

Themen

- Editorial
- Rekrutierung
- Amendment zum Studienprotokoll
- Studientreffen
- Teilnehmende Zentren
- Ausblick

Editorial

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

in 20 von insgesamt 35 Zentren wurden bereits Patienten für unsere Studie rekrutiert. Für Ihre Mühen und Ihr Engagement bedanken wir uns ganz herzlich. Die Zahl der bisher rekrutierten Patienten liegt dennoch leider hinter dem geplanten Rekrutierungsverlauf zurück, weshalb wir uns in den letzten Monaten Gedanken gemacht haben, wie wir die Rekrutierung von momentan 4,5 Patienten pro Monat auf 8 bis 10 Patienten pro Monat steigern können. Diese höhere Rate benötigen wir, um das Rekrutierungsziel von 257 Patienten im 1. Quartal 2017 zu erreichen.

Unsere Rückfragen bei Ihnen in den Zentren und die daraus folgenden Überlegungen haben zu einem Amendment des Studienprotokolls geführt, auf das wir in diesem Newsletter weiter unten kurz eingehen werden. Detailliert werden wir Ihnen den Stand der Studie und das Amendment auf unserem **Studientreffen** im Rahmen der **Jahrestagung der DGCH am 01.05.15 in München** vorstellen. Einige von Ihnen haben sich bereits angemeldet und wir freuen uns über jede weitere Anmeldung, um mit Ihnen im kollegialen Kreis über die Studie und die Umsetzung des Amendments in Ihren Zentren zu diskutieren.

Mit freundlichen Grüßen

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

Rekrutierung

Bislang wurden 56 Patienten in 20 Zentren randomisiert. Wie Abbildung 1 zu entnehmen ist, rekrutiert unsere Studie langsamer als geplant.

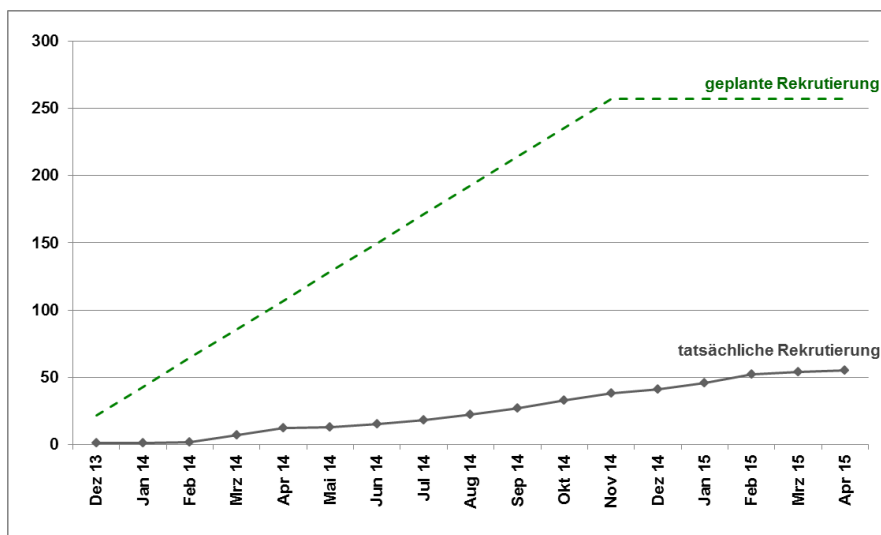


Abbildung 1: Übersicht über den geplanten und den tatsächlichen Rekrutierungsverlauf (Stand 10.04.2015).

In Abbildung 2 finden Sie eine Übersicht zu den bisher rekrutierten Patienten in den einzelnen Zentren.

