

ATZELSBERGER KREIS

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



Protokoll

20. Arbeitstreffen des Atzelsberger Hyperthermie-Kreises

auf Schloss Atzelsberg bei Erlangen

13. Juli 2012, 09:00 Uhr – 16:00 Uhr

Vorbesprechung am 12. Juli 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

Moderation

Prof. Dr. Rolf Sauer, Erlangen

Teilnehmer

Dipl.-Ing. Abdel-Rahman, Sultan	München
Dr. Bingger, Thomas	Oberstaufen
Bozewics, Dominik	Warschau
Dr. Crezee, Hans	Amsterdam
Prof. Dr. Fietkau, Rainer	Erlangen
Dr. Filipowski, Tomasz Maciej	Bialystok
Priv.-Doz. Dr. Gaipf, Udo	Erlangen
Priv.-Doz. Dr. Goebell, Peter J.	Erlangen
Prof. Dr. Grabenbauer, Gerhard	Coburg
Prof. Dr. Hartmann, Arndt	Erlangen
Dr. Hetnal, Marcin	Krakau
Prof. Dr. Issels, Rolf-Dieter	München
Dr. Kazberuk, Dorota Elzbieta	Bialystok
Prof. Dr. Keilholz, Ludwig	Bayreuth
Dr. Kukielka, Andrzej	Krakau
Prof. Dr. Maluta, Sergio	Verona
Dr. Messmer, Marc-Benjamin	Freiburg
Dr. Niksa, Michal	Bialystok
Priv.-Doz. Dr. Ott, Oliver	Erlangen
Prof. Dr. Sauer, Rolf	Erlangen
Prof. Dr. Schaffer, Moshe	Sefad
Dr. Sennewald, Gerhard	München
Dr. Smiszek, Robert	Borna
Dr. Thomsen, Andreas	Freiburg
Prof. Dr. van Rhooen, Gerard C.	Rotterdam
Dr. van Tienhoven, Geertjan	Amsterdam
Dipl.-Ing. Wadepohl, Martin	München
Dr. Walasek, Tomasz	Krakau
Dr. Walter-Allmeroth, Martina	München
Dr. Weber, Bernhard	Oberaudorf
Dr. Zellmann, Klaus	Oberstaufen

ATZELSBERGER KREIS

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



TOP 1: Eröffnung des 20. Atzelsberger Treffens

Herr Sauer begrüßt die Anwesenden und eröffnet das 20. Treffen des Atzelsberger Kreises.

Zum ersten Mal am Atzelsberger Treffen nehmen folgende Personen teil:

- Dr. Tomasz Maceij Filipowski, Radioonkologe, Direktor der Klinik für Radiotherapie, Comprehensive Cancer Center M. Skłodowskiej-Curie Memorial, Bialystok
- Dr. Dorota Elzbieta Kazberuk, Radioonkologin, Comprehensive Cancer Center M. Skłodowskiej-Curie Memorial, Bialystok
- Dr. Michal Niksa, Radioonkologe, Comprehensive Cancer Center M. Skłodowskiej-Curie Memorial, Bialystok
- Dr. Marcin Hetnal, Radioonkologe, Center of Oncology, Memorial Institute of Maria Sklodowska-Curie, Krakow

TOP 2: Lokal rezidivierendes Rektumkarzinom (HyRec-Studie) (Arbeitsgruppe: PD Dr. O. Ott und Prof. R. Fietkau, Erlangen)

Herr Ott resümiert kurz den aktuellen Stand der HyRec-Studie.

Alle notwendigen Unterlagen wurden eingereicht. BfArM und Ethikkommission haben ihre Zustimmung erteilt. Allerdings gab es 14 Rückfragen, die der Bearbeitung bedürfen. Diese überarbeitete Version wird voraussichtlich in der kommenden Woche versandt werden können.

Teilnehmende Zentren sind München, Erlangen, Oberaudorf, Tübingen und Oberstaufen – letzteres Zentrum unter neuer Trägerschaft des Bayerischen Roten Kreuzes.

