

Themen

- Editorial

Tagesordnungspunkte Studientreffen

- Evidenz und Rationale (Vortrag von Prof. Peter Kienle, Mannheim)
- Amendment zum Studienprotokoll (Vortrag von Dr. Flavius Șandra-Petrescu, Mannheim)
- Status der Studie (Vortrag von Dr. Solveig Tenckhoff, SDGC Heidelberg)
- Dokumentation: Häufige Fehler (Vortrag von Anna Pawlowski, WiSP Langenfeld)
- Dokumentation: SAE-Meldungen (Vortrag von Heiko Sülberg, WiSP Langenfeld)
- Diskussion

Editorial

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

nach dem Amendment des Studienprotokolls haben wir, um Ihnen die Änderungen noch einmal detailliert darstellen zu können, ein Studientreffen im Rahmen der Jahrestagung der DGCH am 01.05.2015 in München durchgeführt. Mit dem vorliegenden Newsletter möchten wir die dort diskutierten Inhalte noch einmal zusammenfassen und auch denjenigen zur Verfügung stellen, die an dem Treffen nicht teilnehmen konnten.

Mit freundlichen Grüßen

Ihre Studienleiter Peter Kienle & Ralf Hofheinz & das C.CStom-Studenteam

Evidenz und Rationale

Es gibt bislang keine validen Daten zur Verträglichkeit und Vollständigkeit der adjuvanten Chemotherapie und dem Zeitpunkt der Stomarückverlagerung. In der Praxis werden drei mögliche Zeitpunkte der Rückverlagerung angewendet:

- 1) früh: 5-14 Tage nach tiefer anteriorer Resektion (vor Chemotherapiebeginn),
- 2) mittel: zwischen dem 2. und 3. Zyklus der Chemotherapie,
- 3) spät: nach der Chemotherapie.

Ergebnisse aus einer Pilotstudie mit Studienleitung in Mannheim und 13 Zentren deutschlandweit, die als Endpunkt die Lebensqualität untersucht hatte, haben gezeigt, dass die Stomarückverlagerung in der Regel nach 3,4 Monaten erfolgt, wenn keine adjuvante Therapie appliziert wird und nach 6 Monaten (70%, n = 120), wenn die Patienten adjuvant therapiert werden. Zusätzlich wurde gezeigt, dass das Stoma nur wenig Einfluss auf die globale Lebensqualität hat. Ebenso hatten Alves et al. (Br J Surg, 2008) zeigen können, dass der Zeitpunkt der Stomarückverlagerung keinen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität hat. Die Frage, ob der Zeitpunkt der Rückverlagerung einen Einfluss auf die Vollständigkeit der applizierten adjuvanten Chemotherapie hat, ist bislang jedoch ungeklärt und soll mit der C_oCStom-Studie untersucht werden.

Die aktuell gültige S3-Leitlinie sieht in der Behandlung des Rektumkarzinoms folgendes vor:

- Die neoadjuvante Behandlung wird im lokal fortgeschrittenen Stadium regelhaft empfohlen. Ausnahmen davon können bei sogenannten „low risk“ Fällen erwogen werden.
- Im Stadium UICC II-III ist die adjuvante Chemotherapie indiziert.

Die Leitlinie wird jedoch mittlerweile zunehmend nicht befolgt, was natürlich einen erheblichen Einfluss auf die potentielle Rekrutierung der Studie hat. Zum einen wird bei den sogenannten „low risk“-Fällen ganz auf eine neoadjuvante Therapie verzichtet oder es wird lediglich eine 5x5Gy Kurzzeitbestrahlung durchgeführt. Zum anderen wird in der klinischen Praxis zunehmend auf eine adjuvante Therapie verzichtet oder es werden neue adjuvante Protokolle angewendet.

