

Multimodale Behandlung des Rektumkarzinoms – Wie misst man eigentlich den Therapieerfolg?

Eine internationale Expertengruppe unter Führung des Frankfurter Universitätsklinikums hat untersucht, welche frühzeitig bestimmbareren Endpunkte in klinischen Studien mit dem längerfristigen Therapieerfolg einer Krebstherapie korrelieren.

Das Rektumkarzinom ist eines der besten Beispiele in der Onkologie, wie durch ein abgestimmtes Zusammenwirken unterschiedlicher Therapieansätze – Chirurgie, Strahlentherapie, Chemotherapie – Behandlungsfortschritte für Patienten erzielt wurden. Die Deutsche Rektumkarzinom-Studiengruppe hat in den vergangenen 20 Jahren durch eine Vielzahl klinischer Studien der Phasen 1 bis 3 wesentlich dazu beigetragen, dass die derzeit gültigen, multimodalen Standardtherapien etabliert werden konnten. Die jüngste Publikation dieser Studiengruppe widmet sich nun am Beispiel der multimodalen Behandlung des Rektumkarzinoms einem übergeordneten Thema, nämlich der Frage, welche primären Endpunkte in klinischen Studien am besten geeignet sind, die Wirksamkeit einer therapeutischen Intervention zu bestimmen.

Lange galt die Verlängerung des (Gesamt-)Überlebens als Goldstandard und wichtigstes Ziel insbesondere großer, randomisierter Phase 3-Studien. Allerdings hat dieser Endpunkt wesentliche Nachteile: Er bedarf einer großen Zahl an Studienteilnehmern und einer langen Nachbeobachtungszeit. Der Effekt der ursprünglich getesteten Intervention kann durch nachfolgende Therapielinien verzerrt werden. Auch können Todesursachen, die eigentlich nichts mit dem betreffenden Tumor und dessen Behandlung zu tun haben, den Nachweis der Wirksamkeit der getesteten Therapie erschweren. Daher werden zunehmend sogenannte Surrogat-Endpunkte untersucht, die frühzeitiger und an einer kleineren Patientenzahl zu bestimmen sind. Unklar ist allerdings, ob und wie valide diese frühen Endpunkte verlässliche Aussage zu onkologischen Langzeitergebnissen erlauben.

Unter Federführung von Prof. Emmanouil Fokas und Prof. Claus Rödel aus der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikum Frankfurt hat sich ein internationales Expertengremium dieser Fragestellung am Beispiel des Rektumkarzinoms gewidmet. In einer umfangreichen Analyse von primären und sekundären Endpunkten randomisierter Studien zur neoadjuvanten Therapie des Rektumkarzinoms der letzten 20 Jahre entwickeln die Autoren ein Interpretationsmodell, das hilft, die Interdependenz früher Effektivitätsparameter (u.a. Downstaging, Tumorregression, Erreichen einer pathologischen Komplettremission) mit onkologischen Langzeitergebnissen (rezidivfreies Überleben, Gesamtüberleben) zu verstehen. Auf dessen Grundlage werden Vorschläge gemacht, welche Surrogat-Zielpunkte für Phase 2- und Phase-3-Studien verwendet werden sollten, um möglichst verlässliche Endpunkte für klinische Studien zu beschreiben und international zu konsentieren. Das Manuskript ist gerade in der führenden onkologischen Fachzeitschrift *Lancet Oncology* erschienen.

Publikation

Fokas E, Glynne-Jones R, Appelt A, Beets-Tan R, Beets G, Haustermans K, Marijnen C, Minsky BD, Ludmir E, Quirke P, Sebag-Montefiore D, Garcia-Aguilar J, Gambacorta MA, Valentini V, Buyse M, **Rödel C**. Outcome measures in multimodal rectal cancer trials. **Lancet Oncol.** 2020

May;21(5):e252-e264.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204520300243?dgcid=author>