

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



Protokoll
11. Arbeitstreffen des Atzelsberger
Hyperthermie-Kreises
auf Schloss Atzelsberg bei Erlangen
19. März 2010, 09:00 Uhr – 16:00 Uhr
Vorbereitung am 18. März 2010

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

Dipl.-Phys. Bauchowitz, Stefan	Erlangen
Dr. Bingger, Thomas	Oberstufen
Priv.-Doz. Dr. Bölke, Edwin	Düsseldorf
Dr. Crezee, Hans	Amsterdam
Dr. Dusch, Niloufar	Mannheim
Dr. Ehmman, Michael	Mannheim
Prof. Dr. Fietkau, Rainer	Erlangen
Priv.-Doz. Dr. Gaipl, Udo	Erlangen
Priv.-Doz. Dr. Gellermann, Johanna	Berlin
Prof. Dr. Grabenbauer, Gerhard	Coburg
Dr. Hulshof, Maarten C. C.	Amsterdam
Dr. Hurwitz, Mark	Boston
Prof. Dr. Issels, Rolf-Dieter	München
Dipl.-Ing. Lamprecht, Ulf	Tübingen
Prof. Dr. Maluta, Sergio	Verona
Dr. Messmer, Marc-Benjamin	Freiburg
Dr. Nordberg, Terje	Bergen
Prof. Dr. Peiper, Matthias	Düsseldorf
Dr. Puric, Emsad	Aarau
Prof. Dr. Dr. Rienmüller, Rainer	Graz
Prof. Dr. Sauer, Rolf	Erlangen
Priv.-Doz. Dr. Schaffer, Moshe	Haifa
Dr. Schmidt, Manfred	Erlangen
Dr. Sennewald, Gerhard	München
Dr. Thomsen, Andreas	Freiburg
Prof. Dr. van Rhoon, Gerard C.	Rotterdam
Dr. Vujaskovic, Zeljko	Durham
Dipl.-Ing. Wadepohl, Martin	München
Dr. Walter-Allmeroth, Martina	München
Dr. Weber, Bernhard	Oberaudorf

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



Priv.-Doz. Dr. Wessalowski, Rüdiger	Düsseldorf
Dr. Westermann, Anneke	Amsterdam
Dr. Zellmann, Klaus	Oberstaufen
Dr. Zolciak-Siwinska, Agnieszka	Warschau

TOP 1: Begrüßung

Herr Sauer begrüßt die Anwesenden und eröffnet das 11. Arbeitstreffen des Atzelsberger Kreises.

Er bittet die Teilnehmer, die zum ersten Mal dabei sind, sich kurz vorzustellen. Dies sind Herr Dr. Andreas Thomsen aus Freiburg, Herr Dr. Terje Nordberg aus Bergen, Herr Dr. Mark Hurwitz aus Boston und Frau Dr. Agnieszka Zolciak-Siwinska aus Warschau.

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

Herr Gaipf berichtet, dass Herr Ott (heute nicht anwesend) kürzlich mit der Deutschen Krebshilfe telefoniert und dabei leider nichts substantiell Neues in Erfahrung gebracht habe.

Da sich die Einreichung zur Förderung dieser Studie im Mai 2010 jährt, kommt es zur Diskussion darüber, wie man den Vorgang beschleunigen könnte. Vorschläge hierzu kommen bei der Diskussion der HEAT-Studie noch einmal ausführlicher zur Sprache.

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

Herr Issels fasst noch einmal für alle den aktuellen Stand der HEAT-Studie zusammen. Er hat für die Teilnehmer ein Hand Out vorbereitet, das die wichtigsten Eckdaten sowie das Studiendesign darstellt.

Nachdem bereits Ende letzten Jahres aus den bekannten Gründen beschlossen wurde, die Pankreaskarzinom-Studie zweiarmig durchzuführen (vergl. Protokoll vom 11. Dez. 2009), steht zudem seit Ende Januar 2010 fest, dass es sich nicht um eine AMG-Studie handelt, da Hyperthermie mit der **Standard**-Chemotherapie Gemcitabin kombiniert werden soll. Das senkt die Kosten der Studie von 1,9 Mio. € auf ca. 600.000 € (Berechnung: Rolf Issels).

**Verantwortlich
Zu erledigen**

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



Da der erste Förderungsantrag für ein zunächst dreiarmiges Protokoll erfolgte, der dann zurückgezogen wurde, bedarf es nun noch einmal eines zweiten Antrags bei der Deutschen Krebshilfe. Das bedeutet, dass das bis zu 12 Monaten dauernde Verfahren erneut beginnt und sich der Beginn der Studie entsprechend verzögert.

