

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



Protokoll
6. Arbeitstreffen des Atzelsberger
Hyperthermie-Kreises
auf Schloss Atzelsberg bei Erlangen
16. Oktober 2008, 09.00 Uhr - 16.00 Uhr
Vorbereitung am 15. Oktober 2008

Professor Dr. Rolf Sauer
Sprecher Atzelsberger Kreis

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

Moderation

Prof. Dr. Rolf Sauer, Erlangen

Teilnehmer

Dr. Puric, Emsad	Aarau
Dr. Kuhlencordt, Michael	Berg
Dr. Gellermann, Johanna	Berlin
Prof. Dr. Grabenbauer, Gerhard	Coburg
Priv.-Doz. Dr. Wessalowski, Rüdiger	Düsseldorf
Prof. Dr. Peiper, Matthias	Düsseldorf
Prof. Dr. Fietkau, Rainer	Erlangen
Dr. Ott, Oliver	Erlangen
Prof. Dr. Sauer, Rolf	Erlangen
Dipl.-Phys. Gebhardt, Stefan	Erlangen
Dr. Gaipf, Udo S.	Erlangen
Dr. Bruggmoser, Gregor	Freiburg
Dipl.-Ing. Könnecke, Ralf	München
Dr. Sennwald, Gerhard	München
Dr. Walter-Allmeroth, Martina	München
Dipl.-Ing. Abdel-Rahman, Sultan	München
Prof. Dr. Issels, Rolf-Dieter	München
Dr. Tschöp, Katharina	München
Dr. Rauch, Josefine	München
Prof. Dr. Belka, Claus	München
Dr. Rigamonti, Marco	Oberstaufen
Dipl.-Ing. Lamprecht, Ulf	Tübingen
Prof. Dr. Maluta, Sergio	Verona
Dr. Crezee, Hans	Amsterdam
Dr. Geijssen, E. Debby	Amsterdam
Dr. Schem, Baard C.	Bergen
Prof. Dr. Dahl, Olav	Bergen
Dr. Albrecht, Clemens	Nürnberg (nur zur Vorbereitung am 15.10.2008)

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



Begrüßung

Prof. Sauer begrüßt die Anwesenden und eröffnet das 6. Arbeitstreffen des Atzelsberger Hyperthermie-Kreises.

Allgemeines

Da zunehmend mehr nicht deutschsprachige Kollegen am Atzelsberger Treffen teilnehmen, sollte die Veranstaltung in einem zweckdienlichen Mix aus Deutsch und Englisch durchgeführt werden. Die PowerPoint-Präsentationen sollten aber auf Englisch sein. Die Protokolle werden weiterhin auf Deutsch und Englisch vorliegen.

Aktuelles

Dr. Sennewald berichtet, dass die neue Hyperthermie-Anlage in Verona inzwischen installiert ist.

Dr. Ott teilt mit, dass die Bezahlung von Oberflächen-, Tiefen- und Hybrid-Hyperthermie durch die Kassen in Erlangen auch zukünftig gesichert ist.

Protokoll des Treffens vom 17. Juli 2008

Das Protokoll wird ohne Diskussion bestätigt.

Lokal rezidivierendes Rektumkarzinom (HyRec-Studie)

Dr. Ott resümiert kurz die wesentlichen Eckdaten der HyRec-Studie, die beim letzten Treffen ausführlich diskutiert wurde. Es handelt sich um eine Feasibility-Studie mit 59 Patienten. Die Kosten für das externe Monitoring werden sich auf ca. 70.000,- € belaufen. Die ursprünglich für August geplante Antragstellung zur Förderung bei der Deutschen Krebshilfe hat sich verschoben und wird in Kürze erfolgen.

Die Studie wurde für den Antrag bei der Deutschen Krebshilfe wissenschaftlich angereichert. Dr. Gaipf präsentiert den strahlenbiologischen Ergänzungspart. Ziel dieser Erweiterung ist es, eine Korrelation zwischen den biochemischen und zellulären Mechanismen im Mausmodell mit den klinischen Daten der HyRec-Studie herzustellen.

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



Analkanal-Karzinom

Prof. Grabenbauer stellt das aktualisierte Protokoll vor. Nach Abschluss der Phase II mit 140 Patienten soll entschieden werden, welcher primäre Endpunkt für die Phase III-Studie gelten soll: 1. das kolostomiefreie Überleben oder 2. die NED-survival rate.

Diagnostischer Standard soll das CT sein. MR, endorektale Sonographie und FDG-PET sind optional möglich.

Die wiederholt diskutierte stadienabhängige Dosis wurde wie folgt festgelegt:

T1 – T2	50,4 Gy
T3 – T4	59,4 Gy
N0	45 Gy
N+	< 3 cm 54 Gy
	>3 cm 59,4 Gy

Als Standard-Chemotherapie gilt infusionales 5-FU + Mitomycin C, allerdings wird in Holland auch Gemcitabin eingesetzt.

