

**INTERDISZIPLINÄRE ARBEITSGRUPPE HYPERTHERMIE (IAH)
DER DEUTSCHEN KREBSGESELLSCHAFT**

**ATZELSBERGER KREIS – ARBEITSKREIS FÜR KLINISCHE HY-
PERTHERMIESTUDIEN IN DER ONKOLOGIE**



Protokoll

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

auf Schloss Atzelsberg bei Erlangen

15. Juli 2011, 09:00 Uhr – 16:00 Uhr

Vorbesprechung am 14. Juli 2011

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.-Ing. Abdel-Rahman, Sultan	München
Dr. Bingger, Thomas	Oberstaufen
Dr. Bruggmoser, Gregor	Freiburg
Dr. Crezee, Hans	Amsterdam
Dr. Dall'Oglio, Stefano	Verona
Dr. Ehmman, Michael	Mannheim
Priv.-Doz. Dr. Gaipl, Udo	Erlangen
Priv.-Doz. Dr. Goebell, Peter J.	Erlangen
Prof. Dr. Grabenbauer, Gerhard	Coburg
Prof. Dr. Issels, Rolf-Dieter	München
Dipl.-Ing. Lamprecht, Ulf	Tübingen
Dr. Oldenborg, Sabine	Amsterdam
Priv.-Doz. Dr. Ott, Oliver	Erlangen
Dr. Payne, Jr., Michael S.	Tulsa
Prof. Dr. Sauer, Rolf	Erlangen
Dr. Schmidt, Manfred	Erlangen
Dr. Sennewald, Gerhard	München
Prof. Dr. van Rhoon, Gerard C.	Rotterdam
Prof. Dr. Vaupel, Peter	München
Dipl.-Ing. Wadepohl, Martin	München
Dr. Walter-Allmeroth, Martina	München
Dr. Weber, Bernhard	Oberaudorf
Priv.-Doz. Dr. Wessalowski, Rüdiger	Düsseldorf
Dr. Zellmann, Klaus	Oberstaufen

INTERDISZIPLINÄRE ARBEITSGRUPPE HYPERTHERMIE (IAH) DER DEUTSCHEN KREBSGESELLSCHAFT

ATZELSBERGER KREIS – ARBEITSKREIS FÜR KLINISCHE HY- PERTHERMIESTUDIEN IN DER ONKOLOGIE



TOP 1: Begrüßung

Herr Sauer begrüßt die Anwesenden und eröffnet das 16. Treffen des Atzelsberger Kreises.

Zum ersten Mal am Atzelsberger Treffen nehmen folgende Personen teil:
Prof. Dr. Peter Vaupel, Klinikum Rechts der Isar München, Strahlentherapie
Dr. Stefano Dall'Oglio, Universität Verona, Strahlentherapie

TOP 2: IAH „neu“

Herr Issels nimmt noch einmal kurz Bezug auf die Ausführungen vom letzten Treffen und berichtet, dass die finale Satzung der neuen IAH vorliegt und in diesen Tagen unterschrieben werden soll. Danach erfolgt die Weiterleitung an die Deutsche Krebshilfe.

Zudem berichtet Herr Issels, dass es infolge seines Dialoges mit der Deutschen Krebsgesellschaft beim Deutschen Krebskongress 2012 einen Hyperthermie-Part von einer Stunde geben wird.

TOP 3: Qualitätszirkel Hyperthermie (Prof. G. van Rhoon, Rotterdam / Dr. G. Bruggmoser, Freiburg / U. Lamprecht, Tübingen)

Herr Bruggmoser berichtet, dass der Leitfaden zur Qualitätssicherung in der Hyperthermie so gut wie fertig ist. Nach der letzten Sitzung der Arbeitsgruppe am Vortag ist nur noch ein letztes Feintuning notwendig, das in den kommenden 14 Tagen mit Hilfe des Inputs von Herrn van Rhoon abgeschlossen sein sollte.

Herr Sauer plant die Veröffentlichung der englischen Kurzversion in der Oktober-Ausgabe der Zeitschrift „Strahlentherapie & Onkologie“.

Die ausführliche Version soll zu einem späteren Zeitpunkt als Beilage im gleichen Journal erscheinen und zwar in Deutsch und Englisch.

Herr Sauer kümmert sich um die Beschaffung der finanziellen Mittel.

