

## **Hyperthermie-Arbeitstreffen auf Schloß Atzelsberg / Erlangen 26. April 2007**



### **Teilnehmer**

Gregor Bruggmoser (Freiburg), Volker Budach (Berlin), Horst Jürgen Feldmann (Fulda), Josef Hammer (Linz), Erentraud Hömberg (München), Rolf-Dieter Issels (München), Karin Kapp (Graz), Ulf Lamprecht (Tübingen), Nicoletta Lomax (Aarau), Oliver Ott (Erlangen), Emsad Puric (Aarau), Helmut Renner (Nürnberg), Marco Rigamonti (Oberstaufen), Rolf Sauer (Erlangen), Moshe Schaffer (München), Gerhard Sennewald (München), Monica Sennewald (München), Jacoba van der Zee (Rotterdam), Gerard C. van Rhooon (Rotterdam), Martin Wadepohl (München), Bernhard Weber (Oberaudorf), Rüdiger Wessalowski (Düsseldorf), Peter Wust (Berlin).

### **Begrüßung**

Herr Sauer begrüßt die aus Holland, Österreich, der Schweiz und Deutschland angereisten Teilnehmer an diesem Arbeitstreffen, welches das Ziel hat, klinische Studien zum Stellenwert der klinischen Hyperthermie auf den Weg zu bringen.

Die Hyperthermie von Tumorpatienten wird nicht nur von den Kostenträgern, sondern auch von vielen Onkologen – welcher Fachrichtung auch immer – als experimentell eingestuft ohne realistische Perspektive in der Krankenversorgung. Dabei haben vor allem in den 60er bis 80er Jahren zahlreiche experimentelle Studien bewiesen, dass die Hyperthermie einer der effektivsten Radiosensitizer ist. Während seinerzeit aber die technischen Möglichkeiten fehlten, die infrage kommenden Körperareale gezielt und kontrolliert zu erwärmen, verfügen wir heute über diesbezüglich sehr effektive Systeme. Auch haben sich die Vorstellungen der biologischen Interaktion mit Radiotherapie und Chemotherapie geändert. Es ist also notwendig, neben den bereits vorliegenden, den Effekt der Hyperthermie herausarbeitenden Publikationen prospektive, am besten randomisierte klinische Studien zu starten, um sowohl gegenüber den Krankenkassen und Klinikbetreibern, als auch gegenüber der Ärzteschaft beweisen zu können,

dass eine qualitätskontrollierte Hyperthermie, kombiniert mit dem jeweils besten Therapiestandard die Tumorthherapie deutlich voranbringen kann.

### **Einführungsreferat**

Dieselbe Stossrichtung hat auch das einführende Referat von Herrn Ott. Er definiert den Begriff Hyperthermie und legt dar, unter welchen Qualitätskautele diese von den einzelnen Fachgesellschaften als ernst zu nehmende Therapieoption anerkannt wird: technisches Equipment, welches tatsächlich geeignet ist, in oberflächlichen und tiefen Körperregionen eine Erwärmung herbeizuführen, einen Temperaturbereich von 40° - 44° C über eine Behandlungszeit von 60-90 Minuten, eine kontinuierliche Thermometrie und Einsatz der Hyperthermie allein in Kombination mit Radiotherapie oder Chemotherapie bzw. beidem. Übersichtsmäßig streift er die Ergebnisse beim Mammakarzinom, Zervixkarzinom, Rektumkarzinom, Blasenkarzinom, Prostatakarzinom, Glioblastom, Melanom und bei Kopf-Hals-Tumoren. In der überwiegenden Mehrheit handelt es sich um retrospektive Fallstudien, wenige, z.B. die Zervixkarzinom-Studie von Frau van der Zee aus Rotterdam, sind prospektiv angelegt und randomisiert. Übereinstimmend zeigen sie aber ein besseres Tumoransprechen und eine bessere lokale Kontrolle sowohl mit Radiotherapie als auch mit Chemotherapie. Hyperthermie sei ein idealer Radiosensitizer.

