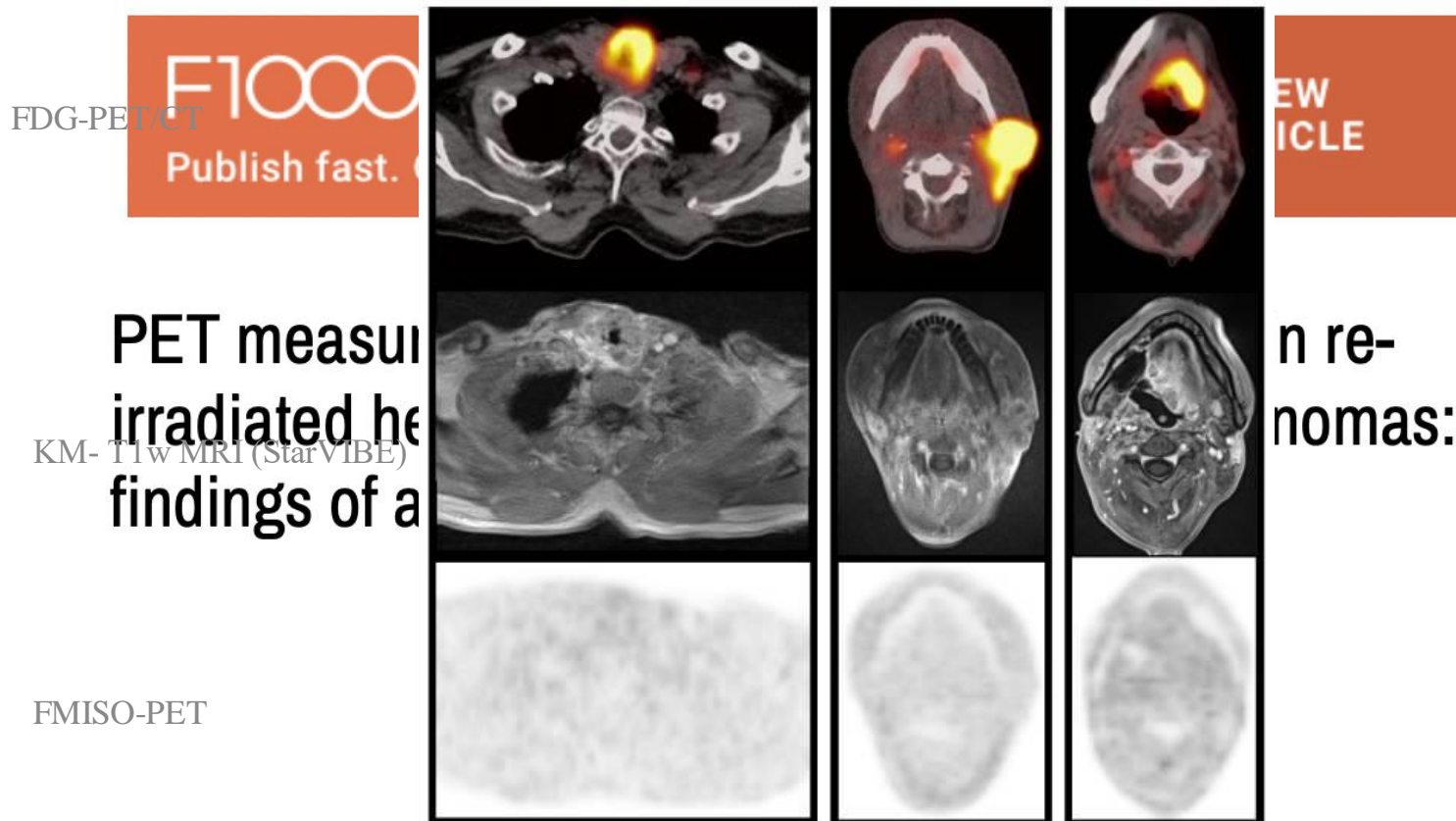




Number at risk	5	4	3	3	3	1	1
	5	4	2	1			



Number at risk	5	5	4	3	3	2	2
	5	5	2	1	1		



Larynxca-Rezidiv (links; patient #2)  
 cervikaler LK (mittig; patient #3)  
 Oropharynxca-Rezidiv (rechts; patient #4),

