



Assoziation Chirurgische Onkologie

ACO in der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. und der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Haus der Bundespressekonferenz
Schiffbauerdamm 40
10117 Berlin

Tel.: +49 30 2345 8656 20
Fax: +49 30 2345 8656 25
E-mail: aco@dgav.de
<http://aco-chirurgie.de/>

Konsentierete Stellungnahme der ACO, der AIO und der ARO zum „watch and wait“-Konzept mit intendiertem Organerhalt bei Rektumkarzinomen des mittleren und unteren Drittels

Vorstand:
Prof. Dr. Pompiliu Piso
Prof. Dr. Hans-Rudolf Raab
Prof. Dr. Christoph Germer
Prof. Dr. Christiane Bruns

Beirat:
Prof. Dr. Michael Ghadimi
Prof. Dr. Jörg Kalff
Prof. Dr. Jürgen Weitz

Bei der diesjährigen Jahrestagung der ASCO wurden drei große Studien zur sogenannten „totalen neoadjuvanten Therapie“ (TNT) beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom vorgestellt (RAPIDO, PRODIGE und OPRA). Wir verweisen diesbezüglich auf die kürzlich veröffentlichte „Konsentierete Stellungnahme der AIO, der ACO und der ARO zur neoadjuvanten Therapie beim Rektumkarzinom“. Sie befasst sich insbesondere mit dem differenzierten Einsatz der TNT und ist über die jeweiligen Internetseiten abrufbar. In Ergänzung zu diesen Ausführungen werden vorliegend konsentierete Standpunkte zum „watch and wait“ Konzept (w&w) mit intendiertem Organerhalt dargelegt und Empfehlungen dazu gegeben.

Eine der oben genannten Studien (OPRA, randomisierte Phase II-Studie) verglich zwei TNT-Sequenzen miteinander und mit einer historischen Kontrolle mit traditioneller neoadjuvanter Radiochemotherapie (nRChT) + OP + adjuvante Chemotherapie (CT). Die beiden TNT Sequenzen waren: 1. Induktions-CT gefolgt von Fluorouracil-basierter RChT und 2. RChT gefolgt von konsolidierender CT. Bei beiden Sequenzen erfolgte w&w bei klinischer Komplettremission (cCR) oder OP mit TME bei Resttumor. Beim primären Endpunkt, DFS, ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden TNT-Sequenzen oder gegenüber der historischen Kontrolle. Bemerkenswerte Ergebnisse gab es aber hinsichtlich des sekundären Endpunktes Organerhalt (in der Studie „TME-freies Überleben“ genannt). Nach drei Jahren war dieses Ziel in der Gruppe mit Induktions-CT gefolgt von RChT in 43% erreicht, in der Gruppe mit RCT und Konsolidierungs-CT sogar in 59% ($p=0.007$). Erwartet worden waren 20% bzw. 35%.

Watch-and-wait

Anders als beim Kolonkarzinom, wo die chirurgische Resektion in der Regel keine oder nur passagere Folgeerscheinungen mit sich bringt, leidet eine Mehrheit der Pat. nach tiefer anteriorer Rektumresektion häufig an funktionellen Einschränkungen, speziell hinsichtlich der differenzierten Kontinenzleistungen (Stuhlfrequenz, Vorwarnperiode, Diskriminierungsvermögen), weil die Ampulla recti als wesentliches Konstituens des Kontinenzorgans fehlt und in ihrer Funktion nicht ersetzt werden kann. Diese regelhaft unvermeidlichen Folgen der Rektumchirurgie werden heute unter dem Akronym LARS (low anterior resection syndrom) zusammengefasst. Wegen der Häufigkeit von LARS (in unterschiedlichen Ausprägungen) nach

Rektumresektionen ist der Erhalt nicht nur des Schließmuskels, sondern des kompletten Kontinenzorgans, einschließlich der Ampulla recti beim Rektumkarzinom ein wichtiges Desiderat. Die ungefähr verdoppelten Raten an pathologisch bestätigter Komplettremission (pCR) durch TNT Konzepte (RAPIDO und PRODIGE23 ca. 28%, CAO/ARO/AIO-12 25%) zusammen mit den exzellenten Daten zum „TME-free survival“ aus der OPRA-Studie mit Organerhalt in bis zu knapp 60% der Patienten mit Rektumkarzinom in den klinischen Stadien UICC II und III bereiten nun den Weg für eine breitere Umsetzung des w&w-Konzeptes.