Da die pädiatrischen Anregungen von Herrn Wessalowski zum Qualitätsleitfaden nicht bei Herrn Bruggmoser angekommen sind, bittet Herr Sauer die Teilnehmer aus diesem aktuellen Anlass noch einmal, zugesagten Input zukünftig nicht nur an ihn, sondern auch an die Personen zu schicken, die diese Informationen benötigen bzw. weiterverarbeiten sollen.

Verantwortlich Zu erledigen

Rolf Issels

Rolf Issels

Gregor Bruggmoser, Gerard van Rhoon

Rolf Sauer

Rolf Sauer

Rolf Issels, Gerard van Rhoon

INTERDISZIPLINÄRE ARBEITSGRUPPE HYPERTHERMIE (IAH) DER DEUTSCHEN KREBSGESELLSCHAFT

ATZELSBERGER KREIS – ARBEITSKREIS FÜR KLINISCHE HY- PERTHERMIESTUDIEN IN DER ONKOLOGIE



TOP 4: Lokal rezidivierendes Rektumkarzinom (HyRec-Studie) (Arbeits- gruppe: PD Dr. O. Ott, Erlangen, Prof. R. Fietkau, Erlangen)

Herr Ott übermittelt den Kollegen die freudige Nachricht, dass die Deutsche Krebsgesellschaft mit Schreiben vom 7.7.2011 nun endlich der HyRec-Studie das Gütesiegel A erteilt hat.

Herr Ott fasst wird das endgültige Protokoll mit den letzten minimalen, rot gekennzeichneten Änderungen kurzfristig an die Teilnehmer verschicken.

Gegenwärtig können nur deutsche Zentren an der HyRec-Studie teilnehmen. Sollten die niederländischen oder österreichischen Zentren auch interessiert sein, müssten dort die einzelnen Genehmigungsschritte (Ethikvotum etc.) unabhängig von der deutschen Genehmigungsprozedur eingeleitet werden. Natürlich kann man sich auf das abgeschlossene Verfahren in Deutschland berufen.

Die Vorbereitung einer Studie für Behörden und Ethikkommissionen ist ein ausgesprochen komplexer Vorgang, bei dem viele Details zu beachten sind. Aus diesem Grunde stellt Frau Marga Lang-Welzenbach, Leiterin des Studiensekretariats der Erlanger Strahlenklinik, den Teilnehmern das Prozedere noch einmal ausführlich vor (s. Anlage).

Im Anschluss bittet Herr Ott die Teilnehmer, für jedes Zentrum einen Ansprechpartner zu benennen, dem Frau Lang-Welzenbach die Studienunterlagen zukommen lassen kann. Das muss nicht unbedingt der spätere Prüfarzt sein, sondern nur eine Person, die sich vor Ort zuverlässig um die interne Organisation kümmert, damit auch die nächsten Schritte so zeitnah wie möglich erfolgen können. Spätester Termin: 1. September 2011. Frau Lang-Welzenbach wird für den Sponsor (Univ. Klinikum Erlangen) die Genehmigung bei der Obersten Bundesbehörde und das Ethikvotum einholen und dann allen Teilnehmern berichten. Ziel für den Studienbeginn ist der Dezember dieses Jahres.

TOP 5: Analkanal-Karzinom (Arbeitsgruppe: Prof. G. G. Grabenbauer, Coburg, Prof. H. J. Feldmann, Fulda)

Im Protokoll sind nur noch wenige Punkte offen, wie z.B. das Monitoring. Da Frau van der Zee, die das Protokoll mit erarbeitet hat, aus ihrer klinischen Tätigkeit ausgeschieden ist, wird ein Ersatz aus den Niederlanden gewünscht. Herr van Rhoon schlägt Martina Franckena vor. Er wird sie diesbezüglich ansprechen, und Herr Grabenbauer wird Frau Franckena das Protokoll zukommen lassen.

Oliver Ott

Alle

Gerard van
Rhoon, Gerhard
Grabenbauer

INTERDISZIPLINÄRE ARBEITSGRUPPE HYPERTHERMIE (IAH) DER DEUTSCHEN KREBSGESELLSCHAFT

ATZELSBERGER KREIS – ARBEITSKREIS FÜR KLINISCHE HY- PERTHERMIESTUDIEN IN DER ONKOLOGIE



Herr Grabenbauer wird das Protokoll über die Erlanger Strahlenklinik zur Förderung bei der Deutschen Krebshilfe einreichen, alternativ beim BMBF, und später dann das Gütesiegel A bei der DKG beantragen. Dies bedarf noch der Zustimmung von Prof. Fietkau, der heute leider verhindert ist und nicht an der Sitzung teilnehmen kann.

