

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



Protokoll

**10. Arbeitstreffen des Atzelsberger
Hyperthermie-Kreises**

auf Schloss Atzelsberg bei Erlangen

11. Dezember 2009, 09.00 Uhr - 16.00 Uhr

Vorbereitung am 10. Dezember 2009

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. Crezee, Hans	Amsterdam
Dr. Geijssen, E. D.	Amsterdam
Dr. Kuhlencordt, Michael	Berg
Priv.-Doz. Dr. Gellermann, Johanna	Berlin
Dr. Cho, Chie-Hee	Berlin
Prof. Dr. Sehouli, Jalid	Berlin
Dr. Vujaskovic, Zeljko	Durham
Priv.-Doz. Dr. Bölke, Edwin	Düsseldorf
Prof. Dr. Peiper, Matthias	Düsseldorf
Priv.-Doz. Dr. Gaipl, Udo	Erlangen
Dr. Ott, Oliver	Erlangen
Prof. Dr. Sauer, Rolf	Erlangen
Prof. Dr. Hartmann, Arndt	Erlangen
Dr. Bruggmoser, Gregor	Freiburg
Dr. Messmer, Marc-Benjamin	Freiburg
Prof. Dr. Feldmann, Horst Jürgen	Fulda
Prof. Dr. Dr. Rienmüller, Rainer	Graz
Priv.-Doz. Dr. Schaffer, Moshe	Haifa
Univ.-Prof. DI Dr. Lukas, Peter	Innsbruck
Dr. Ehmman, Michael	Mannheim
Dr. Sennewald, Gerhard	München
Dipl.-Ing. Wadepohl, Martin	München
Dr. Walter-Allmeroth, Martina	München
Prof. Dr. Issels, Rolf-Dieter	München
Dr. Lindner, Lars	München
Dr. Tschöp, Katharina	München
Prof. Dr. Belka, Claus	München
Dr. Rauch, Josefina	München
Dr. Roosen, Alexander	München

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



Prof. Dr. Nüsslin, Fridtjof	München
Prof. Dr. Wilhelm, Martin	Nürnberg
Dr. Weber, Bernhard	Oberaudorf
Dr. Bingger, Thomas	Oberstaufen
Dr. Zellmann, Klaus	Oberstaufen
Dr. van der Zee, Jacoba	Rotterdam
Prof. Dr. van Rhoon, Gerard C.	Rotterdam
Dr. Heinrich, Vanessa	Tübingen
Dipl.-Ing. Lamprecht, Ulf	Tübingen
Prof. Dr. Maluta, Sergio	Verona

TOP 1: Begrüßung

Herr Prof. Sauer begrüßt die Anwesenden und eröffnet das 10. Arbeitstreffen des Atzelsberger Hyperthermie-Kreises.

TOP 2: Lokal rezidivierendes Rektumkarzinom (HyRec-Studie) (Arbeitsgruppe: Dr. O. Ott, Erlangen / Dr. M. Schaffer, Haifa / Prof. K. Kapp, Graz)

Der Eingang des Antrags auf Förderung bei der Deutschen Krebshilfe wurde bekanntermaßen bereits am 11. Mai 2009 bestätigt. Auf telefonische Nachfrage erhielt Herr Dr. Ott die Auskunft, der Vorgang sei in Arbeit und das letzte Gutachten soeben eingegangen. Änderungswünsche gibt es keine mehr. Das Directory Bord der Deutschen Krebshilfe tagt das nächste Mal im März, so dass frühestens dann – 11 Monate nach Einreichung – mit der Genehmigung zu rechnen ist.

Die sich dann anschließende Anmeldung der AMG-Studie beim BfArM wird voraussichtlich ca. 3 Wochen dauern.

Danach wird das Ethikvotum beantragt.

TOP 3: HEAT-Studie (Hyperthermia European Adjuvant Trial) (Arbeitsgruppe: Prof. R. Issels, Dr. K. Tschöp, München)

Nach ausgiebigen Diskussionen über das Design der Studie im Vorfeld (vergl. frühere Protokolle) wird die HEAT-Studie nun endgültig zweiarmig sein. Der Standard Gemcitabin wird mit dem experimentellen Arm Gemcitabin plus Hyperthermie verglichen.

Herr Prof. Issels berichtet, dass es sich nach der jüngsten Mitteilung der Deutschen Krebshilfe vom 4.12.2009 damit nicht um eine AMG-Studie handelt. Damit entfällt das Prüfarztsystem und die Teilnahme an der Studie vereinfacht

**Verantwortlich
Zu erledigen**

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



sich für die Zentren deutlich. Infolgedessen sollte die Studie an möglichst vielen Standorten gut rekrutieren, wenngleich es zwei konkurrierende Studien mit Antikörpern beim Pankreaskarzinom gibt.

