

Neoadjuvante Therapie aus Sicht des Chirurgen?

Martin E. Kreis

Klinik für Allgemein- Viszeral- und Gefäßchirurgie
Charité Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

E-mail: martin.kreis@charite.de

Disclosures

Vorträge gegen Honorar:

Johnson & Johnson, Pfizer, AbbVie, Takeda, Coloplast, GHD

Advisory Boards:

Johnson & Johnson, Takeda

Multimodale Therapie des Rektumkarzinoms

Leitlinienstandards neoadjuvante Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
8.15.	In den UICC-Stadien II und III (cT3/4 und/oder cN+) soll bei Tumoren des unteren und mittleren Rektumdrittels eine neoadjuvante Radiochemotherapie oder Kurzzeit-Radiotherapie erfolgen.

Nr.	Empfehlungen/Statements
8.16.	In folgenden Ausnahmefällen kann bei Patienten mit Rektumkarzinom im UICC-Stadium II/III eine primäre Resektion erfolgen: • cT1/2-Tumore im unteren und mittleren Drittel mit bildgebend fraglichen Lymphknotenbefall • cT3a/b-Tumore im mittleren Drittel mit in der MRT nur limitierter Infiltration ins perirektale Fettgewebe (cT3a: <1 mm, cT3b: 1-5 mm) und ohne bildgebenden Verdacht auf Lymphknotenmetastasen oder extra-muraler Gefäßinvasion (EMVI-) bei adäquater Qualitätssicherung der MRT-Diagnostik und der TME-Chirurgie.

S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2017

Multimodale Therapie des Rektumkarzinoms

Leitlinienstandards neoadjuvante Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
8.15.	In den UICC-Stadien II und III (cT3/4 und/oder cN+) soll bei Tumoren des unteren und mittleren Rektumdrittels eine neoadjuvante Radiochemotherapie oder Kurzzeit-Radiotherapie erfolgen.

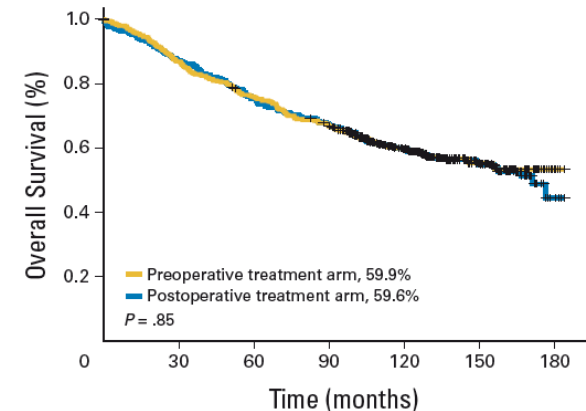
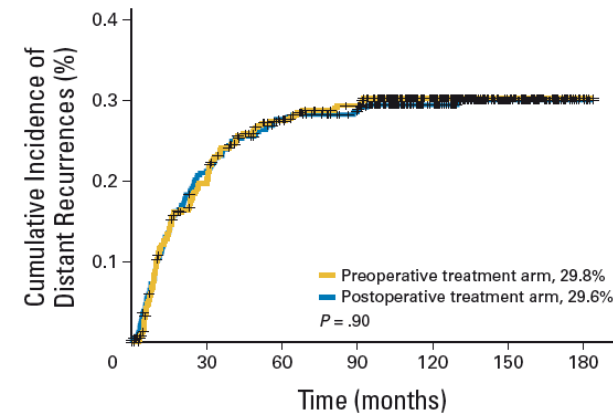
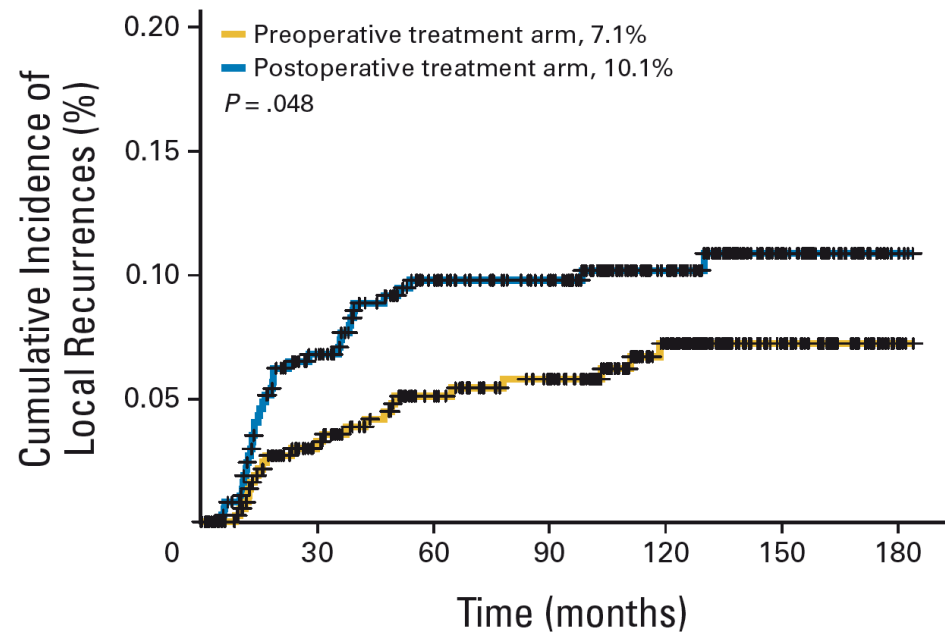
Nr.	Empfehlungen/Statements
8.16.	In folgenden Ausnahmefällen kann bei Patienten mit Rektumkarzinom im UICC-Stadium II/III eine primäre Resektion erfolgen: • cT1/2-Tumore im unteren und mittleren Drittel mit bildgebend fraglichen Lymphknotenbefall • cT3a/b-Tumore im mittleren Drittel mit in der MRT nur limitierter Infiltration ins perirektale Fettgewebe (cT3a: <1 mm, cT3b: 1-5 mm) und ohne bildgebenden Verdacht auf Lymphknotenmetastasen oder extra-muraler Gefäßinvasion (EMVI-) bei adäquater Qualitätssicherung der MRT-Diagnostik und der TME-Chirurgie.