TOP 6: Low Risk Blasenkarzinom (TCC) (Arbeitsgruppe: Dr. D. E. Geij- sen, Amsterdam / PD Dr. P. J. Goebell, Erlangen / PD Dr. O. Ott, Erlangen / Dr. R. Smiszek, Nürnberg)

Nach den ausgiebigen Diskussionen auf den letzten Atzelsberger Treffen stellt Herr Goebell seinen Protokollentwurf für eine Phase I/II-Studie zum nicht muskelinvasiven Low-Risk-Blasenkarzinom vor.

Singuläre Low-Risk-Tumoren mit einem Durchmesser von weniger als 3 cm werden zunächst transurethral reseziert. Danach erhalten die Patienten im Standardarm 8mal Mitomycin C intravesikal, jeweils 1 x pro Woche, die im experimentellen Arm erhalten wöchentlich zusätzlich Hyperthermie. Danach erfolgt ein dreimonatliches Follow Up.

Endpunkte der Studie sind die Rezidivfreiheit bzw. das rezidiv- und progressionsfreie Intervall. Primärer Endpunkt sollte das Intervall bis zum Auftreten eines Rezidivs sein. 40% der Rezidive würden bereits in den ersten zwei Jahren auftreten.

Bezüglich des Studiendesigns (randomisierte Phase III- oder erstmal Phase II-Studie) schlägt Herr Sauer eine Arbeitsgruppe vor, bestehend aus P. Goebell, O. Ott, A. Hartmann und D. Geijsen, die dieses und weitere Details klären soll. Freundlicherweise wird die niederländische Arbeitsgruppe Herrn Goebell ihr Protokoll als Vorlage zur Verfügung stellen.

TOP 7: Pankreaskarzinom: Hyperthermia Adjuvant Trial (HEAT) der ES- HO (Arbeitsgruppe: Prof. R. Issels und Dr. K. Lechner, München)

Das endgültige Protokoll für die HEAT-Studie (vergl. Protokoll vom 8. April 2011) wurde am 8. April 2011 zur Förderung bei der Deutschen Krebshilfe eingereicht. Frühestens ist im September mit einem Bescheid zu rechnen.

Gerhard Graben-
bauer

Peter Goebell,
Oliver Ott, Debby
Geijsen, Arndt
Hartmann

INTERDISZIPLINÄRE ARBEITSGRUPPE HYPERTHERMIE (IAH) DER DEUTSCHEN KREBSGESELLSCHAFT

ATZELSBERGER KREIS – ARBEITSKREIS FÜR KLINISCHE HY- PERTHERMIESTUDIEN IN DER ONKOLOGIE



TOP 8: Oberflächenhyperthermie bei Brustwandrezidiven des Mamma- karzinoms – Erfahrungen aus Amsterdam (Dr. S. Oldenburg, Amsterdam)

Frau Oldenburg stellt der Gruppe die Erfahrungen der Amsterdamer Kollegen bei der Therapie des rezidivierenden Mammakarzinoms mit Strahlentherapie und Hyperthermie vor.

Insgesamt wurden 817 Patienten an den Standorten Amsterdam und Tilburg behandelt, davon 414 mit einer makroskopischen Erkrankung, die als austherapiert galten.

Folgende Protokolle wurden verwendet:

Tilburg:	12 x 3 Gy	4/Woche	bis 36 Gy	2 HT/Woche
Amsterdam:	8 x 4 Gy	2/Woche	bis 32 Gy	1 HT/Woche

Die Behandlungen führten zu folgendem Ergebnis:

84% Overall clinical response

57% CR

25% Overall 3-year-LC

TtoR 5 Monate

Der positive Effekt war unabhängig vom Protokoll und auch unabhängig von der Einzeldosis. Die Spättoxizität war jedoch bei der 4 Gy-Einzeldosis höher.

Die Hyperthermie wurde allen Patienten zuteil, weil in diesen Fällen ihre Indikation in den Niederlanden Standard ist. Der Effekt der Hyperthermie ist also wegen eines fehlenden Vergleichs nicht zweifelsfrei zu erkennen.

Weitere prospektive Studien sind in den Niederlanden geplant. Angedacht werden Protokolle, in denen die Kombination aus Strahlentherapie und Hyperthermie mit einer Kombination aus Strahlentherapie, Hyperthermie und einer Chemotherapie (z.B. Cisplatin) oder einem moderneren Agens verglichen wird. Generell wird es schwierig sein, die 92% Remissionen noch zu toppen.