Die am häufigsten zitierte wissenschaftliche Grundlage dafür, dass eine neoadjuvante Behandlung bei lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen nicht grundsätzlich angewendet wird, ist eine prospektive Fallserie von Prof. Healds Arbeitsgruppe (Taylor et al., Ann Surg 2011; 253:711–719). Diese Studie ist jedoch nur begrenzt aussagefähig: Obgleich eine große Anzahl an Patienten eingeschlossen wurde, wurden hier letztendlich nur 65 Patienten ohne neoadjuvante Behandlung im UICC-Stadium II-III behandelt. Da es sich hier um eine Studie mit kleiner Fallzahl ohne Kontrollgruppe handelt, ist die Aussagekraft naturgemäß sehr eingeschränkt (evidence level 3-4). Im Gegensatz dazu liegen große randomisiert kontrollierte Studien vor, die den Einsatz einer neoadjuvanten Therapie beim Rektumkarzinom unterstützen (evidence level 1-2).

Zur Frage, ob eine adjuvante Therapie weiterhin notwendig ist, liegt widersprüchliche Evidenz vor. Das Cochrane Review von 2012 konstatiert, dass eine adjuvante Therapie nach wie vor indiziert ist (Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, Wille-Jørgensen P, Mocellin S. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Mar 14;3). Die häufig zitierte EORTC-Studie (Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Stojanovic-Rundic S, Bensadoun RJ, Bardet E, Beny A, Ollier JC, Bolla M, Marchal D, Van Laethem JL, Klein V, Giralt J, Clavère P, Glanzmann C, Cellier P, Collette L; EORTC Radiation Oncology Group. Lancet Oncol. 2014 Feb;15(2):184-90), die scheinbar nachweist, dass auf die adjuvante Therapie verzichtet werden kann, hat nachweislich erhebliche Schwächen im Design und in der Durchführung. Hier hatte die Studienleitung, ebenso wie andere Autoren, mit einem Letter an Lancet Stellung genommen (siehe Newsletter 03-04/2015). Hauptkritikpunkt an der Studie ist, dass letztendlich nur 41% der Patienten die vollständige Dosis der adjuvanten Chemotherapie erhalten hatten, daher ist die Analyse statistisch „underpowered“. Dennoch war ein statistischer Trend zur Überlegenheit der adjuvanten Gruppe ersichtlich, welcher in einigen Subgruppen auch signifikant war. Insgesamt müssen die Ergebnisse dieser Studie mit Vorsicht interpretiert werden.

Dass eine adjuvante Therapie nach neoadjuvanter Therapie wahrscheinlich auch weiterhin sinnvoll ist, wird zudem durch aktuelle Daten der Arbeitsgemeinschaft der Tumorzentren belegt. Auf der Basis der Registerdaten wurde an über 10.000 Patienten mit Rektumkarzinom UICC-Stadium II-III (2002 bis 2011) gezeigt, dass sowohl die Lokalrezidivrate als auch das Gesamtüberleben nach neoadjuvanter plus adjuvanter Chemotherapie versus alleiniger neoadjuvanter Therapie deutlich verbessert werden konnte ($p=0,017$ bzw. $p<0,0001$). Die Veröffentlichung dieser Daten ist in Vorbereitung (persönliche Mitteilung Prof. Benz, Klinikum Böblingen).

Amendment zum Studienprotokoll

Dr. Flavius Şandra-Petrescu stellte die Änderungen im Studienprotokoll detailliert vor (gelb unterlegt):

- 1. Einschlusskriterien:**
elektive, kurative **TAR** mit **TME** und protektivem Stoma (unabhängig von der Stomaart) nach neoadjuvanter Therapie (**Radiochemotherapie oder 5x5 Gy Kurzzeitbestrahlung**) bei Patienten mit Rektumkarzinom (UICC II-III)
- 2. Ausschlusskriterien:**
Kontraindikation zur adjuvanten Chemotherapie entstanden nach der Rektumresektion **oder Progress unter neoadjuvanter Therapie**
- 3. Präzisierung der Zeitpunkte der Stomarückverlagerung in beiden Gruppen:**
- **Frühe Rückverlagerung (Interventionsgruppe):**
8-10 Tage nach Tumorresektion, anschließend Chemotherapie

