

ATZELSBERGER KREIS
WISSENSCHAFTLICHER ARBEITSKREIS FÜR HYPERTHERMIE IN DER
RADIOONKOLOGIE UND MEDIZINISCHEN ONKOLOGIE



Protokoll

4. Hyperthermie-Studientreffen

auf Schloss Atzelsberg / Erlangen
14. März 2008

Moderation:
Professor Dr. Rolf Sauer
em. Direktor der Strahlenklinik

Universitätsklinikum Erlangen
Universitätsstraße 27
91054 Erlangen

Tel: +49 9131 85-340 85
Fax: +49 9131 85-340 60
E-Mail: rolf.sauer@uk-erlangen.de

TOP 1

HyRec-Studie
(Dr. Oliver Ott)

Das Protokoll zur HyRec-Studie wurde im Vorfeld des Treffens verschickt. Herr Dr. Ott fragte die Teilnehmer nach ihren Erfahrungen mit zweimal wöchentlicher Hyperthermie. Die Erfahrungen zeigten, dass eine zweimalige Hyperthermie pro Woche möglich ist. Herr Dr. Ott wollte das Protokoll letztmalig diskutieren und dann bei den entsprechenden Gremien einreichen.

Die erste Diskussion galt der Strahlendosis. Hier wurden 45 Gy vs. 50 Gy diskutiert. Die Diskussion ergab, dass sich alle Zentren mit 45 Gy einverstanden zeigten. Dies gilt auch für vorbestrahlte Patienten. Nach der Strahlendosis von 45 Gy soll sich eine OP anschließen. Falls eine OP nicht möglich ist, soll ein Boost wie üblich angeschlossen werden.

Die Feldobergrenze wurde im Protokoll mit L5 angegeben. Frau Prof. Kapp erklärte, dass in Graz eine Obergrenze bei laufenden Studien bei S1 liege. Herr Prof. Grabenbauer wandte ein, dass die Toxizität nicht von der Obergrenze abhängt, sondern von der entsprechenden Technik und dem bestrahlten Volumen. Er plädierte dafür IMRT zu verwenden. Herr Prof. Sauer fasste zusammen, dass die Feldobergrenze zwischen L5 und S1 liegen sollte, die Technik dem jeweiligen Zentrum freigestellt wird.

Es wurde weiterhin vereinbart, dass ein pathologisches Grading (5-stufig) zum Zeitpunkt der OP in das Behandlungsprotokoll eingefügt wird. Frau Dr. van der Zee merkte an, dass in Rotterdam eine intraoperative Strahlentherapie erfolgt. Dies stört die Feasibility-Studie nicht, da diese mit dem OP-Zeitpunkt beendet ist. Herr Dr. Ott bearbeitet und verschickt das Protokoll, falls in den nächsten zwei Wochen kein Einspruch erhoben wird. Danach geht das Protokoll zur Ethik-Kommission und den weiteren Genehmigungsbehörden.

Es wurde diskutiert, welche Implantate ein Ausschlusskriterium zur Hyperthermie darstellen. Rotterdam beispielsweise akzeptiert eine Knie-TEP. Herr Rahman erklärte, dass für München chirurgische Clips unter fünf Zentimeter Gesamtlänge und Stapler-Nähte kein Problem darstellen. Herr Dr. Ott fragte nach, ob ein interner LWS-Fixateur ein Ausschlusskriterium darstellt. Frau Dr. van der Zee plädierte dafür, dass alle metallischen Gegenstände innerhalb des Applikators ein Ausschlusskriterium darstellen. Das Protokoll wird entsprechend geändert.

ATZELSBERGER KREIS
WISSENSCHAFTLICHER ARBEITSKREIS FÜR HYPERTHERMIE IN DER
RADIOONKOLOGIE UND MEDIZINISCHEN ONKOLOGIE



Es wurde die Frage gestellt, ob Metastasen ein Ausschlusskriterium für die Studie darstellen. In der Phase 1/2-Studie ist das Überleben ein sekundärer Endpunkt. Für die Bewertung dieses sekundären Endpunktes müssen die metastasierten Patienten aus der Studie herausgenommen werden.