Starker FDG uptake bei allen Patienten, jedoch kein FMISO uptake ( $HV^{1.6} \leq 1.0$  ml)

Metastasiertes Malignes Melanom	Metastasierte Pankreaskarzinome	Metastasierte Mammakarzinome	Metastasierte Sarkome	Metastasierte HPV+ Plattenepithel-Ca	Metastasierte Prostatakarzinome
---------------------------------	---------------------------------	------------------------------	-----------------------	--------------------------------------	---------------------------------

**1 : 1 Randomisierung:** Standardtherapie versus Standardtherapie plus moderate Ganzkörperhyperthermie

**Ziel: neue Erkenntnisse über die Wirkungsweise der mGKH im Rahmen verschiedener onkologischer Therapiemodalitäten**

Duale Checkpoint-inhibition +/- mGKH	FOLFIRINOX +/- mGKH	Palliative Bestrahlung +/- mGKH	Doxorubicin mGKH	Platinderivat +/- mGKH	PSMA-Ligandentherapie +/- mGKH
--------------------------------------	---------------------	---------------------------------	------------------	------------------------	--------------------------------

**+ durch sekundäre Endpunkte: Evaluation der erfolgversprechendsten Einsatzmöglichkeiten der mGKH**

Primärer Endpunkt:

Therapieansprechen 3 Monate nach Ermittlung der Therapie

Sekundäre Endpunkte:

- Immuncharakterisierung
- Lebensqualität, funktionelles Outcome und Nebenwirkungen sowie Einfluss auf Stimmungslage
- 2 Jahres Gesamtüberleben
- Abfall und Erholung der Hämatopoese nach Therapie
- Analysen des primären Tumormaterials
- Evaluation abскопaler Effekte nach Strahlentherapie

**Bei positiven Ergebnissen: Phase-III Studie**



## Ablauf Standardtherapie +/- mGKH je nach Therapiearm

Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5	Woche 6	Woche 7
<b>Arm 1 (Malignes Melanom)</b>						
Nivolumab		Nivolumab		Nivolumab		Nivolumab
+/- mGKH		+/- mGKH < 48 h nach		+/- mGKH		+/- mGKH
<b>Arm 2 (Pankreaskarzinome)</b>						
FOLFIRINOX			FOLFIRINOX X		FOLFIRINOX	
+/- mGKH			+/- mGKH 24 h nach CTx		+/- mGKH	
<b>Arm 3 (Mammakarzinome)</b>						
Radiatio	Radiatio	(Radiatio)				
+/- mGKH	+/- 2 X mGKH	+/- mGKH Unmittelbar nach Bestrahlung				
<b>Arm 4 (Sarkome)</b>						
Doxorubicin			Doxorubicin			Doxorubicin
+/- mGKH			+/- mGKH 24 h nach CTx			+/- mGKH
<b>Arm 5 (HPV+ Plattenepithelkarzinome)</b>						
Cis/Carbo platin			Cis/Carbo platin			Cis/Carbo platin
+/- mGKH			+/- mGKH 24 h nach CTx			+/- mGKH
<b>Arm 6 (Prostatakarzinome)</b>						
Lu-PSMA					Lu-PSMA	
+/- mGKH Unmittelbar vor Injektion bzw. bestenfalls während					+/- mGKH	
Wärmestau zugedeckt						

## POWER II

Potential of moderate whole body Hyperthermia to enhance response

In Kooperation mit LMU / Erlangen

- 1) Immunphänotypisierung der Immunzellen sowie löslicher Komponenten
- 2) Isolation zirkulierender Tumorzellen
- 3) Untersuchung des exosomalen Heat Shock Proteins (Hsp) 70
- 4) Genexpressionsanalysen

## 1) Immunphänotypisierung

Immunphänotypisierungsprotokoll von zellulären Bestandteilen des peripheren Blutes basierend auf Mehrfarben-Durchflusszytometrie (Erlangen)

