

**PETACC-6-Studie: erste Patienten nun auch in Deutschland randomisiert.
ASCO 2009: Ergebnisse perioperativer Studien bestätigen Studienfragestellung**

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

wir freuen uns sehr, Ihnen mitteilen zu können, dass – nach langer Vorbereitungszeit - die PETACC-6-Studie nun auch in Deutschland begonnen hat, mittlerweile sind auch die ersten Patienten in Deutschland randomisiert worden!

In den kommenden Wochen werden wir – sofern nicht bereits geschehen – auch Ihr Zentrum initiieren können, wenn wir alle Unterlagen vorliegen haben. Falls noch nicht, möchten wir Sie sehr herzlich um Ihre Mitarbeit bitten, um diese Formalien rasch abzuarbeiten. Die Betreuung wird für die Zentren, die eher im Norden & Osten Deutschlands liegen, das KKS in Halle übernehmen, für die süd- und westdeutschen Zentren wird das Studiensekretariat der III. Medizinischen Universitätsklinik in Mannheim zuständig sein.

Bitte wenden Sie sich bezüglich der Zuordnung Ihres Zentrums an das KKS Halle: Tel. 0345-557-4960.

Wie wichtig die Fragestellung der PETACC-6 Studie nach wie vor ist, wurde auf der diesjährigen Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Orlando deutlich: hier wurden drei große randomisierte Studien zur perioperativen Therapie des Rektumkarzinoms vorgestellt, die wir Ihnen im Folgenden gerne kurz zusammenfassen und im Kontext der PETACC-6 Studie diskutieren möchten.

**Capecitabin in der perioperativen Therapie des Rektumkarzinoms?
Studienergebnisse unserer Gruppe bestätigen den „Standardarm“ der PETACC-6-Studie.**

In der Auswertung der Studie der Mannheimer Gruppe, in der 5-FU mit Capecitabin in der perioperativen Therapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms verglichen hat, hat gezeigt, dass das orale Fluoropyrimidin Capecitabin zu recht als Standardarm in der PETACC-6-Studie gewählt wurde:

Diese Nicht-Unterlegenheitsstudie begann 2002 als adjuvante Therapiestudie, wurde später jedoch um ein neoadjuvantes Stratum erweitert. Primäres Zielkriterium ist die 5-Jahresüberlebensrate, und aktuell wurden Daten zur Toxizität, Therapiedurchführung und zu den Ansprechraten im neoadjuvanten Stratum präsentiert.

Verglichen wurden die Therapie mit einer prä- oder postoperativen Radiochemotherapie mit entweder Capecitabin (präoperatives Stratum 80 Patienten, postoperativ 115), plus 5 weiteren Zyklen Capecitabin, versus der prä- (N=80) bzw. postoperativen (N=115) Patienten) Strahlenchemotherapie mit 5-FU, plus 4 Zyklen 5-FU (Hofheinz et al., #4014, siehe Anlage).

In die Studie wurden insgesamt 401 Patienten aufgenommen, von denen 392 auswertbar sind. Wichtigste Befunde der Studie sind: (i) Beide Studienarme waren gut verträglich, im 5-FU-Arm fand sich häufiger Leukopenie, während im Capecitabin-Arm mehr Hand-Fuss-Syndrom, Fatigue und – während der Radiochemotherapie – mehr Proktitis und Diarrhöe berichtet wurde.

Im neoadjuvanten Stratum fanden sich im Capecitabin-Arm bei Operation signifikant mehr Patienten mit negativem Nodalstatus und tendenziell besseren ypT-Stadien. Das präliminäre krankheitsfreie Überleben (3-Jahres-DFS) im Capecitabin-Arm ist klar „nicht-unterlegen“, mit einem Trend zur Verbesserung (Capecitabin 76,3%, 5-FU 64,5%).

Bemerkenswert ist jedoch, dass lediglich etwa 60% der Patienten nach der Resektion die adjuvante Chemotherapie fortgesetzt haben.

Präoperative Radiochemotherapie mit Oxaliplatin: allenfalls geringe Verbesserung der Rate an pathologischen Komplettremissionen – Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben noch offen.

