

## Themen

- Editorial
- EORTC 22921-Studie
- Weitere Chemotherapieschemata
- Teilnehmende Zentren
- Rekrutierung
- Häufige Fragen (FAQ)
- Ausblick

---

## Editorial

---

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

In diesem zweiten Newsletter möchten wir auf einige neue Daten eingehen, die zu Rückfragen hinsichtlich der Rationale zur Weiterführung des Studienkonzepts in der jetzigen Form geführt haben.

Einerseits sind die 10-Jahres-Ergebnisse der EORTC 22921-Studie publiziert worden, die suggerieren, dass möglicherweise eine adjuvante Chemotherapie nach neoadjuvanter Radiochemotherapie keinen relevanten Vorteil im Überleben bringt [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.* [Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study](#). 2014 Feb;15(2):184-90]. Entsprechend wurde in der Folge im Journal Club des „Chirurgen“ auch konstatiert, dass die in den Leitlinien gegebene Empfehlung zur adjuvanten Therapie nach neoadjuvanter Vorbehandlung kritisch hinterfragt werden sollte [[Adjuvant chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 study](#). Reibetanz J, Germer CT. *Chirurg*. 2014 Jun;85(6):544. doi: 10.1007/s00104-014-2778-y]. Die Studienleitung ist aber der Überzeugung, dass diese Studie gerade das eigene Studienkonzept mit dem primären Endpunkt „Completeness of Chemotherapy“ explizit unterstützt. Das Hauptproblem der EORTC-Studie ist nämlich, dass weniger als 43% der in die „adjuvante Chemotherapie“-Gruppe randomisierten Patienten diese Therapie in der geplanten Dosis im geplanten Zeitintervall überhaupt erhalten haben. Das bedeutet, dass die EORTC-Studie nicht den eigentlichen **Effekt** einer adjuvanten Chemotherapie abbildet, sondern den einer insuffizient verabreichten adjuvanten Therapie. Genau hier setzt aber das Ziel unserer Studie an: Durch Veränderung der Rahmenbedingungen (frühe Stomarückverlagerung) soll die Compliance bezüglich der adjuvanten Therapie verbessert werden! Letztlich sprechen sich ja die Autoren der EORTC-Studie am Ende der Diskussion nicht prinzipiell gegen sondern vielmehr für eine **suffiziente** adjuvante Chemotherapie aus. Diese Studie beinhaltet aber noch weitere

diskussionswürdige, statistische Aspekte, auf welche wir später im Newsletter im Detail eingehen.

Auf der ASCO in diesem Jahr wurden zudem drei neue Studien zur adjuvanten Therapie beim Rektumkarzinom nach neoadjuvanter Vorbehandlung vorgestellt. Als Reaktion auf diese neuen Daten hat die AIO-Leitgruppe letzte Woche ein aktuelles Statement zur peri-operativen Therapie des Rektumkarzinoms herausgegeben ([http://www.aio-portal.de/tl\\_files/aio/stellungnahmen/Statement\\_AIO\\_KRK\\_Leitgruppe\\_072014\\_Rektum\\_Ca.pdf](http://www.aio-portal.de/tl_files/aio/stellungnahmen/Statement_AIO_KRK_Leitgruppe_072014_Rektum_Ca.pdf)). Als Fazit wird konstatiert, dass adjuvant optimierte 5-FU-Schemata verwendet werden sollten und bei besonderen Patientengruppen (jüngere Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko) auch oxaliplatinhaltige Schemata erwogen werden können. Daher planen wir ein Amendment zum Studienprotokoll, um weitere Schemata (XELOX, FOLFOX, Infusionales 5-FU / FA, z. B. de Gramont) adjuvant zu erlauben.

Zusammengefasst unterstützt die derzeitige Datenlage weiterhin ausdrücklich die Rationale der C<sub>o</sub>CStom-Studie. In diesem Zusammenhang muss darauf hingewiesen werden, dass die aktuell gültige Leitlinie weiterhin die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie bei neoadjuvant therapierten Patienten empfiehlt. Durch Öffnung der Studie für weitere Chemotherapieprotokolle hoffen wir, die Rekrutierung von Patienten weiter zu verbessern.