70%
neoadjuvante
RT/RCT

S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2017

Multimodale Therapie des Rektumkarzinoms

Langzeitdaten CAO/ARO/AIO-94 Studie

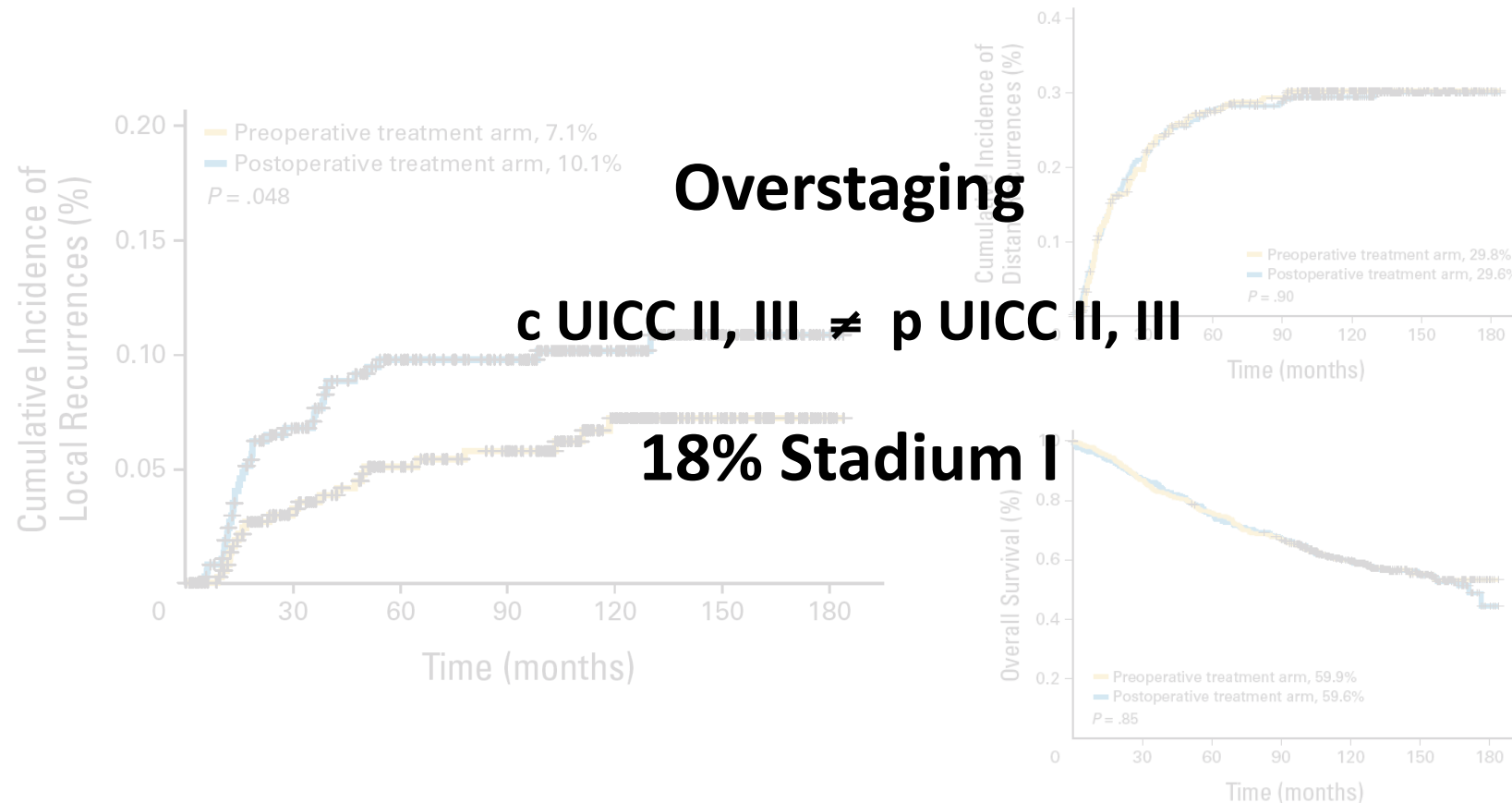


NNT=30

Sauer et al.: JCO 2012

Multimodale Therapie des Rektumkarzinoms

Langzeitdaten CAO/ARO/AIO-94 Studie



NNT=30

Sauer et al.: New Engl J Med 2004

Sauer et al.: JCO 2012

Indikation zur neoadjuvanten Therapie

Genauigkeit verschiedener Stagingmethoden

Stage	Imaging Modality	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Muscularis propria invasion	EUS	94 (90, 97)	86 (80, 90)
	CT	NA	NA
	MR imaging	94 (89, 97)	69 (52, 82)*
Perirectal tissue invasion	EUS	90 (88, 92)	75 (69, 81)
	CT	79 (74, 84)*	78 (73, 83)
	MR imaging	82 (74, 87)*	76 (65, 84)
Adjacent organ invasion	EUS	70 (62, 77)	97 (96, 98)
	CT	72 (64, 79)	96 (95, 97)
	MR imaging	74 (63, 83)	96 (95, 97)
Lymph node involvement	EUS	67 (60, 73)	78 (71, 84)
	CT	55 (43, 67)	74 (67, 80)
	MR imaging	66 (54, 76)	76 (59, 87)

Bipat S et al.: Radiology 2004

Indikation zur neoadjuvanten Therapie

Genauigkeit verschiedener Stagingmethoden

Stage	Imaging Modality	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Muscularis propria invasion	EUS	94 (90, 97)	86 (80, 90)
	CT	NA	NA
	MR imaging	94 (89, 97)	69 (52, 82)*
Perirectal tissue invasion	EUS	90 (88, 92)	75 (69, 81)
	CT	79 (74, 84)*	78 (73, 83)
	MR imaging	82 (74, 87)*	76 (65, 84)
Adjacent organ invasion	EUS	70 (62, 77)	97 (96, 98)
	CT	72 (64, 79)	96 (95, 97)
	MR imaging	74 (63, 83)	96 (95, 97)
Lymph node involvement	EUS	67 (60, 73)	78 (71, 84)
	CT	55 (43, 67)	74 (67, 80)
	MR imaging	66 (54, 76)	76 (59, 87)

Criterion	Number of criteria (n)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Accuracy (95% CI)
Inhomogeneous	1	84% (65.4; 93.6)	31.4% (18.6; 48.0)	53.3% (40.9; 65.4)
Altered border contour	1	88% (70.0; 95.8)	22.9% (12.1; 39.0)	50.0% (37.7; 62.3)
Lobulated	1	84% (65.35; 93.6)	28.6% (16.3; 45.1)	51.7% (39.3; 63.8)
Spiculated and/or indistinct	1	56% (37.1; 73.3)	85.7% (70.6; 93.8)	73.3% (61.0; 82.9)
Inhomogeneous and altered border contour	2	84% (65.4; 93.6)	45.7% (30.5; 61.8)	61.7% (49.0; 72.9)
Inhomogeneous and lobulated	2	76% (56.6; 88.5)	48.6% (33.0; 64.4)	60.0% (47.4; 71.4)
Inhomogeneous and spiculated/indistinct	2	56% (37.1; 73.3)	91.4% (77.6; 97.0)	76.7% (64.6; 85.6)

N = 60

Bipat S et al.: Radiology 2004

Gröne, Kreis et al.: J Gastrointestinal Surg 2018

„Lieber einmal zuviel...?“



Neoadjuvante Radiotherapie/Radiochemotherapie

Funktionelle Langzeitfolgen

Table 2 Statistical analysis of patient variables in order to identify risk factors for the development of LARS

Variable	Major LARS (%)	Minor/no LARS (%)	Univariate analysis		Multivariate analysis
			Significance (Chi2)	Odds ratio (95% CI)	
Male gender	57.1	42.9	0.73	1.2 (0.4–3.5)	
Age > 70	26.3	40.0	0.14	0.5 (0.2–1.3)	
Neoadjuvant radiotherapy	52.6	13.3	<0.01	7.2 (2.1–24.7)	19.9 (3.5–113.1)
Tumour ≤ 8 cm	47.3	36.6	0.37	1.6 (0.6–4.1)	
Defunctioned at surgery	57.9	50.0	0.52	1.4 (0.5–3.6)	
Adjuvant chemotherapy	13.1	16.7	0.69	0.8 (0.2–2.9)	
Major complication	13.2	6.7	0.38	2.1 (0.4–11.8)	
Anastomotic leak	10.5	3.3	0.26	3.4 (0.4–32.2)	
No ileostomy at 6 months post surgery	23.7	63.3	<0.01	0.2 (0.1–0.5)	0.1 (0.1–0.3)
Ileostomy closed after 1 year	36.8	13.3	0.03	3.7 (1.1–13.1)	2.8 (0.7–10.5)

Hughes DL et al.: Int J Colorectal Dis 2017

Neoadjuvante Radiotherapie/Radiochemotherapie

Funktionelle Langzeitfolgen

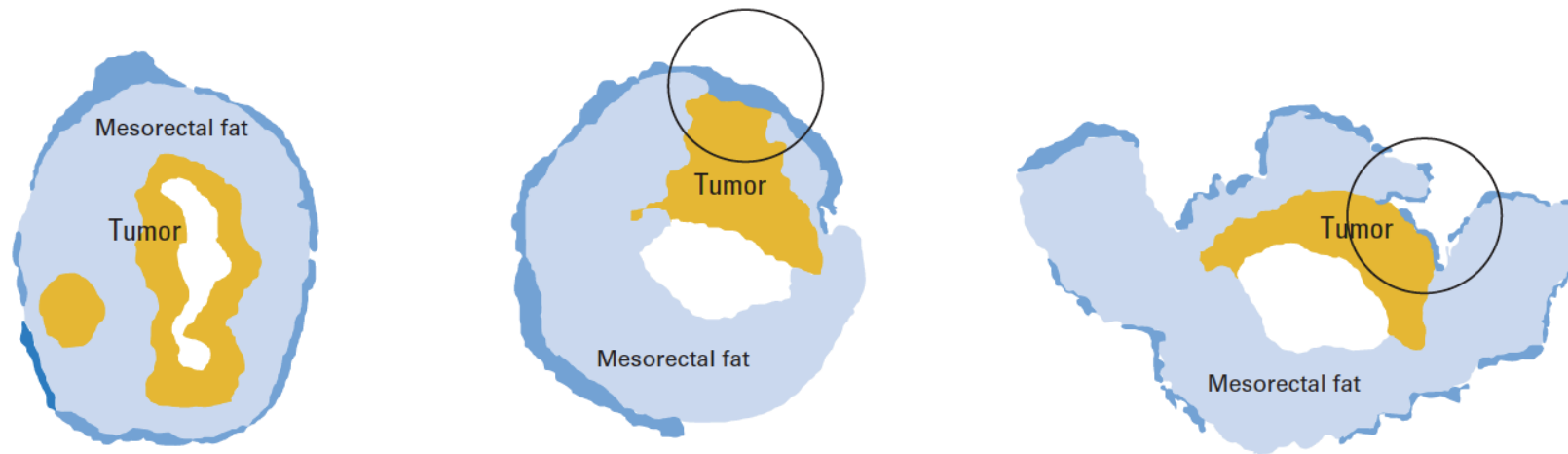
Characteristics	Quality of life outcomes	P(C)RT + S vs. S		
		Effect value (95% CI)	Study number	p value
Anorectal	Maximum squeeze pressures (WMD, mmHg)	-0.68 (-29.02, 16.86)	n = 3	p = 0.60
	Mean squeeze pressures (WMD, mmHg)	-11.12 (-21.56, -0.68)	n = 4	p = 0.04
	Maximum resting pressures (WMD, mmHg)	-0.910 (-6.80, 5.00)	n = 2	p = 0.77
	Mean resting pressures (WMD, mmHg)	-9.00 (-17.13, -0.87)	n = 5	p = 0.03
	Use of pad (OR)	2.40 (1.41, 4.07)	n = 7	p < 0.01
	Incontinence of gas (OR)	1.62 (1.03, 2.55)	n = 5	p = 0.04
	Incontinence of stools (OR)	1.81 (1.28, 2.56)	n = 4	p < 0.01
	Incontinence of loose stools (OR)	2.99 (2.07, 4.32)	n = 4	p < 0.01
	Incontinence of solid stools (OR)	2.24 (1.47, 3.40)	n = 4	p < 0.01
	Urgency (OR)	2.40 (1.08, 5.32)	n = 3	p = 0.03
Gastrointestinal	Constipation (OR)	1.47 (0.73, 2.86)	n = 3	p = 0.29
	Diarrhea (OR)	1.06 (0.35, 3.23)	n = 5	p = 0.92
Urinary	Urinary incontinence (OR)	1.33 (0.79, 2.24)	n = 6	p = 0.29
	Urinary dysfunction (OR)	0.84 (0.58, 1.23)	n = 3	p = 0.37
Sexual	Erectile dysfunction (OR)	2.25 (1.51, 3.35)	n = 5	p < 0.01
	Sexual dysfunction (OR)	5.15 (0.67, 39.47)	n = 3	p = 0.16

