

2. Hyperthermie-Arbeitstreffen auf Schloß Atzelsberg / Erlangen 13. Juli 2007



Teilnehmer

Michael Ehmann	Mannheim
Johanna Gellermann	Berlin
Gerhard Grabenbauer	Coburg
Vanessa Heinrich	Tübingen
Peter Hohenberger	Mannheim
Karin Kapp	Graz
Ulf Lamprecht	Tübingen
Marga Lang-Welzenbach	Erlangen (zeitweise)
Oliver Ott	Erlangen
Lisa Peterson	München
Emsad Puric	Aarau
Peter Rehak	Graz
Marco Rigamonti	Oberstaufen
Rolf Sauer	Erlangen
Moshe Schaffer	München
Gerhard Sennewald	München
Monica Sennewald	München
Marlene Spenger	Berlin
Jacoba van der Zee	Rotterdam
Martin Wadepohl	München
Rüdiger Wessalowski	Düsseldorf

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.

Tagesordnung

1. Protokoll des 1. Hyperthermie-Treffens auf Schloß Atzelsberg am 27. April 2007: Das Protokoll wird ohne Diskussion bestätigt.
2. Besprechung von drei Studienprotokollen.

HyRec – Neoadjuvant chemoradiation with 5-FU and oxaliplatin combined with deep regional hyperthermia in locally recurrent rectal cancer

Vorbereitung durch Dr. Oliver Ott

Das schon beim 1. Treffen am 27. April 2007 vorgestellte Protokoll ist weiter ausgearbeitet und mit Moshe Schaffer / LMU München abgestimmt worden.

Grundsätzliches

Diese Studie soll zunächst als Feasibility-Studie betrieben und dann als randomisierte Phase II/III-Studie weitergeführt werden. Dies hätte den Vorteil, dass nach kurzer Rekrutierungszeit (7 Zentren mal 5 Patienten per anno) innerhalb von zwei Jahren eine Publikation zur Toxizität möglich wäre. Somit würde das Protokoll schnell bekannt. Für die Feasibility sollte der primäre Endpunkt die Toxizität sein.

Als akzeptable Toxizität sollen 25% Grad 3 akzeptiert werden. Nicht hingegen wird Toxizität Grad 4 akzeptiert. Ziel sollte es sein, dass 8 von 10 Hyperthermie-Sitzungen durchgeführt werden. Die Gesamt-Hyperthermie-Zeit sollte als Parameter in die Toxizitätsanalyse einfließen.

Radiochemotherapie

Für die Radiotherapie wurde die kraniale Grenze bei L5/S1 festgelegt. Rezidive mit Sakruminfiltration werden skeptisch gesehen und sollen u.U. ausgeschlossen werden. Die intraoperative Radiotherapie scheint die Feasibility und Toxizität nicht zu beeinflussen. Die Hyperthermie kann vor oder nach der Bestrahlung erfolgen; präferentiell vor der Radiochemotherapie. Das zulässige Intervall sind 60 Minuten. Rotterdam akzeptiert ein Intervall zwischen 1 und 6 Stunden. Bei kürzerem Intervall wird dort eine höhere Toxizität befürchtet.

Als Alternative zum Oxaliplatin bzw. infusionalem 5-FU wurden Cisplatin und Xeloda diskutiert. Für Oxaliplatin liegen inzwischen beim Rektumkarzinom bessere Ergebnisse als mit Cisplatin vor. Oxaliplatin ist darüber hinaus infolge des auslaufenden Patentschutzes deutlich billiger geworden. Gegen Xeloda spricht im wesentlichen die schlechtere Bioverfügbarkeit: Nach Literaturhinweisen hält ein Drittel der Patienten die Xeloda-Medikation zu Hause nicht ein (Literatur?), auch wird eine schlechtere Resorption infolge von Übelkeit, Erbrechen und Durchfällen vermutet. Somit entscheiden wir uns für eine infusionale Chemotherapie. Die Dosierung von Oxaliplatin und 5-FU ist der CAO/ARO/AIO-Studie zu entnehmen.