LARS ist allerdings ein multifaktorielles Geschehen, wobei auch die Strahlentherapie eine Rolle spielt. So wird nach Radiochemotherapie und w&w ein major LARS in 33% von 33 untersuchten Patienten berichtet (van der Sande, Radiother Oncol 2019). Demgemäß kann LARS auch bei w&w-Pat. vorkommen, wobei valide Daten aus randomisierten Studien bislang fehlen. Vergleiche zur globalen Lebensqualität und zu funktionellen Ergebnissen nach W&W versus radikaler Operation nach neoadjuvanter Standard-RCT liegen derzeit ebenfalls nur begrenzt und in sehr kleinen Fallzahlen vor. Wegen der ungeklärten Situation und des auch von RT/RCT ausgehenden Risikos für Funktionsverschlechterungen sollten Patienten, die nach den bisherigen Standards keine RT/RCT benötigen (z.B. T2, T3a-Tumore), nur in prospektiven Studien nach erweiterten neoadjuvanter Therapiekonzepten mit dem Ziel w&w und Organerhalt behandelt werden.

Watch and wait ist nichts grundsätzlich Neues. Beim Analkarzinom ist die definitive RChT ohne Induktions- oder konsolidierende CT mit w&w und salvage-OP nur bei fehlender cCR oder lokaler Progression schon seit den siebziger Jahren Standard, zwar nicht mit einem besseren Überleben, aber mit Organerhalt für ca. 80% der Betroffenen. Für das Rektumkarzinom haben Habr-Gama et al. bereits 2004 ermutigende Langzeitergebnisse publiziert (Habr-Gama, Ann Surg 2004). Es handelte sich allerdings nicht um eine randomisierte Studie, so dass die Arbeit zunächst eher zurückhaltend rezipiert wurde. In der Folgezeit mehrten sich aber Daten, dass das Konzept tragfähig ist. Deshalb wurde 2013 die auch heute noch gültige Empfehlung zu w&w in die S3-Leitlinie aufgenommen: *„In den seltenen Fällen, in denen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie klinisch, endoskopisch und durch bildgebende Verfahren (Endosonographie und MRT, alternativ evtl. auch CT) kein Tumor mehr nachweisbar ist, kann auf jegliche Operation verzichtet werden. Voraussetzung ist die gründliche Aufklärung über die noch unzureichende Validierung dieses Vorgehens und die Bereitschaft des Patienten, sich einer sehr engmaschigen mindestens 5-jährigen Nachsorge zu unterziehen.“* (S3-Leitlinie CRC, Stand Januar 2019). Diese 7 Jahre alte Empfehlung wird im Lichte der neuen Daten nun zu überdenken sein, insbesondere kann in Anbetracht der mit TNT berichteten cCR-Raten von „seltenen Fällen“ sicher nicht mehr die Rede sein. Allerdings ist noch eine Reihe wichtiger Fragen zum praktischen Vorgehen nicht endgültig beantwortet.

Zeitpunkt der Beurteilung des klinischen Ansprechens nach TNT

Eine eindeutige Antwort auf die Frage, wann der beste Zeitpunkt für die Erfassung einer evtl. cCR nach TNT ist, wird es wahrscheinlich nicht so schnell geben. Im Rahmen der hier besprochenen Studien lag der Operationszeitpunkt (RAPIDO, PRODIGE 23) bzw. das Re-Staging zum Entscheid w&w vs. TME (OPRA) ca. ½ Jahr (24-28 Wochen) nach Therapiebeginn. Bei Anwendung der TNT bietet sich daher dieser Zeitkorridor zur Beurteilung des Therapieansprechens (cCR versus Resttumor) an.

