

ATZELSBERGER KREIS FÜR KLINISCHE HYPERTHERMIE

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) und der IAH in der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG).

26. Arbeitstreffen des Atzelsberger Hyperthermie-Kreises

auf Schloss Atzelsberg bei Erlangen

24. Januar 2014, 09:00 Uhr – 16:00 Uhr

Vorbesprechung am 23. Januar 2014

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

Protokoll

Moderation

Prof. Dr. Rolf Sauer, Erlangen

Teilnehmer

Dipl.-Ing. Sultan Abdel-Rahman	München
Dr. med. Michael Allgäuer	Regensburg
Dr. med. Thomas Bingger	Oberstaufen
Prof. Dr. med. Jan Braess	Regensburg
Dr. med. Piotr Brandys	Krakow
Hui-Hsin Cheng	Gueishan
Dr. Hans Crezee	Amsterdam
Prof. Dr. Niloy Ranjan Datta	Aarau
Dr. Hana Dobsicek-Trefná	Göteborg
Dr. Michael Ehmann	Mannheim
Dr. med. Adenike Fagbuaro	Oberstaufen
Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Udo Gaipf	Erlangen
Priv.-Doz. Dr. med. Johanna Gellermann	Tübingen
Josefin Hartmann, M. Sc.	Erlangen
Prof. Dr. med. Rolf-Dieter Issels	München
Prof. Dr. med. Ludwig Keilholz	Bayreuth
Lek. med. Andrzej Kukielka	Krakow
Prof. Dr. Chyong-Huey Lai	Gueishan
M. Sc. Nicoletta Lomax	Aarau
Priv.-Doz. Dr. med. Oliver Ott	Erlangen
Dipl. Ing. Christoph Michael Prinzler	Oberstaufen
Dr. med. Emsad Puric	Aarau
Prof. Dr. Rolf Sauer	Erlangen
Prof. Dr. med. Pamela Schaffer	Oberaudorf
Dr. Gerhard Sennewald	München
Dr. med. Robert Smiszek	Borna
Prof. Dr. med. Paul Stauffer	Philadelphia
Prof. Dr. med. Vratislav Strnad	Erlangen
Prof. Dr. Ngan-Ming Tsang	Gueishan

Prof. Dr. Gerard C. van Rhoon	Rotterdam
Dr. Geertjan van Tienhoven	Amsterdam
Dr. Otilia Voigt	Tübingen
Dipl.-Ing. Martin Wadepohl	München
Dr. med. Bernhard Weber	Oberaudorf
Priv.-Doz. Dr. med. Rüdiger Wessalowski	Düsseldorf

TOP 1: Begrüßung und Allgemeines:

Herr Prof. Sauer begrüßt die neuen Gäste:

Herrn Dr. Allgäuer/CA Radiotherapie Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg
 Prof. Dr. Ngan-Ming Tsang, Taiwan
 Frau Prof. Dr. Chyong-Huey Lai, Taiwan Protonen Center, Taiwan
 Frau Hui-Hsin Cheng, Krankenschwester, Taiwan Protonen Center, Taiwan
 Herr Prof. Stauffer/John Hopkins Universität Philadelphia

TOP 2: Berichte

1. Lokalrezidiv des Rektumkarzinoms (HyRec):

Herr Dr. Ott berichtete, dass in die Studie inzwischen 25 Patienten rekrutiert wurden. Die Evaluierung der Phase I-Studie ist abgeschlossen. Hieraus ergab sich, dass keine signifikanten toxischen Wirkungen der Studienmedikation festgestellt wurden, welche die Fortsetzung der Studie gefährden könnten. Von den insgesamt 25 in die Studie eingebrachten Patienten hatten 5 Patienten jeweils eine SAE-Meldung, ansonsten handelt es sich bei den Toxizitäten um Durchfälle und Infekte, Leukopenie und Neutropenie Grad III und IV. Ab sofort beginnt die Phase II-Studie.

Herr Prof. Issels machte darauf aufmerksam, dass auf dem ASCO eine 4-armige Studie vorgestellt wurde, in der 5-FU, Oxaliplatin, 5-FU + Oxaliplatin und Xeloda + Oxaliplatin jeweils gefolgt von Radiotherapie beim Rektumkarzinom durchgeführt wurde. Das Ergebnis erbrachte keinen Vorteil der Therapiekombinationen gegenüber den alleinigen Therapien. Herr Dr. Ott wird sich hierzu in einer schriftlichen Stellungnahme an die beteiligten Zentren wenden.