- Späte Rückverlagerung (Kontrollgruppe):

ca. 25 Wochen nach Tumorresektion und 4 Wochen nach dem Abschluss der adjuvanten Chemotherapie

4. Dauer/Zeitplan:

Studienbeginn: Nov. 2013 (1. Patient in Dez. 2013)
Studiendauer: 45 Monate (69 Monate – bis März 2019)
Dauer der Rekrutierung: 12 Monate (36 Monate – bis Nov. 2016)

5. Sekundäre Endpunkte:

Präzisierung der Definition der Anastomosensuffizienz nach Rahbari (Surgery 2010;147:339-51)

6. Neoadjuvante Radiochemotherapie:

Die erlaubte neoadjuvante Therapie wird um die Radiotherapie mit Kurzzeitbestrahlung erweitert. Es liegt eine randomisiert kontrollierte Studie aus Australien vor, die für diese Protokollergänzung die Evidenz liefert (Ngan et al. J Clin Oncol. 2012; 30(31): 3827-33). Als die Studie primär konzipiert wurde, war die Datenlage zur Kurzzeitbestrahlung im Vergleich zur neoadjuvanten Radiochemotherapie noch deutlich unklarer.

7. Adjuvante Chemotherapie:

In Ergänzung zu den bisher erlaubten Chemotherapieprotokollen haben wir weitere Schemata ins Studienprotokoll aufgenommen, da auch hier mittlerweile neuere Studiendaten vorliegen (siehe Newsletter 03-04/2015):

XELOX-Schema (5 Zyklen adjuvant)

Capecitabin 2000mg/m² Tage 1-14, Wdh. Tag 22
Oxaliplatin 130mg/m² Tag 1, Wdh. Tag 22

De Gramont Schema (8 Zyklen adjuvant)

Folinsäure 200mg/m² Tag 1, Wdh. Tag 15
5-FU Bolus 400mg/m² Tag 1, Wdh. Tag 15
5-FU 600mg/m² über 24h Tage 1 und 2, Wdh. Tag 15

FOLFOX6-Schema (8 Zyklen adjuvant)

Oxaliplatin 85mg/m² Tag 1, Wdh. Tag 15
Folinsäure 400mg/m² Tag 1, Wdh. Tag 15
5-FU Bolus 400mg/m² Tag 1, Wdh. Tag 15
5-FU 2400mg/m² über 46h Tag 1, Wdh. Tag 15

8. Anpassung der Visitenpläne

Wir haben die Visitenpläne an die neuen Chemotherapieschemata angepasst. Eine Übersicht zur besseren Darstellung senden wir Ihnen in Kürze separat zu.

Status der Studie

Unsere Studiengruppe besteht derzeit aus 35 Zentren, wovon vier kurz vor der Initiierung stehen.

Es sind 61 von 257 Patienten rekrutiert (aktueller Stand vom 21.05.15). Die damit durchschnittliche Rekrutierungsrate beträgt 4,4 Patienten pro Monat. Um diese Rate auf 8-10 Patienten pro Monat zu steigern, wurde das Amendment zum Studienprotokoll erstellt.

Nach Auswertung der Screeninglisten, die quartalsweise vom SDGC angefordert werden, konnte gezeigt werden, dass in den Zentren das entsprechende Patientenkollektiv durchaus vorhanden ist, jedoch nicht alle Patienten die Einschlusskriterien erfüllen. Ein häufiger Ausschlussgrund ist, dass die Patienten nicht in die Studienteilnahme einwilligen. Als Motivation für den Patienten sollte hier im Aufklärungsgespräch die Möglichkeit der frühen Rückverlagerung als Option stärker betont werden. Da der Standard die späte Rückverlagerung vorsieht, hat der Patient nur bei Studienteilnahme die Möglichkeit, das Stoma bereits früher zurückverlagert zu bekommen.