Ma B et al: Int J Colorectal Dis 2017

Eine wirksame, aber auch
nebenwirkungsreiche neoadjuvante
Therapie wird durch ***ungenau es klinisches
Staging*** indiziert.

Indikation zur neoadjuvanten Therapie

Zirkumferentieller Resektionsrand (CRM)

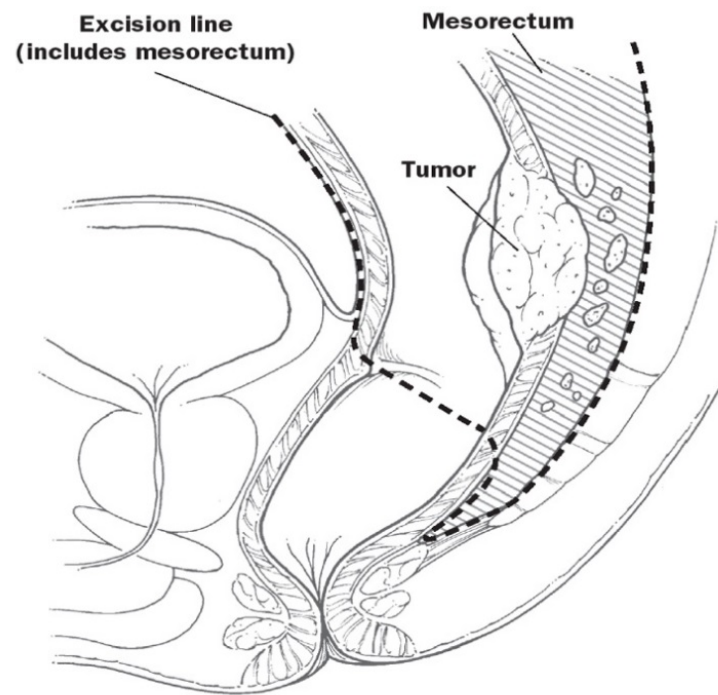


Nagtegaal ID et al.: JCO 2008

Indikation zur neoadjuvanten Therapie

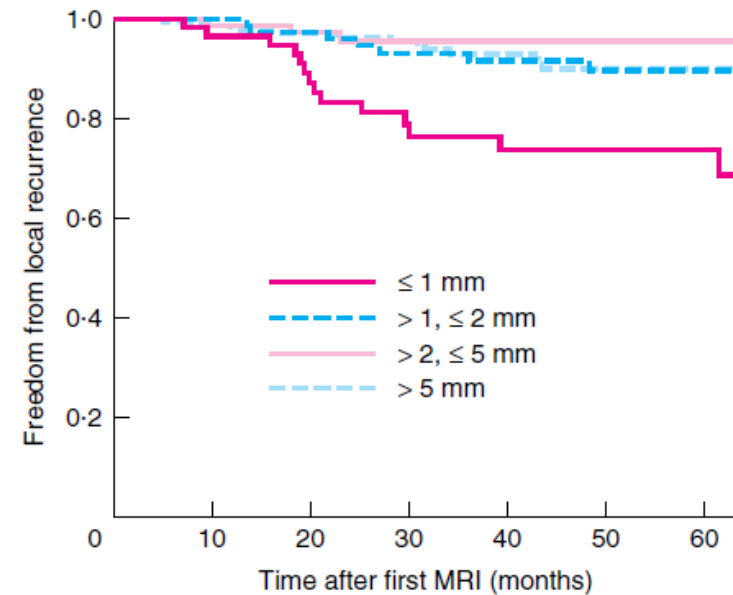
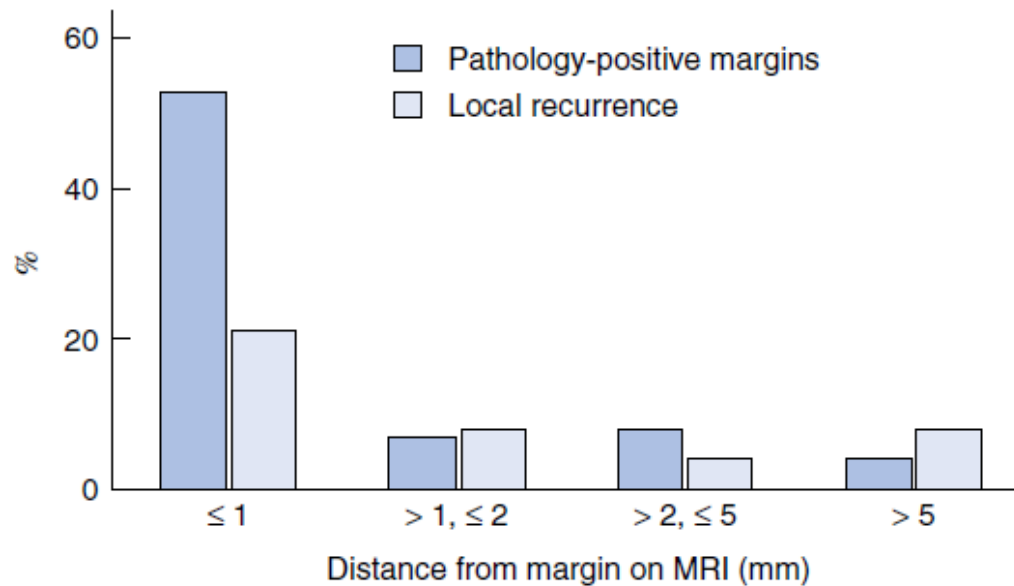
Zirkumferentieller Resektionsrand (CRM)

Totale mesorektale Exzision (TME)



MRT-basierte Therapie des Rektumkarzinoms

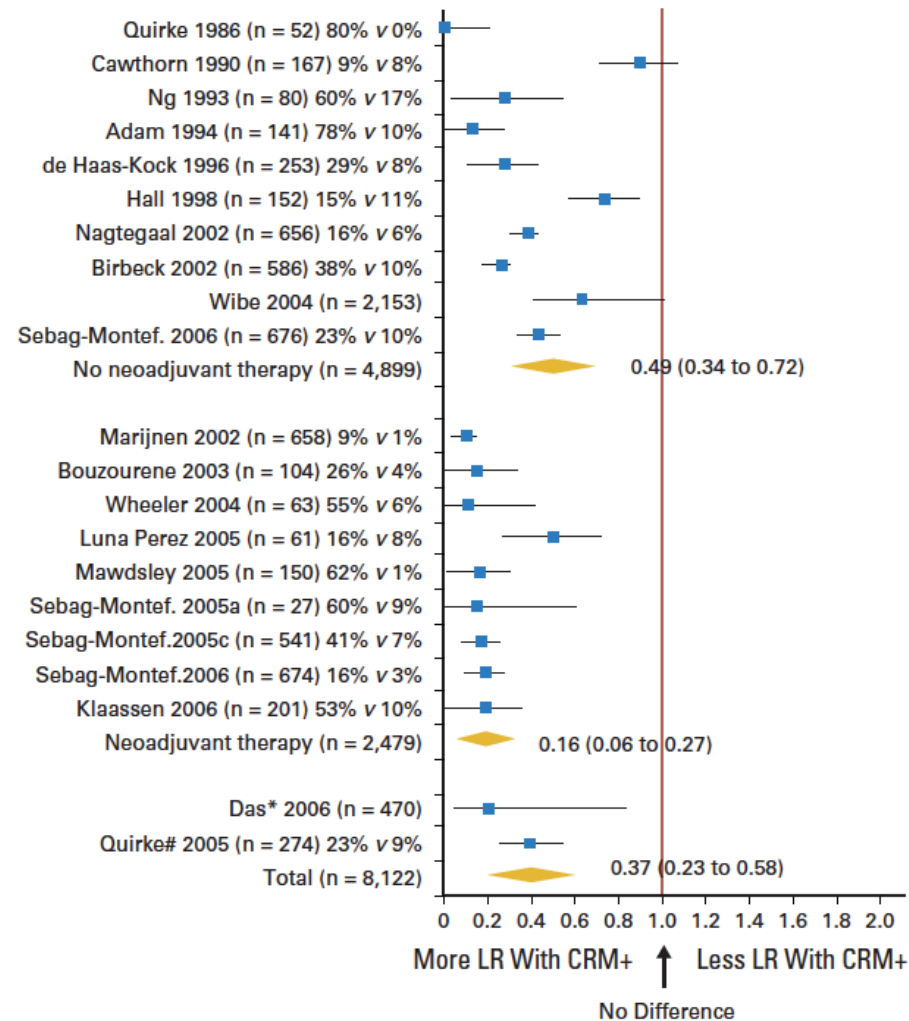
MERCURY: Abstand zum CRM



Taylor FG et al.: Br J Surgery 2011

Risikofaktor positiver zirkumferentieller Resektionsrand (CRM)