Der Ablauf der HEAT-Studie stellt sich folgendermaßen dar:

4 – 8 Wochen nach erfolgreicher Resektion (R0 oder R1, nicht R2) wird mit der Chemotherapie begonnen. Im Hyperthermie-Arm wird die Hyperthermie 24 Stunden nach der Gemcitabingabe appliziert, einmal pro Woche für 3 Wochen. Dann folgt eine Woche Pause. Die gesamte Behandlungsdauer beträgt 6 Monate.

Erste statistische Ergebnisse sind aufgrund der eingangs beschriebenen Vereinfachung des Studiendesigns bereits nach 2 Jahren zu erwarten.

Herr Dr. Ott erklärt den Kollegen, dass die Chirurgie des Uniklinikums Erlangen aufgrund einer konkurrierenden Studie leider nicht an der HEAT-Studie teilnehmen kann. Das Hyperthermie-Zentrum Erlangen kann jedoch die Hyperthermie-Behandlungen für die Standorte in der Umgebung übernehmen (Nürnberg und Fürth). Prof. Sauer wird diesbezüglich Prof. Rupprecht in Fürth kontaktieren.

Sauer

TOP 4: Peritonealkarzinose (Arbeitsgruppe: Prof. P. Wust, Dr. J. Gellermann, Berlin / Prof. G. Rauthe, Oberstaußen)

Im Rahmen früherer Atzelsberger Treffen wurde die Auswahl der Patienten für eine Hyperthermie-Studie zur Peritonealkarzinose kontrovers diskutiert. Da die Beschränkung auf eine Entität die Zustimmung der Mehrheit fand, fiel die Entscheidung für das Ovarialkarzinom.

Um hier das Know-how eines namhaften Gynäkologen einzuholen, nimmt Herr Prof. Sehouli aus Berlin am heutigen Treffen teil. Herr Prof. Sehouli ist ein erfahrener, chirurgisch orientierter Gynäkologe und Mitglied bzw. Vorsitzender mehrerer renommierter Fachgesellschaften. Er arbeitet bereits seit Jahren engagiert mit der Berliner Hyperthermie-Gruppe zusammen.

Herr Prof. Sehouli gibt zunächst einen Überblick über das Ovarialkarzinom aus Sicht des Gynäkologen. Vor allem die rezidivierende Situation sei für die Patientinnen fatal und man sei dankbar für jede neue Therapieoption. Außerdem wäre das für eine Hyperthermie-Studie infrage kommende Kollektiv zu 99% verfügbar, da es keine konkurrierenden Protokolle gibt.

Folgende Punkte werden im Anschluss an die Diskussion mit Herr Prof. Se-

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



houli festgehalten:

1. Eine Studie mit Hyperthermie zum rezidivierenden Ovarialkarzinom ist sinnvoll.
2. Man sollte sich bei einer Hyperthermie-Studie zur Peritonealkarzinose auf das Ovarialkarzinom beschränken.
3. Alle Patienten hatten eine OP und eine erste Chemotherapie (Caelix, Taxol, Gemzar etc.). Das Chemotherapie-Regime sollte nicht vorgegeben werden, um die Individualität des einzelnen Zentrums und den Klinikalltag zu berücksichtigen und damit die Akzeptanz zu erhöhen. Es sollte sich allerdings um eine Monotherapie handeln.
4. Es gibt zwei Strata: Platinsensible und platinrefraktäre Ovarialkarzinome, wobei erstere 2/3 des Kollektivs ausmachen. Die Definition und Unterscheidung der beiden Kollektive resultiert aus dem Zeitpunkt des Auftretens eines Rezidivs (vor bzw. nach 6 Monaten).
5. Die Durchführung der Chemotherapie erfolgt durch einen kompetenten Gynäkologen oder internistischen Onkologen.
6. Als primärer Endpunkt einer solchen Studie eignet sich das PFS (Progression Free Survival). Lebensqualität, Toxizität und Response sind mögliche sekundäre Endpunkte.

Frau Dr. Gellermann und Frau Dr. Cho erstellen mit Hilfe von Herrn Prof. Sehouli (ggf. Herrn Prof. Sauer und Herrn Prof. Niederle, letzterer heute nicht anwesend) bis Mitte Februar ein Kurzprotokoll. Die Finalisierung des Protokolls erfolgt durch Frau Dr. Gellermann.