In der externen Wahrnehmung bestehen allerdings Probleme wegen der ungenauen Definition der Hyperthermie in Fachkreisen. Viele unterschiedliche, zum Teil ineffektive Verfahren und Anwendungsarten kommen zum Einsatz, und die Behandlungen werden fälschlicherweise als Hyperthermie verkauft. Gegen solche Verfahren richtet sich die strikt ablehnende Haltung der Krankenkassen bei der Kostenübernahme. Das muss auch so bleiben. Auch unter den Fachkollegen bestehen häufig ablehnende Tendenzen, sogar innerhalb derselben Institutionen, die Hyperthermie anwenden.

Sollte sich eine Arbeitsgruppe für klinische Hyperthermie bilden können, wäre es deshalb auch deren Aufgabe, wirksame Öffentlichkeitsarbeit zu leisten.

Herr Sauer stellt die Frage nach den geeigneten Endpunkten von klinischen Studien: rezidivfreies Überleben, metastasenfreies Überleben, lokale Kontrolle oder Gesamtüberleben? Es besteht Einigkeit, dass der jeweilige Endpunkt in Bezug auf die behandelte Tumorentität definiert werden muss. Herr Issels weist darauf hin, dass zukünftige Studien die Hyperthermie immer gegenüber dem besten Standard der jeweiligen Therapie testen müssen.

Im Folgenden stellen die einzelnen Institutionen ihre derzeitigen Arbeitsschwerpunkte dar.

#### **van der Zee (Rotterdam)**

Nach dem erfolgreichen Abschluss ihrer Zervixkarzinom-Studie stellt Frau van der Zee ihr Protokoll zum Vaginakarzinom vor. Bei Karzinomen > 4 cm soll die Radiotherapie mit Hyperthermie kombiniert werden. Inwieweit eine Radiochemotherapie +/- Hyperthermie zulässig ist, wurde nicht diskutiert, nur, dass wegen der zu erwartenden geringen Fallzahl die Studie multizentrisch angelegt werden soll. Frau van der Zee wird zum nächsten Treffen einen detaillierten Protokollentwurf vorlegen.

#### **Weber (Oberaudorf)**

Oberaudorf plant derzeit keine Studien, ist aber offen, sich an nationalen oder internationalen Protokollen zu beteiligen. Hier besteht übrigens eine enge Absprache bezüglich der trimodalen

Therapie mit Erlangen, darüber hinaus mit der LMU München bezüglich Chemotherapie. Die entsprechenden Patienten werden wöchentlich 2 x mal hyperthermiert.

### **Rigamonti (Oberstaufen)**

Ausgedehnte Rezidive des Mammakarzinoms werden mit dem Sigma-60-Applikator behandelt, wobei gemäß HyperPlan eine gute Temperaturverteilung erreicht wird. Die Gruppe plant augenblicklich als 3rd-Line Therapie bei ausbestrahlten Patienten eine Studie mit Gemcitabine und Hyperthermie. Außerdem werden in Oberstaufen Patienten mit Pankreaskarzinom, kolorektalen Karzinomen, Blasenkarzinomen, Mammakarzinomen und Peritonealkarzinosen behandelt, wohl ausschließlich mit Chemotherapie.

### **Kapp (Graz)**

Gegenwärtig ist die Hyperthermie in Graz stillgelegt; sie wurde in der Chirurgischen Klinik bisher durchgeführt. Die Beschaffung einer komplett neuen Hyperthermie-Einrichtung ist für die Strahlentherapie vorgesehen. Frau Kapp ist für jedwede Kooperation aufgeschlossen, insbesondere auch bezüglich der Beteiligung an klinischen Studien.

### **Ott (Erlangen)**

In Erlangen wird bisher ausschließlich eine trimodale Therapie, bestehend aus simultaner Radiochemotherapie und Hyperthermie, durchgeführt, wobei die Hyperthermieapplikationen bisher 1 x mal wöchentlich erfolgen. Als Forschungsschwerpunkte sind augenblicklich die Primärtherapie der Blasenkarzinome, die Re-Bestrahlung von Rektumkarzinom-Rezidiven sowie die Primärtherapie des Prostatakarzinoms festgelegt. Die Klinik ist aber auch bereit, sich darüber hinaus an Chemotherapie-Protokollen +/- Hyperthermie zu beteiligen.