Herr Prof. Sauer plädierte dafür, die Kriterien nicht zu eng zu gestalten, um auch Patienten für die Studie rekrutieren zu können.

Herr Prof. Fietkau regte an, auch orale 5FU-Derivate zuzulassen, um die Studie flexibler zu machen. Herr Dr. Wessalowski plädierte für ein festes Protokoll, um Wildwuchs vorzubeugen. Herr Dr. Weber führte aus, dass in Oberaudorf bei Strahlentherapiepatienten grundsätzlich die Chemotherapie per Infusionen gegeben wird. Herr Prof. Sauer meinte, dass die Gabe von oralen Zytostatika mit der Studienleitung abgesprochen werden könnte. Dagegen war Herr Hinke der Meinung, dass eine solche Variation im Protokoll erscheinen müsse. Herr Lamprecht verwies auf die frühere Diskussion in diesem Kreis, wonach die mangelnde Compliance der Patienten bei oralen Zytostatika bemängelt wurde.

Herr Hinke stellte den statistischen Hintergrund der Studie dar. Details sind der beigefügten Präsentation zu entnehmen. Für die Studie ist eine Fallzahl von $n=59$ erforderlich. Eine Interimsanalyse wird nach 19 Patienten durchgeführt. Zeigen zu diesem Zeitpunkt fünf oder mehr Patienten eine „Non-Feasibility“, so wird die Studie abgebrochen.

TOP 2

Prostatakarzinom
(Prof. Sergio Maluta)

Herr Prof. Maluta stellte die Vorarbeiten zum Prostatakarzinom, welche in Verona durchgeführt wurden, in einer Präsentation dar (siehe Anlage). In der Diskussion bemerkte Herr Prof. Sauer, dass eine sehr geringe Toxizitätsrate zu verzeichnen war. Er fragte, woher diese geringe Toxizität kommt. Herr Prof. Maluta antwortete, dass ihm hierfür keine harten Daten vorliegen. Er führte die geringe Toxizität jedoch auf die konformale Strahlentherapie und die gewählte Dosis sowie die Hyperthermie zurück. Er führte aus, dass alle Zentren, die eine Hyperthermie des Prostatakarzinoms durchführen, sehr geringe Toxizitäten sehen.

Herr Dr. Ott führte aus, dass in Erlangen sehr viele Patienten mit Prostatakarzinom behandelt werden. Jedoch sind nur die High-Risk-Patienten interessant, da bei einer kompletten Remissionsrate von 80 % eine sehr hohe Zahl von Patienten nötig wäre, um einen Effekt der Hyperthermie nachweisen zu können. Herr Prof. Maluta stellte die Frage, ob eventuell Patienten in die Studie aufgenommen werden könnten, die eine Hormontherapie ablehnen. Herr Prof. Grabenbauer stellte die Frage, ob die Daten aussagekräftig für eine Verbesserung des biochemischen Versagens der Therapie sein könnten. Herr Prof. Maluta antwortete, dass dies nicht leicht zu berechnen sei, da das biochemische Versagen auch von den Metastasen kommen kann. Herr Prof. Fietkau gab zu bedenken, dass die High-Risk-Patienten meistens