Gellermann,
Cho, Sehouli,
Sauer, Niederle

TOP 5: Prostatakarzinom (Arbeitsgruppe: Prof. S. Maluta, Verona / Prof. C. Belka, München / Prof. H. J. Feldmann, Fulda)

Das mögliche Design einer Hyperthermie-Studie für das Prostatakarzinom wurde bereits auf den vergangenen Atzelsberger Treffen ausgiebig diskutiert. Herr Prof. Belka hat für das heutige Meeting ein Kurzprotokoll vorbereitet, das die wesentlichen Punkte dieser Diskussionen berücksichtigt. Zur Entscheidungsfindung über das endgültige Protokoll sind heute der Urologe Herr Prof. Hartmann aus Erlangen sowie der Urologe Herr Dr. Roosen aus München anwesend.

Herr Prof. Belka stellt zunächst seinen Protokollentwurf vor und bittet im Anschluss daran Herrn Prof. Hartmann um seine Stellungnahme aus Sicht des Urologen.

Die Ist-Situation stellt sich wie folgt dar:

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



Derzeit laufen 3 Studien zum Prostatakarzinom, die 8 – 10 Jahre in Anspruch nehmen werden. Somit ist eine kurzfristige Hyperthermie-Studie kein Problem.

Die entscheidende Frage ist: Was ist R1? Laut Herrn Prof. Hartmann gibt es inzwischen – zumindest in Deutschland – allgemein gültige Guidelines bzgl. Lokalisation und Größe der zunehmenden Proben (Zentrum, Ränder, Oberfläche). Grundsätzlich führt der Nachweis von Tumorzellen in einer Probe zur Diagnose R1, wenngleich es hier natürlich unterschiedliche Ausprägungen gibt. So sind beispielsweise sogenannte T3-Patienten mit dem Nachweis extrakapsulärer Tumorzellen erfahrungsgemäß zu 50% R0 und zu 50% R1.

Hinzu kommt, dass der Pathologe nur die Schnitte untersuchen kann, die er vom Operateur bekommt. Dieser aber wiederum ist angehalten, möglichst wenig Nerven und Blutgefäße zu zerstören, um die Funktionalität zu erhalten (Dr. Roosen).

In die Studie eingeschlossen werden sollten grundsätzlich operierte Patienten mit einem initialen PSA von < 20 ng.

Es gibt zwei Strata:

Die Patienten der ersten Gruppe T3 / R1, PSA < 0,2 ng werden mit 60 Gy bestrahlt, die „Wait and see“-Patienten (early salvage, PSA 0,2 – 0,6 ng, slow rising) mit 66 Gy. Endpunkt ist der biochemische Relapse (bNED).

Ein nicht sinkendes postoperatives oder kurzfristig wieder ansteigendes PSA deutet auf ein metastasierendes Geschehen hin. Diese Patienten sind für die Studie ungeeignet, da es hier um die Verbesserung des lokalen Geschehens geht, idealerweise ergänzt durch eine Reduktion der Toxizität.

Die Bestrahlung sollte 3d erfolgen. IMRT ist möglich. Entscheidend ist wie immer, dass die Dosis ankommt.

Anlass zur Diskussion gibt die Höhe der Bestrahlung. Einige Kollegen plädieren dafür, die Strahlendosis zu erhöhen (z.B. auf 64 bzw. 68/70 Gy). Das birgt jedoch die Gefahr, den Hyperthermie-Effekt nicht von der Wirkung der erhöhten Radiotherapie auf das bNED abgrenzen zu können.

Ebenfalls diskutiert wird der Ausschluss von Patienten mit Gleason 9/10-Klassifizierung. Es wird vorgeschlagen, die Stadien Gleason 9 und 10 mit einzuschließen, wenn der PSA-Wert postoperativ auf 0 gesunken ist.

Einigkeit besteht darüber, dass eine adjuvante Hormontherapie ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie darstellt und dies auch so durchsetzbar ist.

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



Abschließend wird folgendes weiteres Vorgehen festgehalten:

- Herr Prof. Belka checkt noch einmal die Bestrahlungsdosen und Kurven aktueller Studien, um die geplanten 60 bzw. 66 Gy zu hinterfragen bzw. zu bestätigen. Ergänzend sollten Toxizitätsdaten gesammelt und ausgetauscht werden, die diese Entscheidungsfindung unterstützen.
- Herr Prof. Belka finalisiert den Protokoll-Entwurf und verschickt ihn über Herrn Prof. Sauer an die Kollegen. Herr Prof. Belka geht von einer Patientenrekrutierung von ca. 500 Patienten in 5 Jahren aus. Er wird für die Finalisierung des Protokolls die Statistik mit Unterstützung eines mit ihm zusammen arbeitenden Statistikers ergänzen.

Belka, Sauer

Es handelt sich hier nicht um eine AMG-Studie. Die Anträge beim BfArM und beim Bundesamt für Strahlenschutz entfallen. Ein Ethikvotum ist erforderlich.