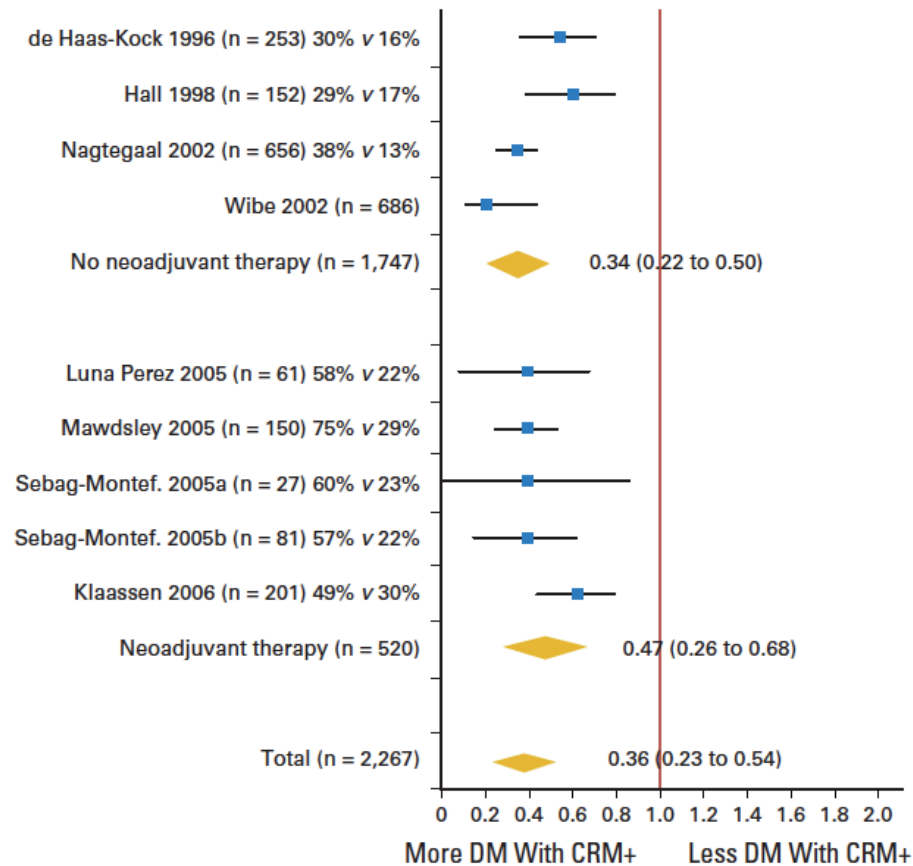
Lokalrezidiv



Nagtegaal ID et al.: JCO 2008

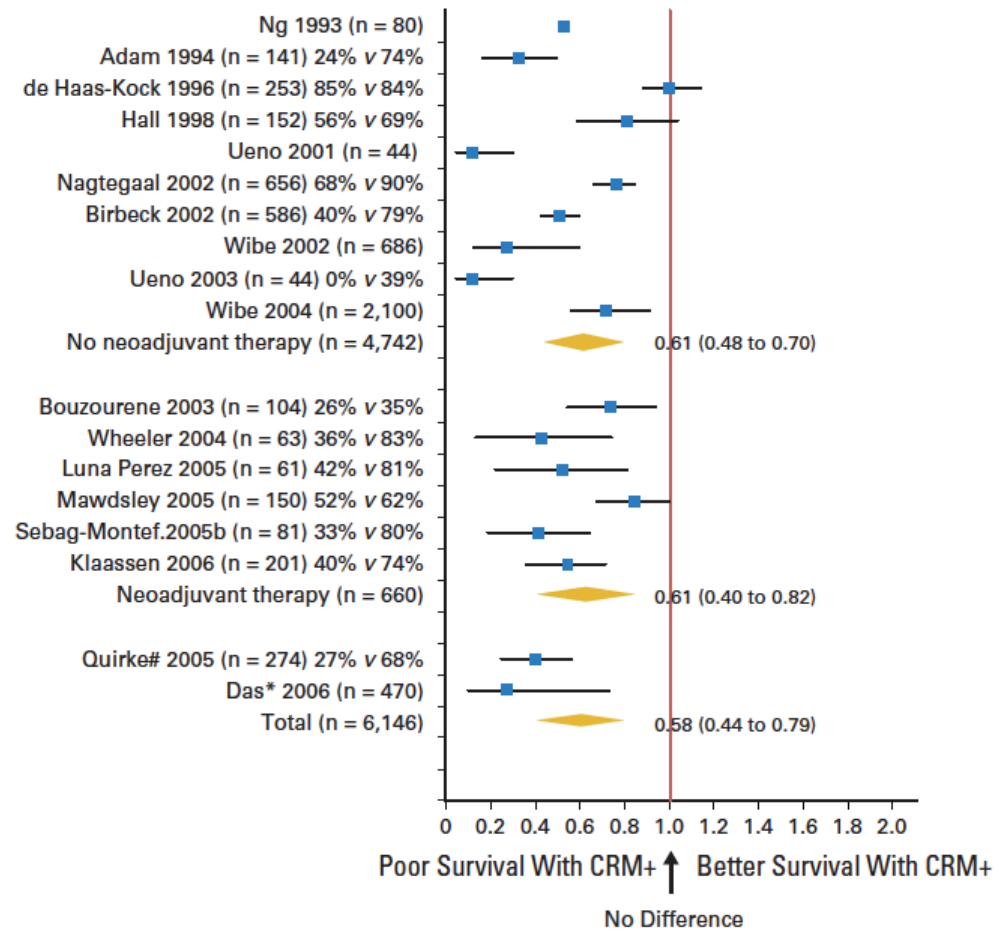
Risikofaktor positiver zirkumferentieller Resektionsrand (CRM)

