

ATZELSBERGER KREIS FÜR KLINISCHE HYPERTHERMIE

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

34. Arbeitstreffen des Atzelsberger Hyperthermie-Kreises

auf Schloss Atzelsberg bei Erlangen
10. Juni 2016, 09:00 Uhr – 16:00 Uhr
Vorbereitung am 9. Juni 2016

Prof. Dr. Rainer Fietkau
Sprecher Atzelsberger Kreis

Universitätsklinikum Erlangen
Strahlenklinik
Universitätsstraße 27
91054 Erlangen

Tel: +49 9131 85-334 05
Fax: +49 9131 85-393 35

E-Mail: atzelsberg.hyperthermie@uk-erlangen.de

Protokoll

Moderation

Prof. Dr. Rainer Fietkau, Erlangen

Schriftführer:

Dipl.-Ing. Martin Wadepohl

Teilnehmer

Dr. med. Marcus Beck	Berlin
Dr. Hans Crezee	Amsterdam
Prof. Dr. Niloy Ranjan Datta	Aarau
Dr. Hana Dobsicek-Trefná	Göteborg
Dr. med. Michael Ehmann	Mannheim
Prof. Dr. med. Rainer Fietkau	Erlangen
Dr. Cihan Gani	Tübingen
Dipl.-Phys. Siegfried Kaufhold	Weinheim
Priv.-Doz. Dr. med. Lars H. Lindner	München
Priv.-Doz. Dr. med. Oliver Ott	Erlangen
Prof. Dr. med. Moshe Schaffer	Poriya
Dr. Gerhard Sennewald	München
Dr. Nicola Sennewald	München
Dr. med. Robert Smiszek	Borna
Dipl.-Ing. Martin Wadepohl	München
Dr. med. Bernhard Weber	Oberaudorf
Priv.-Doz. Dr. med. Rüdiger Wessalowski	Düsseldorf
Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Peter Wust	Berlin
Prof. Dr. med. Daniel Zips	Tübingen

TOP 1: Begrüßung und Allgemeines

Prof. Fietkau begrüßt die Teilnehmer und gibt eine Änderung der Tagesordnung bekannt. TOP 10 (Qualitätsrichtlinien des technischen Komitees) wird vorgezogen, da Frau Dr. Dobsicek-Trefná das Treffen früher verlassen muss. TOP 9 entfällt.

TOP 2: Hyperthermie beim nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom (CHIB-Study)

Dr. Crezee stellt die Studie in einer Präsentation (siehe Anhang) vor. Die mit der Studie von Colombo gewonnene Evidenz zur Behandlung des nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms (NMIBC) reicht in den Niederlanden nicht aus, daher wurde nach einer Pilot-Studie eine Phase-III-Studie aufgelegt. In die Pilot-Studie wurden 18 Patienten mit intermediärem bzw. Hoch-Risiko NMIBC eingeschlossen. Die Ergebnisse wurden von Geijsen et al. 2015 im Journal of Urology (siehe Anhang) publiziert. Die Ergebnisse zur Durchführbarkeit und Toxizität führten zum Start der multizentrischen Phase-III-Studie. Es sollen 212 Patienten mit intermediärem Risiko NMIBC eingeschlossen werden. Primärer Endpunkt ist das rezidiv-freie Überleben, sekundäre Endpunkte sind: Progressionsrate, Toxizität, funktionale Blasenkapazität und Lebensqualität. Die Studie wird von der niederländischen Krebsgesellschaft (KWF) finanziert.

Die Randomisierung erfolgt in zwei Arme (Flow Chart siehe Präsentation):

- Arm 1: Nach TURB 6 Wochen lang MMC intravesikal gefolgt von einer Erhaltungstherapie
- Arm 2: Nach TURB 6 Wochen lang MMC intravesical und regionale 70 MHz Hyperthermie gefolgt von einer Erhaltungstherapie

Die Ein- und Ausschlusskriterien, sowie die Kalkulation der erforderlichen Patientenzahl sind in der Präsentation von Herrn Dr. Crezee enthalten.