In den bislang publizierten Serien zu w&w lag der Zeitpunkt zur Evaluation der Tumorantwort in der Regel unmittelbar vor dem ins Auge gefassten Operationszeitpunkt, also 6-8 Wochen

nach Abschluss der RCT. Populationsbezogene sowie prospektive Studien legen nahe, dass die Tumorregression nach RCT über dieses Interval andauert und frühestens 10-12 Wochen nach Abschluss der RCT ein Maximum der Tumorregression erreicht wird. Daher wird in aktuellen Studien untersucht, ob bei sehr guter, aber noch nicht kompletter Tumorresponse („near-cCR“) zum Zeitpunkt der ersten Evaluation weiteres Zuwarten gerechtfertigt ist. Dieses Vorgehen integriert das aus der organerhaltenden Behandlung des Analkarzinoms bekannte Phänomen der retardierten, bis zu 26 Wochen nach Beginn der RCT fortschreitenden Tumorregression mit iterativem Tumorresponse-Assessment und relativiert somit die Bedeutung eines nur einmaligen Zeitpunktes der Evaluation des Tumoransprechens in Richtung eines dynamischen Monitorings. Eine einheitlich akzeptierte und prospektiv untersuchte Definition der „near-cCR“ liegt derzeit aber nicht vor und es bleibt unklar, ob Patienten mit „verzögertem“ Ansprechen bis zur cCR eine vergleichbar gute Prognose aufweisen wie Patienten, die eine cCR bereits 6-8 Wochen nach RCT aufweisen. Dies wird derzeit u.a. in der deutschen CAO/ARO/AIO-16-Studie (NCT03561142) und der britischen TRIGGER-Studie (NCT02704520) geprüft. Wenn verlässliche Patientencompliance gegeben ist und eine engmaschige Überwachung sichergestellt werden kann, erscheint w&w mit dynamischem Monitoring vertretbar, speziell auch in Abwägung gegenüber den Risiken und Folgeerscheinungen einer Operation. Wegen der fehlenden Daten und der oben beschriebenen offenen Fragen sollte dies aber (von begründeten Ausnahmen abgesehen) ausschließlich unter definierten Studienbedingungen erfolgen.

Diagnostische Sicherheit bei der Feststellung einer klinisch kompletten Remission

Metaanalysedaten zeigen deutlich die Limitationen der Bildgebung hinsichtlich der Beurteilung des Ansprechens auf die neoadjuvante Therapie beim Rektumkarzinom, und zwar speziell auch hinsichtlich der positiven Feststellung einer cCR. Alle bildgebenden Modalitäten können ein cCR zwar relativ sicher ausschließen (noch vorhandenen Resttumor also zeigen), jedoch kaum bestätigen, dass kein Resttumor mehr nachweisbar ist. Dies drückt sich in einer jeweils hohen Sensitivität und einem hohen positiven prädiktiven Wert aus, bei gleichzeitig niedriger Spezifität und niedrigem negativen Vorhersagewert des jeweiligen Verfahrens, wie die untenstehende Tabelle zeigt (aus: de Jong et al., Surgery 2016. 159:688).

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
MRT					
- Complete Response	95 (87–98)	31 (14–56)	83 (77–87)	47 (32–62)	75 (72–78)
- T4 oder CRM(+)	78 (61–90)	91 (80–96)	60 (46–73)	96 (91–98)	88 (86–90)
- LK-Metastasen	59 (48–70)	77 (67–84)	46 (38–54)	83 (79–87)	72 (68–76)
ERUS					
- Complete Response	97 (90–99)	30 (16–49)	86 (80–90)	42 (19–68)	82 (79–85)
- T4 oder CRM(+)	69 (45–86)	96 (91–98)	61 (35–82)	95 (95–98)	94 (92–96)
- LK-Metastasen	53 (42–65)	80 (73–86)	55 (42–67)	79 (74–84)	72 (69–75)
CT					
- Complete Response	96 (92–98)	21 (7.0–49)	86 (80–91)	53 (31–74)	83 (79–88)
- LK-Metastasen	60 (47–72)	66 (58–74)	34 (26–43)	85 (79–90)	65 (59–70)

Die diagnostischen Probleme spiegeln sich letztlich in der mit ca. 25% relativ hohen Rate an erneutem lokalem Tumorwachstum nach festgestellter cCR wider. Der Gesamtbeurteilung kommt somit ein hoher Stellenwert zu. Erst in der Synopsis der klinischen Befunde (rektal-digitale Untersuchung), der Endoskopie und der Bildgebung (MRT, ggf. CT/PET-CT) kann eine cCR mit einer für das watch-and-wait Vorgehen hinreichenden Sicherheit festgestellt werden.