TOP 3: Pankreaskarzinom: Hyperthermia Adjuvant Trial (HEAT) der ESHO (Arbeitsgruppe: Prof. R. Issels und Dr. K. Lechner, München)

Herr Issels berichtet den Teilnehmern über den aktuellen Stand der HEAT-Studie. Die Studie wurde bekanntermaßen im Februar in München geöffnet. Am 8. März 2012 wurde der erste Patient randomisiert (ohne Hyperthermie).

Das 2. Amendment, das eine Randomisierung nach der Operation, d.h. nach Vorliegen der Histologie und Feststellung des Tumorstadiums, erlaubt, wurde am 31. Mai 2012 vom BfArM bestätigt. Das Ethikvotum liegt seit 5. Juli 2012 ebenfalls vor.

Inzwischen wurde in München der zweite Patient randomisiert (mit Hyperthermie), 5 weitere stehen an.

Verantwortlich

ATZELSBERGER KREIS

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



Herr Issels weist noch einmal darauf hin, dass nur der experimentelle Arm der Studie in einem Studienzentrum durchgeführt werden muss und die Cisplatintherapie auch an den Tagen 2 und 3 (statt 4) bzw. 16 und 17 (statt 18) durchgeführt werden kann.

Die übrigen Zentren müssen nun selbst aktiv werden, um ebenfalls mit der HE-AT-Studie zu starten.

TOP 4: Analkanalkarzinom (Arbeitsgruppe: Prof. G. Grabenbauer, Coburg / Prof. H. J. Feldmann, Fulda)

Herr Grabenbauer berichtet, dass das Protokoll zum Analkanalkarzinom inzwischen finalisiert wurde. Es liegt dem Studiensekretariat in Erlangen vor.

Herr Fietkau ergänzt, der nächste Schritt sei nun die Einreichung bei der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) zur Erlangung des Gütesiegels A. Frau Lang-Welzenbach wird sich des Vorganges annehmen, sobald im Studiensekretariat Kapazitäten frei sind.

TOP 5: Diskussion der Erwiderung des Ludwig-Boltzmann-Instituts auf die Stellungnahme des Atzelsberger Kreises zum LBI-Gutachten

Wie bekannt gab es eine Stellungnahme des Atzelsberger Kreises zur negativen Bewertung der Hyperthermie-Behandlung durch das österreichische Ludwig-Boltzmann-Institut, die in „Strahlentherapie & Onkologie“ veröffentlicht wurde. Diese blieb erwartungsgemäß nicht unerwidert.

Frau Claudia Wild als Sprecherin des LBI reagiert in ihrem Antwortschreiben vergleichsweise aggressiv. Sie wirft Herrn Sauer als Herausgeber von „Strahlentherapie & Onkologie“ Funktionsmissbrauch vor und unterstellt der Atzelsberger Hyperthermie-Community eine zweifelhafte Nähe zur Fa. BSD, dem Hersteller der gängigen Hyperthermiesysteme.

Dies ist insofern interessant, als dass das Ludwig-Boltzmann-Institut bekanntermaßen in einer Abhängigkeit vom österreichischen Gesundheitsministerium sowie Sozialversicherungen, Krankenkassen und Krankenhausträgern, denen beispielsweise die Universitätskliniken in Graz und Innsbruck angehören, steht.

Des Weiteren sind einige Aussagen im Antwortschreiben des LBI nicht korrekt bzw. unvollständig (z.B. Liste der Hyperthermieanwender, Ignorieren der Situation in den Niederlanden etc.). Zudem ist unklar, inwieweit dieses Schreiben unzulässigerweise verbreitet wurde.