Hyperthermie

Eine zweimalige Hyperthermie pro Woche wurde bezüglich Patienten-Toleranz und Lokalreaktion kontrovers diskutiert. Berlin und Tübingen haben negative Erfahrungen mit 2 Hyperthermien pro Woche gemacht, andere Zentren (Düsseldorf, München, Oberstaufen) hatten jedoch keine Probleme. Somit werden 2 Hyperthermie-Behandlungen pro Woche, simultan zur Radiochemotherapie, geplant. Den Zentren wird freigestellt, ob sie am Tag 1 und 4 oder Tag 2 und 5 hyperthermieren wollen. Die Applikation des Oxaliplatin soll aufgrund positiver tierexperimenteller Daten simultan zur Hyperthermie erfolgen.

Qualitätssicherung

Die Qualitätssicherung der Hyperthermie sollte durch eine zentrale Stelle erfolgen. Hierzu sollen die Richtlinien der ESHO herangezogen werden. Die Temperaturmesspunkte sollen wie folgt definiert werden: Rektum, Blase, Vagina, Rima ani. Fraglich ist, wie bei einer Rektum-Amputation verfahren wird. In Rotterdam konnte keine direkte Korrelation zwischen der Tumor-Temperatur und der intraluminalen Temperatur gesehen werden. Wenn jedoch die intraluminale Temperatur ansteigt, steigt auch die Tumor-Temperatur. Die Erfahrungen in Düsseldorf zeigen, dass eine invasive Temperaturmessung bei Patienten mit Rektum-Amputation erforderlich ist, da die Blasen-Temperatur keine Auskunft über die Temperatur im Zielgebiet gibt. In Rotterdam wird bei Behandlungen im Becken nur intraluminal gemessen und die Leistung bis zur maximalen Toleranz erhöht.

Herr Lamprecht merkte an, dass die am Patienten applizierte Leistung sehr stark von den Kabellängen abhängig und somit nicht vergleichbar ist. Er wird Vorschläge zur Qualitätssicherung und einen Erfassungsbogen bis Ende Juli 2007 erstellen. Auf Vorschlag von Herrn Sennwald wird sich die Arbeitsgruppe Hyperthermie der DGMP mit der Qualitätssicherung befassen.

In Rotterdam ist ein Screening vor der chirurgischen Intervention möglich. Patienten mit Fernmetastasen können in die Phase II – Studie eingeschlossen werden, wenn keine zusätzliche systemische Therapie erfolgt. Das Screening sollte im Protokoll definiert werden.

Genehmigungsverfahren

Für die Studie ist ein Ethik-Votum zu beantragen, da sie für Oxaliplatin ein „Off-Label-Use“ darstellt. Zunächst ist eine Berechnung der erforderlichen Patientenzahl durch einen Statistiker erforderlich. Eine Anmeldung der Studie beim BfArM mit dem großen Antragsverfahren (EU-weit) ist notwendig. Hierzu müssen Kooperationspartner in jedem Land benannt werden (z. Zt. Nur NL, da in A und CH keine Tiefenhyperthermie-Systeme vorhanden sind. Sponsor (verantwortlicher Studienleiter) ist für Erlangen der Klinikumsvorstand vertreten durch den Dekan der medizinischen Fakultät.

Die Finanzierung soll erst für die randomisierte Phase II/III bei der Deutschen Krebshilfe e.V. beantragt werden.

<u>Interessierte Zentren</u>	<u>“principal investigator”</u>
Berlin	Wust / Gellermann
Düsseldorf	Budach (Strahlentherapie)
Erlangen	Ott
Mannheim	Hohenberger
München	Schaffer
Oberstaufen	Rigamonti
Rotterdam	van der Zee
Tübingen	Bamberg / Heinrich
Verona	Maluta (?)

HEAT – Hyperthermia European adjuvant Trial – Resectable Pancreatic Cancer
Lisa Peterson

Die Studie wurde noch nicht begonnen. Lediglich einige individuelle Heilversuche wurden bisher durchgeführt. Das Protokoll soll definitiv bis Ende September 2007 fertig gestellt sein. Da das Konzept bereits beschlossen ist, erübrigt sich eine weitere Diskussion. Eine Temperaturmessung ist nur dann möglich, wenn bei der OP Sonden eingelegt werden. Die bisherigen Daten wurden ohne Temperaturmessung erhoben.

Herr Hohenberger gab zu Bedenken, dass eine intraoperative Sonden-Implantation nicht möglich ist, da der Zeitraum zwischen OP und Hyperthermie zu lange ist. Es handelt sich um ein hochkomplexes Operationsgebiet, in dem keine normale Anatomie mehr vorhanden ist. Herr Wessalowski merkte an, dass ohne Temperaturmessung die Studie nicht den ESHO-Kriterien entspricht. Eine Temperaturmessung könnte via Magensonde erfolgen (entsprechende Katheter und Temperatursensoren sind verfügbar). Dadurch kann die „Region of Interest“ (+/- 3 cm) erreicht werden.

