

## ATZELSBERGER KREIS

ARBEITSGEMEINSCHAFT FÜR KLINISCHE HYPERTHERMIE  
DER INTERDISZIPLINÄREN ARBEITSGRUPPE HYPERTHERMIE  
DER DEUTSCHEN KREBSGESELLSCHAFT UND  
DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR RADIOONKOLOGIE



Protokoll

### **18. Arbeitstreffen des Atzelsberger Hyperthermie-Kreises**

auf Schloss Atzelsberg bei Erlangen  
27. Januar 2012, 09:00 Uhr – 16:00 Uhr  
Vorbereitung am 26. Januar 2012

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](mailto:rolf.sauer@uk-erlangen.de)

#### **Moderation**

Prof. Dr. Rolf Sauer, Erlangen

#### **Teilnehmer**

Dipl.-Ing. Abdel-Rahman, Sultan	München
Dipl.-Phys. Bauchowitz, Stefan	Erlangen
Priv.-Doz. Dr. Bölke, Edwin	Düsseldorf
Dr. Bruggmoser, Gregor	Freiburg
Dr. Crezee, Hans	Amsterdam
Dr. Dall'Oglio, Stefano	Verona
Egli, Peter	Aarau
Dr. Ehmman, Michael	Mannheim
Prof. Dr. Fehm, Tanja	Tübingen
Prof. Dr. Fietkau, Rainer	Erlangen
Priv.-Doz. Dr. Gaigl, Udo	Erlangen
Priv.-Doz. Dr. Goebell, Peter J.	Erlangen
Dr. Heinrich, Vanessa	Tübingen
Prof. Dr. Issels, Rolf-Dieter	München
Dipl.-Ing. Lamprecht, Ulf	Tübingen
Prof. Dr. Maluta, Sergio	Verona
Priv.-Doz. Dr. Ott, Oliver	Erlangen
Dr. Payne, Jr., Michael S.	Tulsa
Prof. Dr. Rienmüller, Rainer	Graz
Prof. Dr. Sauer, Rolf	Erlangen
Dr. Sennewald, Gerhard	München
Dr. Smiszek, Robert	Markkleeberg
Prof. Dr. van Rhoon, Gerard C.	Rotterdam
Dr. van Tienhoven, Geertjan	Amsterdam
Dr. Voigt, Otilia	Tübingen
Dipl.-Ing. Wadepohl, Martin	München
Dr. Walter-Allmeroth, Martina	München
Weaver, Matthew	Tulsa
Dr. Weber, Bernhard	Oberaudorf

## ATZELSBERGER KREIS

### ARBEITSGEMEINSCHAFT FÜR KLINISCHE HYPERTHERMIE DER INTERDISZIPLINÄREN ARBEITSGRUPPE HYPERTHERMIE DER DEUTSCHEN KREBSGESELLSCHAFT UND DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR RADIOONKOLOGIE



#### TOP 1: Begrüßung

Herr Sauer begrüßt die Anwesenden und eröffnet das 18. Treffen des Atzelsberger Kreises.

Zum ersten Mal am Atzelsberger Treffen nehmen folgende Personen teil:

- Peter Egli, Kantonsspital Aarau Radioonkologie, Physiker
- Prof. Tanja Fehm, Tübingen, Universitätsfrauenklinik
- Dr. Geertjan van Tienhoven, AMC Amsterdam, Radioonkologe
- Matthew Weaver, CTCA Tulsa, Hyperthermie Forschungs-Koordinator

#### TOP 2: Deutscher Krebskongress 2012

Herr Issels berichtet, dass es auf dem DKK 2012, der vom 22. – 25. Febr. 2012 in Berlin stattfindet, ein Hyperthermie-Symposium mit diversen Vorträgen rund um das Thema Hyperthermie geben wird. Dieses findet am Donnerstag, den 23. Febr. 2012 um 16:00 Uhr statt. Im Rahmen dieses Symposiums wird ein von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) gesponsertes IAH-Meeting geben (17:15 – 18:15 Uhr).

Herr Issels bittet die Anwesenden um zahlreiches Erscheinen, um die Wichtigkeit und Stärke der neu gegründeten IAH in der Öffentlichkeit zu unterstreichen. Alle DKG-Mitglieder sollten kurzfristig die IAH-Mitgliedschaft beantragen. Alle, die noch nicht DKG-Mitglied sind, müssen sich zunächst dort registrieren lassen.