ATZELSBERGER KREIS
WISSENSCHAFTLICHER ARBEITSKREIS FÜR HYPERTHERMIE IN DER
RADIOONKOLOGIE UND MEDIZINISCHEN ONKOLOGIE



metastasiert seien und viele die Hormontherapie verweigern würden. Daher könnten die Daten einer Phase-2-Studie aussagekräftig werden. Herr Prof. Sauer stellte die Frage, ob ein Protokoll für die Behandlung des Prostatakarzinoms mit Hyperthermie notwendig sei. Die Diskussion ergab, dass die Hyperthermie eine sehr gute Methode zur Steigerung der Wirkung der Strahlentherapie sein könnte, da die Dosis nicht gesteigert werden kann. Herr Prof. Fietkau sah eine Möglichkeit, die strahlentherapeutische Dosis auf 72 Gy zu verringern, um die Nebenwirkungen zu senken oder die lokale Kontrolle zu verbessern bei gleich bleibendem biochemischen Versagen. Herr Prof. Sauer sah es als gefährlich an, die Dosis zu senken. Er hielt es für besser die Dosis bei 75 Gy zu belassen und die Hyperthermie hinzuzufügen, um die lokale Kontrolle zu verbessern und die Nebenwirkungen zu untersuchen.

Herr Dr. Sennewald merkte an, dass die benigne Prostatahyperplasie in den USA mittels einer alleinigen Thermotheapie (30 Minuten bei 50–52°C) eine sehr effektive Therapie darstelle. Mittlerweile bieten fünf Firmen entsprechende Systeme an.

Herr Dr. Schaffer bemerkte, dass in der Strahlentherapie in München nur Patienten mit vorheriger Prostatektomie vorgestellt werden.

Herr Dr. Bruggmoser berichtete aus Freiburg, dass das Protokoll für die interstitielle Hyperthermie bei Prostatakarzinom sehr gut sei, aber kaum Patienten rekrutiere. Es sind sehr viele Patienten notwendig, um Effekte zu sehen. Herr Dr. Ott erklärte, dass es eine ganze Menge Möglichkeiten gäbe, den Effekt der Strahlentherapie mit der Hyperthermie zu verbessern. Patienten seien ausreichend vorhanden. Herr Prof. Grabenbauer widersprach, dass diese Patienten nur an Universitätskliniken vorhanden seien und sonst ein anderes Bild vorherrsche. Er schlug vor, eine Studie mit High-Risk-Patienten und der biochemischen Kontrolle als Endpunkt zu erarbeiten. Herr Prof. Fietkau bemerkte, dass eine höhere Dosis von 78 Gy nötig wäre. Diese Dosis kann wegen der Nebeneffekte nicht appliziert werden. Resultate einer Studie wären in fünf bis zehn Jahren zu erzielen. Herr Hinke warf ein, dass eine Phase-2-Studie mit dem Endpunkt einer 2-Jahres-biochemisch-lokalen Kontrolle möglich wäre.

Herr Prof. Sauer merkte hierzu an, dass ein früheres Ergebnis durch Rebiopsien möglich sein könnte. Herr Rahman und Herr Dr. Schaffer erklärten, dass von den Urologen keine Patienten mit Prostatakarzinom zur Hyperthermie bzw. zur Strahlentherapie überwiesen werden. Hierzu bemerkte Herr Prof. Sauer, dass die Patienten nur von den niedergelassenen Urologen kommen.

Nach der Diskussion in der Pause wurde zusammengefasst, dass erst sehr spät Effekte sichtbar werden und die Rekrutierung der Patienten schwierig sei. Interessant sind nur postoperative Patienten, bei denen die Dosis auf 64 Gy limitiert ist. Diese Dosis ist eindeutig nicht ausreichend. Die Daten von Herrn Prof. Wiegel aus Ulm zeigen, dass bei Prostatakarzinomen PT3/N0 und einem PSA von 0 die Strahlentherapie einen Vorteil von 25 % gegenüber einer abwartenden Therapie bringt. Herr Dr. Ott meinte, dass man ein geeignetes Kollektiv finden müsse, dann wäre auch Platz für entsprechende positive Effekte. Er schlug vor, eventuell die Patienten, die ein PSA von 0 postoperativ nicht erreichen, in diese Studie