Ideen, dies durch eine industrielle Anschubförderung zu beschleunigen, werden verworfen. Zum einen würde bei einem solchen Vorgehen die Deutsche Krebshilfe erfahrungsgemäß nicht mehr fördern. Außerdem würde man die wissenschaftliche Akzeptanz der Studie wegen ihrer Abhängigkeit von der forschenden Industrie von vornherein kompromittieren.

Auch weitere Finanzierungsmodelle, beispielsweise über BMFT, BMBF oder DFG, verbieten sich parallel zu einem Antrag bei der Deutschen Krebshilfe.

Folgendes wurde beschlossen:

- Herr Issels stellt unverzüglich den Antrag zur Förderung der zweiarmigen HEAT-Studie bei der Deutschen Krebshilfe.
- Herr Sauer wird das persönliche Gespräch mit dem Geschäftsführer der Deutschen Krebshilfe, Herrn Gerd Nettekoven, suchen, um das Forschungsfeld Hyperthermie bei der Krebshilfe zu etablieren. Als Teilnehmer der Arbeitsgruppe sind neben Herrn Sauer die Herren Issels und Wessalowski im Gespräch (vergl. auch TOP 2).

Rolf Issels,

Rolf Sauer, Rolf
Issels, Rüdiger
Wessalowski

TOP 4: Internationale Studien: Rezidivierender Blasenkrebs und Hyperthermie: mögliche Duke- Erlangen Studieninitiative (Prof. Z. Vujaskovic, Duke UMS, Prof. R. Fietkau, Erlangen)

Herr Vujaskovic fasst die aktuelle Situation zum Thema Blasenkrebs und Hyperthermie in den USA zusammen und äußert den Wunsch von Duke, mit den Mitgliedern des Atzelsberger Kreises auf dem Sektor der Therapiestudien zusammenzuarbeiten.

Oberflächliches Blasenkarzinom: Es ist gekennzeichnet durch eine hohe Rückfallrate (ca. 75%), eine hohe, nahezu 100%ige Progressionsrate mit hoher Invasivität (ca. 35%) und ein extrem schlechtes Ansprechen auf die Rezidivtherapie.

Bereits 2003 publizierten Colombo und Kollegen vielversprechende Daten zur Kombination von Chemotherapie und Hyperthermie. Allerdings erwies sich die endovesikale Hyperthermie als recht toxisch. Daraufhin legten Herr Vujaskovic und Kollegen ein Protokoll auf, bei dem die regionale Tiefenhyperthermie mit

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



intravesikalem Mitomycin C kombiniert wird.

In einer Pilotstudie mit 9 Patienten zeigten sich gute Ergebnisse und geringe Nebenwirkungen. Da dies größte Aufmerksamkeit in den USA erregte und die Nachfrage nach weiteren Behandlungen groß ist, plant man jetzt eine randomisierte Phase II-Studie, an der sich europäische Zentren beteiligen sollten.

Endpunkte sollten sein:

- Durchführbarkeit und
- Progressionsfreies Überleben.

Dies würde eine nur eine relativ kurze Beobachtungszeit erfordern.

In Deutschland werden die Radioonkologen im Regelfall nicht zur Therapie von Blasenkarzinomen herangezogen, weil die Patienten in den Händen der Urologen bleiben. Dieses Protokolls hat nun den Reiz, dass die Patienten weiterhin beim Urologen bleiben, weil keine Radiotherapie vorgesehen ist und die Urologen die intravesikale Chemotherapie selbst vornehmen.

Die Teilnahme an einer US-amerikanischen, internationalen Studie würde für die Aktivitäten des Atzelsberger Kreises einen Imagegewinn bedeuten.

Schließlich weist Herr Hulshof darauf hin, dass es in den Niederlanden vergleichbare Studienaktivitäten und Daten gibt. Er wird beim nächsten Treffen am 25. Juni der Gruppe das niederländische Phase III-Protokoll vorstellen.

Herr Sauer schlägt folgendes Vorgehen vor:

- Das amerikanische Protokoll wird an alle europäischen Hyperthermiezentren versandt.
- Die Überlassung des niederländischen Protokolls würde Synergismen aufzeigen können.
- Die anwesenden Kollegen sollen Kontakt zu ihren Haus-Urologen aufnehmen. Das Feedback wird ebenfalls beim nächsten Treffen präsentiert. Herr Sauer wird den Urologen Herrn Hartmann, Erlangen, einladen, beim nächsten Treffen anwesend zu sein.