2. Pankreaskarzinom (HEAT-Trial):

Herr Prof. Issels teilte mit, dass bis jetzt 29 Patienten in die Studie eingebracht werden konnten. Bisher gilt für das HEAT-Studienprotokoll eine Beschränkung der Einschlusskriterien durch postoperative Tumormarker (CEA/CA 19-9) = 2.5 x obere Normwertgrenze (ULN) innerhalb einer Woche vor Randomisierung: Diese Beschränkung soll durch ein Amendement

**Verantwortlich
Zu erledigen**

O. Ott

entfallen. In den vergleichbaren randomisierten Studien CONKO-005 (nach R0-Resektion) und CONKO-006 (nach R1-Resektion) zur adjuvanten Therapie des resezierten Pankreaskarzinoms wurden Patienten ohne Berücksichtigung eines Tumormarker-Limits eingeschlossen. Durch den Wegfall der o.g. „upper limits“ ist eine Vergleichbarkeit der Studienpopulation der HEAT-Studie mit der Patientenpopulation der Standardversorgung gewährleistet. Weiter soll in dem Amendment die Deadline für den Zeitabstand zwischen Operation und erstem Therapietag von 8 Wochen auf 12 Wochen erhöht werden

R. Issels und
L. Lindner

3. Zervixkarzinom als Triple-Studie:

In dieser Studie wurde Radiochemotherapie vs. Radiochemotherapie + Hyperthermie bei lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom untersucht. Die Studie wurde aufgrund der niedrigen Rekrutierungszahl bei 130 Patienten abgebrochen. Die Studiendaten werden nun von den niederländischen Kollegen ohne die Daten der in den USA randomisierten Patienten (n = 12) analysiert und publiziert werden. Alle Daten der europäischen Patienten sind nun in Amsterdam vorhanden.

H. Crezee
A. Westermann

TOP 3: Brustwandrezidiv des Mammakarzinoms

Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte Studie zur adjuvanten Strahlentherapie + /- Hyperthermie von Patienten mit Brustwandrezidiven, die noch einmal brusterhaltend operiert oder mastektomiert wurden. Geplant sind 250 – 300 Patientinnen. Momentan ist das Hauptproblem, dass die niederländischen Zentren eine Hypofraktionierung mit 12 x 3 Gy in 4 Wochen vorschlagen, jeweils mit einer Hyperthermiebehandlung pro Woche. Demgegenüber favorisieren die deutschen Interessenten eine Normofraktionierung mit 1,8 – 2 Gy / 5X wöchentlich bis ca. 50 Gy.

G. van Tien-
hoven/ R. Sauer

Auch bezüglich der Fraktionierung der Hyperthermie war man sich nicht einig. Die Logik spräche eher für zwei Hyperthermien pro Woche; dazu konnte aber niemand ad hoc überzeugende Daten vorlegen. Einigkeit herrscht, dass dann, wenn die Rolle der Hyperthermie untersucht werden soll, einheitlich bei allen Studienteilnehmern vorgegangen werden muss.

Beschluss:

1. Die Studie gibt bezüglich Radiotherapie zwei (bis höchstens drei) Stra-
ta vor, und es wird auf jedes einzelne Zentrum randomisiert werden.
2. Herr Sauer wird die einzelnen interessierten Zentren abfragen, welche
Fraktionierung der Radiotherapie dort favorisiert wird.
3. Die Entscheidung zwischen einmaliger oder zweimaliger HT pro Wo-
che wird beim nächsten Meeting noch einmal diskutiert werden. Dr.
van Tienhoven verlangt eindeutige Daten, die für eine zweimalige HT /
Woche sprechen.

R. Sauer

TOP 4: Phase II-Studie: Brachytherapie des Lokalrezidives von Prostatakarzinomen

Es handelt sich um eine prospektive Phase II-Studie zur Brachytherapie des Rezidivs von Prostatakarzinomen in Kombination mit einer interstitiellen Hyperthermie. Herr Kukielka / Onkologiezentrum Krakau legt das nahezu vollständige Protokoll vor und berichtet über die nächsten Schritte:

1. Ein Treffen mit einer Software-Firma zur Evaluierung der Kosten für die Plattform zur Dateneingabe kam bisher nicht zustande, da eine Online-Plattform nicht notwendig ist. Die Studiendaten sollen deshalb vorerst traditionell per Fax oder E-Mail an das Zentrum in Krakau gesandt werden.
2. Eine finanzielle Unterstützung durch polnische Fördereinrichtungen sollte im Oktober / November 2013 beantragt werden. Die polnischen Kollegen wollen aber die Studie ohne finanzielle Unterstützung fortführen mit eigenen finanziellen Ressourcen. Der polnische nationale Health-Fund vergütet in Polen die Brachytherapie +/- Hyperthermie anscheinend ausreichend. Damit können die Studienkosten finanziert werden. Eine zusätzliche Studiensekretärin soll im Krakauer Zentrum eingestellt werden zur Kollektion der Studiendaten.
3. Die Erstellung der CRFs in Zusammenarbeit mit den Statistikern ist leider noch nicht abgeschlossen. Voraussichtlich wird das bis zum nächsten Atzelsberger Treffen im Mai erfolgt sein.
4. Das Ethikvotum bei der Krakauer Ethikkommission wird voraussichtlich am 15.02.2014 beantragt werden. Bis dahin muss die polnische Übersetzung des Studienprotokolls vorliegen.
5. Bis jetzt wollen sich weitere polnische Zentren wie Kielce, Warschau, Poznan, Gliwice sowie Erlangen und Göttingen an der Studie beteiligen. Herr Strnad wird in Deutschland, Österreich und der Schweiz werben.
6. Der primäre Endpunkt der Phase I-Studie ist die Reduzierung der Spättoxizität gegenüber der herkömmlichen Salvage-Therapie (nochmalige Radiotherapie) beim Prostata-Karzinom-Rezidiv. Insgesamt sind für die Studie 77 Patienten vorgesehen. Die Rekrutierung soll noch im Herbst 2014 beginnen und vielleicht schon 2016 abgeschlossen sein.

TOP 5: Phase I/II-Studie HYPROSAR (Protonen + Hyperthermie bei primär inoperablem Weichteilsarkom bzw. deren Rezidiven)

Als Leiter dieser Studie fungiert Herr Prof. Datta / Aarau. Es handelt sich um eine Durchführbarkeitsstudie. Die Studie kommt für erwachsene Patienten mit G2-/G3-Weichteil-sarkomen in Frage, die nicht metastasiert und außerhalb des Abdomens lokalisiert sind. Primäre Endpunkte sind: Toxizität, lokales Tumorsprechen, sekundäre Resektabilität und Wundkomplikationen. Sekundäre Endpunkte: Lokale Tumorkontrolle und 2-Jahres lokalrezidivfreies Überleben.

Die präoperative Strahlentherapie mit Protonen, 5x pro Woche (55 – 60 Gy),

A. Kukielka/
V. Strnad

A. Kukielka et
al.

V. Strnad

wird kombiniert mit einer Hyperthermie, 1x pro Woche. Es wird eine Patientenkohorte von $26 + 2 = 28$ Patienten benötigt. Die Studie ist seit 01/2014 offen. Anschließend erfolgt ein Follow up von 30 Monaten.

N. Datta

TOP 6: Qualitätsrichtlinien des technischen Komitees Oberflächenhyperthermie

Das technische Komitee der ESHO hat am 23.01.14 getagt. Es wurden verschiedene Oberflächenapplikatoren diskutiert. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Applikatoren und die Richtlinien eine weit verbreitete Akzeptanz genießen. Ferner sollen die Qualitätsrichtlinien nicht so hoch gesetzt werden, dass eine Beteiligung an klinische Studien behindert wird. Erstes Ziel der Qualitätsrichtlinien ist eine homogene Temperaturverteilung im Tumor bei niedriger Toxizität. Die Teilnehmer einigten sich darauf, dass eine T90 von $> 40^{\circ}\text{C}$ im Tumor erreicht werden soll. Unklar bleibt bisher noch, ob eine maximale Temperatur im Tumorgewebe festgelegt werden soll mit Rücksicht auf mögliche Toxizitäten. Herr Dr. van Tienhoven schlägt vor, das Quality Committee der EORTC zu kontaktieren, um von dieser Gruppe zu lernen. Frau Dr. Hana Dobsicek-Trefná wurde als Koordinatorin für eine Publikation der Absprachen bestellt.

H. Dobsicek-Trefná

Nächste Termine:

27. Arbeitstreffen des Atzelsberger Hyperthermie-Kreises

Datum: Freitag, 16. Mai 2014
Uhrzeit: 9:00 Uhr – 16:00 Uhr
Ort: Schloss Atzelsberg bei Erlangen

28. Arbeitstreffen des Atzelsberger Hyperthermie-Kreises

Datum: Freitag, 18. Juli 2014
Uhrzeit: 9:00 Uhr – 16:00 Uhr
Ort: Schloss Atzelsberg bei Erlangen

Dipl.-Ing. S. Abdel-Rahman
Protokollführer

Prof. Dr. R. Sauer
Sprecher Atzelsberger Kreis