Zwei Studien aus Italien und Frankreich haben den Stellenwert von Oxaliplatin in der neoadjuvanten Radiochemotherapie in randomisierten Studien untersucht:

In der **französischen PRODIGE-2-Studie** (Gerard J et al., #LBA4007) wurden Patienten mit T3/T4NxM0-Rektumkarzinomen entweder mit Capecitabin-Radiochemotherapie (Arm A; 45Gy, Capecitabin 1600mg/m²/Tag) oder in den intensivierten Arm mit Capecitabin plus Oxaliplatin (Arm B; Radiotherapie 50Gy, Capecitabin 1600mg/m² Tage 1-5, Wdh. Tag 8, Oxaliplatin 50mg/m² wöchentlich) behandelt. Primäres Zielkriterium war die Rate an pathologischen Komplettremissionen (pCR), die von 11% auf 20% verbessert werden sollte. Die totale mesorektale Resektion (TME) war 6 Wochen nach Ende der Radiochemotherapie vorgesehen; die postoperative Chemotherapie war nicht Gegenstand der Studie und den einzelnen Zentren überlassen.

Die präoperative Toxizität war, wie erwartet, in Arm B signifikant höher (25 vs 11% „all-grade“ Toxizität), jedoch ohne Erhöhung der perioperativen Mortalität (0,3% in beiden Armen). Die Resektionsraten lagen mit 98% bzw. 99% gleich hoch, ebenso die Rate an Sphinktererhaltenden Operationen (73% bzw. 76%). Im Arm mit Oxaliplatin zeigte sich eine tendenziell niedrigere Rate an Patienten mit befallenem zirkumferentiellen Resektionsrand (7% versus 11%; p=0.21). Die Rate an pCR war jedoch im Arm B nur tendenziell erhöht (19% versus 14% in Arm A; p=0,11).

In der **italienischen Studie „STAR-1“-Studie** (Aschele C et al., #CRA4008) wurden ebenfalls Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom im Stadium T3/T4 und/oder N+ zwischen einem „Standardarm“, hier mit 5-FU, und der Kombination mit Oxaliplatin randomisiert (Arm A: 50,4Gy; 5-FU 225mg/m²/Tag; Arm B: 50,4Gy; 5-FU 225mg/m², Oxaliplatin 60mg/m² wöchentlich x 6). Die Resektion war 6-8 Wochen nach Ende der Radiochemotherapie vorgesehen. Die postoperative Chemotherapie war, wie in der französischen Studie, den einzelnen Zentren überlassen. Das primäre Zielkriterium dieser Studie war die Überlebensrate.

Die auf dem ASCO 2009 präsentierten Daten beziehen sich auf einen sekundären Endpunkt, die pCR Raten: insgesamt wurden 747 Patienten aus 41 italienischen Zentren in 57 Monaten rekrutiert. Die präoperative Toxizität war wiederum in Arm B signifikant höher (24 vs 8% „all-grade“ Toxizität). Wie in der französischen Studie waren auch hier die pCR-Raten nicht (signifikant) unterschiedlich und betragen übereinstimmend in beiden Armen 16%. Auch die Anzahl an Nodal-negativen Patienten war nicht signifikant unterschiedlich (Arm A 70%, Arm B 68%).

Bei der Operation fand sich bei mit Oxaliplatin behandelten Patienten jedoch ein signifikant niedrigerer Prozentsatz mit intraoperativ festgestellter Metastasierung (3% versus 0,5%; $p=0.014$).

Welche Implikationen haben diese drei Studien für die die PETACC-6 Studie?

Die Ergebnisse unserer deutschen Studie zeigen, dass der Standardarm mit Capecitabin sinnvoll und richtig gewählt ist. Die Capecitabin-basierte Radiochemotherapie ist auch im multizentrischen Setting sicher durchführbar gewesen und das vorläufige 3-Jahres DFS im Capecitabin-Arm erscheint ermutigend.

Die französischen und italienischen Studien legen nahe, dass auch Oxaliplatin während der präoperativen Strahlenchemotherapie sicher und ohne Erhöhung von Komplikationen durchführbar ist – wenn auch die Akuttoxizität erhöht ist.

Die Rate an pathologischen Remissionen ist nicht oder nur im Trend verbessert – dies bedeutet, dass Oxaliplatin nur kurzzeitig als „Strahlensensitizer“ eingesetzt nicht ausreichend ist, um die Prognose der Patienten zu verbessern – trotz der etwas verbesserten lokalen Tumorkontrolle, wie in der französischen Studie deutlich wurde.

Unklar bleibt jedoch auch nach diesen Studien, ob die Kombination aus intensivierter präoperativer Strahlenchemotherapie plus intensiver adjuvanter Therapie nicht die dringend benötigte Verbesserung der Prognose erzielen kann: Endpunkt unserer gemeinsamen PEACC-6-Studie ist ja die Verbesserung der krankheitsfreien Überlebens der gesamten Sequenz – dies hat keine der bisherigen Studien untersucht.

