

Überblick über die Pankreas-Studien – Status P00 und P02

Nachdem im Februar 2015 die Rekrutierung für die erste Pankreas-Studie (P00) der Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG) abgeschlossen worden ist, steht im ersten Halbjahr 2016 der Start einer weiteren Pankreas-Studie (P02) auf dem Programm. Im folgenden Beitrag werden beide Studien näher beleuchtet.



M. Schindl, Wien

Die Fragestellung von P00 richtet sich hauptsächlich an den chirurgischen Bereich. Studienziel war die Untersuchung der Wirkung eines Kollagenvlieses auf die Dichtheit der Verbindung zwischen Bauchspeicheldrüse und Dünndarm (Pankreasanastomose) nach Bauchspeicheldrüsenkopfresektion.

Primärer Studienendpunkt war das Auftreten von Pankreasfisteln mit bzw. ohne Verwendung eines Kollagenvlieses um die Anastomose. Im Unterschied dazu wird P02 die erste onkologisch orientierte Studie der ABCSCG am Pankreas sein. Die Studie untersucht die Wirkung neoadjuvanter Therapie, entweder als alleinige Chemotherapie oder kombiniert mit Strahlentherapie, auf lokal fortgeschrittene, primär nicht resezierbare Pankreaskarzinome. Ziel der Studie ist es, zu erheben, ob durch die verwendeten Behandlungskonzepte der Tumor so weit verkleinert werden kann, dass eine radikale Entfernung mittels Operation möglich ist.

Studie ABCSCG P00

Im September 2013 startete die erste österreichweite, multizentrische Studie im Bereich der Bauchspeicheldrüsenchirurgie, welche aus der Zusam-

menarbeit des nationalen Netzwerkes an spezialisierten Zentren (Task Force Pankreas) und der Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG) hervorgegangen war. Die Abstimmung und Zusammenarbeit zwischen den sieben Zentren (Wien, Linz, Innsbruck, Graz, Salzburg, St. Pölten und Wiener Neustadt) funktionierte im Verlauf der Studie ausgezeichnet. Knapp 18 Monate später, im Februar 2015, wurde der letzte der 142 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Studie P00 untersucht die Wirkung eines Kollagenvlieses auf die Dichtheit der Verbindung zwischen Bauchspeicheldrüse und Dünndarm (Abb. 1). Ziel ist es, eine verlässliche Information darüber zu erhalten, ob das zusätzliche Aufbringen eines Kollagenvlieses die Dichtheit der Anastomose

zwischen Bauchspeicheldrüse und Dünndarm erhöht und das Auftreten postoperativer Pankreasfisteln signifikant senkt. Nachdem bei ca. 15–25% der Fälle eine Fistel auftritt und diese klinisch relevante Komplikationen, wie Abszesse und Blutungen, verursachen kann, wird auf Maßnahmen zur Verhinderung der Fistelentstehung besonderes Augenmerk gelegt, insbesondere bei Risikofaktoren, wie weichem Gewebe/hohem Fettanteil der Bauchspeicheldrüse, schmalen Pankreasgang und einem komplizierten Operationsverlauf mit hohem Blutverlust. In der Mehrheit der Fälle wird eine Drainage bis zur Abheilung belassen. In einem Drittel der Leckagen wird eine verzögerte Heilung mit deutlich späterer Entfernung der Drainage beobachtet (Pankreasfistel), manchmal ist eine

Reoperation notwendig. Nach Abschluss der Rekrutierung und Datenerfassung ist demnächst die Auswertung geplant. Primärer Endpunkt ist das Auftreten von Fisteln im Bereich der Pankreasanastomose nach Bauchspeicheldrüsenkopfresektion mit oder ohne Kollagenvlies. Darüber hinaus wird untersucht, ob das Auftreten klinisch schwerwiegender Fisteln Grad C, die Verweildauer der Drainagen und die Dauer des