### **Bruggmoser (Freiburg)**

Herr Bruggmoser stellt eine randomisierte Studie zum Prostatakarzinom vor: Bestrahlung +/- interstitielle Hyperthermie. Bis dato wurden 25 Patienten mit 50 Hyperthermie-Behandlungen durchgeführt.

### **Wessalowski (Düsseldorf)**

Es wird über die bekannten Studien bei Kindern und Jugendlichen berichtet. Herr Wessalowski ist aber offen, auch bei Erwachsenen die Hyperthermie-Behandlungen wieder aufzunehmen, und zwar sowohl in Kombination mit der Radiotherapie als auch mit Chemotherapie.

### **Diskussion**

Ausführlich werden Vorschläge für neue, vorwiegend randomisierte Studien besprochen; sie müssen interdisziplinär und multizentrisch durchgeführt werden, um in vernünftigem Zeitraum an einem ausreichenden Patientengut relevante Ergebnisse erzielen zu können. Diesbezüglich kommt man zu folgenden Beschlüssen:

### **Beschlüsse**

#### **1. Rektumrezidiv-Studie:**

Das von Herrn Ott erarbeitete Protokoll ist nahezu vollständig. Herr Ott wird sich kurzfristig mit Frau Kapp (Graz) und Herrn Schaffer (München-Großhadern) austauschen, um insbesondere festzulegen

- Gesamtdosis und Fraktionierung der Radiotherapie bezüglich des bisherigen Bestrahlungsstatus (vorbestrahlt oder nicht),

- Zielvolumendefinition
- Art der Chemotherapie (5 FU + Oxaliplatin oder Xeloda + Oxaliplatin?)
- Fraktionierung der Hyperthermie (1 x oder 2 x wöchentlich?)

Der Protokollentwurf soll dann beim nächsten Studientreffen detailliert besprochen werden. Man kann ihn aber auch bereits jetzt bei nationalen und internationalen Konferenzen als in Planung begriffen vorstellen.

2. Analkanalkarzinom:

Frau van der Zee wird ein trimodales Studienkonzept erarbeiten und dieses mit Herrn Hammer (Linz), Herrn Feldmann (Fulda) und Herr Sauer (Erlangen) abstimmen. Für die Chemotherapie ist die Zweierkombination aus 5-FU und Mitomycin C vorgesehen.

3. Pankreaskarzinom postoperativ:

Herr Issels berichtet über ein fast fertiggestelltes Protokoll zur postoperativen Chemotherapie +/- Hyperthermie nach kurativ intendierter Chirurgie. Dieses wurde zusammen mit Prof. Jauch (Chirurgie München-Großhadern) konzipiert. Während der Operation sollen Thermosonden in das Operationsgebiet eingelegt und fixiert werden, so dass zumindest während der beiden ersten Hyperthermie-Sitzungen eine Temperaturmessung möglich ist. Herr Issels wird das Protokoll beim nächsten Treffen detailliert vorstellen.

Darüber hinaus ist Erlangen sehr an einem trimodalen Protokoll interessiert, welches bei primär nicht operabel erscheinenden Patienten eingesetzt werden soll.

4. Teilkörper-Hyperthermie:

Herr Wust berichtet über eine Ganzabdomen-Hyperthermie bei Patienten mit Peritonealkarzinose verschiedener Herkunft simultan zur Chemotherapie. Inwieweit auch eine Teil- oder Ganz-Abdomen-Bestrahlung als trimodales Element hinzugefügt werden kann, wurde noch nicht im einzelnen diskutiert. Auf jeden Fall würde sich auf diesem Weg ein neues und breites Feld der Hyperthermieanwendung eröffnen. Ein fertiges Protokoll scheint bereits vorzuliegen. Es muss zwischenzeitlich mit Herrn Rigamonti und Herrn Rauthe (Ulm) abgestimmt werden.

Die Bereiche Prostatakarzinom und Harnblasenkarzinom werden zu einem späteren Zeitpunkt besprochen werden.

### **Terminabsprache**

Das nächste Treffen der Arbeitsgruppe wurde festgelegt für

**Freitag, 20. Juli 2007,  
(ersatzweise 13. Juli 2007)  
Ort: vermutlich wieder Erlangen.**

Den Termin werden die Sekretariate von Herrn Sennewald und Herrn Sauer koordinieren.