Fernmetastasen



Nagtegaal ID et al.: JCO 2008

Risikofaktor positiver zirkumferentieller Resektionsrand (CRM)r Überleben

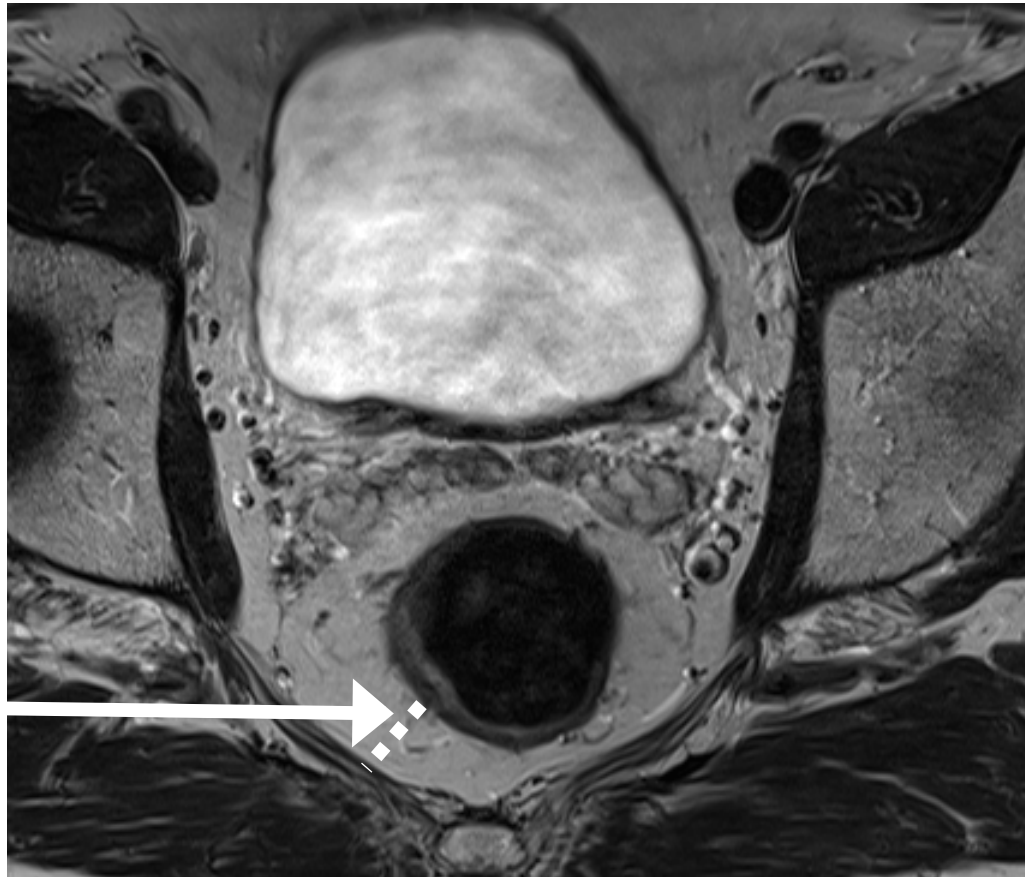


Nagtegaal ID et al.: JCO 2008

MRT-basierte Therapie des Rektumkarzinoms

Darstellung der Grenzlamelle

mrCRM

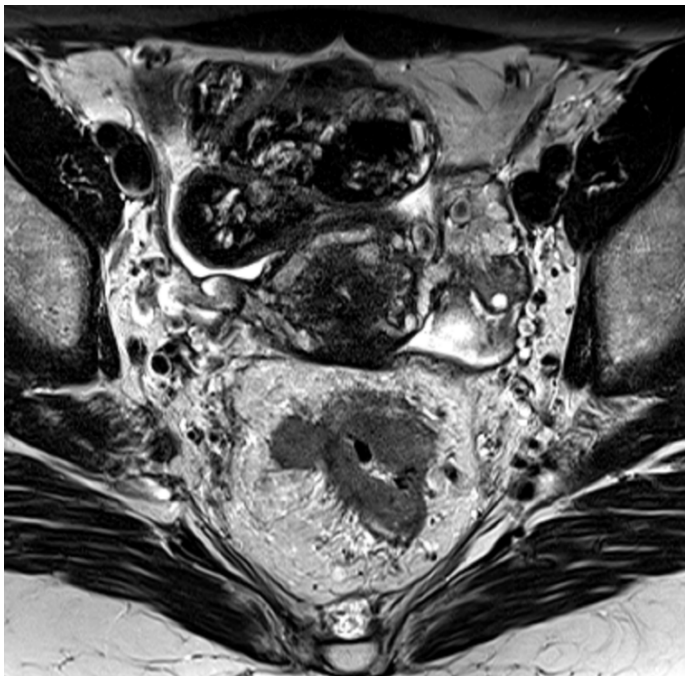
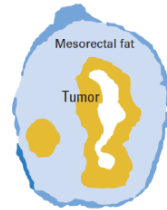


Institut für Radiologie
Charité CBF

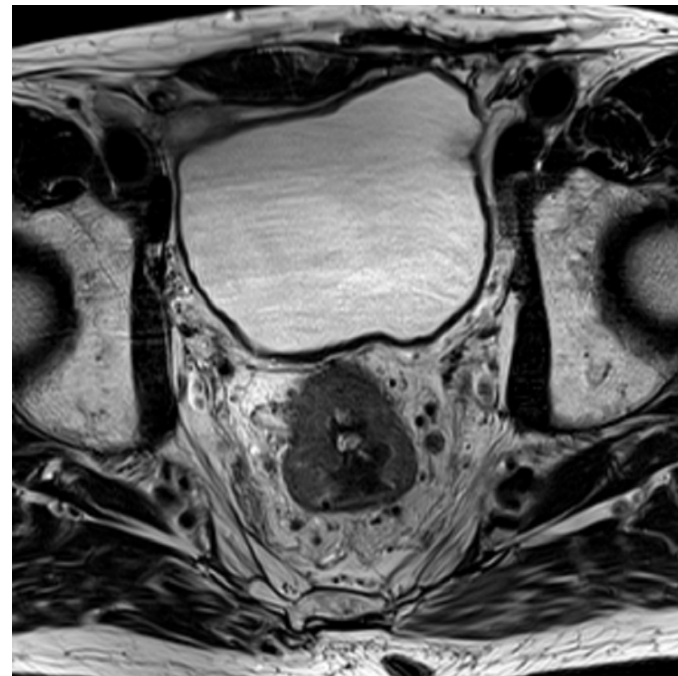
MRT-basierte Therapie des Rektumkarzinoms

Darstellung der Grenzlamelle: mrCRM negativ versus positiv

mrT3c
mrCRM negativ



mrT3c
mrCRM positiv



Institut für Radiologie
Charité CBF

mCRM versus pCRM

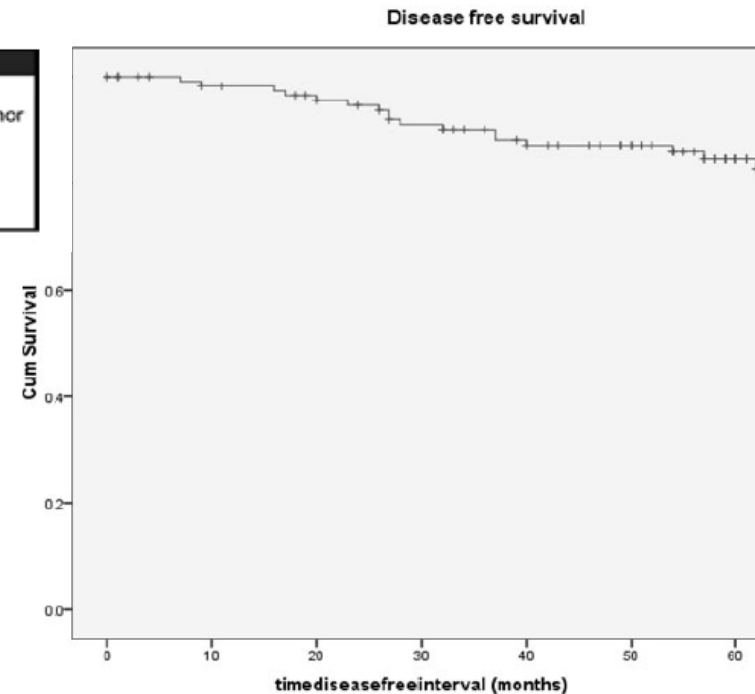
Tumorlokalisation	pCRM negativ
Oberes Rektumdrittel	93/96 (97 %)
Mittleres Rektumdrittel	246/248 (97,6 %)
Unteres Rektumdrittel	44/45 (98 %)
Summe	379/389 (97,4 %)

Kreis ME, Ruppert R, Hermanek P. J Gastrointest Surg. (2016).

MRT-basierte Therapie des Rektumkarzinoms

MERCURY: Identifikation low-risk Patientengruppe

MRI feature	Good prognosis	Poor prognosis
CRM	>1mm clear	<1mm involved
Low rectal <5cm	intersphincteric plane clear of tumor	intersphincteric plane involved by tumor
T stage	T1/T2, T3a<1mm, T3b, 1-5mm extramural spread	T3c>5mm extramural spread, T4
EMVI	negative	positive
N stage	any	any



MERCURY—MRI-predicted Good Prognosis Patients	Local Recurrence	5-Year Overall Survival	5-Year Disease-free Survival
Total patients (n = 122)	3.3%	68.2% (95% CI, 60.3%–77.0%)	84.7% (95% CI, 76.0%–90.4%)
T3a/b N0, N1, and N2 (n = 58)	1.7%	67.9% (95% CI, 53.9%–78.5%)	81% (95% CI, 66.1%–89.8%)
T1,2, or, 3b, N positive disease (n = 22)	0%	81% (95% CI, 48.7%–78.2%)	95% (95% CI, 69.5%–99.3%)

