

Arbeitsgruppe Kolon-/Rektum-/Dünndarmtumoren

Sprecher der Arbeitsgruppe
Prof. Dr. Sebastian Stintzing
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt
Onkologie und Hämatologie
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
☎ +49 (0)30 450 513 002
sebastian.stintzing@charite.de

Prof. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz
Universitätsmedizin Mannheim
Interdisziplinäres Tumorzentrum
Theodor-Kutzer-Ufer 1 - 3, 68167 Mannheim
☎ +49 (0)621 3832855
ralf.hofheinz@umm.de

Leitgruppe
Prof. Dr. Dirk Arnold, Hamburg
Prof. Dr. Gunnar Folprecht, Dresden
Prof. Dr. Volker Heinemann, München
Prof. Dr. Stefan Kasper-Virchow, Essen
Dr. Annika Kurreck, Berlin
PD Dr. Marlies Michl, München
Prof. Dr. Dominik P. Modest, Berlin
Prof. Dr. Anke Reinacher-Schick, Bochum
Prof. Dr. Thomas Seufferlein, Ulm
Dr. Arndt Stahler, Berlin
Prof. Dr. Alexander Stein, Hamburg

AIO-Geschäftsstelle
Kuno-Fischer-Straße 8, 14057 Berlin
☎ +49 (0)30 322932933
☎ +49 (0)30 322932943
aio@krebsgesellschaft.de
www.aio-portal.de

STELLUNGNAHME

Berlin, 13.07.2023

Die Assoziation Chirurgische Onkologie (ACO), die Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO) und die Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie (AIO) nehmen im Folgenden Stellung zu den beim ASCO 2023 vorgestellten Ergebnissen der amerikanischen PROSPECT-Studie für eine Subgruppe von Patient*innen mit Rektumkarzinom.

Vorbemerkung

Die multimodale Behandlung des Rektumkarzinoms unterliegt seit mehr als 2 Jahrzehnten einer stetigen Ausdifferenzierung in Diagnostik und Therapie, mit unterschiedlichen Therapiezielen sowie der Abwägung von Risiken und Nebenwirkungen. Für eine differenzierte Therapieauswahl kommen unterschiedliche Kombinationen der Modalitäten Chirurgie, Radio- und systemische Therapie (Chemotherapie/Immuntherapie) in Betracht. Grundlage für eine optimale Behandlungsplanung ist die qualitätsgesicherte MRT-Diagnostik

Beim lokalisierten Rektumkarzinom stehen derzeit - abhängig von klinischen, bildgebenden und molekularpathologischen Faktoren - die alleinige Resektion (+/- adjuvante Chemotherapie), die neoadjuvante Radiotherapie oder Radiochemotherapie (RT/RCT), die totale neoadjuvante Therapie (TNT) sowie organerhaltende Strategien nach kompletten Therapieansprechen auf RT/RCT/TNT zur Verfügung. Für die kleine Subgruppe von Patient*innen mit einem MSI/dMMR Tumor (ca. 3-5%) kann darüber hinaus die alleinige Immuntherapie zum Einsatz kommen.

Ergebnisse der PROSPECT-Studie

Die PROSPECT-Studie untersuchte für eine Gruppe von Patient*innen mit a priori niedrigem Lokalrezidivrisiko (cT2N1, cT3N0/1, radialer Abstand zur mesorektalen Faszie > 3mm), die sich aufgrund der Tumorage für eine schließmuskelerhaltend intendierte Operation eigneten, ob eine geplante Sequenz mit (zunächst) neoadjuvanter Chemotherapie mit selektivem Einsatz

der RCT bei nicht ausreichendem Ansprechen (definiert als <20% radiologische Tumorgrößenreduktion) oder unzureichend intensiver Chemotherapie (definiert als < 4 neoadjuvante Zyklen FOLFOX) einer generellen neoadjuvanten RCT hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens nicht-unterlegen ist. Patient*innen mit fortgeschrittenen Tumorcharakteristika (T4, N2, Abstand zur mesorektalen Faszie \leq 3mm, tiefsitzende Tumore, bei denen der Schließmuskel operativ primär nicht erhalten werden kann) waren ausgeschlossen. Nach obligater radikaler Operation war die Auswahl der weiteren adjuvanten Therapie freigestellt; empfohlen hierfür war von der Studienleitung die adjuvante Chemotherapie mit FOLFOX (6 bzw. 8 Zyklen nach neoadjuvanter Chemo- bzw. Radiochemotherapie) für alle Patienten unabhängig vom histopathologischen Tumorstadium (Abbildung 1). Ein Watch&Wait-Vorgehen zum Organerhalt war nicht vorgesehen.