Die Erhaltungstherapie (Details siehe Präsentation) erfolgt nach 3, 6, 9 und 12 Monaten. Es wird derzeit diskutiert, ob die Erhaltungstherapie monatlich durchgeführt werden sollte, um die Behandlungszeit zu verkürzen und die Compliance zu erhöhen.

Derzeit sind etwa 12 Patienten für die Studie rekrutiert worden.

In der Diskussion wurde angeregt, dieses Schema auch für das muskelinvasive Blasenkarzinom zu verwenden, was aber aufgrund der hohen Toxizität von MMC nicht sinnvoll erscheint. Desweiteren wurde die Anzahl der Temperaturmesspunkte innerhalb der Blase hinterfragt. Dr. Crezee erklärte, dass ein Messpunkt ausreichend ist, da sich die Temperatur der Flüssigkeit innerhalb

**Verantwortlich
Zu erledigen**

H. Crezee

der Blase durch Konvektion rasch angleicht. Er führte weiter aus, dass die Therapie mit 20 ml MMC gestartet wird. Während der Therapiestunde füllt sich dann die Blase mit Urin.

Dr. Smiszek erläuterte, dass die Behandlung des NMIBC mit intravesikaler Anwendung von MMC eine Standard-Behandlung darstellt, die allerdings eine Rezidiv-Rate von etwa 40% aufweist.

In der Studie von Colombo wurde für die Hyperthermie ein interstitielles (intraluminäres) Hyperthermiesystem verwendet. Mit diesem System gab es aber Probleme mit punktuellen Hotspots an der Blasenwand. Bei Verwendung von regionalen Hyperthermiesystemen wird eine gleichmäßigere Erwärmung erzielt.

Als Nebenwirkung ist der Blasenspasmus zu nennen, was aber eine bekannte Toxizität darstellt.

TOP 3: Qualitätsrichtlinien des technischen Komitees Obeflächenhyperthermie

Dr. Dobsicek-Trefná berichtete, dass die klinischen Richtlinien zur Oberflächenhyperthermie bereit zur Publikation sind. Bei den technischen Richtlinien wird noch auf einen Beitrag zur Infrarot-Hyperthermie gewartet, der in den nächsten Wochen eingehen sollte. Dann kann auch diese Richtlinie publiziert werden.

H. Dobsicek-Trefná

Die Richtlinie zur interstitiellen Hyperthermie wurde beim Treffen des technischen Komitees am 09.06.2016 diskutiert. Die Richtlinie wird sich nicht auf die Thermo-Ablation und die interstitielle Blasen-Hyperthermie beziehen. Der erste Entwurf wurde finalisiert und ist als Anhang beigefügt.

Eine Herausforderung bei der Erstellung der Richtlinie stellt die Thermometrie dar, da die Anzahl der implantierten Katheter durch die Strahlentherapie bestimmt wird. Daher ist dieser wichtige Punkt noch in Diskussion.

Frau Dr. Dobsicek-Trefná erklärte, dass weitere Mitglieder im technischen Komitee willkommen sind.

TOP 4: Studienergebnisse HT-01

Dr. Gani stellte die Zwischenergebnisse der Tübinger Studie zur neoadjuvanten hyperthermen Radiochemotherapie beim Rektum-Karzinom vor (siehe Präsentation im Anhang). In der retrospektiven Auswertung der Tübinger Daten waren die Ergebnisse wie erwartet bzw. in der Literatur beschrieben. Die lokale Kontrolle war in der Hyperthermie-Gruppe besser, insbesondere bei

D. Zips, C. Gani

den Patienten, die vier oder mehr Hyperthermien erhalten haben.

Die Interim-Auswertung der HT-01-Studie nach 39 Patienten ergab, dass die Machbarkeit und die Toxizität im Rahmen der Erwartungen liegen. Die pCR-Rate (Grad 4 nach Dvorak) lag bei 13%. Die Regressionsrate für Grad 3 und 4 nach Dvorak betrug 36%.

Eine nicht-signifikante Korrelation der CEM43 mit der Tumorregression konnte gezeigt werden.