Taylor FG et al.: Ann Surgery 2011

MRT-basierte multimodale Therapie beim Rektumkarzinom

OCUM: **O**ptimale **C**hirurgie **U**nd **M**RT-basierte multimodale Therapie

Prospektive, multizentrische
Beobachtungsstudie

cT2-T4 Rektumkarzinome, alle N, cM0

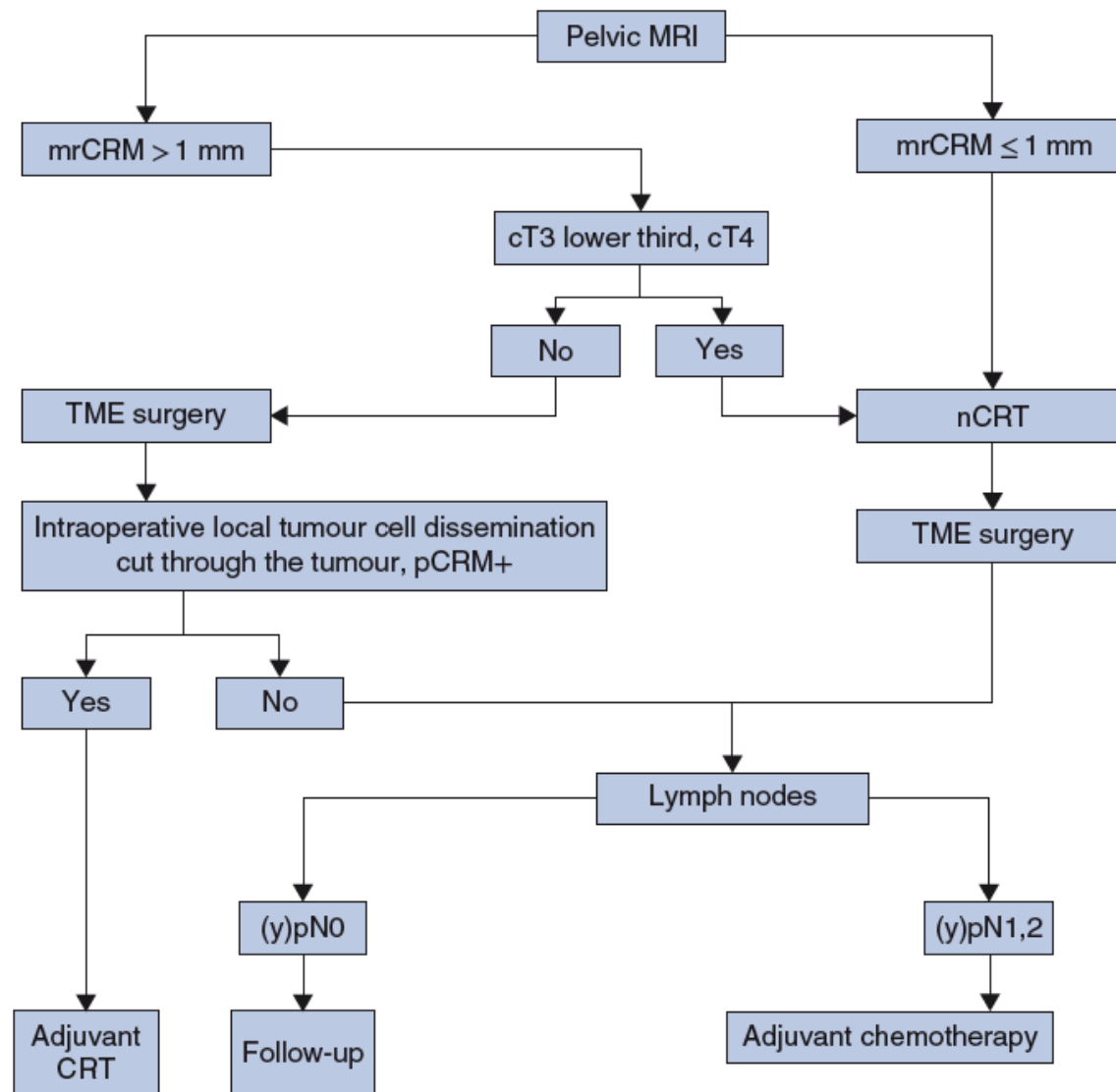
**mrCRM Selektion für prim. OP oder
nRCT**

1021 Patienten

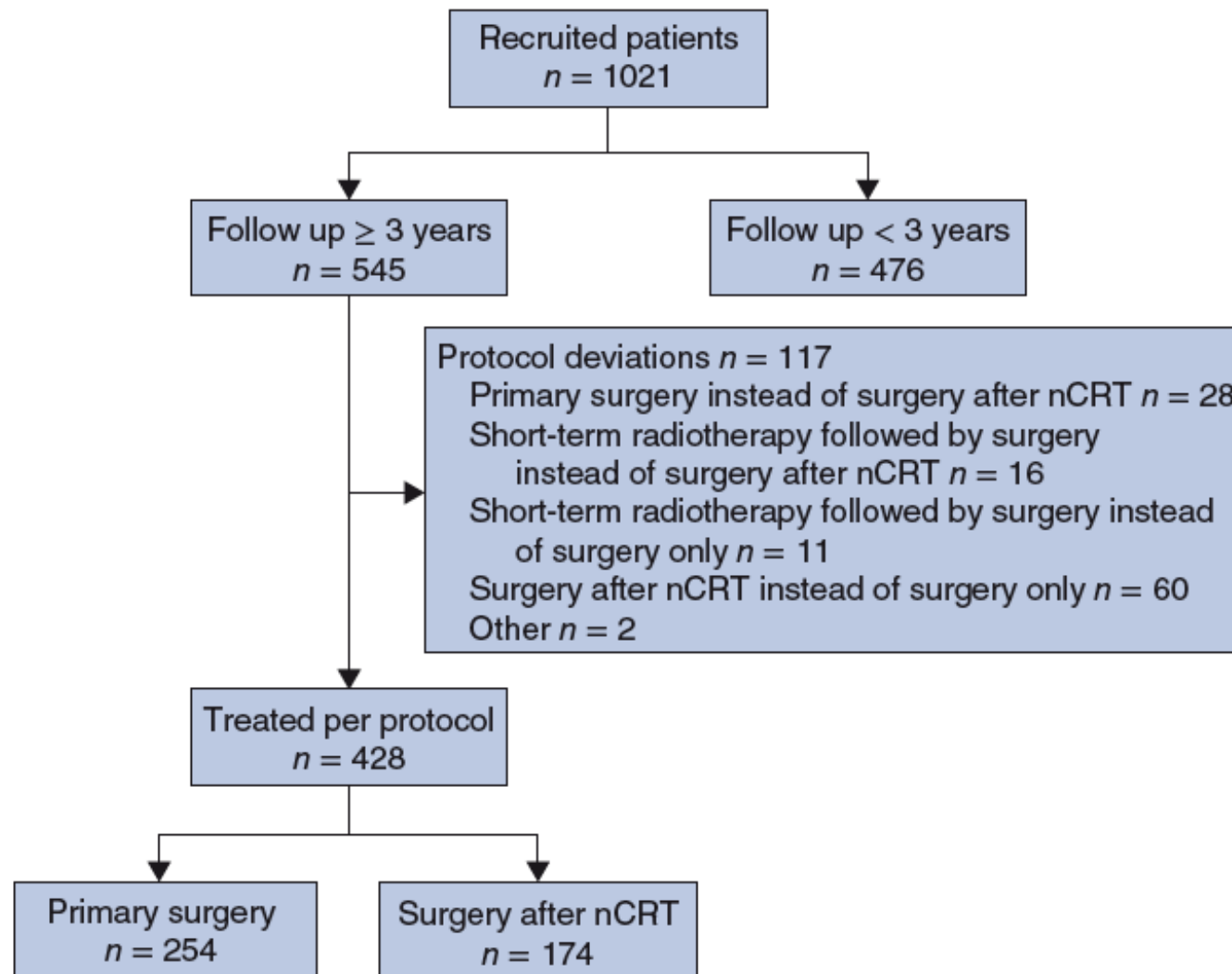
Hypothese: niedrige Rate an lokoregionären Rezidiven nach primärer Chirurgie

MRT-basierte multimodale Therapie beim Rektumkarzinom: OCUM

Studiendesign



MRT-basierte multimodale Therapie beim Rektumkarzinom: OCUM Patienten



MRT-basierte multimodale Therapie beim Rektumkarzinom: OCUM

Pathologie

	All patients (n = 428)	Primary surgery (n = 254)	Surgery after nCRT (n = 174)
(y)pT category			
pT1	16 (3.7)	16 (6.3)	
pT2	97 (22.7)	97 (38.2)	
pT3	136 (31.8)	136 (53.5)	
pT4	5 (1.2)	5 (2.0)	
ypT0/ypTis	24 (5.6)		24 (13.8)
ypT1	9 (2.1)		9 (5.2)
ypT2	43 (10.0)		43 (24.7)
ypT3	94 (22.0)		94 (54.0)
ypT4	4 (0.9)		4 (2.3)
pN category			
pN0	172 (40.2)	172 (67.7)	
pN1	54 (12.6)	54 (21.3)	
pN2	28 (6.5)	28 (11.0)	
ypN0	121 (28.3)		121 (69.5)
ypN1	38 (8.9)		38 (21.8)
ypN2	15 (3.5)		15 (8.6)
Pathological stage			
I	87 (20.3)	87 (34.3)	
II	86 (20.1)	86 (33.9)	
III	81 (18.9)	81 (31.9)	
y0/yis	23 (5.4)		23 (13.2)
yI	43 (10.0)		43 (24.7)
yII	55 (12.9)		55 (31.6)
yIII	53 (12.4)		53 (30.5)
R category			
R0	419 (97.9)	251 (98.8)	168 (96.6)
R1	9 (2.1)	3 (1.2)	6 (3.4)

