

Multimodale Therapie des Rektumkarzinoms

Müssen alle Patienten operiert werden?

Patienten mit fortgeschrittenen Rektumkarzinomen werden auch bei klinisch komplettem Ansprechen auf die Radiochemotherapie (RCT) in der Regel reseziert. Ein neuer Ansatz ist bei komplettem Ansprechen nach präoperativer RCT auf die Operation (OP) zu verzichten und stattdessen eine Watch-and-Wait WAW-Strategie durchzuführen. Diese Option wird z.B. in der aktuellen deutschen S3 Leitlinie erwähnt. Als Voraussetzung für die WAW-Strategie wird bei noch fehlender Validierung eine gründliche Aufklärung des Patienten sowie die Bereitschaft des Patienten zur engmaschigen Nachsorge gesehen.



Dr. med.
Leonie Rudofsky
Zürich

Dr. med. Helena
Garcia Schüler
Zürich

PD Dr. med.
Oliver Riesterer
Zürich

Les patients atteints d'un cancer rectal avancé sont réséqués en général même avec une réponse clinique complète à la radiochimiothérapie (RCT). Une nouvelle approche est de se passer de l'opération (OP) lors d'une réponse complète après RCT préopératoire et par contre de mener une stratégie watch-and-wait (WAW). Cette option est par exemple mentionnée dans la ligne directrice actuelle allemande S3. Comme condition préalable pour la stratégie WAW dont la validation est encore manquante une éducation approfondie du patient et sa volonté pour un suivi étroit est vue.

pCR nach konventioneller RCT

Bei Patienten mit Rektumkarzinomen liegt die Rate an pathologischen Komplettremissionen (pCR) nach neoadjuvanter RCT zwischen 15–27% (1). Das Vorliegen einer pCR ist mit einer besseren Lebenserwartung assoziiert. In einer gepoolten Multicenter Analyse zeigten Maas et al., dass nach einer Bestrahlungsdosis von 45-50,4 Gy in Kombination mit 5-FU-basierter Chemotherapie Patienten mit einer pCR ein besseres 5-Jahres-krankheitsfreies Überleben von 83.3% hatten versus 65.6% bei Patienten ohne pCR ($p < 0.0001$) (2). Ein Faktor, der die pCR-Rate zu beeinflussen scheint, ist das Zeitintervall zwischen neoadjuvanter RCT und OP. Eine Meta-Analyse von 13 Studien mit insgesamt 3584 Patienten untersuchte den Nutzen durch eine Verlängerung des Intervalls. Dabei wurden die Patienten in 2 Gruppen unterteilt mit einem Zeitintervall von entweder 6-8 Wochen oder grösser als 6–8 Wochen. Ein längeres Intervall als die klassischen 6–8 Wochen zeigte eine signifikant höhere pCR (20% vs. 14%, $P < 0.001$) (3). In kleineren Studien konnte gezeigt werden, dass eine Verlängerung des Intervalls auf 10–11 Wochen nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie eine erhöhte Rate an pCR erbrachte. Dies war signifikant im Vergleich zu kürzeren Zeitintervallen, aber auch in Bezug auf mehr als 11 Wochen. Die chirurgische Komplikationsrate blieb dabei unbeeinflusst (4).

pCR nach intensivierter RCT

Eine Metaanalyse zeigte eine erhöhte pCR durch Erhöhung der Strahlendosis > 60 Gy. Die pCR-Rate lag bei 20,4% bei guter Verträglichkeit (5) verglichen zu gepoolten Daten aus der Literatur von 16% nach Standardbehandlung (2). Drei randomisierte Stu-

dien untersuchten den Stellenwert einer Intensivierung der Chemotherapie durch Addition von Oxaliplatin zur 5-FU-basierten RCT (6,7,8). Einzig in der deutschen CAO/ARO/AIO-04-Studie konnte eine signifikante Erhöhung der pCR-Rate durch Oxaliplatin nachgewiesen werden (13 vs. 17%), mit allerdings erhöhter Toxizität und ohne Verbesserung des DFS und OS. Zudem waren die 5-FU-Dosierungen sowie das Applikationsschema in den beiden Studienarmen unterschiedlich, so dass die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind (9).

