

3. Hyperthermie-Arbeitstreffen auf Schloss Atzelsberg / Erlangen 07. Dezember 2007



Teilnehmer

Ehmann, Michael	Mannheim
Dr. Feichtinger, Johann	Linz
Prof. Dr. Feldmann, Horst	Fulda
Dr. Gellermann, Johanna	Berlin
Prof. Dr. Grabenbauer, Gerhard	Coburg
Prof. Dr. Issels, Rolf-Dieter	München (zeitweise)
Priv.-Doz. Dr. Keilholz, Ludwig	Bayreuth (zeitweise)
Küpper, Beate	Mannheim
Dipl.-Ing. Lamprecht, Ulf	Tübingen
Prof. Dr. Lindner, Helmut	Ingolstadt (zeitweise)
Dr. Ott, Oliver	Erlangen
Priv.-Doz. Dr. Peiper, Matthias	Düsseldorf
Dr. Puric, Emsad	Aarau
Dr. Rigamonti, Marco	Oberstaufen
Prof. Dr. Sauer, Rolf	Erlangen
Priv.-Doz. Dr. Schaffer, Moshe	München
Dr. Schmidt, Manfred	Erlangen
Dr. Sennewald, Gerhard	München
Prof. Dr. Thiel, Hans-Joachim	Bamberg (zeitweise)
Dr. van der Zee, Jacoba	Rotterdam
Prof. Dr. van Rhoon, Gerard	Rotterdam
Dipl.-Ing. Wadepohl, Martin	München
Dr. Walter-Allmeroth, Martina	Mauchenheim
Dr. Weber, Bernhard	Oberaudorf
Priv.-Doz. Dr. Wessalowski, Rüdiger	Düsseldorf
Priv.-Doz. Dr. Wilkowski, Ralf	Oberaudorf

Tagesordnung

1. Begrüßung
2. Sitzungsprotokoll des Hyperthermie-Arbeitstreffens auf Schloss Atzelsberg am 13. Juli 2007
3. HEAT – Hyperthermia European Adjuvant Trial for Resectable Pancreatic Cancer (Prof. Rolf-Dieter Issels)
4. HyRec-Neoadjuvant chemoradiation in Locally Recurrent Rectal Cancer (Dr. Oliver Ott)
5. Hyperthermia for Anal Cancer (Prof. Gerhard Grabenbauer, Dr. Cobi van der Zee)
6. Teilkörperhyperthermie (Dr. Johanna Gellermann)
7. Diskussion eines Hyperthermie-Netzwerks in Nordbayern (Prof. Rolf Sauer, Dr. Ludwig Keilholz, Prof. Helmut Lindner, Prof. Hans-Joachim Thiel)

TOP 1

Herr Prof. Sauer begrüßt die aus den Niederlanden, Österreich, der Schweiz und Deutschland angereisten Teilnehmer an diesem Arbeitstreffen, welches wie das 1. und 2. Hyperthermietreffen auf Schloss Atzelsberg das Ziel hat, klinische Studien zum Stellenwert der klinischen Hyperthermie auf den Weg zu bringen.

TOP 2

Das Protokoll wird nach kurzer Diskussion genehmigt.

TOP 3

HEAT – Hyperthermia European adjuvant Trial – Resectable Pancreatic Cancer
(Prof. Rolf-Dieter Issels)

Herr Prof. Issels berichtet noch einmal über die Studie zur postoperativen Therapie mit dem Standardarm Gemcitabin, randomisiert gegen den experimentellen Arm Gemcitabin + Cis-Platin + Hyperthermie. Die Rationale für den experimentellen Arm ergibt sich zum einen aus den Daten von Havemann aus den Niederlanden, die einen Synergismus für die Kombination Gemcitabin + Hyperthermie zeigen. Zum anderen ist bekannt, dass die Hyperthermie zusammen mit Cis-Platin vorhandene Chemotherapieresistenzen überwinden kann. Die SOP's für die Chirurgie (Prof. Jauch, München), Pathologie (N. N., München) und Hyperthermie (Prof. Issels, München) werden noch erarbeitet.