MRT-basierte multimodale Therapie beim Rektumkarzinom: OCUM

Chirurgische Qualitätsparameter

Qualität der TME (entsprechend MERCURY Kriterien)

TME quality	Surgery, <i>n</i> =389	Surgery + nCR, <i>n</i> =253	<i>p</i> value
Surgical plane			
Mesorectal	371 (95.4 %)	219 (86.6 %)	<0.001
Intramesorectal	17 (4.4 %)	27 (10.7 %)	0.002
Muscularis propria	1 (0.3 %)	7(2.8 %)	0.007

Lymphknotenausbeute >12 LK

Tumor location	Primary surgery	nCR + surgery	<i>p</i> value
Lower third	44/45 (97)	147/161 (91.3)	0.199
Middle third	243/248 (98)	81/84 (96)	0.422
Upper third	96/96 (100)	8/8 (100)	1.0
All	383/389 (98.5)	236/253 (93.3)	0.001

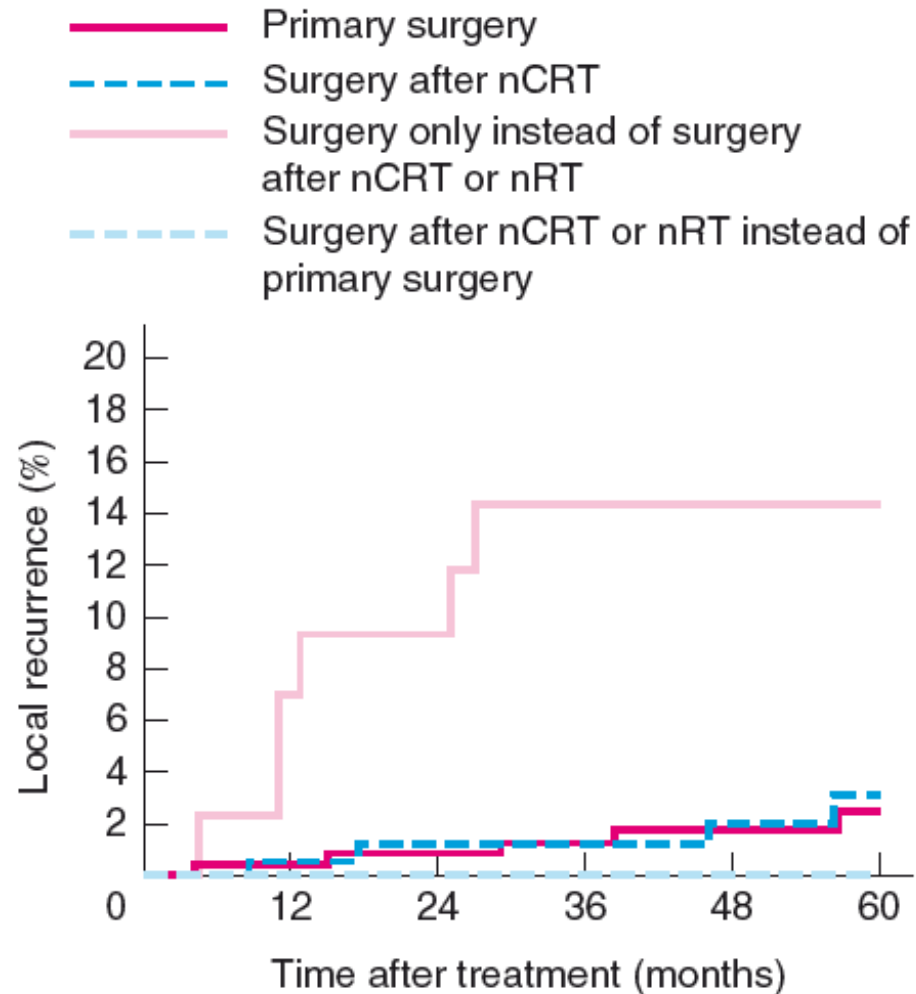
positiver CRM

	Primary surgery	nCR + surgery	<i>p</i> value
Tumor location	pCRM+	pCRM+	
Lower third	1/45 (2 %)	20/161 (12.4 %)	0.051
Middle third	6/248 (2.4 %)	6/84 (7 %)	0.045
Upper third	3/96 (3 %)	0/8 (0 %)	1.0
All	10/389 (2.6 %)	26/253 (10.3 %)	<0.001

Kreis ME et al.: J Gastrointestinal Surg 2016

MRT-basierte multimodale Therapie beim Rektumkarzinom: OCUM

Lokalrezidive

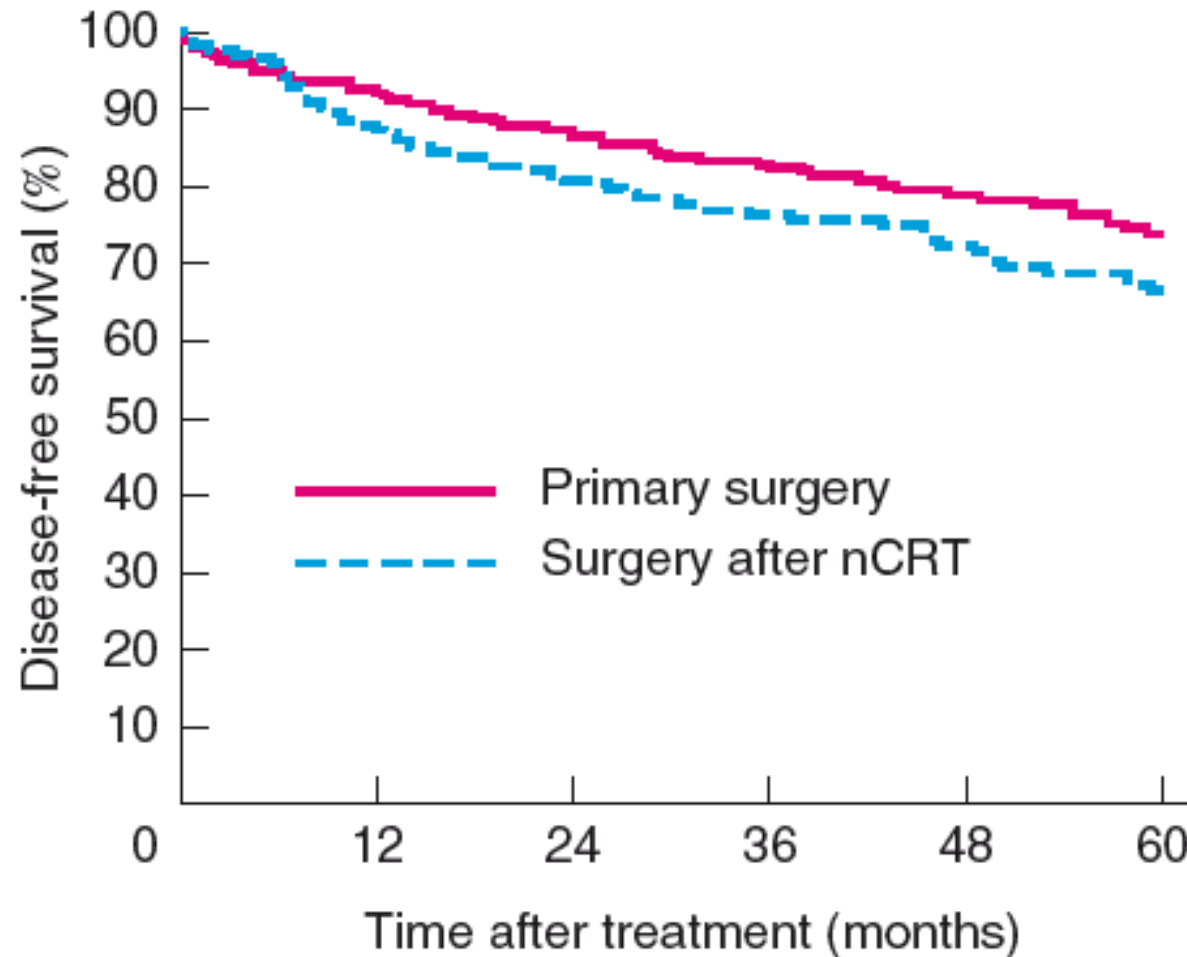


3/245 Patienten mit LR nach primärer Chirurgie nach 3 J. (1,3 %)

5/245 Patienten mit LR nach primärer Chirurgie nach 5 J. (2,0 %)