Weiterhin viel Erfolg bei der Rekrutierung wünschen

Ihre Studienleiter Peter Kienle & Ralf Hofheinz & das C<sub>o</sub>CStom-Studienteam

---

### **EORTC 22921-Studie**

---

In der Tat erweckt diese große randomisierte EORTC-Studie zunächst Zweifel an der Rationale der C<sub>o</sub>CStom-Studie, da sie im 10-Jahres-Follow-up keinen signifikanten Überlebensvorteil für die Patienten erbrachte, die nach einer Radiochemotherapie noch zusätzlich adjuvant chemotherapiert wurden. Allerdings hat die Studie eine entscheidende Schwäche, die diese Schlussfolgerung in Frage stellt. Nur 43% der Patienten erhielten überhaupt die festgelegte Chemotherapie in voller Dosierung, 25% der Patienten erhielten überhaupt keine adjuvante Chemotherapie. Wenn man die Zahlen dann herunterbricht, heißt das, dass nur 110 Patienten die volle Dosierung bekommen haben, was die Studie von der statistischen Power deutlich einschränkt. Insgesamt zeigt die Studie dennoch nach 10 Jahren immer noch einen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens von 3,4% – erzielt mit einem nach heutiger Interpretation suboptimalen Chemotherapieprotokoll –, der aber nicht signifikant ist. Insgesamt bildet die EORTC-Studie also nicht den Effekt einer adjuvanten Chemotherapie an sich ab, sondern vielmehr den einer insuffizient verabreichten adjuvanten Therapie. Aber genau hier setzt unsere Studie an: Durch Veränderung der Rahmenbedingungen (also Zeitpunkt der Stomarückverlagerung) soll die Compliance bzgl. der adjuvanten Therapie verbessert werden! Entsprechend wurde auch der Endpunkt „completeness of chemotherapy“ als klinisch relevanter primärer Endpunkt in diesem Zusammenhang gewählt.

Bei der Interpretation der EORTC-Studie muss noch ein weiterer biostatistischer Aspekt berücksichtigt werden. Der den Analysen zugrunde liegende Logrank-Test bzw. das Cox-Modell basiert auf der Annahme (bzw. hat dann die größte Effizienz), dass sich ein ggf. vorhandener Therapieeffekt konstant über den gesamten analysierten Zeitraum auswirkt. Dies ist aber biologisch eher nicht plausibel zu erwarten. Es ist vielmehr anzunehmen, dass sich eine kurzzeitige, intensive Therapie eher auf frühe Ereignisse von aggressiven Tumoren auswirkt. Auf längere Sicht (und das gilt sicher insbesondere für den Zeitraum jenseits von 5 Jahren) werden aber die weiteren beobachteten Ereignisse bei Gesamtüberlegen (overall survival – OS) und krankheitsfreiem Überleben (disease free survival - DFS) mehr und mehr von folgender Art sein:

- Todesfälle aus anderen Ursachen als Rektumkarzinom
- Spätrezidive von initial eher indolenten Tumoren, die durch eine aggressive Chemotherapie mutmaßlich nicht zu erreichen sind

Dies wird am Anfang der Diskussion in der Publikation auch eingeräumt, aber in der Konsequenz dann nicht weiter diskutiert. Dies bedeutet aber, dass die hinteren Kurvenbereiche bei einem langen Follow-up mehr und mehr vom „weißen Rauschen“ von Events geprägt sind, die die adjuvante Chemotherapie gar nicht beeinflussen konnte. Die Folge ist dann, dass sich die Kurven parallelisieren oder sogar wieder annähern. Das Hazard Ratio nähert sich dann mehr und mehr der 1,0 an, und der p-Wert wird größer, weil hier letztlich nicht mehr das gemessen wird, was gemessen werden soll. Dieses Phänomen zeigt sich bei vielen Langzeit-Analysen bei Studien zu soliden Tumoren (z.B. Herceptin adjuvant beim Mammakarzinom). Letztlich muss man hinterfragen, ob solche Langzeit-Analysen in jeder Situation dann noch statistisch Sinn ergeben.

---

### **Weitere Chemotherapieschemata**

---

Auf der Jahrestagung der ASCO 2014 wurden drei Studien vorgestellt, die den Stellenwert von Oxaliplatin in der perioperativen Therapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms (LARC) untersucht haben. Die PETACC-6-Studie (Schmoll et al. ASCO 2014; abstr. 3501) und die Studie CAO/ARO/AIO-04 (Rödel et al. ASCO 2014; abstr. 3500) untersuchten die Addition von Oxaliplatin zur neoadjuvanten Radiochemotherapie und zur adjuvanten Chemotherapie. Eine koreanische Studie (ADORE; Hong et al. ASCO 2014; abstr. 3502) untersuchte die Frage, ob bei Patienten, die nach einer neoadjuvanten 5-Fluorouracil(FU)-basierten Radiochemotherapie (RChT) eine „Hochrisiko-Pathologie“ aufwiesen (ypT3-4 und/oder ypN1-2), eine postoperative Therapieintensivierung mit Oxaliplatin das krankheitsfreie Überleben verbessern kann. Die Ergebnisse und Interpretationen derselbigen sind im anhängenden kompletten AIO-Statement dargestellt.