- Muskelinvasives Blasenkarzinom: Eine Teilnahme kommt augenblicklich nicht in Frage, weil
 - In Europa kaum jemand der Gruppe an die organerhaltende Therapie herankommen wird und
 - Das Vorgehen mit alleiniger Chemotherapie plus Hyperthermie (also ohne Radiotherapie) dem europäischen Standard der organerhaltenden Vorgehensweise widerspricht.

Maarten Hulshof

Alle Teilnehmer

Rolf Sauer

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



Ein Austausch zum aktuellen Stand der Studien in den USA sollte Ende April anlässlich eines Kongresses in Florida möglich sein.

Alle

TOP 5: Übersichtsvortrag Oberflächenhyperthermie

Herr Gaipl berichtet über den gegenwärtigen Stand der Oberflächenhyperthermie – gibt es evidenzbasierte Empfehlungen und Studienbedarf?

Der exzellente Vortrag löst eine lebhaftige Diskussion aus und fordert alle Anwesenden heraus, sich über den Studienbedarf Gedanken und eventuelle Vorschläge zu machen. Dabei sind klare Vorgaben bzgl. DFS, Equipment, Temperatur(-Kontrolle), Hyperthermiedosis und Homogenität der Temperaturverteilung zwingend.

Alle

TOP 6: Bericht der Arbeitsgruppensitzung Hyperthermie (IAH) beim Deutschen Krebskongress

Herr Issels nutzt die kritischen Überlegungen, die sich dem Vortrag von Herrn Gaipl anschlossen, um anzumerken, dass ähnliche Diskussionen auch Bestandteil der Arbeitsgruppensitzung der IAH beim Deutschen Krebskongress in Berlin waren.

TOP 7: Peritonealkarzinose bei Ovarialkarzinom (Arbeitsgruppe: Prof. P. Wust, Dr. J. Gellermann, Berlins)

Nach einer kurzen Zusammenfassung der Eckdaten und der Vorgeschichte der geplanten Studie zur Peritonealkarzinose beim Ovarialkarzinom (vergl. Protokoll vom 11. Dez. 2009) macht Frau Gellermann den Vorschlag, die randomisierte Phase III-Studie im Hinblick auf die Hyperthermie placebokontrolliert durchzuführen. Dies stößt auf starken Widerstand in der Gruppe und wird im Laufe der Diskussion aufgegeben.

Frau Gellermann und Herr Sauer werden gemeinsam die Protokollinhalte überarbeiten in den kommenden Wochen ein neues Out Line vorstellen. Dieses wird dem Protokoll angefügt.

Johanna Gellermann, Rolf Sauer

Das Ergebnis wird auf dem nächsten Treffen präsentiert und diskutiert werden.

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



TOP 8: Fortgeschrittenes Vaginalkarzinom (Arbeitsgruppe: Dr. J. van der Zee, Rotterdam / Prof. K. Kapp, Graz)

Frau van der Zee ist beim heutigen Treffen leider nicht anwesend. Herr van Rhoon erklärt stellvertretend, dass es keinen Fortschritt gegenüber dem letzten Treffen zu berichten gibt. Die von Frau van der Zee versandten Fragebögen zur Datenerfassung wurden bisher nicht oder nur sehr vereinzelt beantwortet. Herr van Rhoon bittet diesbezüglich um Erledigung.

Alle

TOP 9: Qualitätszirkel Hyperthermie (Prof. G. van Rhoon, Rotterdam)

Herr van Rhoon berichtet kurz über die Ergebnisse des letzten „Qualitätszirkels Physik“.

Die Software RHyThM (Rotterdam Hyperthermia Thermal Modulator) zur Analyse von Hyperthermie-Behandlungsdaten soll an alle Hyperthermiezentren und Teilnehmer des Atzelsberger Kreises verschickt werden.

Gerard van Rhoon

Der Fragebogen, den Herr Bruggmoser aus Freiburg (heute nicht anwesend) entworfen und versandt hat, wurde bisher nur unzureichend beantwortet. Dies sollte von den Teilnehmern unbedingt nachgeholt werden.

Alle

Ziel ist die Zusammenstellung einer Endperformance bzgl. Studienbedingungen, Temperaturmessung etc., die den Teilnehmern des Atzelsberger Kreises nach Diskussion zur Verfügung gestellt wird.