TOP 5: HyRec-Studie: erste Ergebnisse

Dr. Ott gab einen kurzen Überblick über die Ergebnisse der HyRec-Studie (siehe Präsentation im Anhang). Die Phase-I-Studie wurde nach 19 Patienten erfolgreich beendet, so dass sich die Phase-II-Studie daran anschloss und mit 64 Patienten beendet wurde. Es sind noch nicht alle Daten vorhanden und Dr. Ott bittet die Studienteilnehmer diese nachzuliefern.

R. Fietkau, O.
Ott

Für die Chemotherapie wurde Oxaliplatin gewählt, da für die Substanz in verschiedenen Publikationen (z. B. in Lancet Oncology) bessere Ergebnisse berichtet wurden. Die Toxizität war im Bereich des Erwarteten. In die Studie wurden in der Mehrzahl Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektum-Karzinom (53) und 10 Patienten mit einem Rezidiv eines Rektum-Karzinoms (1 Patient unklar) eingeschlossen.

Dr. Ott erklärte, dass durch ein Amendment zum Studienprotokoll die Studie bis zu einer Patientenzahl von 110 weitergeführt werden soll. Die Ethik-Kommission und das BfArM haben zugestimmt.

TOP 6: Weiteres Vorgehen beim Rektum-Karzinom

Die in Tübingen erzielte pCR-Rate von 13% entspricht in etwa der deutschen Rektum-Karzinom-Studie.

Die Chirurgen in Erlangen berichten von Problemen bei der Resektion von Studienpatienten, da die Gewebeschichten bei diesen Patienten nicht klar identifizierbar seien. In Tübingen wurde dies von den Chirurgen nicht berichtet.

Der Zeitpunkt der OP nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie, welcher derzeit bei 6 Wochen liegt, ist wichtig. Eine Verschiebung des Eingriffs auf 8 – 10 Wochen nach Abschluss der hyperthermen Radiochemotherapie hätte ein großes Potential, dass aus Grad-3-Remissionen Grad-4-Remissionen werden.

In einem neuen Studienprotokoll soll die OP später erfolgen. In der Zwischenzeit könnte eine Chemotherapie nach dem Folfox-Schema eingeschoben werden. Eine solche Studie würde keine Konkurrenz zur HyRec-Studie darstellen, da es wenig Überlappungen gibt. Der Einschluss früherer Stadien des Rektum-Karzinoms sollte mit den Chirurgen diskutiert werden. Es ist ein Faktum, dass die Radiochemotherapie des Rektum-Karzinoms durch die Hyperthermie verstärkt werden kann. Die Evidenz hierzu wird von den Krankenkassen erwartet.

Herr Dr. Ott hält neue Überlegungen zurzeit für verfrüht. Wenn sich seine Ergebnisse nach 110 Patienten bestätigen wäre der Zeitpunkt gekommen. Dann wird auch eine Subgruppen-Analyse möglich. Prof. Zips führte aus, dass die Ausarbeitung eines neuen Konzeptes 1 – 2 Jahre benötigt. Dr. Ott merkte an, dass eine randomisierte AMG-Studie Kosten von etwa einer Million EUR verursachen wird. Da Oxaliplatin zur Behandlung des Rektum-Karzinoms nicht zugelassen ist, würde dies eine AMG-Studie erfordern.

Prof. Fietkau bestätigte, dass multizentrische Studien mit Hyperthermie möglich sind. In der Vergangenheit hat die deutsche Krebshilfe die Hyperthermie gefördert, mittlerweile die Unterstützung aber eingestellt. Durch die neuen Studienergebnisse sieht er neue Chancen für eine Förderung.

In der weiteren Diskussion wurde von Prof. Wust eine höhere Strahlendosis zur Erzielung einer höheren pCR-Rate angeregt. Dr. Gani plädierte für maximal 60 Gy, da nicht sicher sei, was mit den Lymphknoten passiert. Prof. Wust entgegnete, dass auch 60 Gy gegenüber 50.4 Gy eine Erhöhung um immerhin knapp 10 Gy bedeuten würden. Prof. Fietkau wies darauf hin, dass eine höhere Strahlendosis zu mehr Toxizität (rektale Blutungen) führen würde. Er sprach sich für eine Dosis nicht über 56 Gy aus.

Es herrschte Einigkeit darüber, dass der Organerhalt sehr stark von den Chirurgen abhängt.