Wie schon am 2. Treffen wurde die Problematik einer 3-armigen Studie diskutiert. Die Studie könnte aus Gründen der zu rekrutierenden Patientenzahl und damit verbundene Finanzierungsproblemen nicht durchgeführt werden. So wird als gegeben hingenommen, dass die Chemotherapie mit Gemzar plus Cisplatin wirksamer ist als eine Gemzar-Monotherapie. Das war gerade die Frage des dritten Studienarms gewesen.

Herr Dr. Wessalowski hinterfragte die geplante Thermometrie. Er wollte wissen, ob eine invasive Thermometrie mit implantierten Kathetern geplant sei. Herr Prof. Issels legte dar, dass in einer Pilotstudie an Patienten mit inoperablen Pankreas-Karzinomen gezeigt werden konnte,

dass 42 °C im Zielgebiet erreicht werden können. In München wurden zwei Patienten mit im Tumor implantierten Kathetern zur Temperaturmessung behandelt sowie ein Patient mit einer Magensonde zur paratumoralen Temperaturmessung. Herr Prof. Issels stellt dar, dass dann, wenn die Behandlungen mit fest vorgegebenen Einstellungen durchgeführt würden, eine hinreichende Sicherheit der Temperaturverteilung gegeben sei und sich dadurch eine invasive Temperaturmessung mit einer entsprechenden Gefährdung für die Patienten durch die Katheter erübrige.

Herr Prof. Sauer fragte, ob auch die Leber im Hyperthermie-Feld liegen wird. Herr Prof. Issels bejahte dies und führte aus, dass ein regionales Hyperthermie-Feld verwendet werden soll. Im Übrigen erwartet Herr Prof. Issels hier keine besondere Toxizität.

Herr Prof. Feldmann wollte wissen, welche Erfahrungen zur Temperaturverteilung aus der MR-kontrollierten Hyperthermie vorliegen. Antwort: Herr Prof. Issels kann mit dem 0,2 T-System nur „Hot-Spots“ detektieren. Frau Dr. Gellermann teilte mit, dass, bedingt durch die Bewegungen der Leber und überhaupt im oberen Abdomen die MR-Thermometrie, auch mit dem 1,5 T – MRT-System, problematisch sei.

Herr Prof. Issels hat mit den Krankenkassen abgestimmt, dass das Zusatzentgelt für die regionale Tiefenhyperthermie und nicht für die MR-kontrollierte Teilkörper-Hyperthermie vergütet wird.

Herr Prof. Issels wies auf die geplanten „Educational Days“ anlässlich des internationalen Hyperthermie-Kongress im April 2008 in München hin. Denn für die Studie sei es wichtig, dass alle Patienten identisch behandelt würden. Die Hyperthermie-Systeme aller teilnehmenden Zentren müssten auf die Münchner Systeme angepasst werden. Frau Dr. Gellermann schlug Puls und Körperkerntemperatur als Indikator vor. Herr Prof. van Rhoon plädierte für die höchstmögliche Leistungsapplikation. Aus den Daten der Zervix-Studie ist bekannt, dass die Variation der erzielten Temperaturen sehr hoch ist und es keine Korrelation mit der applizierten Leistung gibt.

Herr Prof. Grabenbauer fragte nach dem effektiven Volumen, das behandelt werden kann. Antwort: im Hinblick auf die Erfahrungen mit der Sarkomstudie: 73 - 3.500 cm³.

Zur Frage der anatomischen Landmarke zur Festlegung der Position des Applikators in der Körperlängsachse (Vorschlag des Protokollentwurfs: Umbilicus) wurde von Herrn Dr. Ott vorgeschlagen, hierfür die Oberkante eines Wirbelkörpers (BWK 12 – LWK 2) zu verwenden, was allgemeine Zustimmung fand. Da beim SIGMA 60 – Applikator eine kraniale Verschiebung des Fokus nicht möglich ist, stellt sich die Frage, wie mit adipösen Patienten zu verfahren ist, die nicht in den SIGMA-Eye-Applikator passen. Herr Prof. Issels wird das noch klären.

Zur Abstimmung stellte Herr Prof. Sauer die Frage, welche Zentren sich an der Pankreas-Hyperthermie-Studie beteiligen werden. Folgende Zentren sagten fest zu:

Berlin

Düsseldorf

Erlangen

Oberaudorf

Oberstaufen

Tübingen

Herr Prof. Issels braucht nun von jedem Zentrum den Ansprechpartner für die Hyperthermie und zusätzlich für die internistische Onkologie. Die Studienleitung hat die Klinik für Chirurgie des Klinikums Großhadern; Herrn Prof. Issels obliegt die Koordination.