TOP 9: Studienprotokoll Oberflächenhyperthermie (Dr. M. Ehmman, Mannheim)

Herr Ehmman stellt noch einmal das Mannheimer Protokoll vor, das bereits seit 2008 aktiv ist und in das er Anregungen der Erlanger Kollegen Gaipl und Sauer eingearbeitet hat. Oberflächentumoren (v.a. Brustwandrezidive, Maligne Melanome und Lymphknotenmetastasen) werden nach dem jeweiligen Standard therapiert (mindestens 30 Gy in konventioneller Fraktionierung, evtl.

INTERDISZIPLINÄRE ARBEITSGRUPPE HYPERTHERMIE (IAH) DER DEUTSCHEN KREBSGESELLSCHAFT

ATZELSBERGER KREIS – ARBEITSKREIS FÜR KLINISCHE HY- PERTHERMIESTUDIEN IN DER ONKOLOGIE



Chemotherapie) und zusätzlich hyperthermiert. Untersucht wird die HT-Wirkung bei einmaliger versus dreimaliger Applikation pro Woche.

Man verständigt sich darauf, dass im Gegensatz zu den Niederlanden in Deutschland eine Studie für Brustwandrezidive des Mammakarzinoms +/- HT aufgelegt werden sollte. Die Herren Ehmann und Sauer wollen sich des Protokollvorschlags noch einmal im kleinen Kreis annehmen und mit Prof. Wenz sowie mit der Organgruppe Mammakarzinom der DEGRO diskutieren.

TOP 10: Peritonealkarzinose beim Ovarialkarzinom (Arbeitsgruppe: Prof. T. Fehm und Dr. V. Heinrich, Tübingen et al.)

In Abwesenheit von Frau Heinrich, die ihre Teilnahme leider kurzfristig absagen musste, berichtet Herr Sauer aus einem Schreiben des Prof. Wallwiener, Direktor der Univ.-Frauenklinik Tübingen, dass die Tübinger Frauenklinik (Frau Prof. Fehm) ihren Beitrag zum Studienprotokollentwurf geleistet habe und es jetzt noch der Fertigstellung des strahlentherapeutischen Parts durch die radioonkologischen Kollegen in Tübingen bedürfe. Man hofft, der Gruppe beim nächsten Treffen einen Protokollentwurf zur Hyperthermie-Behandlung der Peritonealkarzinose beim Ovarialkarzinom präsentieren zu können.

TOP 11: Prostatakarzinom (Arbeitsgruppe: Prof. S. Maluta, Verona / Prof. H. J. Feldmann, Fulda / PD Dr. P. J. Goebell und Prof. A. Hartmann, Erlangen)

Herr Dall'Oglio fasst in Abwesenheit von Prof. Maluta noch einmal die wesentlichen Eckdaten des Studienprotokolls zum Prostatakarzinom zusammen und beantwortet die offenen Fragen vom letzten Treffen.

- Die durch die Hyperthermie zu erzielende Verbesserung des Ergebnisses sollte nach 5 Jahren bei mindestens 15% liegen.
- Die Strahlentherapiedosis sollte 64 Gy (2 x 32 Gy) betragen.
- Die Hyperthermiebehandlung sollte zweimal pro Woche durchgeführt werden.
- Der Cut off für den PSA-Wert sollte bei 0,2 ng/ml liegen.

Unter diesen Voraussetzungen wären laut Statistiker 294 Patienten pro Arm, also insgesamt knapp 600 Patienten notwendig, um eine Aussage durch die Studie zu erhalten. Eigentlich könnte die Patientenrekrutierung kurzfristig starten.

Michael Ehmann,
Rolf Sauer

Vanessa Heinrich

INTERDISZIPLINÄRE ARBEITSGRUPPE HYPERTHERMIE (IAH) DER DEUTSCHEN KREBSGESELLSCHAFT

ATZELSBERGER KREIS – ARBEITSKREIS FÜR KLINISCHE HY- PERTHERMIESTUDIEN IN DER ONKOLOGIE



Herr Goebell gibt zu bedenken, dass es bei dem jetzigen Studiendesign zu einer Vermischung zweier Patientenkollektive kommen könnte, wenn das Zeitintervall bis zum Auftreten der PSA-Erhöhung nicht sauber definiert ist. Die erste Gruppe sind die sinnvollerweise zu untersuchenden, nämlich radikal prostatektomierten T3a- und T3b-Tumoren, die adjuvant einer Strahlentherapie mit bzw. ohne Hyperthermie zugeführt werden. Die zweite Gruppe mit verzögertem PSA-Anstieg wären High-Risk-Rezidive, die zudem einer Hormonbehandlung zugeführt werden müssten.