Vorgehen bei Nicht-Erreichen einer klinischen Komplettremission

Wenn eine klinisch komplette Remission nicht erreicht und auch nach längerem Intervall nicht zu erwarten ist, erfolgt die chirurgische Therapie genauso, wie sie auch ohne TNT durchgeführt worden wäre. Das heißt, je nach Abstand des Tumors zur Linea dentata werden anteriore oder tiefe anteriore Resektionen und nötigenfalls Rektumexstirpationen vorgenommen, jeweils mit radikaler systematischer Lymphadenektomie einschließlich TME. Tumorprogression unter TNT ist nicht zu erwarten und aus bisherigen Studien auch nicht berichtet. Wenn ein solcher Fall allerdings vorkommen sollte, muss die TNT abgebrochen und standardmäßig operiert werden.

Lokale Tumorexzision in der Sondersituation einer subtotalen Remission

Es ist unwahrscheinlich, dass ein Tumor, der primär im klinischen Stadium UICC-II oder III diagnostiziert wurde, nach einer TNT zwar keine cCR zeigt, sich aber gleichwohl für eine lokalen Exzision (LE) gemäß der S3-Leitlinienempfehlung (= T1 low-risk) qualifiziert. In der französischen GRECCAR 2-Studie (Rullier et al., Lancet 2017) wurden Patienten mit cT2/T3 Rektumkarzinomen und gutem Ansprechen auf eine neoadjuvante RChT randomisiert in LE oder TME. Primärer Endpunkt war ein „composite outcome“ aus Tod, Rezidiv, Morbidität und Nebenwirkungen 2 Jahre postoperativ. Das Ziel der Studie war, eine Überlegenheit der LE zu zeigen. Dies ist nicht gelungen. Die Studiengruppen unterschieden sich in keinem der Einzelmerkmale des „composite outcome“ signifikant voneinander. Für statistisch abgesicherte Aussagen bezüglich einer eventuellen Gleichwertigkeit der Verfahren sind die Fallzahlen dieser Studie (74 LE versus 71 TME) allerdings zu gering. Die 5-Jahres Daten für die sekundären Endpunkte der Studie (Lancet Gastroenterol Hepatol., 2020) zeigte für beide Arme keine Unterschiede bezüglich OS, DFS, LR und FM, wobei in einem Kommentar darauf hingewiesen wird, dass bei der „as-treated“ Analyse die lokale Exzision mit einer absoluten Reduktion des krankheitsfreien Überlebens von 14 % assoziiert ist (Dossa, Lancet Gastroenterol Hepatol 2020;5:422-424). Zum Gesamtbild gehört auch, dass die funktionellen Ergebnisse für die Untergruppe mit Komplettierungs-TME wegen ungünstiger histopathologischer Befunde (ypT2-3 oder R1) oder wegen Rezidiv nach LE schlecht waren (Morbidität 78%, Kolostomieerate 25%, sexuelle Dysfunktion 41%). Zwei weitere Arbeiten zeigen zudem eine hohe Komplikationsrate und eine schlechte Funktion nach neoadjuvanter RCTx und LE (Gornicki, EJSO 2014;40:723-30, Stijns, JAMA Surg. 2019; 154:47-54). In geeignet erscheinenden Einzelfällen mit kleinem Resttumor erscheint es dennoch vertretbar (auf der Basis der Risikobewertung durch einen in der Rektumchirurgie erfahrenen Chirurgen), eine LE durchzuführen, vorzugsweise unter prospektiven Studienbedingungen. Die LE soll als Vollwandexzision vorgenommen werden, nach Möglichkeit unter Mitnahme von Anteilen des mesorektalen Fettgewebes, idealerweise auch unter Einschluss eines tumornahen Lymphknotens. Für Art und Umfang des Follow-up's nach LE gibt es keine ausreichende Datengrundlage, wir empfehlen ein Vorgehen analog w&w (s.u.).