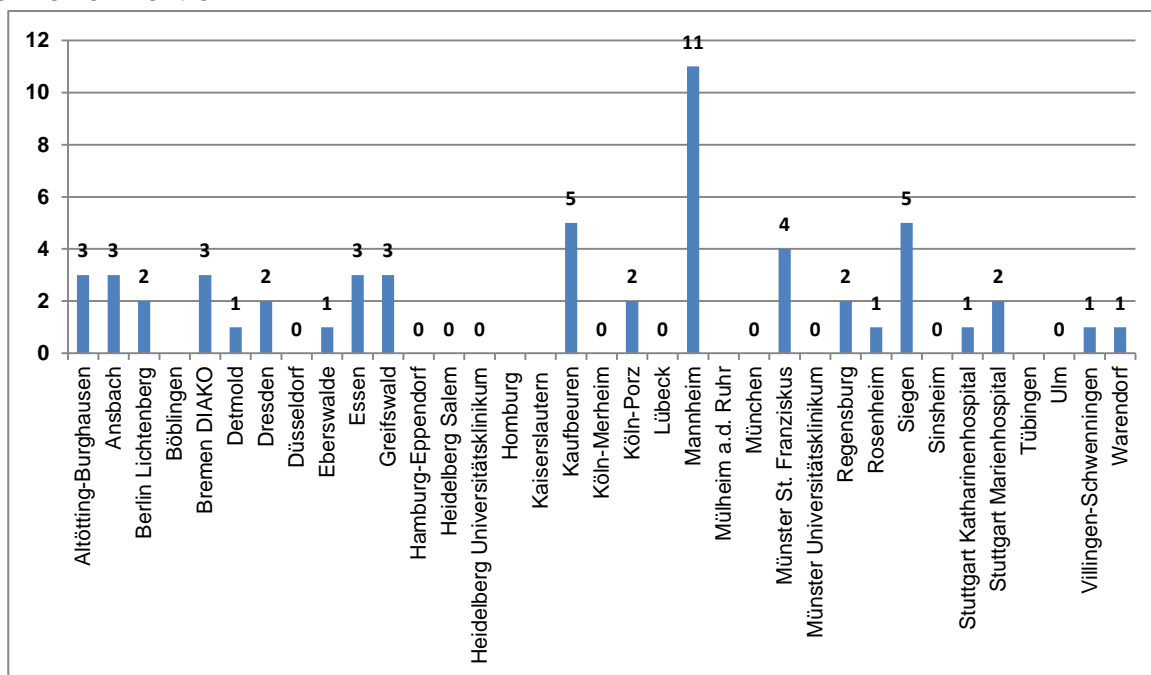


Abbildung 2: Anzahl der pro Zentrum rekrutierten Patienten. Die Zentren Böblingen, Homburg, Kaiserslautern, Mülheim und Tübingen sind noch nicht oder erst seit kurzem initiiert und daher noch nicht in der Rekrutierungsgrafik berücksichtigt.

In den vergangenen Monaten hat sich herausgestellt, dass in vielen Zentren sehr fleißig „gescreent“ wird, jedoch häufig Patienten behandelt werden, die nicht alle Einschlusskriterien erfüllen (s. dazu Amendment).

Amendment zum Studienprotokoll

In den letzten Monaten haben wir aktiv in unserer Studiengruppe nachgefragt, woran es liegen könnte, dass die Rekrutierung langsamer verläuft als geplant (s. Abb. 1). Gemäß aktueller Datenlage werden in Deutschland zurzeit verschiedene neoadjuvante Radiochemotherapie- und adjuvante Chemotherapie-Schemata angewandt, die im Studienprotokoll nicht vorgesehen sind.

Eines der Probleme ist sicherlich, dass mittlerweile deutlich weniger Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom einer neoadjuvanten Radiochemotherapie unterzogen werden als bisher. Die gültige Leitlinie empfiehlt zwar weiterhin noch die neoadjuvante Radiochemotherapie in dieser Situation, bei sogenannten „low risk“ cT2/3N+-Fällen darf aber davon abgewichen und sofort operiert werden. Diese Empfehlung geht im Wesentlichen auf die Arbeiten der MERCURY-Studiengruppe um Prof. Heald zurück, die in einer prospektiven Serie zeigen konnte, dass man mit dieser Strategie im Vergleich zu anderen Kollektiven hervorragende Ergebnisse in Bezug auf die Lokalrezidivrate erzielen kann (die entsprechende Arbeit von Taylor et al. ist als PDF angehängt, s. Anlage 1). Dennoch muss darauf hingewiesen werden, dass es sich hier um eine kleine Serie (letztendlich hatten nur 65 der in die „good prognosis group“ stratifizierten Patienten auch ein Stadium II oder III und darauf bezieht sich die Aussage) exzellenter Operateure aus spezialisierten Zentren handelt. Inwiefern diese Ergebnisse wirklich generalisierbar sind, bleibt abzuwarten, was in der Diskussion von den Autoren auch eingeräumt wird. Randomisiert kontrollierte Studien liegen zu diesem stratifizierten Vorgehen bisher nicht vor, sehr wohl aber insgesamt zum Vorteil der neoadjuvanten Therapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom (zur derzeitigen Evidenzlage ist noch die aktuelle Übersichtsarbeit von Sautter-Bihl und Hohenberger als PDF angehängt, s. Anlage 2). Hier muss noch einmal darauf hingewiesen werden, dass die Leitlinie weiterhin die neoadjuvante Therapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom regelhaft empfiehlt.