ATZELSBERGER KREIS
WISSENSCHAFTLICHER ARBEITSKREIS FÜR HYPERTHERMIE IN DER
RADIOONKOLOGIE UND MEDIZINISCHEN ONKOLOGIE



einzu beziehen. Herr Prof. Fietkau warf ein, dass ein PSA größer 0 durch eine R1-Resektion oder durch Metastasen verursacht sein kann. Eine Subgruppenanalyse zeigt unterschiedliche Wirkungen der Strahlentherapie. Herr Prof. Sauer schlug vor, die Patienten postoperativ nach PSA gleich 0 und negative Schnittränder unter 1 und PSA größer 0 zu stratifizieren. Auf dieser Basis soll nun weitergedacht werden (Prof. Maluta, Dr. Ott). Eine adjuvante Strahlentherapie \pm Hyperthermie mit den Strata PSA = 0 und R0 sowie lokaler Rest-R1/R2. Herr Prof. Maluta gab zu bedenken, dass R0-resezierte Patienten nicht der Strahlentherapie vorgestellt werden.

TOP 3

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

Herr Rahman präsentierte die aktuellen Daten in Vertretung des verhinderten Herrn Prof. Issels.

Zentraler Punkt war das in der Vergangenheit bereits wiederholt kontrovers diskutierte Studiendesign (vergl. Protokoll des vorherigen Treffens vom 7. Dezember 2007).

Entgegen der ursprünglichen Planung soll die Studie nun doch dreiarmlig durchgeführt werden: Gemcitabin vs. Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin + Hyperthermie, um zu verhindern, dass nach der ursprünglich geplanten Zweiarmlstudie (Gemcitabin vs. Gemcitabin + Cisplatin + Hyperthermie) angezweifelt wird, ob der zu erwartende positive Effekt wirklich der Hyperthermie zuzurechnen ist. Außerdem wurde, wie Herr Dr. Rigamonti anmerkte, Gemcitabin + Cisplatin nie in der adjuvanten Situation getestet.

Die Rekrutierung der Patienten soll 3,5 Jahre, die Beobachtungszeit 2,5 Jahre dauern. Man geht davon aus, dass es signifikanzbedingt frühzeitig zur Schließung eines Studienarms kommt und die Studie letztlich als zweiarmlige Studie weitergeführt und beendet wird. Unter dieser Annahme ist eine Patientenanzahl von 523 gegenüber 340 (ursprünglich 400?) gegenüber der zweiarmligen Studie erforderlich.

Zu den im letzten Protokoll genannten teilnehmenden Zentren kommen Freiburg und Tübingen hinzu.

In Ergänzung der obigen Ausführungen berichtete Herr Prof. Maluta über seine ausschließlich in Verona gewonnenen Daten zur palliativen Hyperthermie bei fortgeschrittenen und rezidivierenden Pankreaskarzinomen unter nicht randomisierten Bedingungen. Diese Daten belegen primär die Feasibility, sind jedoch sehr viel versprechend. Sie werden ergänzt durch erste Daten für die adjuvante Situation.

In der anschließenden Diskussion wurde darauf hingewiesen, wie wichtig es für die Pankreasstudie ist, das Thermomapping mittels MRT zu optimieren. Laut Herrn Rahman zeigte ein Vergleich zwischen Sonden und MRT, dass hier eine standardisierte Einstellung möglich ist, die die nicht-invasive Thermometrie mittels MRT erlaubt – nicht zuletzt aufgrund der anatomisch

ATZELSBERGER KREIS
WISSENSCHAFTLICHER ARBEITSKREIS FÜR HYPERTHERMIE IN DER
RADIOONKOLOGIE UND MEDIZINISCHEN ONKOLOGIE



identischen Lage des Pankreas bei allen Patienten. Die A-P-Differenz sollte für die Standardisierung der Temperatureinstellung allerdings 25 cm nicht überschreiten.