Die Studie konnte die Nicht-Unterlegenheit der neoadjuvanten Sequenz (Chemotherapie mit ggf. RCT bei unzureichendem Ansprechen) gegenüber der RCT bezüglich des krankheitsfreien Überlebens zeigen (HR 0.92; 95% CI 0.74-1.14). In der Studie für die oben beschriebene Gruppe von Patient*innen führten somit beide Therapiestrategien zu einer exzellenten lokalen Tumorkontrolle (<2% Lokalrezidive) sowie einem nahezu identischen krankheitsfreien Überleben bzw. Gesamtüberleben (ca. 80% bzw. 90% nach 5 Jahren in beiden Armen) (ausführliche Darstellung der Ergebnisse in Tabelle 1). Bei lediglich 9% der Patient*innen im experimentellen Arm wurde eine RCT in der Sequenz durchgeführt.

Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen traten in Art und Ausprägung von akuten Nebenwirkungen auf. Diese waren unter neoadjuvanter Chemotherapie ausgeprägter (Grad 3-4: 41% versus 22.8% unter neoadjuvanter RCT) und betrafen insbesondere Neutropenie sowie Neuropathie, während Diarrhoe und Toxizitäten in der adjuvanten Therapie häufiger im RCT-Arm auftrat.¹

Auch Patient*innen selbst berichteten *während* der Therapie sowie *ein Jahr nach* Operation von unterschiedlichen Symptomen (PROMS): Unter/nach neoadjuvanter Chemotherapie waren u.a. Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Sensibilitätsstörungen, Depression/Ängstlichkeit stärker ausgeprägt, während Darmprobleme (Durchfall) häufiger bei der neoadjuvanten RCT berichtet wurden. Ein Jahr nach Operation waren bei beiden Behandlungsstrategien die akuten Beschwerden deutlich rückläufig. Kein Symptom wurde bei mehr als 10% der Patienten mehr als „ausgeprägt“ beschrieben. Bezüglich Fatigue, Neuropathie und Sexualfunktion berichteten bestrahlte Patient*innen zu diesem Zeitpunkt über mehr Beschwerden. Die generelle Lebensqualität (HRQL) war in beiden Armen 1 Jahr nach Operation identisch. Daten zu Langzeit-Nebenwirkungen liegen noch nicht vor.²

Kritikpunkte und Würdigung der PROSPECT-Studie in der deutschen Versorgungslandschaft

Die PROSPECT-Studie wurde vor mehr als 12 Jahren konzipiert. Sie berücksichtigt einige heute verbindliche moderne Aspekte der Behandlung des Rektumkarzinoms nicht. In Europäischen Leitlinien (u.a. ESMO Guideline) und der Deutschen S3-Leitlinie ist z.B. verankert, dass bei Patient*innen mit a priori niedrigem Lokalrezidivrisiko, wie sie in der PROSPECT-Studie überwiegend eingeschlossen waren, auch die primäre Operation mit Stadien-gerechter adjuvanter Chemotherapie in Anlehnung an die Empfehlungen beim Kolonkarzinom eine valide Therapiealternative bzw. Standardtherapie für das obere Rektumdrittel ist. Insofern stellen aus deutscher und europäischer Sicht beide neoadjuvante Therapiestrategien der PROSPECT-Studie eine potentielle Übertherapie für die meisten Patient*innen dar. Dies betrifft

auch die zwar nicht obligat vorgegebene, aber überwiegend durchgeführte adjuvante Chemotherapie.