Alle

Marga Lang-
Welzenbach

ATZELSBERGER KREIS

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



Nach ausgiebiger Diskussion in der Gruppe einigt man sich auf folgendes Vorgehen:

- Um die Situation zu entschärfen, sollte man auf eine weitere schriftliche Auseinandersetzung verzichten und den direkten Dialog suchen.
- Herr Sauer wird Frau Wild zu einem persönlichen Gespräch einladen, um die Diskussion inhaltlich und konstruktiv führen zu können.
- Dieses Gespräch sollte in einer kleinen Gruppe stattfinden. Neben einem weiteren Vertreter des Atzelsberger Kreises sollte idealerweise ein Mitglied der ESHO (Gerard van Rhoon) in moderierender Funktion hieran teilnehmen. Auch Frau Wild darf sich selbstverständlich von einer Person ihres Vertrauens aus dem LBI zu diesem Gespräch begleiten lassen.
- Auf die Verbreitung ihrer Stellungnahme sollte Frau Wild offen und direkt angesprochen werden.
- Die Verbindungen zur Industrie sollten seitens der Teilnehmer des Atzelsberger Kreises, wie auch bei Studien üblich, offen gelegt und ein conflict of interest verneint werden.

Rainer Fietkau

Alle

TOP 6: Prognostische Faktoren beim Harnblasenkarzinom (Prof. A. Hartmann, Erlangen)

Herr Hartmann hält eine Präsentation zur Bedeutung molekularer und histologischer Marker als Prognosefaktoren für das therapeutische Ansprechen beim Harnblasenkarzinom (s. Anlage). Der Vortrag wird von der Gruppe mit großem Interesse aufgenommen.

TOP 7: Low Risk Blasenkarzinom (TCC) (Arbeitsgruppe: Dr. D. E. Geijsen, Amsterdam / PD Dr. P. J. Goebell, Erlangen / PD Dr. O. Ott, Erlangen / Prof. A. Hartmann, Erlangen / Dr. R. Smiszek, Nürnberg)

Herr Goebell stellt noch einmal allen Teilnehmern das überarbeitete Protokoll zum Low Risk Blasenkarzinom vor, im Rahmen dessen die Standardtherapie mit Mitomycin C gegen die Mitomycin C-Therapie plus Hyperthermie verglichen werden soll.

Zielgruppe sind Patienten mit Tumoren, die häufig rezidivieren, jedoch keine Progression zeigen, da Tumoren mit hohem Progressionsrisiko einer BCG-Therapie zugeführt werden.

Vor diesem Hintergrund hat sich die Arbeitsgruppe auf folgende Einschlusskriterien geeinigt:

ATZELSBERGER KREIS

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



- pTa G1 multifokal (nicht single!)
- pTa G2 und pTa G3 (< 3 cm)
- Recurrence > 12 Monate (ev. 6 Monate)

Primäre Endpunkte sind Feasibility und RFS, sekundäre Endpunkte PFS, cumulative incidence of recurrences, late-onset toxicity und QoL. Die benötigte Patientenzahl beträgt 30.

Herr Goebell betont noch einmal, wie wichtig die Akzeptanz der Urologen zur Durchführung dieser Studie ist. Die Chancen hierfür stehen nicht schlecht, da den urologisch tätigen Kollegen nichts weggenommen, aber eine zusätzliche Option angeboten wird. Das persönliche Gespräch mit den Urologen, um sie für diese Studie zu gewinnen, ist jedoch zwingend. Man einigt sich daher auf folgendes Vorgehen:

- Im ersten Schritt kontaktieren die Zentren, die über eine Hyperthermie verfügen, ihre Urologen.
- Der persönliche Besuch von Meinungsbildnern (z.B. Prof. Albers, Düsseldorf, AUO-Vorsitzender) durch offizielle Vertreter des Atzelsberger Kreises bzw. der Arbeitsgruppe erscheint notwendig.