TOP 7: Kurzberichte

1. Pankreaskarzinom (HEAT-Trial):

Dr. Lindner präsentierte (siehe Anhang) die aktuellen Daten zur HEAT-Studie. Er erwähnte, dass auf der ASCO 2016 Gemcitabine und Capecitabine als neuer Standard vorgestellt wurde und derzeit über ein entsprechendes Amendment zum HEAT-Studien-Protokoll nachgedacht wird. Bis Juni 2016 wurden 64 Patienten für die Studie rekrutiert. Die Rekrutierungsrate sollte in der Zukunft ansteigen, da es derzeit eine konkurrierende adjuvante Studie gibt.

R. Issels, L.
Lindner

2. Metastasiertes Sarkom (HYPER-TET):

Diese zweiarmige Studie zur Behandlung von Weichteilsarkomen mit Trabectedin (+/- Hyperthermie) wird derzeit monozentrisch geführt. Eine Öffnung der Studie ist derzeit in Vorbereitung. Es wurden bisher 14 Patienten in die Studie eingeschlossen. Details zur Studie können der Präsentation in Anhang entnommen werden.

R. Issels, L.
Lindner

3. Analkarzinomstudie (HYCAN):

Prof. Fietkau stellte die Studie kurz vor (siehe Anhang). Bisher sind 5 Patienten in die Studie aufgenommen worden, was zwar sehr wenig ist, aber dennoch ist die Studie wichtig. 12 Patienten konnten aus verschiedenen Gründen nicht in die Studie aufgenommen werden. Die Teilnahme weiterer Zentren an dieser Studie ist dringend erwünscht.

R. Fietkau, O.
Ott

4. Prostata-BT-HT-Studie

Nach kurzer Vorstellung der Studie (siehe Präsentation im Anhang) wurde von Prof. Fietkau berichtet, dass derzeit 19 Patienten (6 in Erlangen, 5 in Warschau und 8 in Krakau) eingeschlossen wurden. In Erlangen konnte 9 Patienten nicht eingeschlossen werden. Es wurde diskutiert, ob vorhandene Seeds ein Ausschluss-Grund sein müssen. Hier wären eventuell experimentelle Untersuchungen notwendig. Prof. Fietkau erklärte, dass zum jetzigen Zeitpunkt Patienten mit vorausgegangener Seed-Implantation aus Sicherheitsgründen nicht in die Studie aufgenommen werden.

R. Fietkau, O.
Ott, A. Kukielka

TOP 8: Hyperthermie und Protonenbestrahlung / HYPROSAR-Studie

Prof. Datta stellte die Rationale für die Kombination von Protonenbestrahlung und Hyperthermie vor (siehe Präsentation im Anhang). Er führte aus, dass durch diese Kombination die Effekte der wesentlich teureren Kohlenstoff-Ionen-Bestrahlung erzielt werden können.

N. Datta

In die Studie werden Patienten mit primär nicht-resektablen Weichteilsarkomen der Extremitäten, des Körperstamms und des Retroperitoneums eingeschlossen. Intraabdominelle Sarkome werden wegen der Organbewegungen ausgeschlossen. Bisher wurde 2 von 26 notwendigen Patienten in die Studie aufgenommen. Die sehr guten Ergebnisse dieser beiden Patienten wurde vorgestellt.

Die Hyperthermie erfolgt 90 – 150 Minuten nach der Protonenbestrahlung. Eine Temperaturmessung im Tumor erfolgt nicht, dafür wird eine Simulation der Hyperthermie verwendet. Eine Chemotherapie ist in dieser Studie nicht vorgesehen, da es sich um eine Machbarkeitsstudie handelt.

TOP 9: Hyperthermie beim Ovarial-Karzinom (HTOvar)

Dr. Beck berichtete, dass es keine „breaking news“ gäbe. Wie bereits beim letzten Treffen des Arbeitskreises berichtet, wird die Studie von der „NOGGO“ (Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie) unterstützt. Eine finale Synopse der Studie (siehe Anhang) wurde an die Gynäkologen verschickt. Das Studienprotokoll soll von Prof. Sehouli und Dr. Ghadjar zusammen mit der NOGGO im Juli fertiggestellt werden, so dass diese multizentrische Studie im Oktober gestartet werden könnte.