Um auch den nicht Deutschen sowie den im Bereich der Hyperthermie aktiven Physikern und Ingenieuren die Mitgliedschaft in der IAH zu ermöglichen, prüft Herr Fietkau noch einmal die IAH-Satzung. Außerdem stellt Herr van Rhoon Herrn Issels eine Liste der ESHO-Mitglieder zur Verfügung.

#### TOP 3: Lokal rezidivierendes Rektumkarzinom (HyRec-Studie) (Arbeitsgruppe: PD Dr. O. Ott und Prof. R. Fietkau, Erlangen)

Herr Ott resümiert kurz den aktuellen Stand zur HyRec-Studie. Aufgrund des durch die DKG erteilten Gütesiegels A konnte inzwischen die Versicherung mit Gesamtkosten von insgesamt nur 2.100,- € realisiert werden. Wenn die Police vorliegt – dies wird in den nächsten Wochen der Fall sein – kann die Beantragung des Ethikvotums sowie die Anmeldung der Studie beim BfArM erfolgen. Dieser Prozess dauert 40 Tage. Dann kann die Studie endlich starten, nachdem sie durch die DKH und die DKG insgesamt um mehr als zwei Jahre verzögert wurde.

#### Verantwortlich Zu erledigen

Alle

Rainer Fietkau,  
Gerard van  
Rhoon

## ATZELSBERGER KREIS

### ARBEITSGEMEINSCHAFT FÜR KLINISCHE HYPERTHERMIE DER INTERDISZIPLINÄREN ARBEITSGRUPPE HYPERTHERMIE DER DEUTSCHEN KREBSGESELLSCHAFT UND DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR RADIOONKOLOGIE



#### **TOP 4: Peritonealkarzinose beim Ovarialkarzinom (Arbeitsgruppe: Prof. T. Fehm und Dr. V. Heinrich, Tübingen / PD Dr. J. Gellermann, Göteborg et al.)**

Beim letzten Treffen stellte sich als zentrales Problem die Frage nach der Standard-Chemotherapie bei der Behandlung des Ovarialkarzinoms heraus. Frau Heinrich stellt in Anwesenheit von Frau Fehm das Ergebnis der Diskussion der Tübinger Arbeitsgruppe hierzu vor:

- Gemzitabin bei platinrefraktären Patienten (ca. 20 – 25%)
- Carboplatin plus Gemzitabin bei platininsensiblen Patienten (75 – 80%)

Da Gemzitabin seine optimale Wirkung im Zusammenspiel mit der Hyperthermie erst nach 24 Stunden entfaltet, einigt man sich bezüglich der Behandlungsschemata darauf, Gemzitabin jeweils am Tag vor der Hyperthermie zu applizieren, Carboplatin zusammen mit der Hyperthermie. Somit steht das Grundkonzept für diese Studie.

Diskutiert wird noch einmal, inwieweit die Einbeziehung der platinrefraktären Patienten in die Studie sinnvoll ist. Da eine Stratifizierung jedoch nicht zwingend die Fallzahl erhöht, da das zu randomisierende Agens die Hyperthermie ist, und der therapeutische Leidensdruck für die kleinere Gruppe der platinrefraktären Patienten besonders hoch ist, einigt man sich auf eine randomisierte Phase II-Studie mit zwei Strata und dem primären Endpunkt Local Event Free Survival (LEFS).

Frau Heinrich erarbeitet auf dieser Basis in Absprache mit Frau Fehm einen Protokollentwurf in Form einer Handlungsleitlinie. Diese wird den Teilnehmern vor dem nächsten Treffen als Diskussionsgrundlage zur Verfügung gestellt.

Politisch sollte man wie folgt vorgehen: Zunächst sollten die Gynäkologen der Zentren, die über eine Hyperthermie verfügen, für die Studie gewonnen werden. Erst im zweiten Schritt sollte man an die AGO heran treten. Herr Issels regt zudem an, auch die Ganzkörper-Hyperthermie-Anwender mit einzubeziehen.

Herr Sauer schlägt an dieser Stelle vor, bei einem der nächsten Treffen einen HIPEC-Vortrag mit ins Programm aufzunehmen. Strategischerweise sollte der Referent ein Gynäkologe sein. Frau Fehm schlägt Herrn Prof. Ortman aus Regensburg vor, der zudem Sprecher der AGO ist.