Alle

TOP 8: Muskelinvasives Blasenkarzinom (Dr. M. Hulshof, Amsterdam)

Herr van Tienhoven resümiert in Abwesenheit von Herrn Hulshof noch einmal die Historie der Behandlung des muskelinvasiven Blasenkarzinoms in den Niederlanden. Dort ist der aktuelle Standard inzwischen die Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie:

- 40 Gy (à 2 Gy) für die komplette Blase plus Lymphknoten
- zuzüglich 15 Gy (à 0,75 Gy) Boost
- > Gesamt 55 Gy in 4 Wochen
- plus 40 mg/m² Cisplatin/Woche

In der Studie soll diese RCT gegen RCT plus Tiefenhyperthermie (mindestens 6mal zusammen mit der Chemo- nach erfolgter Radiotherapie) verglichen werden. Ziel der Studie ist die Verbesserung der lokalen Kontrolle um 15% (von 60% auf 75%). Die benötigte Patientenzahl für diese randomisierte Phase II-Studie beträgt 102. Das Protokoll soll bis zum 1. Sept. 2012 fertig gestellt sein.

TOP 9: Prostatakarzinom (Prof. S. Maluta, Verona / Prof. H. J. Feldmann, Fulda / Dr. P. Goebell und Prof. A. Hartmann, Erlangen)

Herr Kukielka und Herr Hetnal präsentieren der Gruppe polnische Daten zur Behandlung des Prostatakarzinoms mit Brachytherapie in Kombination mit interstitieller Hyperthermie.

ATZELSBERGER KREIS

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



Retrospektive Daten einer kleinen Gruppe von Patienten weisen auf eine Wirksamkeit der interstitiellen Hyperthermie bei der Behandlung des Prostatakarzinoms hin. Vor diesem Hintergrund planen die polnischen Kollegen ein prospektives Protokoll. Zielgruppe hierfür sind vorbehandelte, nicht metastasierte Patienten, die folgende Voraussetzungen erfüllen:

- Keine Eignung bzw. keine Bereitschaft zur erneuten Operation
- Primäre OP vor maximal 18 Monaten
- Biological recurrence

Die Patienten erhalten eine Brachytherapie von 30 Gy in drei Fraktionen à 10 Gy an den Tagen 1, 22 und 43. Endpunkte sind DFS, bPFS, OS und Toxicity.

Die polnischen Kollegen scheinen eine einarmige Studie zu favorisieren, in der die oben beschriebene Brachytherapie mit der interstitiellen Hyperthermie kombiniert wird, um schneller Daten zu generieren. Die Gruppe empfiehlt jedoch im Hinblick auf die bessere Aussagekraft und Akzeptanz, die geplante Studie zweiarmig zu randomisieren (mit bzw. ohne Hyperthermie).

Außerdem werden weitere Aspekte diskutiert, wie beispielsweise die Unterscheidung zwischen Lokalrezidiv und systemischer Progression und der mögliche Einfluss einer Hormontherapie, die bei einem Teil der vorbehandelten Patienten erfolgt ist und die für das Therapieversagen ebenso verantwortlich sein kann wie die Radiotherapie.

Man beschließt, diese Diskussion beim nächsten Treffen fortzusetzen, nachdem das Konzept auf dem größten polnischen Onkologie-Kongress im Oktober präsentiert wurde. Herr Kukielka wird berichten.

Was die Teilnahme deutscher Zentren am Verona-Protokoll anbetrifft, wird sich Herr Schaffer noch einmal mit Herrn Oberneder (Planegg) und Herr Sauer mit Herrn Belka (LMU München) in Verbindung setzen.

Andrzej Kukielka

Moshe Schaffer,
Rolf Sauer

TOP 10: Studienprotokoll zur Oberflächenhyperthermie

Herr van Tienhoven aus Amsterdam ruft noch einmal das aktuelle Protokoll zur Oberflächenhyperthermie in Erinnerung (vergl. TOP 8 des Protokolls vom 27. Jan. 2012). Hier wird die Standardbehandlung des Rezidivs, Radiotherapie plus Hyperthermie, gegen die Behandlung mit Radiotherapie, Hyperthermie und Cisplatin (40 mg/m²/Woche) verglichen. Diese randomisierte Phase II-Feasibility-Studie, die im September 2011 gestartet ist und seitdem 12 Patienten rekrutiert hat, soll in eine multizentrische Phase III-Studie übergehen.