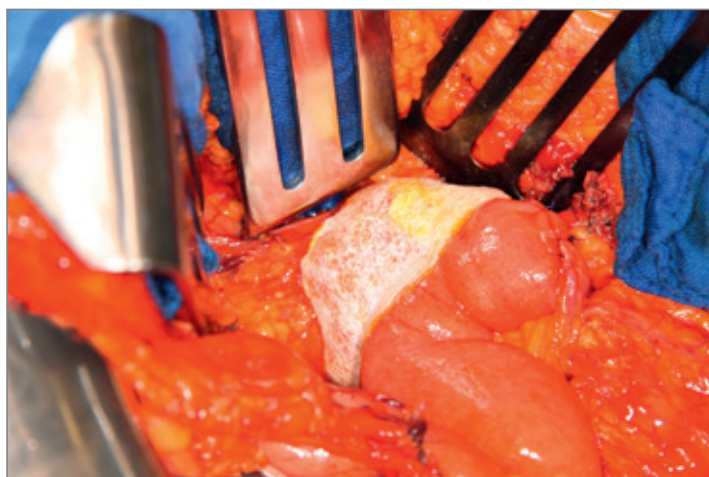


Abb. 1: Studie ABCSCG P00: Kollagenvlies über der Pankreasanastomose

Krankenhausaufenthaltes durch die Verwendung des Vlieses signifikant reduziert werden können. Die Ergebnisse der Studie werden für das erste Halbjahr 2016 erwartet.

Studie ABCSG P02

Die Studie P02 ist die erste onkologisch orientierte Pankreasstudie der ABCSG in Kooperation mit den spezialisierten Zentren der Task Force Pankreas. In dieser Studie wird die Wirkung neoadjuvanter Therapie, entweder alleinige Chemotherapie oder kombinierte Radiochemotherapie, auf lokal fortgeschrittene Pankreaskarzinome untersucht. Dabei wird der Frage nachgegangen, ob durch neoadjuvante Behandlungskonzepte eine Tumorkleinerung erzielt werden kann, sodass eine radikale Entfernung mittels Operation möglich ist. Der Studienansatz einer Vorbehandlung primär nicht resezierbarer Pankreaskarzinome wurde dadurch möglich, dass mit neuen Kombinationen von Chemotherapeutika (5-Fluorouracil, Oxaliplatin, Irinotecan) und modernen Bestrahlungstechniken (3D-konformal, Intensität moduliert) erstmals ein klinisch relevantes Ansprechen der Erkrankung erzielt und eine sekundäre Resektabilität erreicht werden kann. Primärer Studienendpunkt ist die Rate histologisch kompletter Tumorentfernung mittels Operation nach neoadjuvanter Therapie. Sekundäre Studienendpunkte sind das radiomorphologische bzw. funktionelle Tumoranprechen, erkrankungsfreies und Gesamtüberleben sowie Nebenwirkungen und Komplikationen in Zusammenhang mit der Behandlung.

Prospektive, randomisierte, offene Phase-II-Studie

Die Studie ist eine prospektive, randomisierte, offene Phase-II-Studie. Es werden Patienten mit histologisch bestätigtem duktalem Adenokarzinom der Bauchspeicheldrüse, welches lokal fortgeschritten ist, mit Kontakt zu den großen arteriellen bzw. venösen Gefäßen im Oberbauch (LAPC), eingeschlossen. Die Bestimmung der Tumorausdehnung erfolgt in einer kontrastmittelverstärkten, hochauflösen-