TOP 6: Zervixkarzinom-Studie (Arbeitsgruppe: Dr. A. Westermann, Amsterdam / Dr. J. van der Zee, Rotterdam / Prof. R. Issels, München)

Wie auf dem letzten Treffen besprochen, hat Herr Prof. Sauer die Mengengerüste zum Zervixkarzinom abgefragt. Die gemessen an der Erwartungshaltung vergleichsweise hohe Anzahl bestrahlter Patienten (476 kurativ, 88 palliativ) wirft erneut die Frage auf: Was ist das Rekrutierungsproblem?

Es fehlt einfach die Motivation der zuweisenden Gynäkologen. Die Fachkollegen müssen verantwortlich mit einbezogen werden. Herr Prof. Sauer schlägt vor, dass pro Zentrum ein Verantwortlicher namentlich benannt werden muss, der das „Studienmarketing“ übernimmt.

Sauer

Was den Studieninhalt anbetrifft, wird das Ausschlusskriterium des paraaortalen Lymphknotenbefalls von den Teilnehmern als Hauptrekrutierungsbremse bewertet. Herr Prof. Sauer schlägt vor, dass Frau Dr. van der Zee dies mit Frau Dr. Westermann diskutiert und klärt, ob eine Öffnung der Studie für Patientinnen mit paraaortalem Lymphknotenbefall eine Lösung darstellen könnte.

van der Zee,
Westermann

TOP 7: Fortgeschrittenes Vaginalkarzinom (Arbeitsgruppe: Dr. J. van der Zee, Rotterdam / Prof. K. Kapp, Graz)

Frau Dr. van der Zee hat ihren Entwurf zu dieser Multicenter-Registrierungsstudie an die Kollegen weitergeleitet. Die von Herrn Prof. Sauer zusammen mit dem Zervixkarzinom erhobenen Daten sollten ausreichen, diese Studie durchzuführen.

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



Frau Dr. van der Zee finalisiert bis zum nächsten Treffen das Protokoll. Herr Prof. Sauer stellt ihr die hierzu notwendige Vorlage zur Verfügung.

van der Zee,
Sauer

TOP 8: Analkanalkarzinom (Arbeitsgruppe: Dr. J. van der Zee, Rotterdam / Prof. G. Grabenbauer, Coburg / Prof. H. J. Feldmann, Fulda)

Frau Dr. van der Zee hat das Update ihres Hyperthermie-Protokolls für die Studie zum Analkarzinom an Herrn Prof. Grabenbauer geschickt, der heute leider nicht anwesend ist. Laut Herrn Prof. Grabenbauer ist dieses Protokoll seit ca. 6 Wochen bei einer externen Monitoring-Firma. Anfang nächsten Jahres soll die Einreichung zur Förderung bei der Deutschen Krebshilfe im Namen des Atzelsberger Kreises erfolgen.

Grabenbauer

TOP 9: Sonstiges

Am Vortag hat sich noch einmal der Qualitätszirkel des Arbeitskreises Hyperthermie der DGMP mit Herrn Prof. van Rhoon getroffen. Dieser wird für das nächste Meeting eine Diskussionsgrundlage vorbereiten.

van Rhoon

Es kommt zu einer kurzen Diskussion, inwieweit weitere Studien zur Oberflächenhyperthermie sinnvoll erscheinen. Die Reaktion ist eher ablehnend, da die Oberflächenhyperthermie zu den am besten belegten Indikationen für die Hyperthermie zählt (Dr. Ott) und es eher eine Frage der Akzeptanz ist, inwieweit sie eingesetzt wird.

Herr Prof. Sauer regt an, für das nächste Treffen einen Review über die Oberflächenhyperthermie vorzubereiten und bittet Herrn Dr. Gaipl, dies mit Unterstützung von Herrn Dr. Ott zu realisieren. Es folgt der Hinweis, dass das Urteil des Bundesausschusses alle wesentlichen Arbeiten bis 2003/2004 beinhaltet. Für die Arbeiten, die zu diesem Thema bis Ende der 90er Jahre publiziert wurden, gibt es einen Segenschmidt-Review zur Oberflächen-Hyperthermie (Prof. Feldmann).

Gaipl, Ott

Nächste Atzelsbergtermine:

11. Arbeitstreffen des Atzelsberger Hyperthermie-Kreises
Freitag, 19. März 2010
9:00 Uhr – 16:00 Uhr
Schloss Atzelsberg bei Erlangen

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



12. Arbeitstreffen des Atzelsberger Hyperthermie-Kreises
Freitag, 25. Juni 2010
9:00 Uhr – 16:00 Uhr
Schloss Atzelsberg bei Erlangen

Dr. M. Walter-Allmeroth
Protokollführerin

Prof. Dr. R. Sauer