Neuere kontroverse Daten bezüglich der adjuvanten Chemotherapie (Bosset et al., Lancet Oncol. 2014; 15: 184-90) wurden bereits im Newsletter 2 analysiert und für die Rationale und Relevanz unserer Studie bewertet. Die Studienleitung hat zudem jüngst einen „Letter to the Editor“ für das Lancet verfasst (s. Anlage 3), der die Ergebnisse und Schlussfolgerung einer aktuellen Metaanalyse zum Nutzen der adjuvanten Chemotherapie beim vorbehandelten Rektumkarzinom (Breugnot et al., Lancet Oncol. 2015 16: 200-07) kommentiert. Dieser „Letter“ wurde in Lancet ohne Änderungen angenommen, sowie auch drei weitere „Letter“ (s. Anlage 4) von anderen Forschungsgruppen, was zeigt, wie kontrovers diese Metaanalyse aufgenommen wurde. Bezeichnend ist auch die Antwort der Autoren (s. Anlage 5) der Metaanalyse auf diese „Letter“: So wurde auf den Hauptkritikpunkt, den zwei der

Korrespondenten explizit aufführten, nämlich dass bei einem relevanten Anteil der Patienten eine veraltete, nicht leitliniengerechte Chemotherapie eingesetzt wurde und dann die Patienten zu über der Hälfte noch nicht einmal die volle Anzahl der avisierten Zyklen erhalten hatte, nicht eingegangen. Die Metaanalyse und die Korrespondenz dazu haben wir im Anhang mitgeschickt. Die Details werden wir Ihnen auf dem Studientreffen vorstellen, aber es kann schon einmal festgehalten werden, dass die Sinnhaftigkeit einer adjuvanten Chemotherapie nach neoadjuvanter Therapie durch diese Metaanalyse keineswegs widerlegt wurde.

Zusammenfassend haben wir im Studienprotokoll zur Verbesserung der Rekrutierung folgende Änderungen vorgenommen, die wir im Folgenden auch kurz kommentieren:

Adjuvante Chemotherapie: Drei aktuelle Studien (PETACC-6-Studie, CAO/ARO/AIO-04-Studie, ADORE-Studie) haben jüngst gezeigt, dass neben den in der CoCStom-Studie zum Einsatz kommenden Schemata (namentlich Bolus 5-FU bzw. Capecitabin) infusionale 5-FU Schemata bzw. Oxaliplatin-basierte Therapien eingesetzt werden können. Nähere Informationen finden Sie hier:

http://www.aio-portal.de/tl_files/aio/stellungnahmen/Statement_AIO_KRK_Leitgruppe_072014_Rektum_Ca.pdf

In Ergänzung zu den bisher erlaubten Chemotherapieprotokollen haben wir folgende Schemata ins Studienprotokoll aufgenommen:

XELOX-Schema (5 Zyklen adjuvant)

Capecitabin 2000mg/m ²	Tage 1-14, Wdh Tag 22
Oxaliplatin 130mg/m ²	Tage 1, Wdh Tag 22

De Gramont Schema (8 Zyklen adjuvant)

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

FOLFOX6-Schema (8 Zyklen adjuvant)

Oxaliplatin 85mg/m ²	Tag 1; Wdh. Tag 15
Folinsäure 400mg/m ²	Tag 1; Wdh. Tag 15
5-FU Bolus 400mg/m ²	Tag 1; Wdh. Tag 15
5-FU 2400mg/m ² über 46h	Tag 1; Wdh Tag 15

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.