Ziel sollten 6 Hyperthermien pro Patient sein, die idealerweise in den ersten drei Wochen durchgeführt werden, wenn die subjektive Toleranz beim Patienten noch hoch ist. Sollte sich im Verlauf der Behandlung herausstellen, dass nur noch eine Hyperthermie pro Woche möglich ist, wird eben nur diese eine durchgeführt. Dieses Vorgehen erscheint pragmatisch und durchaus lege artis, wenn die Gesamtzahl von 6 Hyperthermien pro Patient erreicht wird.

Es wird angestrebt, Registrierung, Randomisierung und Statistik für die beiden Protokolle „Analkanal“- und „Rektumkarzinom-Studie“ in eine Hand zu geben. Das Studiensekretariat in Erlangen bietet sich an.

Das endgültige Protokoll sollte bis Ende des Jahres fertig gestellt sein. **Dr. van der Zee wird gebeten, umgehend an Prof. Grabenbauer den Hyperthermie-Part für das Protokoll zu erstellen. Prof. Grabenbauer wird Dr. van der Zee, die heute nicht anwesend ist, direkt kontaktieren.**

Das Protokoll sollte als Antrag an die „Krebshilfe“, aber auch international offen sein. Es muss endgültig noch von einem Profi formuliert werden (Dr. Hinke?). Die Kosten hierfür dürften bei ca. 10.000,- € liegen. Die Finanzierung erfolgt über Drittmittel. Prof. Grabenbauer und Prof. Fietkau werden das absprechen und Prof. Sauer kurzfristig berichten.

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



Prostata-Karzinom

Prof. Maluta präsentiert das Protokoll der geplanten randomisierten Phase II-Studie, was eine angeregte Diskussion auslöst, zu der besonders Prof. Belka wesentlichen Input leistet. Zentraler Punkt ist hier die Wahl des Patientenkollektivs, das in ausreichender Menge verfügbar sein sollte und geeignet, einen positiven Effekt der Hyperthermie deutlich nachzuweisen. Des Weiteren werden die Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Endpunkt der Studie diskutiert.

Ergebnis: Ein sinnvolles Kollektiv wären R1-Patienten mit einem High Risk für ein lokales Rezidiv ohne bekannte Fernmetastasen. Der lokoregionäre Rückfall wäre als Endpunkt theoretisch optimal, aber praktisch schlecht (diagnostische Schärfe, Zeitdauer etc.). Als Alternative bietet sich das biochemische NED-Intervall an (bis zum dreimaligen PSA-Anstieg) mit einem zu erwartenden Effekt von ca. 10%.

Die Patienten sollten keine Hormontherapie (AST) erhalten.

Möglicherweise wäre eine Pilotstudie mit 10 Patienten hilfreich.

Da trotz ausgiebiger Diskussion kein wirklicher Konsens zu erzielen ist, wird folgendes Vorgehen vereinbart:

- Vier Kollegen aus dem Atzelsberger Kreis (Belka, Geijssen, Ott, Issels) definieren unabhängig voneinander die ihrer Meinung nach besten Ein- und Ausschlusskriterien und teilen sie umgehend schriftlich Prof. Sauer mit.
- Prof. Belka holt den Rat eines renommierten und engagierten Urologen ein (Prof. Stenzl, Tübingen).
- Zudem wird der Rat eines Referenz-Uropathologen (Hartmann, Erlangen oder ? aus Innsbruck) eingeholt.

Beim 7. Atzelsberg-Treffen im Januar 2009 wird die Diskussion zum Design der Prostata-Karzinom-Studie fortgesetzt.

HEAT-Studie (Hyperthermia European Adjuvant Trial)

Das Grundkonzept der HEAT-Studie zum Pankreaskarzinom bleibt bis auf wenige Details unverändert.

Dr. Tschöp, die sich ausschließlich um diese Studie kümmern wird, ist zukünftig der zentrale Ansprechpartner für alle organisatorischen Fragen rund um das Thema HEAT-Studie.

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



Sie fasst noch einmal die wichtigsten Eckdaten zum Ablauf zusammen:

- Primärer Endpunkt ist das DFS, sekundärer das OS
- Die Randomisierung beginnt 4 – 8 Wochen nach OP
- Das Follow Up erfolgt alle 3 Monate

Im Anschluss stellt sie alle teilnehmenden und interessierten Zentren dar (s. Anlage).

Prof. Issels stellt kurz die Finanzierung der Studie vor. Das Startkapital stammt aus ESHO-Mitteln. Die virtuelle Erstausrüstung pro Zentrum (Chirurgie, Onkologie, Hyperthermie) beträgt 7.500,- €. Die Folgekosten von mehr als 1 Mio. € sollen von der Deutschen Krebshilfe übernommen werden, anderenfalls wäre die Durchführung der Studie nicht möglich. Prof. Issels geht jedoch fest von einer positiven Reaktion der Krebshilfe aus. Ähnlich wie bei der HyRec-Studie in Erlangen ist auch bei der HEAT-Studie ein biologisches Begleitprogramm am Standort München geplant.