Vanessa Heinrich,  
Tanja Fehm

Rolf Sauer,  
Tanja Fehm

## ATZELSBERGER KREIS

### ARBEITSGEMEINSCHAFT FÜR KLINISCHE HYPERTHERMIE DER INTERDISZIPLINÄREN ARBEITSGRUPPE HYPERTHERMIE DER DEUTSCHEN KREBSGESELLSCHAFT UND DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR RADIOONKOLOGIE



#### TOP 5: Kongresse

Der diesjährige DEGRO findet vom 7. – 10. Juni 2012 in Wiesbaden statt. Die Einbindung der Hyperthermie ist noch fraglich. Wünschenswert wäre die Präsenz der Thematik im wissenschaftlichen Programm, aber auch ein Lunchsymposium wäre möglich. Herr Fietkau bemüht sich um eine Realisierung.

Rainer Fietkau

Das STM-Meeting findet vom 13. – 16. April 2012 in Portland statt. Deutsche werden offensichtlich nur wenige an diesem Meeting teilnehmen. Die niederländischen Kollegen planen eine Teilnahme – nicht zuletzt, da es dort eine Session „New Clinical Studies“ in der Hyperthermie geben wird. Eine Anmeldung ist offiziell noch bis zum 29. Januar 2012 (ev. auch länger) möglich.

Es wird angeregt, internationale wissenschaftliche Meetings zukünftig frühzeitig im Atzelsberger Rahmen zu kommunizieren und zu diskutieren, um effizient reagieren und die Hyperthermie einbringen zu können.

Alle

#### **TOP 6: Low Risk Blasenkarzinom (TCC) (Arbeitsgruppe: Dr. D. E. Geijzen, Amsterdam / PD Dr. P. J. Goebell, Erlangen / PD Dr. O. Ott, Erlangen / Prof. A. Hartmann, Erlangen / Dr. R. Smiszek, Nürnberg)**

Herr Goebell stellt das aktualisierte Konzept für eine Hyperthermie-Studie zum Low Risk Blasenkarzinom vor, in der die Standardtherapie mit Mitomycin C gegen Mitomycin C plus Hyperthermie verglichen werden soll.

Weil es bei den letzten Treffen immer wieder kontroverse Diskussionen zur Selektion des Patientenkollektivs gab, da beispielsweise die Therapieentscheidung zwischen Mitomycin C und BCG in Deutschland und den Niederlanden unterschiedlich getroffen wird, schlägt Herr Goebell vor, die Entscheidung anhand der europaweit einheitlichen EORTC-Risk Tables zu treffen.

Primärer Endpunkt der Studie wäre das RFS (Recurrence Free Survival), sekundäre Endpunkte Time to Histological Progression, Cumulative Incidence of Recurrences, Late-onset Toxicity, Quality of Life und Safety and Efficacy.

Methodisch sollten folgende Systeme zugelassen werden:

- BSD
- AMC 70 MHz
- Synergo (intraluminal, Colombo)

Stratifiziert werden sollte zum einen nach dem für die Hyperthermie verwendeten Gerät, zum anderen nach dem Zentrum, sprich nach dem Chirurgen.

## ATZELSBERGER KREIS

### ARBEITSGEMEINSCHAFT FÜR KLINISCHE HYPERTHERMIE DER INTERDISZIPLINÄREN ARBEITSGRUPPE HYPERTHERMIE DER DEUTSCHEN KREBSGESELLSCHAFT UND DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR RADIOONKOLOGIE



Die niederländischen Kollegen regen an, dass die Thermal Dose ergänzt werden sollte (nicht nur Temperatur und Therapiedauer) und sich der Thermal Dose Effect bei den sekundären Endpunkten wiederfinden sollte. Herr van Rhoon und Herr Crezee machen hierzu einen Formulierungsvorschlag.

Gerard van Rhoon, Hans Crezee

Da das Protokoll zum Harnblasenkarzinom eine vergleichsweise hohe Anzahl von Hyperthermie-Behandlungen vorsieht, wird vorgeschlagen, die Feasibility vorab im Rahmen eines Heilversuches an zwei bis drei Patienten zu testen.