Zusammengefasst sollten in der adjuvanten Therapie des Rektumkarzinoms nach infusionalem 5-FU oder Capecitabin-basierter RChT sowie TME-Chirurgie keine Bolusprotokolle mehr eingesetzt werden und stattdessen optimierte 5-FU Schemata Verwendung finden (z.B. Capecitabin). Der prinzipielle Einsatz von Oxaliplatin kann nicht generell empfohlen werden. Jüngere Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko (yp-Stadium

III) sollten über den möglichen Überlebensvorteil einer zusätzlichen Oxaliplatin-Therapie beraten werden.

### Teilnehmende Zentren

Folgende Zentren nehmen teil:

Altötting, Kreisklinik Altötting-Burghausen	Ansbach, ANregiomed Klinikum Ansbach
Berlin, Sana Klinikum Lichtenberg	Bremen, DIAKO Ev. Diakonie-Krankenhaus
Detmold, Klinikum Lippe	Dresden, Universitätsklinikum
Düsseldorf, Sana Krankenhaus Gerresheim	Eberswalde, Klinikum Barnim
Essen, Alfried Krupp Krankenhaus	Greifswald, Universitätsmedizin
Hamburg, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Heidelberg, Krankenhaus Salem
Heidelberg, Universitätsklinikum	Kaufbeuren, Klinikum Kaufbeuren
Köln, Kliniken der Stadt Köln	Köln, Krankenhaus Porz am Rhein
Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein	Mannheim, Universitätsklinikum
München, Klinikum der Universität München	Münster, St. Franziskus-Hospital
Münster, Universitätsklinikum	Regensburg, Krankenhaus Barmherzige Brüder
Regensburg, Caritas Krankenhaus St. Josef	Rosenheim, Klinikum Rosenheim
Siegen, St. Marien Krankenhaus	Sinsheim, GRN-Klinik
Stuttgart, Katharinenhospital	Stuttgart, Marienhospital
Ulm, Universitätsklinikum	Villingen-Schwenningen, Schwarzwald-Baar Klinikum
Warendorf, Josephs-Hospital	

Als neu hinzugekommenes Zentrum begrüßen wir in unserer Studiengruppe recht herzlich das Evangelische Krankenhaus in Mülheim an der Ruhr.

### Rekrutierung

Bislang wurden 18 Patienten in 7 Zentren randomisiert. Was in diesem Zusammenhang bei den früh zurückverlagerten Patienten auffiel, ist, dass die Rückverlagerung in der Regel außerordentlich schnell verlief. Dieses wurde darauf zurückgeführt, dass bei den Patienten nur wenige Verwachsungen bestanden. Entsprechend haben wir im eCRF die Operationszeit als Schnitt-Nahtzeit nun auch als Parameter mit hereingenommen, um diesen möglichen Vorteil in der frühen Rückverlagerungsgruppe auch objektivieren zu können. Das Rekrutierungsziel insgesamt sind 257 Patienten. Es haben bislang 24 von 32

Zentren die formalen Kriterien für einen Studienstart erfüllt und können nun jederzeit Patienten einschließen. Falls Sie noch offene Fragen zum Ablauf oder Einschluss von Patienten haben, bitten wir Sie, mit unserem Projektmanagement Kontakt aufzunehmen.

### Häufige Fragen – FAQ

---

Folgende Fragen kamen im Zusammenhang mit dem Einschluss der ersten Patienten auf:

#### FAQ

**Kann ein Patient, der die neoadjuvante Therapie wegen einer Unverträglichkeit abbrechen musste, eingeschlossen werden.**

Nein, der Patient kann nicht eingeschlossen werden.

### Ausblick

---

Wir sind weiterhin zuversichtlich, mit Ihrem Zentrum als Partner und Teil der Studiengruppe eine klinisch relevante Studie durchführen zu können. Da insgesamt mittlerweile mehr als zwei Drittel der Zentren mit der Rekrutierung beginnen konnten, wird die Studie mit Ihrer Unterstützung hoffentlich weiter an Fahrt aufnehmen.

In diesem Sinne freuen wir uns weiterhin auf eine gute Zusammenarbeit!

## Ihr CoCStom-Studienteam



[www.cocstom.de](http://www.cocstom.de)