- Bestimmung von Aktivierungsmarkern von Immunzellen und Immunzellsubtypen
- lösliche Komponenten / Serum : Multiplex-Zytokinanalysen (MSD Quickplex SQ120)
- Identifizierung neuer prognostischer und prädiktiver Immunbiomarker  
(Häufigkeit von CD14+/CD16- und HLA-DR hoch exprimierenden Monozyten im peripheren Blut = prädiktiver Marker PFS u. OS von Grad IV Melanompatienten nach Immuntherapie mit anti-PD-1 ; eosinophile Granulozyten prognostischen Wert)
- Bestimmung von Zytokinen / Gefahrensignale / Chemokine zur Untersuchung d. antidepressiven Komponenten

Mit Depressionen assoziierte Zytokine/ Plasmamarker (nach [10,11]):				
ACTH	Cortisol	sIL-2R	IFN- α	
Mit Ansprechen der Immuntherapie assoziierte Zytokine/ Plasmamarker (nach [12–16]):				
Prolactin	HMBG1	Hsp70	Hsp90	TGF-β
VEGF-C	sPD-L1	MICB	ULBP-1	ULBP-2
CXCL11	ANGPT2			

## POWER II

Potential of moderate whole body Hyperthermia to enhance response

An Tagen 0, 10d, 3 Monate und 6 Monate nach GKHT

### 2) Isolation u. Charakterisierung zirkulierender Tumorzellen (CTC)

- Erkenntnisgewinn über Metastasierungsprozesse und Therapieresistenzen sowie molekularbiologischer Prozesse (Überleben im Blutstrom u. Absiedlung am Metastasierungsort bspw. d. epithelial-mesenchymale Transition)
- Therapiemonitoring (Quantifizierung CTC) ggfs. Therapieanpassung bei Anstieg
- Biomarker für Rezidivwahrscheinlichkeit / Prognosemarker
- molekularbiologische Analyse kann Aufschluss über die Aggressivität und potentielle Therapieresistenzen geben >> Therapieanpassung / personalised medicine
- Isolierung via EpCAM (CD326) u. monoklonaler AK spezifisch für Hsp70 auf Zelloberfläche der Tumorzellen

### 3) Untersuchung des exosomalen Heat Shock Proteins (Hsp) 70

- Damage-associated molecular pattern( DAMP) Hsp70 physiologisch im Zytosol – von Tumorzelle auf Oberfläche stark überexprimiert.
- ELISA Test zur quantitativen Messung d. exosomalen Hsp70 im Blut, korreliert mit vitaler Tumormasse (TU München)
- Biomarker für Therapiemonitoring

## 4.1.) Genexpressionsanalyse am Biopsiepräparat

Untersuchung von Genen und deren Signalwege (Tabelle), die mit Tumorhypoxie in Zusammenhang stehen (Biopsie) mittels des nCounter Panel Plus.

Hypoxie	
P4HA1	HILPDA
P4HA2	SERPINE1
KCTD11	INHBA
HIF-1 $\alpha$	ACTN1
MET	ADM
ALDOA	BNIP3
BNIP3L	ANKRD37
EGLN3	NDRG1
PDK1	PFKFB3
SLC2A1	EIF5A2
FAM162A	LOX
Tumor Stammzelmarker	
CD44	TCF3
CD133	SLC3A2
SOX2	CSTF3
SHH	UFD1L

## 4.2. ) Genexpressionsanalyse von Immunzellen

- Zur Charakterisierung der Immunreaktion: Analyse der mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMCs) vor Therapie und Ende der Therapie mittels Pancancer Immune Profiling Panel (770 Genexpressionen mittels Multiplex Analyse)

## Zusammenfassung

- **Wenige präklinische Daten die tatsächlich Radiofrequenz-Hyperthermie in vitro / in vivo untersuchten**
- **Komplexe immunologische Prozesse welche noch nicht verstanden sind, jedoch auf eine verbesserte Immunaktivierung und -Funktion hinweisen**
- **Hohes Potential auf synergistische Effekte mit Immuntherapien**
- **Weitere Klinische Studien notwendig**



# Herzlichen Dank !