Die Studie ist als randomisierte Phase-II-Studie geplant. Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines Ovarial-Karzinoms werden mit Carboplatin / Gemcitabin +/- Hyperthermie behandelt.

Prof. Fietkau teilte mit, dass sich die Gynäkologie des UK Erlangen nicht an der Studie beteiligen wird. Wenn das Protokoll vorliegt, wird er sich nochmals mit den Erlanger Gynäkologen in Verbindung setzen.

TOP 10: Studie Prostata-Ca

Dr. Beck berichtete kurz über die in Berlin und Tübingen geplante Studie. In Berlin liegen positive Voten der Ethik-Kommission und des MDK vor. Die Studie ist offen und startet in Kürze. In Tübingen gibt es noch kein Ethik-Votum.

Prof. Fietkau plädierte dafür, dass alle Studien im Arbeitskreis diskutiert werden sollten und dass alle Zentren sich beteiligten sollten. Diese Forderung ergibt sich daraus, dass die Krankenkassen nur solche Hyperthermie-Behandlungen vergüten, die in Studien durchgeführt werden. Zusätzlich ist bei multizentrischen Studien die Rekrutierung deutlich schneller. Deshalb schlug er vor, die Studien für alle zu öffnen.

TOP 11: Neue Studien

Prof. Datta stellte die HEATPAC-Studie vor (siehe Anlage). In diese randomisierten Phase-II-Studie sollen Patienten mit lokal fortgeschrittenen Pankreas-Karzinomen (> 4 cm) eingeschlossen werden. Die Patienten erhalten vor der Randomisierung 4 Zyklen FOLFIRINOX. Danach werden sie in die beiden Studienarme (Strahlentherapie mit Gemcitabin vs. Strahlentherapie mit Gemcitabin und zusätzlich Hyperthermie) randomisiert. Nach 28 Fraktionen schließt sich eine weitere Chemotherapie mit 8 Zyklen FOLFRINOX an. Die Studie soll im Juli gestartet werden. Beteiligte Zentren sind das Kantonsspital Aarau, Kantonsspital Basel und das Universitätsspital Zürich. Bei einem Pilot-Patienten konnte gezeigt werden, dass eine endo-luminale Thermometrie mit einem Multisensor-Temperaturfühler im Duodenum machbar ist.

P. Ghadjar, P. Wust, M. Beck

N. Datta

In der nachfolgenden Diskussion warnte Prof. Fietkau vor zu hohen Gemcitabin-Dosen. In der Concor-07-Studie habe sich gezeigt, dass 400 mg/m² zu hoch sind. Prof. Fietkau empfiehlt maximal 300 mg/m².

Es gibt keine Überschneidung mit der HEAT-Studie, da diese post-operative Patienten rekrutiert. Der Behandlungsstandard in Deutschland ist nicht die Radiochemotherapie, sondern eine Chemotherapie bis zur Progression. Danach ist das weitere Vorgehen offen.

Prof. Datta erklärte auf eine diesbezügliche Frage, dass keine Intension der Studie sei, die Tumoren resektabel zu machen. Prof. Fietkau erklärte hierzu, dass manche Patienten tatsächlich ein „Down-Staging“ zeigten und operabel werden. Er gab die dringende Empfehlung dies bei den Studienpatienten zu prüfen. Dies treffe auf 20 – 30% der Patienten zu.

Nächste Termine:

35. Arbeitstreffen des Atzelsberger Hyperthermie-Kreises

Datum: Freitag, 28. Oktober 2016
Uhrzeit: 9:00 Uhr – 16:00 Uhr
Ort: Schloss Atzelsberg bei Erlangen

36. Arbeitstreffen des Atzelsberger Hyperthermie-Kreises

Datum: Freitag, 24. Februar 2017
Uhrzeit: 9:00 Uhr – 16:00 Uhr
Ort: Schloss Atzelsberg bei Erlangen

Dipl.-Ing. M. Wadepohl
Protokollführer

Prof. Dr. R. Fietkau