TOP 4

Analkarzinom

(Prof. Gerhard Grabenbauer)

Herr Prof. Grabenbauer stellte das Konzept einer Studie Radiochemotherapie plus Hyperthermie beim Analkarzinom vor und benannte die für die endgültige Protokollerstellung zu definierenden Punkte:

- Ist eine randomisierte Phase II-Studie sinnvoll oder sollte – analog anderen Studien – zunächst mit einer Feasibility-Studie begonnen werden?
- Sollte für die Radiotherapie im Hinblick auf die Toxizität eine IMRT vorgeschrieben werden?
- Was sollte der primäre Endpunkt der Studie sein?
- Sollte die Chemotherapie 4 oder 5 Tage gegeben werden?
- Wie hoch ist die Dosis?
- Welche Zentren nehmen teil?

Die anschließende Diskussion führte zu folgenden Ergebnissen:

Man sollte die Studie durchaus randomisiert auflegen, nach 20 Patienten die Feasibility im experimentellen Arm überprüfen und dann randomisiert weiterführen, um „härtere“ Daten zu erhalten.

Die IMRT sollte nicht zwingend vorgeschrieben sein. Sinnvoller erscheint eine Steuerung über die Dosisverteilung (Prof. Sauer) und eine Überprüfung der Bestrahlungspläne (gilt übrigens im Prinzip für alle Studien!). Jedes Zentrum legt sich vorher fest, ob es mit IMRT arbeiten will oder nicht.

Als primärer Endpunkt war zunächst das 3-Jahres-NED-Überleben vorgesehen, da es beim Analkarzinom relativ wenige lokale Ereignisse (10-20%) über alle Stadien gibt. Andererseits ist das lokale Geschehen ein besserer Indikator für die Wirksamkeit der Hyperthermie. Anstelle der lokoregionären Tumorfreiheit wurde das colostomiefreie Intervall vorgeschlagen, das auch beim Patienten als primäres Indiz für die Lebensqualität gilt.

Die Chemotherapie sollte 5 Tage durchgeführt werden und zwar mit Mitomycin C, da keine Überlegenheit von Cisplatin belegt ist.

Die Hyperthermie sollte einmal wöchentlich durchgeführt werden. Das Vorhandensein offener Stellen als mögliches Ausschlusskriterium für die Hyperthermie wurde kontrovers diskutiert. Laut Herrn Prof. Grabenbauer treten radiotherapiebedingte Hautwunden erst nach ca. 4 bis 6

ATZELSBERGER KREIS
WISSENSCHAFTLICHER ARBEITSKREIS FÜR HYPERTHERMIE IN DER
RADIOONKOLOGIE UND MEDIZINISCHEN ONKOLOGIE



Wochen auf. Selbst primäre Analulcerationen sind nach den Erfahrungen von Herrn Dr. Ott nicht so kritisch, dass sie ein Ausschlusskriterium für die Hyperthermie darstellen würden. Solange man radiotherapieren kann, kann man auch hyperthermieren.

Die Dosis der Strahlentherapie sollte bei Tumoren > 1 cm bei 50 Gy und bei Tumoren > 3 cm bei 54 Gy liegen (Region plus 1 cm).

Herr Prof. Grabenbauer wird auf Basis dieser Diskussionsergebnisse ein Protokoll für das nächste Treffen vorbereiten.

Zu den im letzten Protokoll aufgeführten Zentren kommt Verona hinzu.