Der Effekt einer Intensivierung der RCT mit modifiziertem FOLFOX6 (5-FU, Leukovorin, Oxaliplatin) auf die pCR-Rate wurde in einer Phase 2-Studie untersucht. Die Kontrollgruppe wurde 6–8 Wochen nach Abschluss der mit 5-FU kombinierten RCT operiert. Die experimentellen Gruppen erhielten 4–5 Wochen nach Abschluss dieser RCT entweder 2, 4 oder 6 Zyklen mFOLFOX6 und wurden 3–5 Wochen nach dem letzten Chemotherapiezyklus operiert. Bei der Standardtherapie lag die pCR-Rate bei 18%, nach 2, 4 bzw. 6 zusätzlichen Zyklen Chemotherapie lag die pCR-Rate bei 25, 30 bzw. 38%. Die Grad 3/4-Toxizität, welche hauptsächlich Neutro- und Lymphopenie betraf, nahm in den Gruppen 2–4 von 4% auf 36% zu (10). Eine Induktionschemotherapie vor neoadjuvanter RCT ergab in Phase II Studien bisher keine signifikante Verbesserung der pCR- und R0-Raten (12, 13).

Diagnostische Methoden zur Detektion der cCR

Der Nachweis einer klinisch kompletten Remission (cCR) ist wesentlich für das Gelingen einer WAW-Strategie. Die Herausforderung dabei ist die Unterscheidung von residuellem Tumor, frischem Narbengewebe oder posttherapeutisch entzündlichen Veränderungen. Das mittels endoskopischem Ultraschall ermittelte T-Stadium korreliert nach RCT nur in 54% der Fälle mit dem pathologischen Ergebnis (14). Auch mittels zusätzlicher Biopsie kann eine Persistenz nicht sicher ausgeschlossen werden (15). Als Goldstandard für das Restaging mittels Bildgebung wird die MRT angesehen. In Kombination mit DWI (diffusion weighted imaging) und dynamischen Kontrastsequenzen betragen gemäss einer Meta-Analyse Sensitivität und Spezifität nach präoperativer Behandlung 84% und 85% (16). PET-CT und CT wurden dagegen als alleinige bildgebende Massnahmen für das Restaging als wenig aussagekräftig eingestuft (17). Empfohlen wird zudem die Bestimmung des

TAB. 1		Studien zur WAW-Strategie						
	Habr-Gama et al. (20)	Maas et al. (21)	JJ Smith et al. (22)	Smith JD et al. (23)	Smith RK et al. (24)	Dalton et al. (25)	Appelt et al. (26)	Renehan et al. (27)
Design	retrospektiv	prospektiv mit Kontrollgruppe	retrospektiv	retrospektiv	retrospektiv	retrospektiv	prospektive Observationsstudie	Kohortenanalyse
Stadien	Stadium I-III	Stadium I-III	Stadium I-III	Stadium I-III (50% Stadium III)	Stadium I-III 88% T3	Stadium I-III	Stadium I-III	Stadium I-III
Tumorsitz	Mittelwert 4 cm ab ano	Mittelwert 3 cm ab ano	k. A.	Mittelwert 6 cm ab ano	Mittelwert 5 cm ab ano	Mittelw. 5 cm ab ano	max. 6 cm ab ano	Mittelwert 5 cm ab ano
Dosis	50.4 Gy	50.4 Gy/1.8 Gy	k. A.	50.4 Gy	k. A.	45 Gy/1,8 Gy	60 Gy/2 Gy + Brachy-Boost 5 Gy	45 Gy
Chemotherapie	5-FU/Leukovorin	Capecitabin	k. A.	k. A.	k. A.	Capecitabin	Tegafur-Uracil p.o.	Capecitabin
FU (Monate)	57.3	25 +/- 19	3-38	28	68.4	25.5	23.9	33
Patientenanzahl Studie gesamt	265	192	442	k. A.	k. A.	49	51	k. A.
Anzahl Patienten mit cCR und WAW	71 (27%)	21 (11%)	73 (16%)	32	18	6 (12%)	40 (78%)	129
Anzahl Lokalrezidive in WAW Gruppe	2 (3%)	1 (5%)	19 (26%)	6 (19%)	1 (5.5%)	0 (0%)	9 (22.5%)	44 (34%)
DFS	5J: 92%	2J: 89%	4J: 91%	2J: 88%	2J-Durchschnitt 64.5 Monate	2J: 100%	2J: 56%	3J: 88%
OS	5J: 100%	2J: 100%,	4J: 91%	2J: 96%	Durchschnittlich 68.4 Monate	k. A.	2J: 100%	3J: 96%
Organerhalt in WAW-Gruppe	71/71	21/21	56/73 (77%)	26/32 (81%)	17/18 (94%)	6/6	31/40 (78%)	98/129 (76%)
Kontrollgruppe	OP bei fehlender cCR: 5J-OS von 88%, und DFS von 83%	Kontrollgruppe von 20 Patienten mit pCR: DFS von 93%, 2J-OS 91%	Kontrollgruppe von 72 Patienten mit pCR: keine Lokalrezidive DFS 96%, OS 95%	Kontrollgruppe von 57 Patienten mit pCR: DFS 98% OS 100%	Kontrollgruppe von 30 Patienten mit pCR: keine Lokalrezidive	k. A.	OP bei fehlender cCR: 2J-DFS 100%	Gepoolte Analyse mit 109 operierten Patienten: 3J-DFS 78%, 3J-OS 87%
Nachsorge	DRU, Prokto-Koloskopie inkl. Biopsie, CEA 1. Jahr: monatlich, 2. Jahr: alle 2 Monate 3. Jahr: alle 6 Monate	DRU, MRI Becken Endoskopie, CEA, 1. Jahr: alle 3 Monate 2./3. Jahr: alle 3-6 Monate 4./5. Jahr: alle 6 Monate	k. A.	DRU Endoskopie: 1. Jahr: alle 3 Monate ab 2. Jahr: alle 6 Monate Schnittbildgebung alle 6 Monate in den ersten 2 Jahren	Endoskopie, CEA: 1. Jahr: alle 3 Monate 2./3. Jahr: alle 6 Monate, dann jährlich PET-CT oder CT nach 6 Monaten, dann jährlich Koloskopie nach 6 Monate, 1 und 3 Jahren	Endoskopie nach 3 und 12 Monaten PET/CT und MRI nach 6 Monaten, Wdh. jährlich, Kontrolle CEA	CRU und Endoskopie 1. Jahr: alle 2 Monate 2./3. Jahr: alle 3-6 Monate 4./5. Jahr: jährlich PET-CT: 1./2. Jahr: alle 4-6 Monate danach jährlich	DRU, MRI 1./2. Jahr: alle 4-6 Monate Endoskopie, CT Thx/Abdomen, CEA