Aktuelle Therapiealternativen in Studien

Demgegenüber vergleicht die laufende ACO/ARO/AIO-18.2-Studie der *German Rectal Cancer Study Group* bei weitgehend mit der PROSPECT-Studie überlappenden Einschlusskriterien konsequenterweise die primäre TME gefolgt von Stadien-gerechter adjuvanter Chemotherapie mit einer prinzipiellen neoadjuvanten FOLFOX/CapOx-Chemotherapie (3 Monate). Eine adjuvante Chemotherapie nach Chirurgie ist in diesem Arm nicht mehr vorgesehen. Das primäre Ziel der ACO/ARO/AIO-18.2-Studie ist es, eine Überlegenheit der neoadjuvante Therapie bezüglich des DFS zu zeigen (Abbildung 2). Die ACO, ARO und AIO empfehlen nachdrücklich die Teilnahme an dieser Studie, um den Stellenwert der neoadjuvanten Chemotherapie für diese Gruppe von Patient*innen besser einschätzen zu können.

Darüber hinaus haben moderne multimodale Strategien zur Behandlung des Rektumkarzinoms in den vergangenen 10 Jahren sehr erfolgreich das Konzept des Funktions- und Organerhalts untersucht. Dabei wird abhängig vom Therapieansprechen auf eine RT oder RCT bzw. auf eine RT/RCT mit präoperativer Chemotherapie in verschiedenen Sequenzen (sogenannte totale neoadjuvante Therapie, TNT) auf die radikale Operation verzichtet und die Patient*innen in ein „Watch-and-Wait“-Programm überführt. Daten aus aktuellen Studien zeigen, dass diese Strategie bei Patient*innen je nach Tumorstadium und Tumorgröße in 25% bis 80% zu einem langfristigen Organerhalt ohne Operation führen kann. Weitere Daten zu funktionellen Endpunkten (Schließmuskelfunktion; LARS) und zur Lebensqualität werden in aktuellen Studien erhoben.^{3,4}

Fazit und Empfehlung

Die PROSPECT-Studie erweitert die Therapieoptionen der multimodalen Behandlung des Rektumkarzinoms für eine klinisch und bildgebend definierte Subgruppe mit a priori niedrigem Lokalrezidivrisiko. Bei identischen Lokalrezidiv- und DFS-Raten können in Zukunft die unterschiedlichen therapeutischen Begleiterscheinungen, Beschwerdebilder und Präferenzen als Grundlage einer partizipativen Entscheidungsfindung mit Patient*innen dienen.

Patient*innen, deren Tumorcharakteristika den Einschlusskriterien der PROSPECT-Studie entsprechen (*d.h. „Rektumkarzinom in den Stadien cT2 N1, cT3 N0/1, Abstand zur mesorektalen Faszie > 3mm, sphinktererhaltend operabel“*), sollen unter Abwägung von Chancen und Risiken/Nebenwirkungen über folgende Behandlungsalternativen aufgeklärt werden.

- Primäre tiefe anteriore Resektion TAR/TME gefolgt von Stadien-gerechter adjuvanter Chemotherapie (nach pathohistologischem Staging) in Analogie zum Kolonkarzinom (insbesondere bei Tumoren im mittleren/oberen Drittel)⁵
- Primäre RT/RCT (in Standarddosierung) gefolgt von TAR/TME oder W&W bei klinischer Komplettremission (nur unteres/mittleres Drittel).
- Neoadjuvante FOLFOX-/CapOx-Chemotherapie gefolgt von obligater TAR/TME (PROSPECT)
- Bei explizit gewünschtem und intendiertem Organerhalt kann an erfahrenen Zentren die primäre RCT + Brachytherapie analog OPERA³ oder die totale neoadjuvante

Therapie analog OPRA⁴ (oder anderer etablierter TNT-Protokolle) mit W&W bei Erreichen einer klinischen Komplettremission erfolgen (nur unteres/mittleres Drittel).

- Bei Nachweis einer MSI/ dMMR: Definitive Immuntherapie über 6 Monate mit W&W.^{6,7}

Die Beratung über diese Optionen sollen unter obligater Einbindung aller beteiligter Fachdisziplinen auf dem Boden einer qualitätsgesicherten MRT-Untersuchung und einer obligat vorliegenden MSI-Untersuchung erfolgen.