Die Beobachtung aus der italienischen Studie, in der bei Operation weniger M+ Patienten im Oxaliplatin-Arm gefunden wurden, kann ein erster Hinweis darauf sein, dass Oxaliplatin auch in der neoadjuvanten Therapie bereits einen systemischen Einfluss hat.

Wichtig ist jedoch die möglichst hohe Dichte an postoperativer systemischer Therapie: Aus den Untersuchungen wird deutlich, dass dies in multizentrischen & multidisziplinären Studien ein „kritischer“ Punkt ist: in beiden Studien, in denen eine postoperative Therapie vorgesehen war, wurden nur etwa 60% der adjuvanten Therapien durchgeführt. Da der Effekt der Therapieintensivierung insbesondere postoperativ zum Tragen kommen muss, bitten wir Sie, in Ihren Zentren ein großes Augenmerk darauf zu haben, dass die Patienten postoperativ wieder zur Therapie vorgestellt werden.

Wir sind sicher, dass wir die PETACC-6-Studie gemeinsam rasch rekrutieren können, und freuen uns auf die Zusammenarbeit mit Ihnen. Für Rückfragen stehen wir gerne zur Verfügung.

Es grüßen Sie herzlich
für die deutsche Studienleitung

Ihre

Prof. Dr. Hans-Joachim Schmoll

Prof. Dr. Frederik Wenz

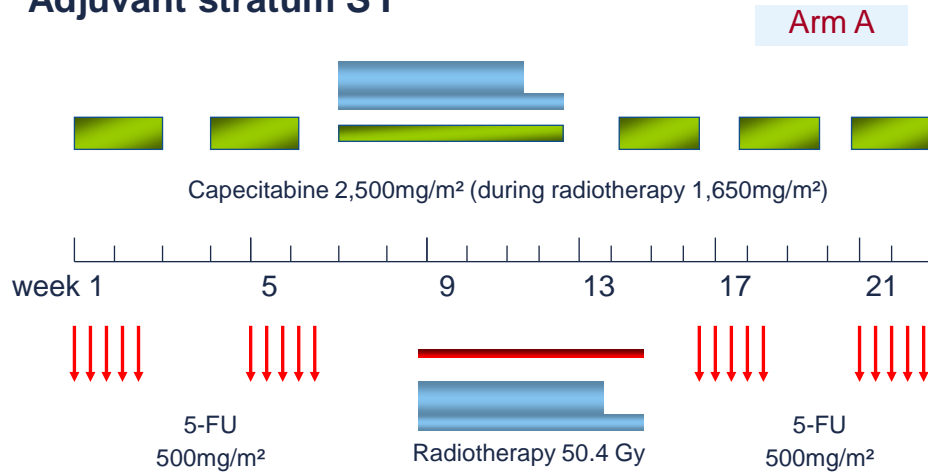
Prof. Dr. Stefan Post

Anlage:

Mannheimer Studiengruppe: Behandlungsarme (Hofheinz et al., ASCO 2009; #4014)

Treatment regimen

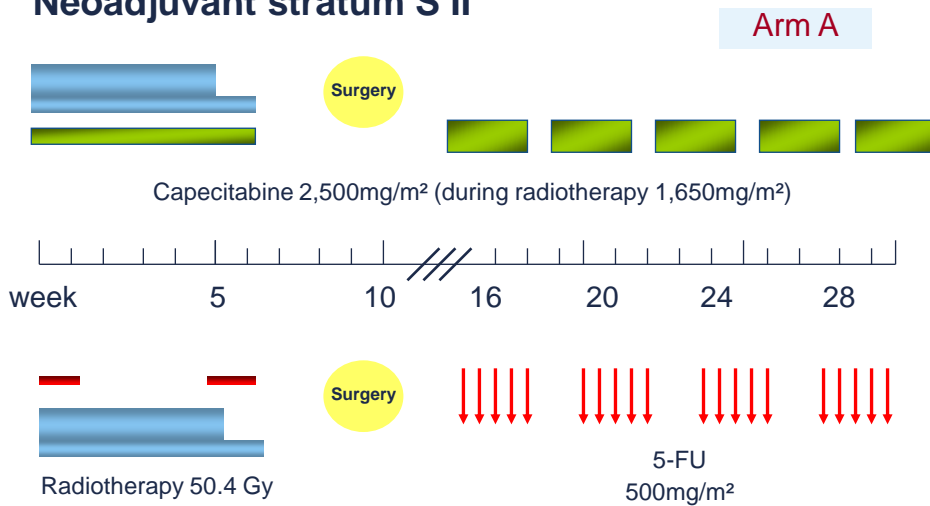
Adjuvant stratum S I



Arm B

Treatment regimen

Neoadjuvant stratum S II



Arm B