CEA-Serumlevels, der bei normwertigem Befund nach RCT mit erhöhten cCR-Raten assoziiert zu sein scheint (18). Die Analyse molekularer Marker birgt Potential für eine aussagekräftige Responsebeurteilung, noch sind die Daten aber nicht valide genug und es fehlt eine unabhängige Validierung (19).

Erste Studien zur WAW-Strategie anstelle einer OP

Erste klinische Erfahrungen mit der WAW-Strategie wurden 2004 von Habr-Gama et al. berichtet. Bei 265 Patienten mit resektablen cT2-4 cN0/+ Tumoren wurde eine neoadjuvante RCT mit 50,4 Gy und Bolus-5-FU/Leukovorin durchgeführt. Zeigte sich acht Wochen nach Abschluss der Therapie weder klinisch noch pathologisch ein Hinweis auf Resttumor wurden die Patienten in ein engmaschiges Follow-up-Programm aufgenommen. Dies umfasste die klinische Untersuchung inkl. DRU, Prokto-Koloskopie inkl. Biopsie sowie Bestimmung des CEA-Levels in zunächst monatlichen, später 2-6-monatlichen Abständen. Bei 71 der 265 Patienten (27%) fand sich 8 Wochen nach RCT eine cCR. Hierbei handelte es sich bei knapp 70% um T3-Tumoren; T4-Tumoren waren lediglich zu 11% vertreten. Das 5J-OS betrug in dieser Gruppe 100%, das DFS 92%. Im Gegensatz hierzu erreichten die Patienten, welche bei feh-

lender cCR operiert wurden, ein 5J-OS von 88%, und ein DFS von 83%. Von den nachbeobachteten Patienten mit cCR trat lediglich bei 2 Patienten ein Lokalrezidiv auf, welches mit lokaler Exzision und Brachytherapie behandelt werden konnte (20).

Eine holländische Arbeitsgruppe veröffentlichte eine prospektive Serie von 21 Patienten, die nach neoadjuvanter Radiotherapie nicht operiert, sondern lediglich aktiv überwacht wurden. Eingeschlossen wurden Patienten mit cT1-3 N0/+ Tumoren. Bei blandem MRI-Befund, unauffälliger Endoskopie und negativer Biopsie 6-8 Wochen nach RCT wurde auf die OP verzichtet und ein intensives Nachsorgeprogramm inkl. DRU, MRI, Endoskopie mit Biopsie, CT Thorax/Abdomen sowie CEA-Serumspiegel begonnen. Nach 25 Monaten Follow-up entwickelte lediglich ein Patient ein Lokalrezidiv, welches operativ saniert werden konnte. Das 2J-OS lag bei 100%, das DFS bei 89%. Eine Kontrollgruppe von 20 Patienten mit pCR erreichte ein 2J-OS von 91% sowie ein DFS von 93% (21).