Beide Amendments wurden von der Ethikkommission Mannheim geprüft und genehmigt. Das Projektmanagement im SDGC wird die anderen beteiligten Ethikkommissionen über die Änderungen im Studienprotokoll informieren und sich, sobald diese Änderungen genehmigt wurden, direkt an die Zentren wenden.

Das eCRF wird momentan von WiSP entsprechend ergänzt. Diese Programmierung wird voraussichtlich bis spätestens Ende Mai abgeschlossen sein. Wir werden Sie dann informieren. Die Randomisation in die Studie über das eCRF ist natürlich weiterhin möglich; ebenso die Dokumentation von bereits vor dem Amendment aufgenommenen Patienten. Jedoch bitten wir Sie, bis zur Freigabe des geänderten eCRF bei neu randomisierten Patienten nur die Baselinedaten zu erfassen; auch die frühe Rückverlagerung soll bis dahin nicht erfasst werden.

Studientreffen

Das Studientreffen wird am **Freitag, den 01.05.2015, von 12:30 Uhr bis 14:00 Uhr** im Rahmen der **Jahrestagung der DGCH in München** stattfinden. Wir treffen uns auf dem Kongressgelände im „Bierstüberl“. Insbesondere wollen wir mit Ihnen die aktuelle Datenlage zur neoadjuvanten Therapie und auch die Kontroversen in der neueren Literatur zum Nutzen der adjuvanten Chemotherapie beim neoadjuvant behandelten Rektumkarzinom diskutieren. Wir werden Ihnen die, unserer Einschätzung nach weiterhin gegebene Rationale und Relevanz unserer Studie gerade unter diesen neuen Aspekten verdeutlichen.

Sie haben die Einladung bereits per E-Mail erhalten. Falls Sie sich noch nicht zurückgemeldet haben, bitten wir Sie, unter alexandra.kunz@med.uni-heidelberg.de oder solveig.tenckhoff@med.uni-heidelberg.de eine E-Mail an unser Projektmanagement zu schicken, damit wir Bescheid wissen, ob Sie teilnehmen können oder nicht.

Teilnehmende Zentren

Folgende Zentren nehmen teil:

Altötting, Kreisklinik Altötting-Burghausen	Ansbach, Klinikum Ansbach
Berlin, Sana Klinikum Lichtenberg	Bremen, DIAKO Ev. Diakonie-Krankenhaus
Böblingen, Klinikum Sindelfingen-Böblingen	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
Homburg, Universitätsklinikum des Saarlandes	Kaiserslautern, Westpfalz-Klinikum
Kaufbeuren, Klinikum Kaufbeuren	Köln, Kliniken der Stadt Köln
Köln, Krankenhaus Porz am Rhein	Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Mannheim, Universitätsklinikum	Mülheim a.d.Ruhr, Evangelisches Krankenhaus
München, Klinikum der Universität München	Münster, St. Franziskus-Hospital
Münster, Universitätsklinikum	Regensburg, Krankenhaus Barmherzige Brüder
Rosenheim, Klinikum Rosenheim	Siegen, St. Marien Krankenhaus
Sinsheim, GRN-Klinik	Stuttgart, Katharinenhospital
Stuttgart, Marienhospital	Tübingen, Universitätsklinikum
Ulm, Universitätsklinikum	Villingen-Schwenningen, Schwarzwald-Baar Klinikum
Warendorf, Josephs-Hospital	

Ausblick

In den nächsten Wochen und Monaten steht insbesondere die Steigerung der Rekrutierungsrate an, um die Studie, wenn auch verspätet, erfolgreich zum Abschluss zu bringen. Die Weichen dafür möchten wir mit Ihnen auf dem Studientreffen stellen, so dass wir auf eine rege und diskussionsfreudige Teilnahme hoffen.

Wir freuen uns auf ein Wiedersehen in München am 1. Mai 2015!

Ihr CoCStom-Studienteam



www.cocstom.de