TOP 4

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

(Dr. Oliver Ott)

Herr Dr. Ott stellt wie bei den letzten Treffen nochmals das schon grundsätzlich akzeptierte Protokoll vor. Definitiv soll die Textversion beim nächsten Treffen im März verteilt werden (infusionales 5-FU + Radiation (50.4 Gy) + Oxaliplatin (alles entsprechend der von der Deutschen Krebshilfe geförderten CAO/ARO/AIO 04-Studie +/- regionale Hyperthermie (ein- oder zweimal wöchentlich). Die Studie soll bei der Deutschen Krebshilfe zur Förderung eingereicht werden.

Zunächst wird eine Feasibility-Studie durchgeführt, für die 40 – 50 Patienten benötigt werden. Wenn alle zusammenarbeiten, kann ein schnelles Ergebnis erzielt werden. Herr Prof. Sauer schlägt vor, dass die kooperierenden Zentren auch ohne definitives Protokoll schon einmal beginnen und bei den nächsten Treffen über ihre Erfahrungen berichten.

Herr Lamprecht stellt den Prüfprotokoll-Bogen zur Erfassung der Hyperthermie-spezifischen Daten vor. Er betont, dass die Zeitpunkte des Thermal-Mapping im Protokoll festgelegt werden müssen, um vergleichbare Daten zu erhalten. Auch eine grafische Dokumentation der Lage der Thermometrie-Sonden in Beziehung zu dem Tumor. Ebenso müssen Prämedikation, Blasenspülungen und Abführmaßnahmen standardisiert und dokumentiert werden. Herr Prof. van Rhooen bemerkt, dass nicht korrekte Daten im Protokoll nicht zugelassen werden dürfen. Er plädiert dafür, das in Rotterdam entwickelte „Rythm-Programm“ in die Software der BSD-Systeme zu integrieren.

Zur Abstimmung wird festgestellt, dass folgende Zentren ihre Kooperation verbindlich erklärt haben:

Berlin	Oberaudorf
Fulda	Rotterdam
München(LMU)	Düsseldorf
Mannheim	Aarau und Graz, wenn HT-Geräte installiert sind.
Tübingen	Die Zentren in Bergen und Verona sollen über die
Erlangen	Fa. Sennewald kontaktiert werden.

TOP 5

Radiochemotherapie plus Hyperthermia in Anal Cancer

(Prof. Gerhard Grabenbauer)

Herr Prof. Grabenbauer stellte das geplante Protokoll vor (siehe Anlage). Es besteht im Gegensatz zum EORTC-Protokoll aus einer kontinuierlichen Radiochemotherapie mit 50.4 Gy und einer simultanen Radiochemotherapie mit 5-FU und Mitomycin C in der 1. und 5. Behandlungswoche.

Herr Prof. Sauer eröffnete die Diskussion mit der Frage, ob die Teilnehmer damit einverstanden seien oder doch lieber einen „Split-Course“ bevorzugen würden. Die Kurzumfrage ergab: Linz: 50 Gy extern mit zusätzlichem Boost von 5 – 6 Gy, Fulda und Berlin: wie von Herrn Prof. Grabenbauer vorgeschlagen.

Frau Dr. van der Zee erklärt das Protokoll zur Durchführung der Hyperthermie. Hier ergänzt Herr Prof. van Rhooen, dass in Anbetracht der systemischen Chemotherapie auch eine Körperkerntemperatur von 40 °C zugelassen werden sollte.

Herr Prof. Sauer plädierte dafür, mit zwei Hyperthermie-Behandlungen pro Woche anzufangen und dann zu sehen, was passiert. Aufgrund der eher geringen Patientenzahlen dürfte es nicht zu Kapazitätsproblemen kommen. Frau Dr. van der Zee und Herr Prof. Grabenbauer werden das Protokoll bis zum nächsten Mal ausarbeiten. Ein Versand mit dem Protokoll ist geplant.