Herr Goebell formuliert dieses Problem noch einmal schriftlich. Man wird es im kleinen Erlanger Kreis sowie mit den Kollegen Feldmann und Maluta diskutieren.

Peter Goebell,
Rolf Sauer

TOP 12: Boltzmann-Gutachten

Herr Crezee fasst noch einmal für alle die wichtigsten Punkte des österreichischen Boltzmann-Gutachtens zur Hyperthermie zusammen. Das Gutachten beruft sich im Wesentlichen auf den deutschen BGA-Beschluss von 2004, ignoriert neue Erkenntnisse der letzten Jahre und macht teilweise falsche Angaben zur Reimbursement-Situation in den Niederlanden.

Das negative Fazit des Gutachtens scheint vordergründig dazu gedacht, dem österreichischen Staat, der den größten Teil universitärer Geräte-Investitionen trägt, ein Argument an die Hand zu geben, die Finanzierung des kostenintensiven Hyperthermie-Equipments abzulehnen.

Die Auswirkungen dieses Gutachtens auf Deutschland erscheinen derzeit noch eher unklar. Herr Sauer hält das Papier für „hoch infektiös“.

Herr van Rhooen regt eine diplomatische Stellungnahme an, bei der man der Problematik eines Großteils der Einschätzungen zustimmt, aber dann doch freundlich und sachlich Behauptungen aufgrund neuerer Datenlage richtig stellt. Diese Stellungnahme könnte den Kollegen aus Graz und Innsbruck, die uns um Unterstützung ersucht haben, sowie allen Universitätskliniken in Österreich übermittelt werden. Die weiteren Schritte müssten dann diesen überlassen werden.

Zu diesem Zweck wird eine **kurze**, nach Entitäten aufgeteilte Stellungnahme geplant, die von folgenden Kollegen bis Ende August erstellt wird:

- **Zervix:**
M. Hulshof und H. Crezee, Amsterdam

Marten Hulshof,
Hans Crezee

**INTERDISZIPLINÄRE ARBEITSGRUPPE HYPERTHERMIE (IAH)
DER DEUTSCHEN KREBSGESELLSCHAFT**

**ATZELSBERGER KREIS – ARBEITSKREIS FÜR KLINISCHE HY-
PERTHERMIESTUDIEN IN DER ONKOLOGIE**



- **Brust:**
S. Oldenburg (Amsterdamer Erfahrungen), R. Sauer/O. Ott (Duke-Daten und Erlanger Daten)
- **Weichteilsarkome:**
R. Issels und K. Lechner, München
- **Blase:**
O. Ott (inklusive Colombo-Daten von 2003)
- **Technische Entwicklungen und Applikationen / Qualitätsmanagement:**
G. Bruggmoser, Freiburg und G. van Rhoon, Rotterdam
- **Zusammenfassung:**
N.N.

S. Oldenburg,
Rolf Sauer, Oliver
Ott
Rolf Issels, Katha-
rina Lechner
Oliver Ott

Gregor Bruggmo-
ser, Gerard van
Rhoon

Gewünscht sind kurze Stellungnahmen von ca. 10 Zeilen an Herrn Sauer, der diese zusammenführt und spätestens beim nächsten Treffen, möglichst aber schon im September per Rundschreiben, vorstellt. Dem Papier sollte eine Namensliste aller Teilnehmer des Atzelsberger Kreises angehängt werden.

Nächste Atzelsbergtermine:

17. Arbeitstreffen des Atzelsberger Hyperthermie-Kreises
Freitag, 28. Oktober 2011
9:00 Uhr – 16:00 Uhr
Schloss Atzelsberg bei Erlangen

18. Arbeitstreffen des Atzelsberger Hyperthermie-Kreises
Freitag, 27. Januar 2012
9:00 Uhr – 16:00 Uhr
Schloss Atzelsberg bei Erlangen

Dr. M. Walter-Allmeroth
Protokollführerin

Prof. Dr. R. Sauer,
Sprecher des Atzelsberger Kreises