Neben dem technischen Ansatz zur Evaluierung einer Hyperthermie-Weste wird in den Niederlanden ein weiteres Studienprotokoll angedacht. Zielgruppe

ATZELSBERGER KREIS

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



sind hier Patienten mit In Brust-Rezidiven nach BET und Brustwandrezidive nach Mastektomie. Nach erneuter Operation sollen diese Patienten optional mit Radiotherapie und Hyperthermie behandelt werden. Zur Diskussion stehen folgende Rahmenbedingungen:

- Radiotherapie: 8 x 4 Gy oder
12 x 3 Gy (3 oder 4 Wochen) oder
16 x 2,66 Gy (4 Wochen)
- Anzahl der Hyperthermie-Behandlungen (1 oder 2 pro Woche oder wahlweise)
- Phase II oder Phase III

Zu bedenken ist, dass die Prognose eine deutliche Abhängigkeit vom Rezidivintervall zeigt (< bzw. > 3 Jahre).

Herr Issels berichtet an dieser Stelle von einem interessanten Gespräch mit Frau Prof. Harbeck, Leiterin des Münchener Brustzentrums.

Sie verweist auf die spezielle Gruppe triple-negativer Patientinnen (ER- und PR-Hormonrezeptor-negativ und Her2-negativ), die nach der neoadjuvanten Chemotherapie und anschließender Mastektomie keinerlei Chancen mehr haben, wenn sie nach dieser Behandlung keine komplette Remission zeigen. Hier könnte man die neoadjuvante Chemotherapie im experimentellen Arm mit der Hyperthermie kombinieren.

Was die Behandlung von Mastektomie-Rezidiven anbetrifft, teilen Herr Issels und Frau Harbeck die niederländische Meinung. Wenn eine Metastasierung ausgeschlossen ist, könnte man die Patientinnen alternativ mit Radiotherapie und Hyperthermie plus/minus Chemotherapie behandeln – wie immer das Aussehen dieser Chemotherapie konkret aussehen mag.

TOP 11: Qualitätszirkel Hyperthermie (Prof. G. van Rhoon, Rotterdam / Dr. G. Bruggmoser, Freiburg / U. Lamprecht, Tübingen)

Herr van Rhoon berichtet von seinem Gespräch über den Qualitätsleitfaden zur Hyperthermie mit den amerikanischen Kollegen anlässlich des STM in Portland, um diese, wie von der Gruppe beschlossen, mit in die Diskussion einzubeziehen. Es wurde folgendes weitere Vorgehen vereinbart:

- Beim geplanten europäischen Qualitätsleitfaden zur Oberflächenhyperthermie werden die Anregungen der US-Kollegen integriert. Dieser soll bis Ende 2013 fertig gestellt sein.
- Die existierenden Qualitätsleitlinien zur Tiefenhyperthermie werden den amerikanischen Kollegen zur Verfügung gestellt. Deren Input wird in einer neuen Version berücksichtigt.
- Längerfristige Projekte sind Qualitätsleitfäden zu den Themen Interstitielle Hyperthermie und Therapieplanung.

Gerard van Rhoon

Gerard van Rhoon

ATZELSBERGER KREIS

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



TOP 12: Internetseite des Atzelsberger Kreises

Herr Gaipl informiert die Teilnehmer darüber, dass es inzwischen eine erste Version der Internetseite des Atzelsberger Kreises gibt. Aufgrund des angespannten Zeitfensters schlägt er vor, den Kollegen diese Version zukommen zu lassen, um sie beim nächsten Treffen gemeinsam diskutieren zu können.

Udo Gaipl

Nächste Atzelsbergtermine:

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

22. Arbeitstreffen des Atzelsberger Hyperthermie-Kreises
Freitag, 25. Jan. 2013
9:00 Uhr – 16:00 Uhr
Schloss Atzelsberg bei Erlangen

Dr. M. Walter-Allmeroth
Protokollführerin

Prof. Dr. R. Sauer