MRT-basierte multimodale Therapie beim Rektumkarzinom: OCUM

Disease free survival



OCUM study group: Br J Surg 2018

MRT-basierte multimodale Therapie beim Rektumkarzinom: OCUM

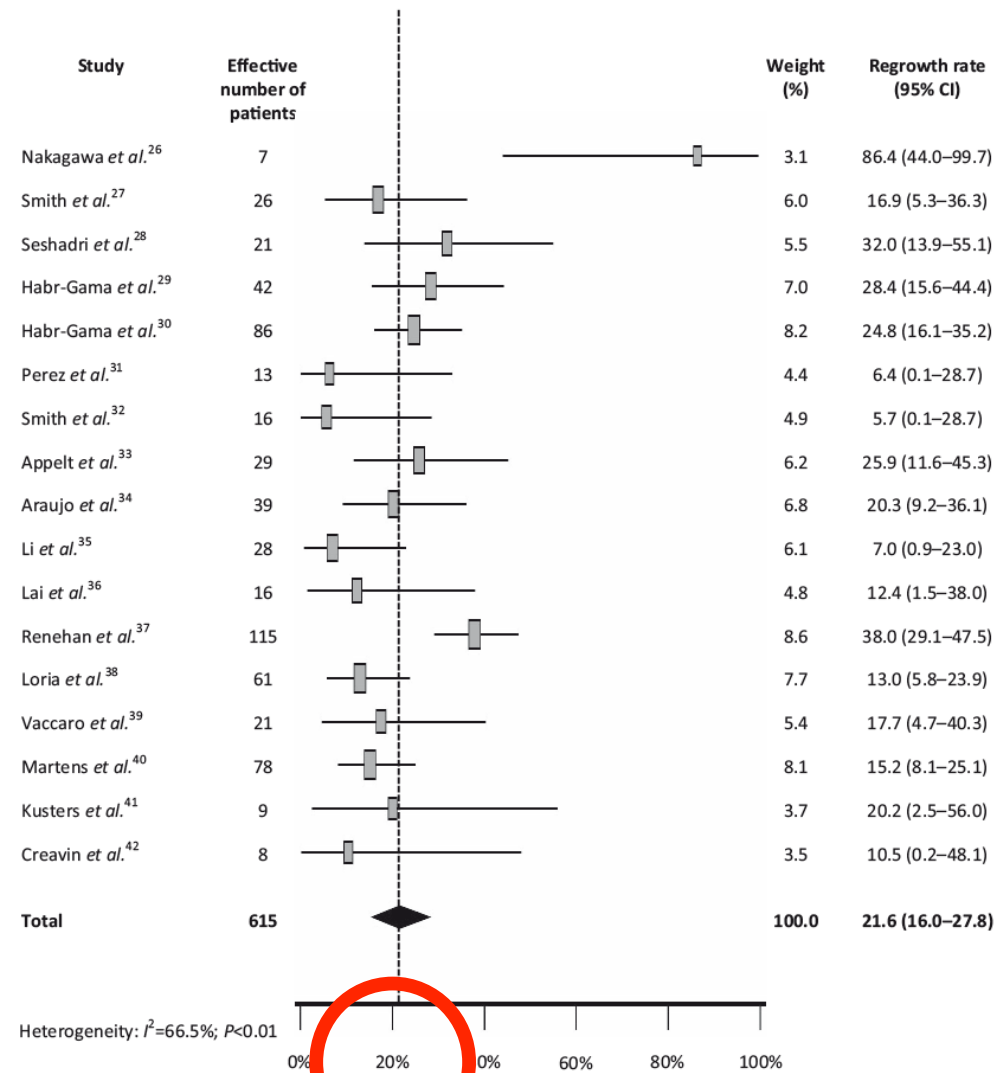
Distant metastasis / disease free survival

	primary Surgery	nCRT
Dist. metastasis 3 yrs.	8,9 %	17,3 %
Dist. metastasis 5 yrs.	14,4 %	24,9 %
DFS 3 years	84,9 %	76,7 %
DFS 5 years	76,0 %	66,7 %

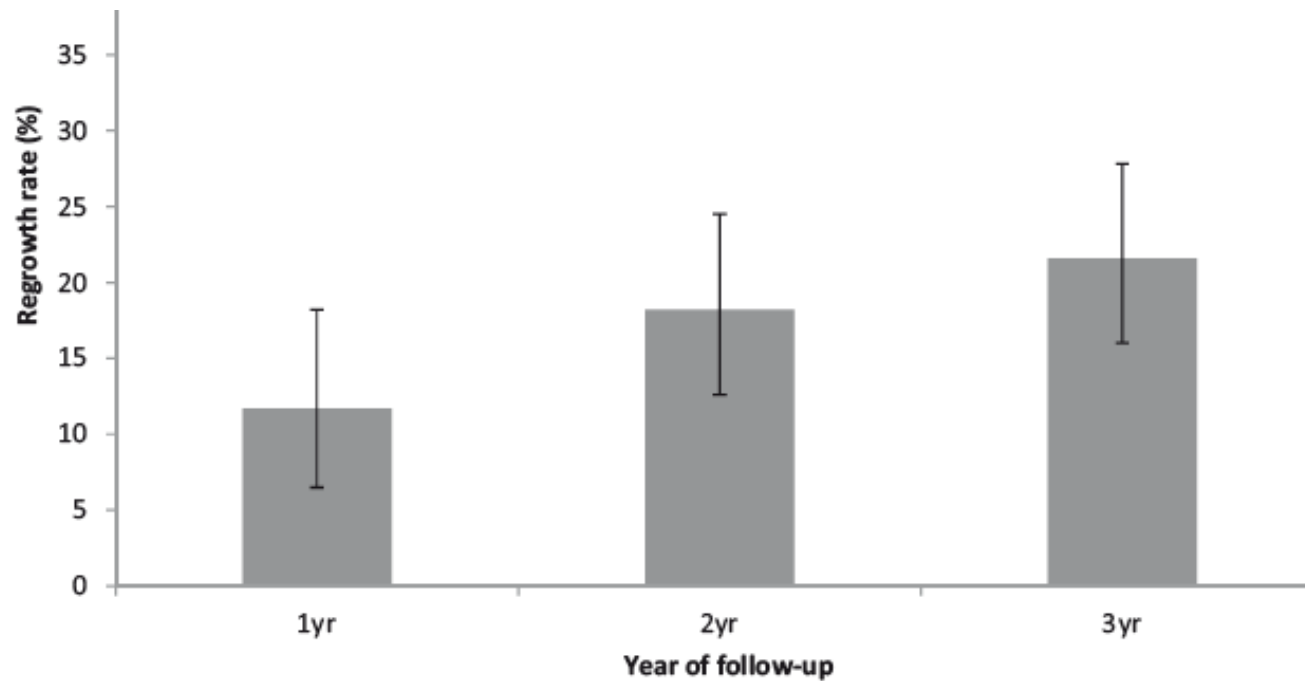
OCUM study group: Br J Surg 2018

Neoadjuvante Therapie gefolgt von "watch-and-wait" - Metaanalyse.

"Regrowth rate nach 3 Jahren"



Neoadjuvante Therapie gefolgt von "watch-and-wait" - Metaanalyse. "Regrowth and salvage"



Sphinktererhaltende Chirurgie bei "salvage" in 45 % der Patienten.

Neoadjuvante Therapie gefolgt von "watch-and-wait".

Internationale Registerstudie

[Lancet](#). 2018 Jun 23;391(10139):2537-2545. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31078-X.

Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study.

[van der Valk MJM](#)¹, [Hilling DE](#)¹, [Bastiaannet E](#)²,
[Meershoek-Klein Kranenbarg E](#)³, [Beets GL](#)⁴, [Figueiredo NL](#)⁵,
[Habr-Gama A](#)⁶, [Perez RO](#)⁶, [Renehan AG](#)⁷, [van de Velde CJH](#)³;
[IWWD Consortium](#).

Neoadjuvante Therapie gefolgt von "watch-and-wait". Internationale Registerstudie

- 880 Patienten / 47 Kliniken / 15 Länder
- watch-and-wait nach neoadjuvanter Radiochemotherapie
- median f/u 3,3 Jahre (95 % CI 3,1-3,6)
- **2 Jahre Lokalrezidivrate 25,2 % (95 % CI 22,2-28,5%)**
- 97 % in der Darmwand
- Fernmetastasen 8 %
- 5 Jahre overall survival 85 % (95 % CI 80,9-87,7 %)
- 5 Jahre disease-specific survival 94 % (91-96 %)

Neoadjuvante Therapie aus Sicht des Chirurgen

Zusammenfassung

Strahlentherapie erhöht relevant die posttherapeutischen Funktionsbeeinträchtigungen.

Indikation zur RCT basiert auf ungenauem Staging (LK)

pCRM entscheidender Prognosefaktor, korreliert sehr eng mit mrCRM

mrCRM identifiziert Patienten mit guter Prognose; sorgfältige Selektion wichtig !

Niedrige Lokalrezidivrate bei MRT selektionierten Patienten mit primärer Operation, somit kann neoadjuvante Radio(-chemo)therapie bei diesen Patienten weggelassen werden.

"Watch-and-wait" Konzept mit erheblicher "Regrowth" Rate nach 3 Jahren aus chirurgischer Sicht nur in besonderen Einzelfällen vertretbar (z. B. Komorbidität etc.)

Fernmetastasierungsrate zu verbessern erscheint als wichtigstes zukünftiges Ziel.



*Vielen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit!*

martin.kreis@charite.de

Charité Campus Benjamin Franklin