Das grösste mittels WAW-Strategie behandelte Patientenkollektiv wurde auf der ASCO 2015 vorgestellt. Dabei wurden retrospektiv 442 am MSKCC behandelte Patienten analysiert, von denen 73 nach RCT eine cCR erreichten und konservativ behandelt wur-

den. Verglichen wurde hierzu das Outcome von 72 Patienten, die nach RCT und Rektumresektion eine pCR erreichten. Bei 19/73 Patienten im WAW-Arm trat im Verlauf ein Rezidiv auf. Im Gegensatz dazu gab es in der Gruppe der operierten Patienten mit pCR keine Rezidive. Insgesamt konnte aber durch die Salvage-Operation (entweder TME oder Exzision) ein Rektumerhalt bei 77% der konservativ behandelten Patienten erreicht werden. Das 4J-DFS und -OS waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich (22).

Die genannten sowie weitere kleinere Studien zur WAW-Strategie sind in der Tabelle 1 zusammengefasst. Hauptsächlich wurden tiefsitzende Rektumkarzinome mit kombinierter RCT behandelt. In der Regel wurden 45–50,4 Gy appliziert, die CHT war immer 5-FU basiert. Die cCR-Raten lagen sehr heterogen zwischen 11 und 78%, die Lokalrezidivraten betragen 0–34% (20–27).

Die Behandlungsalternative der lokalen Exzision im Gegensatz zur radikalen Operation nach erfolgter RCT untersuchten Garcia-Alguilar et al. prospektiv bei 79 Patienten im Stadium T2N0. Nach 50.4 Gy mit 1.8 Gy Einzeldosen, kombiniert mit Capecitabine und Oxaliplatin, erfolgte nach 4–8 Wochen bei 77 Patienten die lokale Exzision. Die histologische Untersuchung ergab bei 49% einen ypT0 oder ypTis Tumor. Nach einem medianen Follow-Up von 56 Monaten traten bei 3 Patienten (4%) Lokalrezidive und bei 5 (6%) Fernmetastasen auf. Dies allerdings bei einer günstigen Subgruppe, die primär keine Indikation zur neoadjuvanten RCT hatte (28).

Laufende Studien

Aktuell rekrutieren auf diesem Gebiet einige klinische Studien. 150 Patienten, die eine cCR nach neoadjuvanter RCT zeigen, sollen in einer Phase 2-Studie zwischen Operation und Beobachtung randomisiert werden. Primärer Endpunkt ist das 3J-DFS (NCT02052921). Am Royal Marsden Institut rekrutiert eine weitere Studie, die die Sicherheit von Patienten, die konservativ behandelt werden, zum Ziel hat und das Outcome nach 2 Jahren analysiert (NCT01047969). Eine weitere Phase II-Studie randomisiert Patienten mit Stadium II/III Rektumkarzinomen zwischen FOLFOX/CAPEOX als Induktionstherapie oder als Konsolidierungs-Chemotherapie,

zusätzlich zur RCT, welche in Kombination mit 5-FU oder Capecitabine bis zu einer Gesamtdosis von 56 Gy erfolgt. Im Falle einer cCR werden die Patienten in ein engmaschiges WAW eingeschlossen, Endpunkt ist das DFS nach 3 Jahren (29).

Geplant ist ferner eine Studie, die das 5-Fraktionenschema gefolgt von Chemotherapie mit FOLFOX/CapeOx hinsichtlich des klinischen Outcome analysiert. Die Rekrutierung hat hier noch nicht begonnen (NCT02641691). Auch die NERATEM-Studie verwendet das 5 x 5 Gy-Schema. Hier ist geplant bei T1-2 Tumoren nach neoadjuvanter Radiotherapie lediglich eine transanale endoskopische Resektion vorzunehmen und mit historischen Daten zu vergleichen (NCT02127645).

Speziell Patienten >70 Jahre liegen in einer weiteren Studie im Fokus, deren Status aktuell allerdings unklar ist. Hier sollen Patienten nach neoadjuvanter RCT und cCR im Verlauf beobachtet und das 3J-DFS analysiert werden (NCT01863862). Das funktionelle Outcome von Patienten, die für eine WAW-Strategie qualifizieren, hat eine prospektive Observationsstudie an der Universität Maastricht zum Ziel (NCT02278653).