TOP 5

Teilkörper-Hyperthermie
(Dr. Johanna Gellermann)

Frau Dr. Gellermann teilte mit, dass es für die Teilkörper-Hyperthermie-Studie (Standard-Chemotherapie + Hyperthermie bei Peritonealkarzinose) gegenüber der Situation vom letzten Treffen im Dezember nichts wesentlich Neues gibt. Das Protokoll wurde bei der Deutschen Krebshilfe monozentrisch eingereicht. Die Bearbeitung muss nun abgewartet werden. Bis dahin sind Frau Dr. Gellermann die Hände gebunden. Herr Prof. Sauer betonte, wie wichtig es sei, weitere Zentren für dieses Protokoll zu gewinnen und bat Frau Dr. Gellermann vorab um einige dem Protokoll beizufügende technische Eckdaten, damit auch andere Zentren dieser Fragestellung vorab inoffiziell nachgehen können. Es wurde kritisch angemerkt, dass Testläufe vor der offiziellen Genehmigung des Protokolls zum einen kritisch für die Vergütung durch Sonderentgelte sein könnten, zum anderen, dass derartige Heilversuche das angestrebte Vorgehen mittels sauber definierter Studien verwässern könnten (Dr. Wessalowski).

Auf Wunsch einiger Kollegen, die beim letzten Treffen nicht anwesend waren, stellte Frau Dr. Gellermann noch einmal die wichtigsten Punkte der Teilkörper-Hyperthermie-Studie vor. Es folgte eine angeregte Diskussion, bei der schwerpunktmäßig die bisherigen persönlichen Erfahrungen von Frau Dr. Gellermann hinterfragt wurden (Beispiele: Bestes Ansprechen von Ovarialkarzinompatientinnen mit Peritonealkarzinose gegenüber Patienten mit anderen Primärtumoren, auffallende Verbesserung des Befindens selbst bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien etc.)

Herr Dr. Keilholz kam noch hinzu als die offizielle Agenda aufgrund der terminlichen Veränderungen leider gerade beendet war.

ATZELSDERGER KREIS
WISSENSCHAFTLICHER ARBEITSKREIS FÜR HYPERTHERMIE IN DER
RADIOONKOLOGIE UND MEDIZINISCHEN ONKOLOGIE



Terminabsprache

Das 5. Atzelsberger Treffen wurde festgelegt auf Freitag, 11. Juli 2008. Leider ist Schloss Atzelsberg zu diesem Zeitpunkt nicht verfügbar, so dass das nächste Treffen am

Donnerstag, 17. Juli 2008
Ort: Schloss Atzelsberg / Erlangen

stattfinden wird.

Erlangen, 21. April 2008

Prof. Dr. Rolf Sauer

ATZELSBERGER KREIS
WISSENSCHAFTLICHER ARBEITSKREIS FÜR HYPERTHERMIE IN DER
RADIOONKOLOGIE UND MEDIZINISCHEN ONKOLOGIE



Teilnehmer:

Dipl.-Ing. Abdel-Rahman, Sultan	München
Dr. Bruggmoser, Gregor	Freiburg
Ehmann, Michael	Mannheim
Dr. Feichtinger, Johann	Linz
Prof. Dr. Fietkau, Rainer	Erlangen
Dr. Gellermann, Johanna	Berlin
Prof. Dr. Grabenbauer, Gerhard	Coburg
Dr. Heinrich, Vanessa	Tübingen
Dr. Hinke, Axel	Langenfeld
Prof. Dr. Kapp, Karin	Graz
Priv.-Doz. Dr. Keilholz, Ludwig	Bayreuth
Küpper, Beate	Mannheim
Dipl.-Ing. Lamprecht, Ulf	Tübingen
Prof. Dr. Maluta, Sergio	Verona
Dr. Ott, Oliver	Erlangen
Dr. Puric, Emsad	Aarau
Dr. Rigamonti, Marco	Oberstufen
Prof. Dr. Sauer, Rolf	Erlangen
Priv.-Doz. Dr. Schaffer, Moshe	München
Dr. Schmidt, Manfred	Erlangen
Dr. Sennewald, Gerhard	München
Dr. van der Zee, Jacoba	Rotterdam
Dipl.-Ing. Wadepohl, Martin	München
Dr. Walter-Allmeroth, Martina	München
Dr. Weber, Bernhard	Oberaudorf
Priv.-Doz. Dr. Wessalowski, Rüdiger	Düsseldorf