Es soll hier außerdem noch einmal darauf hingewiesen werden, dass der Wunsch des Patienten, heimatnah die Chemotherapie zu erhalten, kein Grund ist, ihn nicht in die Studie einzuschließen. Die Teilnahme niedergelassener Onkologen ist möglich. Einige Zentren praktizieren dies auch bereits erfolgreich. Bei Interesse bitte mit dem Projektmanagement des SDGC Kontakt aufnehmen.

Dokumentation: Häufige Fehler

Bei der Auswertung der ersten dokumentierten Visiten sind einige Fehler aufgefallen, die häufiger auftreten. Diese wurden auf dem Studientreffen kurz vorgestellt und besprochen. Im anhängenden Dokument zum Newsletter sind diese noch einmal ausführlich mit den entsprechenden Hinweisen zur korrekten Dokumentation dargestellt (Anhang 1). Wir bitten um Beachtung. Bei Fragen steht Ihnen unser Team bei WiSP (Tel. 02173/85 3130) und im SDGC (Tel. 06221/56 37403) gerne zur Verfügung.

Dokumentation: SAE-Meldungen

Die Meldung von SAEs (schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen) im Rahmen der Studie ist verpflichtend und dient der Sicherheit der Patienten.

Bei einem **SAE** handelt es sich um ein Ereignis, das eines der folgenden **Kriterien** erfüllt:

- Tod,
- lebensbedrohend,
- stationärer Aufenthalt/Verlängerung eines stationären Aufenthalts erforderlich
- oder bleibende Schädigung.

SAEs müssen erst **mit Beginn der Therapie gemeldet** werden, d.h.:

- a) bei früher Stomarückverlagerung ab dem Zeitpunkt der Stomarückverlagerung und
- b) bei später Stomarückverlagerung mit Beginn der Chemotherapie.

Die **Meldepflicht** endet 28 Tage nach der letzten Studientherapie. SAEs, die auf die Studientherapie zurückzuführen sind, aber nach der 28-Tage-Frist aufgetreten sind, müssen ebenfalls gemeldet werden.

Die **Meldung** muss **innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden** an die Studienleitung erfolgen (bei Wochenenden und Feiertagen am ersten Arbeitstag danach). Außerdem bitten wir zu beachten, dass mit dem Amendment auch ein neues SAE-Formular gültig ist (Version 1.3). Dieses erhalten Sie, wenn das Amendment von der für Ihre Klinik zuständigen Ethikkommission genehmigt wurde.

Diskussion

Die Frage wurde aufgeworfen, wie am besten die Dichtigkeit der Anastomose kontrolliert werden sollte. Laut Studienprotokoll sind eine endoskopische und/oder eine Kontrastmitteldarstellung (Durchleuchtung oder CT) des abführenden Schenkels möglich. Wir empfehlen prinzipiell die Durchführung von zwei Untersuchungen (flexible Sigmoidoskopie und Röntgen des abführenden Schenkels), da dadurch unserer eigenen Erfahrung nach eine kleine Anastomoseninsuffizienz sicherer ausgeschlossen werden kann. So haben wir in Einzelfällen durchaus diskrepante Befunde in den beiden Untersuchungen gesehen, wobei wir in dem Fall den pathologischen Befund als maßgeblich gewertet haben und diesen Patienten nicht in die Studie eingeschlossen haben.

In der weiteren Diskussion war der allgemeine Konsens, dass die CoCStom-Studie, auch unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage, nach wie vor von hoher klinischer Relevanz ist und mit dem Amendment der richtige Weg eingeschlagen wurde, um die Rekrutierung nachhaltig zu verbessern.

Wir hoffen, dass wir Ihnen mit Hilfe dieses Newsletters die Inhalte des Studientreffens nachvollziehbar wiedergeben konnten und freuen uns auf Ihren nächsten eingeschlossenen Patienten!

Ihr CoCStom-Studienteam



www.cocstom.de