Als Phase 3-Studie wartet der TESAR-Trial auf den Start der Rekrutierung. Hier werden Patienten mit maximal T2N0-Tumoren nach lokaler Exzision zwischen zusätzlicher TME und adjuvanter RCT bis 45 Gy, kombiniert mit Capecitabine, randomisiert. Ziel ist die Lokalrezidivfreiheit nach 3 Jahren und somit der Organerhalt (NCT02371304).

Dr. med. Leonie Rudofsky

Dr. med. Helena Garcia Schüler

Prof. Dr. med. Matthias Guckenberger

PDDr. med. Oliver Riesterer

Klinik für Radio-Onkologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
Oliver.Riesterer@usz.ch

Interessenkonflikt: Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ WAW ist bei cCR nach RCT eine attraktive Alternative zum operativen Vorgehen bei sorgfältig ausgewählten Patienten.
- ◆ Insbesondere bei tiefsitzenden Tumoren, die ggf. nicht kontinenz-erhaltend operiert werden können, kann WAW eine Möglichkeit zur Organerhaltung darstellen.
- ◆ Mittels RCT kann nach klinisch komplettem Ansprechen auch ohne Operation eine langanhaltende lokale Tumorkontrolle und ein gutes Gesamtüberleben erzielt werden.
- ◆ Bei einem Grossteil der Patienten konnte nach WAW-Strategie langfristig auf eine Operation verzichtet und das Rektum bzw. der Sphinkter erhalten werden.
- ◆ Beim Auftreten eines Lokalrezidivs nach WAW war die Salvage Chirurgie in den Studien als sichere und effektive Therapie gut möglich.
- ◆ Weitere klinische Studien mit grösseren Patientenzahlen sind notwendig, um die Patienten, die von WAW profitieren, besser selektieren zu können, sowie zur Festlegung des optimalen Follow-up-Konzeptes.

Messages à retenir

- ◆ La méthode de WAW après la radiochimiothérapie est en rémission clinique complète une alternative intéressante à une intervention chirurgicale chez des patients soigneusement sélectionnés.
- ◆ Surtout pour les tumeurs profondes, qui ne peuvent pas être opérées en conservant la continence la méthode de WAW peut être une possibilité pour la conservation d'organes.
- ◆ Par la radiochimiothérapie après réponse clinique complète sans chirurgie un contrôle tumoral local de longue durée et une bonne survie globale peuvent être obtenues
- ◆ Dans une grande proportion de patients on pouvait renoncer à une opération du rectum et du sphincter à long terme après une stratégie de WAW
- ◆ Lors de l'apparition de récurrence locale après WAW l'opération de sauvetage comme thérapie sûre et efficace dans les études était bien possible
- ◆ D'autres essais cliniques avec un nombre de patients plus grand sont nécessaires afin de mieux sélectionner les patients qui bénéficieraient de WAW, et pour la détermination de la notion de suivi optimal.

15. Perez RO et al. Role of biopsies in patients with residual rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation after downsizing: can they rule out persisting cancer? *Colorectal Dis.* 2012;14:714-20
16. van der Paardt MP et al. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2013;269:101-112
17. Guillem JG et al. Neither FDG-PET Nor CT can distinguish between a pathological complete response and an incomplete response after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a prospective study. *Ann Surg.* 2013;258:289-95
18. Perez RO et al. The role of carcinoembryonic antigen in predicting response and survival to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2009;52:1137-43
19. Ryan JE et al. Predicting pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2016;18:234-46
20. Habr-Gama A et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240:711-717
21. Maas M et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4633-4640
22. Smith JJ et al. *Clin Oncol* 33,2015 (suppl 3;abstr 509)
23. Smith JD et al. Nonoperative management of rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant therapy. *Ann Surg.* 2012;256:965-72
24. Smith RK et al. Surveillance after neoadjuvant therapy in advanced rectal cancer with complete clinical response can have comparable outcomes to total mesorectal excision. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30:769-74
25. Dalton RS et al. A single-centre experience of chemoradiotherapy for rectal cancer: is there potential for nonoperative management? *Colorectal Dis.* 2012;14:567-71
26. Appelt et al. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2015;16:919-27
27. Renehan AG et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol.* 2016;17:174-83
28. Garcia-Aguilar J et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1537-46
29. Smith JJ et al. Rectal Cancer Consortium. Organ Preservation in Rectal Adenocarcinoma: a phase II randomized controlled trial evaluating 3-year disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer treated with chemoradiation plus induction or consolidation chemotherapy, and total mesorectal excision or nonoperative management. *BMC Cancer.* 2015;15:767