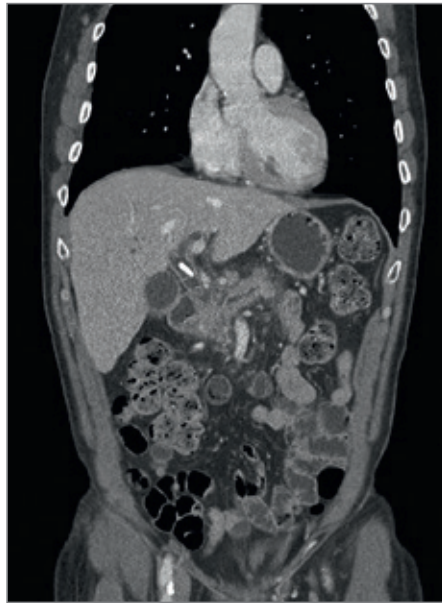


Abb. 2: KM-CT-Befund eines lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms

den Dünnschicht-Computertomografie in der arteriellen und portalvenösen Phase (KM-CT). Anhand einer internationalen Konsensus-Definition zur Resektabilität von Pankreaskarzinomen wird die lokale Tumorausdehnung bestimmt und Patienten mit lokal fortgeschrittenen (sog. „borderline“) bzw. nicht resektablen Tumoren werden über die Möglichkeit zur Studienteilnahme informiert. In die Studie einbezogene Patienten werden nach der Tumorausdehnung und dem behandelnden Zentrum stratifiziert und erhalten entweder im Studienarm A über 6 Monate ausschließlich Chemotherapie bestehend aus 5-FU, Irinotecan und Oxaliplatin (FOLFIRINOX-Schema) oder im Studienarm B über 3 Monate Chemotherapie gefolgt von 6 Wochen Radiochemotherapie. Anschließend wird eine weitere KM-CT durchgeführt und die Tumorausdehnung beurteilt. Die Bestimmung des Tumoranprechens anhand der sog. „response evaluation criteria in solid tumors“ (RECIST) ist schwierig, weil die Tumoren meist reich an Bindegewebe sind, mit spärlich dazwischen eingelagerten Tumorzellen. Daher grenzen sich die meisten Pankreaskarzinome schlecht vom umgebenden gesunden Gewebe ab und ändern auch nach erfolgreicher Behandlung nicht sofort ihre ursprüngliche Ausdehnung. Das sog. Tumorstroma aus Bindegewebe bleibt wie vor

Therapiebeginn erhalten, auch wenn die Tumorzellen zerstört wurden. Die unveränderte Größe bzw. Ausdehnung des Tumors im KM-CT, „stable disease“ genannt, schließt nicht aus, dass der Tumor auf die Behandlung angesprochen hat. Folglich ist in der P02-Studie geplant, bei Patienten, die nach der neoadjuvanter Therapie keinen Hinweis auf eine fortschreitende Erkrankung zeigen, eine Operation durchzuführen, mit dem Ziel, den Tumor komplett zu entfernen. Dazu sind in manchen Fällen auch die Resektion und der Ersatz von großen Blutgefäßen notwendig. Sollte der Tumor während der Operation als nicht resezierbar eingestuft werden bzw. während der neoadjuvanter Behandlung ein Fortschreiten der Erkrankung beobachtet werden, wird mit einer modifizierten Chemotherapie weiterbehandelt.

P02 startet voraussichtlich im ersten Halbjahr 2016

Die Studie P02 soll im ersten Halbjahr 2016 starten. Es werden insgesamt 112 Patienten, 56 in jeden Arm, in die Studie eingeschlossen. Innerhalb von 3 Jahren soll die Studienteilnahme komplett sein, für weitere 3 Jahre nach neoadjuvanter Therapie wird eine Verlaufskontrolle durchgeführt. Es sind eine Reihe von Maßnahmen geplant, um die Beurteilung der Resektabilität vor Einschluss in die Studie und bei der Verlaufsbeurteilung nach neoadjuvanter Therapie innerhalb der Task Force abzustimmen und eine einheitliche Umsetzung der Einschluss- und Resektabilitätskriterien zu gewährleisten. ■

Literatur beim Verfasser

Autor:
Ao. Univ.-Prof. Dr. Martin Schindl
Universitätsklinik für Chirurgie
Pancreatic Cancer Unit
Comprehensive Cancer Center
Medizinische Universität Wien
E-Mail: martin.schindl@meduniwien.ac.at
■1502