Es gibt ein Amendment vom März, das 2nd Line-Patienten, die 1st Line eine gemcitabin-basierte adjuvante Chemotherapie erhalten haben, einschließt.

Der Zeitplan der HEAT-Studie hat sich leider um einige Monate nach hinten verschoben. Der Prüfplan ist grundsätzlich fertig. Nun muss noch die obligatorische Versicherung abgeschlossen und das Ethikvotum eingeholt werden. Parallel zum Ethikvotum soll der Antrag bei der Deutschen Krebshilfe gestellt werden, so dass die Studie im Februar 2009 starten könnte.

Wichtige Anmerkung zum Thema Pilotpatienten:

Werden Patienten, die die Einschlusskriterien der HEAT-Studie erfüllen, schon vor Öffnung der Studie protokollkonform behandelt, ist die Kostenübernahme durch die Krankenkassen gesichert. Allerdings dürfen diese Pilotpatienten nicht offizielle Studienpatienten sein laufen.

Studie zur Peritoneal-Karzinose

Dr. Rigamonti stellt seinen mit Dr. Gellermann abgestimmten Vorschlag zum Studiendesign der Peritoneal-Karzinose-Studie zur Diskussion. Einzige zugelassene Entität soll das Ovarialkarzinom sein. Das Patientenkollektiv rekrutiert sich aus platin- und/oder taxanresistenten Patientinnen im Rezidiv.

Die Therapie im Standardarm der dreiarmlig angelegten Studie sind 6 Zyklen liposomales Doxorubicin als die derzeitige 2nd-Line-Standard-Therapie. Erster alternativer Studienarm sind 6 Zyklen Carboplatin + Paclitaxel + Hyperthermie, um zu zeigen, inwieweit die additive Anwendung der Hyperthermie die Platin- und/oder Taxanresistenz möglicherweise überwinden kann. Zweiter alternativer Studienarm sind 6 Zyklen liposomales Doxorubicin + Hyperthermie (s. Anlage).

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



Eine aktuelle Publikation der Berliner Gruppe zeigt übrigens in einer Phase I-Studie die Verlängerung des DFS von 12 – 14 Monaten auf 30 Monate durch Kombination des liposomalen Doxorubicins mit Hyperthermie.

Der Arm 6 Zyklen Carboplatin + Paclitaxel + Hyperthermie wird unter ethischen Gesichtspunkten kontrovers diskutiert und eher abgelehnt. Alternativ stellt sich die Frage, inwieweit dieser Studienarm durch die Konstellation thermosensitives liposomales Doxorubicin + Hyperthermie ersetzt werden sollte. In diesem Zusammenhang wäre die Kontaktaufnahme zum Hersteller des thermosensitiven liposomalen Doxorubicins sinnvoll – nicht zuletzt auch, um hier eine Unterstützung bei der Finanzierung der Studie zu erwirken.

Anschließend wird diskutiert, wann im Verlauf der Therapie die Hyperthermie durchgeführt werden sollte. Im Hinblick auf die palliative Situation erfolgt folgende Einigung: Hyperthermie gemeinsam mit dem liposomalen Doxorubicin an Tag 1, alleinige Gabe des liposomalen Doxorubicins ohne Hyperthermie an Tag 4, Wiederholung alle 4 Wochen.

Als Endpunkte der Studie werden das OS und die Lebensqualität favorisiert.

Da der Antiangiogenesehemmer Bevacizumab als einziger in der Monotherapie aktiver Antikörper seinen Stellenwert in der Second Line-Therapie des Ovarialkarzinoms hat, wäre alternativ auch eine zweiarmige Studie Bevacizumab versus Bevacizumab + Hyperthermie denkbar.

Dr. Rigamonti überarbeitet das Protokoll und stellt die aktualisierte Fassung beim nächsten Treffen im Januar 2008 vor.

Nächste Termine

7. Arbeitstreffen des Atzelsberger Hyperthermie-Kreises
Donnerstag, 29. Januar 2009
9:00 Uhr – 16:00 Uhr
Schloss Atzelsberg bei Erlangen

Dr. Wessalowski wird bei diesem Treffen einen Einführungsvortrag halten mit dem Titel "Hyperthermie bei Tumoren im Kindesalter – ein Update der Düsseldorfer Ergebnisse".

8. Arbeitstreffen des Atzelsberger Hyperthermie-Kreises
Donnerstag, 7. Mai 2009
9:00 Uhr – 16:00 Uhr
Schloss Atzelsberg bei Erlangen