Interessierte Zentren

Herr Fietkau macht an dieser Stelle einen wichtigen Einwurf, der gleichermaßen für die im Anschluss behandelte Prostatakarzinom-Studie gilt: Da Mitomycin C bei dieser Indikation als Standardtherapie zugelassen ist, handelt es sich hier nicht um eine AMG-Studie. Das bedeutet für Erlangen, dass es keiner zusätzlichen Patientenversicherung bedarf, sondern die Studienpatienten in der normalen Betriebshaftpflicht eingeschlossen sind. Da dies aber vom individuellen Versicherungsvertrag abhängt, bittet Herr Fietkau alle Interessenten, das für ihren Standort zu überprüfen. Sollte dies nicht einheitlich geregelt sein, führt der Weg, wie bei der HyRec-Studie, über das Gütesiegel A der DKG.

Interessierte Zentren

#### **TOP 7: Prostatakarzinom (Prof. S. Maluta, Verona / Prof. H. J. Feldmann, Fulda / Dr. P. Goebell und Prof. A. Hartmann, Erlangen)**

Das Protokoll zum Prostatakarzinom ist finalisiert. Die letzten offenen Fragen wurden geklärt (keine Hormontherapie, 64 Gy), und die Studie könnte in Italien starten, wofür sich die Gruppe auch ausspricht.

Segio Maluta, Stefano Dall'Oglio

Für die Beantragung des Ethikvotums in Deutschland sind noch folgende Punkte zu klären:

- Versicherungssituation (vergl. TOP 6: Harnblasenkarzinom)
- Dokumentationssystem (elektronisch?)
- Formulierung der Einwilligungserklärung für Patienten

Alle

Rolf Sauer schreibt die Zentren an und koordiniert diesen Vorgang.

Rolf Sauer

Eine deutsche Teilnahme wird grundsätzlich bejaht, allerdings werden die Vorbereitungen aufgrund der Fülle der Aktivitäten in Erlangen noch des laufenden Jahres bedürfen.

#### **TOP 8: Niederländisches Studienprotokoll zur Oberflächenhyperthermie (Dr. G. van Tienhoven, Amsterdam)**

## ATZELSBERGER KREIS

### ARBEITSGEMEINSCHAFT FÜR KLINISCHE HYPERTHERMIE DER INTERDISZIPLINÄREN ARBEITSGRUPPE HYPERTHERMIE DER DEUTSCHEN KREBSGESELLSCHAFT UND DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR RADIOONKOLOGIE



Herr van Tienhoven aus Amsterdam stellt das Protokoll einer niederländischen Studie zur Oberflächenhyperthermie vor, die bereits im September 2011 geöffnet wurde. Die Studie vergleicht den dortigen Standard Radiotherapie plus Hyperthermie gegen Radiotherapie plus Hyperthermie plus Cisplatin bei Brustwandrezidiven.

Die Patienten erhalten

- 8 x 4 Gy (2 x pro Woche)
- 1 x pro Woche Hyperthermie (innerhalb einer Stunde nach RT)
- 1 x pro Woche 40 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin (zusammen mit der HT)

Primärer Endpunkt ist die Local Control Rate (LCR), sekundäre Endpunkte Acute Toxicity, Clinical Complete Response Rate, Disease Free Survival (DFS), Overall Survival (OS) und Actuarial Late Toxicity.

Die Studie benötigt 104 Patienten (52 pro Arm). Seit Öffnung der Studie im September 2011 wurden bis heute 5 rekrutiert.

Im Anschluss an die Präsentation wird die Möglichkeit einer gemeinsamen Studie deutscher und niederländischer Zentren bei Brustwandrezidiven diskutiert. Denkbar wäre beispielsweise der Vergleich des niederländischen Standardarms gegen den Tübinger Standard (5 x 2 Gy, bis 50 Gy bei vorbestrahlten bzw. bis 66 Gy, ev. 72 Gy bei nicht vorbestrahlten Patienten zuzüglich 2 x wöchentlich Hyperthermie).

Herr van Tienhoven stellt Herrn Sauer das niederländische Protokoll zur Verfügung, der sich um die innerdeutsche Verteilung und Ideenentwicklung kümmert.

Herr Sauer erwähnt an dieser Stelle, dass die neue Brustkrebs-Richtlinie die Hyperthermie nicht als direkte Empfehlung, aber immerhin als Behandlungsoption im Fließtext enthält. Ebenso sei die Höherstufung der Hyperthermie in den radioonkologischen Richtlinien absehbar.