Die Rationale für die Studie erscheint zunächst ungewöhnlich, da in der Vorgänger-Studie (Radiochemotherapie) Patienten mit metastasierter Erkrankung bzw. Inoperabilität behandelt wurden. Hier ist aber eine adjuvante Therapie vorgesehen nach R0 (R1?)-Resektion.

Weiterhin wird die Durchführbarkeit einer dreiarmigen Studie diskutiert. Diese ergibt sich daraus, dass in zwei Armen Gemcitabin allein gegen Gemcitabin + Cisplatin getestet wird. Bekannt ist die Synergie von Cisplatin mit Hyperthermie. Die Gruppe schlägt vor, dass die Studie den augenblicklich in Europa etablierten Standard mit einer zusätzlichen Hyperthermie vergleicht.

Interessierte Zentren
Erlangen
München (LMU / TU / Rotkreuz-KH)
Niederlande (Rotterdam, Amsterdam, Utrecht).

Erforderliche Patientenzahl: 460 Patienten

Hyperthermia in Anal Cancer

Jacoba van der Zee

Frau van der Zee stellt hier vorerst nur ihre Gedanken für eine zu planende Studie +/- Hyperthermie vor. Sicherlich ist die Hyperthermie beim Anal-Kanal-Karzinom eine interessante Option. Für eine Phase II-Studie wären 20-30 Patienten erforderlich. Alle Karzinome können hier aufgenommen werden außer T1.

Strahlentherapie

Das Split-Course-Verfahren wird nicht akzeptiert, ist hier aber auch nicht vorgesehen. Als Gesamtdosis werden 50,4 Gy in Einzelfraktionen von 1,8 Gy vorgegeben.

Chemotherapie

Hier halten wir uns an den Standard 5-FU + Mito C. Es erfolgt eine definitive Radiochemotherapie, keine neoadjuvante oder adjuvante zusätzliche Chemotherapie.

Hyperthermie

Nicht entschieden wurde die Frage, ob auch eine intraluminale Hyperthermie zugelassen ist, um Kouloulis nicht auszuschließen. Im ganzen ist die Rationale für den Einsatz der Hyperthermie wohl begründet, da es immerhin in 15-20% der Fälle (je nach Institution) zu Lokalrezidiven kommt. Der Endpunkt eines definitiven Protokolls sollte das kolostomiefreie Überleben sein.

Bei einer Phase I/II-Studie sollte zunächst die Frage der Toxizität geprüft werden. Eine Verstärkung der Sphinkterfibrose darf es nicht geben.

Zur nächsten Sitzung am 7.12.2007 soll Frau van der Zee zusammen mit Gerhard Grabenbauer, Joseph Hammer und Horst Jürgen Feldmann ein Studienexposé erarbeiten.

Interessierte Zentren:

Berlin

Coburg

Erlangen

München

Tübingen

Verona und Bergen sollen zusätzlich angesprochen werden.

Teilkörper-Hyperthermie

Johanna Gellermann

Das Konzept der Teilkörper-Hyperthermie wurde von Frau Gellermann vorgestellt. Da die Standard-Chemotherapie durch den behandelnden Onkologen festgelegt wird, ergeben sich sehr viele Strata.

Patienten mit Ascites erreichen bessere Temperaturen. Auf die Frage, ob bei flüssigkeitsgefülltem Abdomen höhere Temperaturen zu erwarten sind, antwortete Frau Gellermann, dass dies zu erwarten ist, sofern NaCl verwendet wird.

Die Therapie soll palliativ und daher möglichst wenig invasiv sein. Viele Patienten kommen von niedergelassenen Onkologen. Die Sequenz ist abhängig von der Chemotherapie. Bis zum 15. September wird von Herrn Wust ein Protokoll erarbeitet und über den E-Mail-Verteiler versandt.

Terminabsprache

Das 3. Atzelsberger Treffen wurde festgelegt auf

Freitag, 9. November 2007,
Ort: Schloß Atzelsberg / Erlangen.

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

Erlangen, 7. August 2007

Prof. Dr. R. Sauer