Kontrolluntersuchungen bei watch-and-wait

Bei Vorliegen einer mittels qualitätsgesicherter MRT und Endoskopie bestätigten klinischen Komplettremission (cCR) und geplantem w&w-Vorgehen, sollte das Follow-up klar definierte Nachsorgeintervalle einhalten. Innerhalb von Studien geschieht dies über das Studienprotokoll. Außerhalb von Studien werden während des ersten Jahres im 4 Monate-

Takt rektal-digitale Untersuchung, Rekto-Sigmoidoskopie und MRT (Jahre 2-5: sechs Monatsintervall) empfohlen. Eine CT Thorax und Abdomen sollte alle 6 Monate, ab Jahr 3 alle 12 Monate erfolgen.

Rezidiv nach watch-and-wait

Erneutes lokales Tumorwachstum (Regrowth) ist nach den Daten einer internationalen Registerstudie im Verlauf der ersten 2 Jahre in etwa 25% der Fälle zu erwarten (van der Valk, Lancet 2018). Regrowth ist (im Gegensatz zu Lokalrezidiven nach radikaler Operation) nach bisherigem Wissensstand mit mindestens gleicher kurativer Chance radikal resektabel wie Primärtumore ohne w&w. In einer kürzlich publizierten Studie mit 385 Pat. (van der Valk, Ann Surg 2020) entwickelten 89 (23%) innerhalb der ersten 14 Monate ein Regrowth. 84 Patienten (94%) wurden operiert, davon 58 (69%) radikal mit TME und 26 (31%) mit LE. Die 2-Jahres-Ergebnisse hinsichtlich Lokalrezidivfreiheit (98%), Fernmetastasenfreiheit (92%), DFS (90.3%), und OS (98.4%) waren exzellent und bestätigten (mit Einschränkungen wegen der kleinen Fallzahlen) die Sicherheit des Konzeptes w&w mit späterer Chirurgie für Regrowth-Fälle.

Fazit

Watch and wait mit intendiertem Organerhalt sollte als Konzept unbedingt in weiteren qualitätsgesicherten Studien auch in Deutschland evaluiert und validiert werden (einschließlich Studien zu den funktionellen Ergebnissen). Demgemäß empfehlen wir dringend die Teilnahme an solchen Studien. Gleichzeitig halten wir die Datenlage aber für ausreichend, um w&w für alle geeigneten Fälle als mögliche Vorgehensweise mit den betroffenen Patienten/Patientinnen und innerhalb der multidisziplinären Teams unter Abwägung der Chancen und Risiken zu diskutieren. Dabei müssen sich alle Beteiligten der offenen Fragen bewusst sein und ebenso der Tatsache, dass es bislang noch keine randomisierte Phase III-Studie zum Organerhalt beim Rektumkarzinom gibt.

Für die klinische Praxis gilt: Nicht nur die primäre Entscheidung für w&w, sondern auch alle Rezidive nach w&w, also Regrowth, lokale und regionäre Rezidive ebenso wie Fernmetastasen werden im MDT besprochen. Bei Regrowth ist eine Operation indiziert. Je nach Lokalbefund können dabei LE (als Vollwandexzision wie oben beschrieben) oder radikale Resektionen mit TME durchgeführt werden. Genaue Kriterien für die Differentialindikation sind noch nicht erarbeitet, hierzu sind weitere Studien notwendig. Es ist aber wichtig, zwischen LE nach subtotaler Remission und LE nach Regrowth zu differenzieren. Bei Einhaltung der o.g. Kontrollintervalle wird man ausgedehntere, insbesondere multiviszerale Resektionen in der Regel vermeiden können. Insgesamt kann nach bisher vorliegenden Daten erwartet werden, dass weder die funktionellen noch die onkologischen Ergebnisse schlechter sind als bei primär operierten Patienten. Auftretende Fernmetastasen werden gemäß Leitlinie behandelt (also nach Möglichkeit reseziert), genauso wie dies auch bei nicht WW-Fällen geschehen soll.