#### **TOP 9: Stellungnahme zum Boltzmann-Gutachten**

Die Stellungnahme des Atzelsberger Kreises als Reaktion auf das Boltzmann-Gutachten wird als Editorial im Märzheft „Strahlentherapie & Onkologie“ publiziert.

#### **TOP 10: Qualitätszirkel Hyperthermie (Prof. G. van Rhoon, Rotterdam /**

Geertjan van  
Tienhoven, Rolf  
Sauer

## ATZELSBERGER KREIS

### ARBEITSGEMEINSCHAFT FÜR KLINISCHE HYPERTHERMIE DER INTERDISZIPLINÄREN ARBEITSGRUPPE HYPERTHERMIE DER DEUTSCHEN KREBSGESELLSCHAFT UND DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR RADIOONKOLOGIE



#### Dr. G. Bruggmoser, Freiburg / U. Lamprecht, Tübingen)

Wie bekannt wurde der Qualitätsleitfaden zur Hyperthermie bereits in der kurzen Version in „Strahlentherapie & Onkologie“ publiziert. Offen ist noch die Publikation der englischen Langversion. Eine Einreichung beim „International Journal of Hyperthermia“ wäre voraussichtlich mit umfangreichen und zeitraubenden Nachbesserungen verbunden. Andererseits könnten sich die Amerikaner bei einer Publikation in „Strahlentherapie & Onkologie“ übergangen fühlen und verärgert reagieren.

Auf Vorschlag von Herrn van Rhoon wird folgendes Vorgehen verabschiedet: Auch die englische Langversion wird in „Strahlentherapie & Onkologie“ veröffentlicht. Um Missstimmung zu vermeiden, wendet sich Herr van Rhoon in einem Brief an Herrn Dewhirst, um ihn zu informieren. Das Vorwort der englischen Langversion, in dem unter anderem auch auf die weitere Zusammenarbeit im Bereich der Qualitätssicherung bei der Oberflächen- und der interstitiellen Hyperthermie abgezielt wird, eignet sich hierzu bestens.

Rolf Sauer, Gerard van Rhoon

#### TOP 11: Pankreaskarzinom: Hyperthermia Adjuvant Trial (HEAT) der ESHO (Arbeitsgruppe: Prof. R. Issels und Dr. K. Lechner, München)

Herr Issels fasst noch einmal für alle die wesentlichen Punkte der HEAT-Studie zusammen. Insbesondere weist er auf das 2. Amendment hin, das folgende Vorteile bringt:

- Bei Therapieversagen in Arm A (Standardarm) kann der Patient in Arm B wechseln (Second Line Trial) – bisher nur in München, Nachmeldung als SOP-Zentrum bis 2. Februar 2012 möglich.
- Eine Chirurgen-Nachmeldung (Non-SOP-Zentren) ist weiterhin möglich, wenn auch mit Kosten verbunden.
- Patienten können auch noch **nach** der OP informiert und überwiesen werden, was zu einer Erhöhung der Patientenzahl führen sollte.

Herr Issels schreibt Herrn Fietkau an, damit die infrage kommenden Chirurgen in Nürnberg und Umgebung als SOP-Chirurgen nachgemeldet werden können.

Rolf Issels

Aufgrund individueller Unterschiede an den einzelnen Zentren, ist die Cisplatingabe auch an Tag 2, 3 bzw. 16, 17 möglich (Gemcitabin an Tag 0 bzw. 15).

Es gilt, mit dieser randomisierten Phase III-Studie das DFS (Disease Free Survival) von 5 Monaten zu toppen.

## **ATZELSBERGER KREIS**

**ARBEITSGEMEINSCHAFT FÜR KLINISCHE HYPERTHERMIE  
DER INTERDISZIPLINÄREN ARBEITSGRUPPE HYPERTHERMIE  
DER DEUTSCHEN KREBSGESELLSCHAFT UND  
DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR RADIOONKOLOGIE**



### **Nächste Atzelsbergtermine:**

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

20. Arbeitstreffen des Atzelsberger Hyperthermie-Kreises  
**Freitag, 13. Juli 2012**  
9:00 Uhr – 16:00 Uhr  
Schloss Atzelsberg bei Erlangen

Dr. M. Walter-Allmeroth  
Protokollführerin

Prof. Dr. R. Sauer