Zur Abstimmung werden die Zentren vermerkt, die schon jetzt ihre Studienteilnahme zusagen:

Amsterdam	Aarau
Rotterdam	Berlin
Erlangen	Oberaudorf
München(LMU)	

Bergen und Verona werden von Herrn Dr. Sennewald angeschrieben.

Als Sponsoren kommen die Deutsche Krebshilfe, aber auch die Fa. Medac (Mitomycin c) in Frage. Herr Dr. Wilkowski wird Herrn Bayer von Medac ansprechen.

TOP 6

Hyperthermie-Netzwerke

(Prof. Rolf Sauer)

Herr Prof. Sauer vertritt grundsätzlich die Meinung, dass die Hyperthermie in Kombination mit der Strahlentherapie und/oder Chemotherapie nicht zwingend in einem Zentrum durchgeführt werden muss. Bestrahlung und Chemotherapie könnten „überall“, zum Beispiel in einem Radius von 1-2 Autostunden erfolgen, und zur Hyperthermie sollten dann die Patienten in ein Hyperthermie-Zentrum gebracht werden. Das sei verwaltungstechnisch durchaus machbar, und die zur Hyperthermie zuweisenden Strahlenkliniken bzw. -Praxen „behielten ihre Patienten“.

Frau Dr. van der Zee bestätigt, dass eine solche Kooperation in den Niederlanden sehr gut funktioniert. Die Patienten kämen zu einem Aufklärungsgespräch in das Hyperthermie-Zentrum, anschließend wird gemeinsam mit der zuweisenden Klinik ein Terminplan erstellt. Die Bestrahlung erfolgt immer zuerst in der zuweisenden Klinik, und danach werde der Patient nach Rotterdam zur Hyperthermie transportiert. Ein Zeitintervall von 4 Stunden werde akzeptiert. In diesem Zusammenhang verweist Herr Prof. van Rhoon auf die Daten zur Thermal-Enhancement-Ratio (TER) von Overgaard 1988: Unmittelbar vor oder nach der Bestrahlungsfraction ist die TER am höchsten. Vor- und nachher fällt sie ab, bleibt aber postirradiationem noch einige Stunden auf gleichem Niveau. Die Differenz der TER am Tumor und Normalgewebe ist hier günstiger als vor der Bestrahlung. Es spricht also nichts gegen ein längeres Intervall von einigen Stunden zwischen Bestrahlung und Hyperthermieapplikation.

Herr Prof. Sauer schlägt vor, dass das Hyperthermie-Zentrum die Hyperthermie teilstationär durchführt, so dass die zuweisende Institution die Bestrahlung noch ambulant abrechnen kann. Oder die Behandlungen erfolgen stationär; dann hätte die das Zusatzentgelt vereinbarende, also hyperthermierende, Institution (in diesem Fall Erlangen) die Kosten für Bestrahlung und Transport der zuweisenden Klinik zu vergüten.

TOP 7

Teilkörper-Hyperthermie

(Dr. Johanna Gellermann)

Das Berliner Protokoll zur Teilkörper-Hyperthermie wird von Frau Dr. Gellermann vorgestellt (siehe Anlage) und wurde mittlerweile bei der Deutschen Krebshilfe zur Förderung eingereicht.

Herr Dr. Wilkowski weist auf die Wichtigkeit der histologischen Sicherung der Diagnose hin. Herr Dr. Peiper spricht die seiner Meinung nach unverständlich hohe Anzahl von 6 Strata an. Es wird sich zeigen, was herauskommt. Herr Prof. Grabenbauer schlägt als Endpunkt den „Clinical Benefit“ vor und wird dabei von Herrn Dr. Peiper unterstützt, der als objektiven Parameter die Lebensqualität gemessen haben möchte. Herr Dr. Rigamonti stimmt dem zu. Bei den in Oberstaufen behandelten Patienten waren sinkende Tumormarker und Besserungen der paralytischen Ileussympomatik zu verzeichnen. Herr Dr. Weber hat in Oberaudorf auch solche Patienten behandelt, kann aber nicht über so eindruckvolle Effekte berichten.

Terminabsprache

Das 4. Atzelsberger Treffen wurde festgelegt auf

**Freitag, 14. März 2007,
Ort: Schloss Atzelsberg / Erlangen.**

Erlangen, 14. Januar 2008

Prof. Dr. Rolf Sauer