Gerard van Rhoon

TOP 10: Zervixkarzinom-Studie (Arbeitsgruppe: Dr. A. Westermann, Amsterdam / Dr. J. van der Zee, Rotterdam / Prof. R. Issels, München)

Frau Westermann fasst noch einmal die wichtigsten Punkte des Studienprotokolls zum primär fortgeschrittenen Zervixkarzinom zusammen.

Wiederholt wurde diskutiert, Patienten mit positiven paraaortalen Lymphknoten mit in die Studie einzubeziehen, was von Frau Westermann abgelehnt wird. Die diagnostische Laparoskopie der paraaortalen Lymphknoten hingegen sollte eigentlich kein Ausschlusskriterium darstellen.

Beim vorletzten Treffen wurde Frau Westermann gebeten, eine kurze Präsentation zusammenzustellen, die die Kollegen bei der Gewinnung der Gynäkologen unterstützen soll. Da offenbar nicht alle Teilnehmer diese Präsentation erhalten haben, soll sie diesem Protokoll angefügt werden.

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



Nachdem zusätzliche Maßnahmen, die Fallzahl zu erhöhen, wie z.B. die Einbindung osteuropäischer Zentren (Zagreb, Warschau) bis jetzt erfolglos blieben, stellt sich die Frage, ob die Studie fortgesetzt werden soll. Im Falle einer Schließung gäbe es folgende Möglichkeiten:

- Die bisher rekrutierten 115 Patienten werden als Phase II-Studie publiziert.
- Die bisher erhobenen Daten werden als Phase III-Studie mit einem anderen Endpunkt (lokale Kontrolle) publiziert.
- Nachdem die Rotterdam-Studie (RT + HT versus RT + CT) geschlossen wurde, sollte versucht werden, die bisher erhobenen Daten beider Studien zu kombinieren.
- Als letzter Versuch, diese wertvolle Studie doch noch einmal anzukurbeln, wird diskutiert. Denkbar wäre ein kurzer Anzeigentext in der Gynäkologen-Zeitschrift „Frauenarzt“ oder im Mitteilungsblatt der Deutschen Krebsgesellschaft „Forum“.

Frau Westermann verschickt noch einmal an alle das aktuelle Protokoll. Die Gruppe sollte dann zwischen den diskutierten Alternativen entscheiden.

TOP 11: Analkanalkarzinom (Arbeitsgruppe: Dr. J. van der Zee, Rotterdam / Prof. G. Grabenbauer, Coburg / Prof. H. J. Feldmann, Fulda)

Herr Grabenbauer hat das beim letzten Mal finalisierte Studienprotokoll zwecks Statistik zu Herrn Henke geschickt und inzwischen Rückmeldung erhalten.

Herr Henke reklamiert den gewählten primären Endpunkt (NED bzw. kolostomiefreies Überleben) und schlägt stattdessen die CR nach 8 – 10 Wochen vor.

Dieser Vorschlag wird widerspruchlos angenommen. Legt man die Latte so an, dass die Studie bei einer CR-Rate von $\leq 80\%$ geschlossen und bei einer CR-Rate von $\geq 95\%$ weitergeführt wird, bräuchte man 32 Patienten pro Arm – also 64 – statt der ursprünglichen 120, um zur Entscheidung zu kommen, ob man die Studie als Phase III-Studie weiterführt.

Kolostomiefreies Überleben und PFS bieten sich als sekundäre Endpunkte an.

Herr Grabenbauer erbittet drei Wochen Zeit für die Finalisierung des Protokolls, um es dann an die Teilnehmer zu verschicken.

Alle

Anneke Westermann

Gerhard Grabenbauer

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



TOP 12: Sonstiges

Der Tagesordnungspunkt „Prostatakarzinom“ entfällt, da die in diese Studie verantwortlich involvierten Kollegen nicht anwesend sind. Die Diskussion wird auf das nächste Treffen verschoben.

Frau van der Zee wird sich im Juni 2010 aus der Klinik zurückziehen. Herr van Rhoon berichtet, dass sie jedoch in einer Consultant-Funktion weiterhin zur Verfügung stehen wird.

Michael Belka,
Urologen

Nächste Atzelsbergtermine:

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

13. Arbeitstreffen des Atzelsberger Hyperthermie-Kreises
Freitag, 24. September 2010
9:00 Uhr – 16:00 Uhr
Schloss Atzelsberg bei Erlangen

Dr. M. Walter-Allmeroth
Protokollführerin

Prof. Dr. R. Sauer