Für Patient Patient*innen mit höherem Lokalrezidivrisiko verweisen wir auf das ACO/ARO/AIO-Statement zur totalen neoadjuvanten Therapie.⁸ Zur W&W-Strategie verweisen wir auf das ACO/ARO/AIO-Statement zum primären Organerhalt⁹ sowie auf die laufende Studie ACO/ARO/AIO-18.1 der *German Rectal Cancer Study Group*.

Literatur:

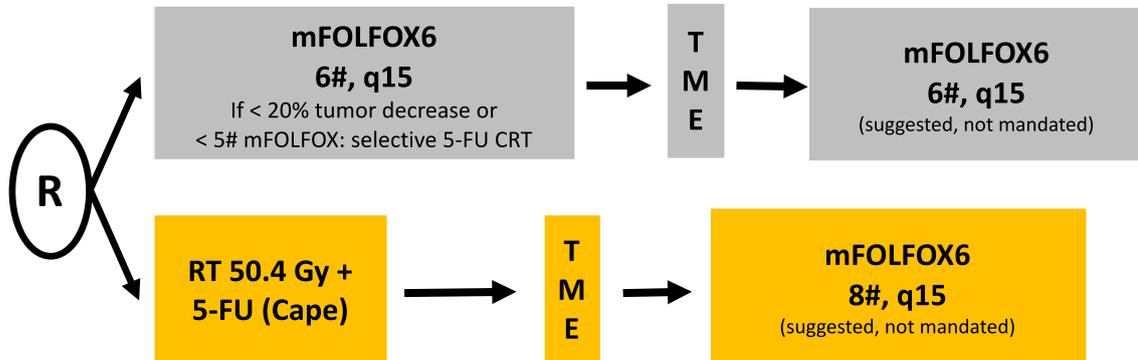
1. Schrag D, Shi Q, Weiser MR, et al. Preoperative Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Jun 4. doi: 10.1056/NEJMoa2303269. Online ahead of print. PMID: 37272534
2. Basch E, Dueck AC, Mitchell SA, et al. Patient-Reported Outcomes During and After Treatment for Locally Advanced Rectal Cancer in the PROSPECT Trial (Alliance N1048). *J Clin Oncol*. 2023 Jun 4;JCO2300903. doi: 10.1200/JCO.23.00903. Online ahead of print. PMID: 37270691
3. Gerard JP, Barbet N, Schiappa R, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy with radiation dose escalation with contact x-ray brachytherapy boost or external beam radiotherapy boost for organ preservation in early cT2-cT3 rectal adenocarcinoma (OPERA): a phase 3, randomised controlled trial *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Apr;8(4):356-367.
4. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, et al. Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy. *J Clin Oncol*. 2022 Aug 10;40(23):2546-2556.
5. Ruppert R, Junginger T, Kube R et al. Risk-Adapted Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Rectal Cancer: Final Report of the OCUM Study. *J. Clin. Oncol*. 2023; DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02166>
6. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer *N Engl J Med*. 2022 Jun 23;386(25):2363-2376.
7. Cercek A. PD-1 blockade as curative-intent therapy in Mismatch Repair Deficient locally advanced rectal cancer. Presented at JSMO 2023
8. https://aroonline.de/files/Dateien/AIO-ACO-ARO-Statment%20zu%20TNT%20ASCO%202020_final.pdf
9. https://acoaroiio-rektumstudie.de/fileadmin/pdf/ACOROAIO-18.1_Stellungnahme_Watch_Wait_Organerhalt_2.Studientreffen_2von3.pdf

Abbildung 1

PROSPECT noninferior phase II/III trial

Inclusion: cT2N1, cT3N0, cT3N1; > 3 mm to MRF; sphincter-sparing surgery possible

Exclusion: T4, N2; \leq 3 mm to MRF; APR required



Primary endpoint (phase III): DFS = disease recurrence or death from any cause
Noninferiority: HR < 1.29 corresponding to a 5% absolute reduction in 5y-DFS

Abbildung 2

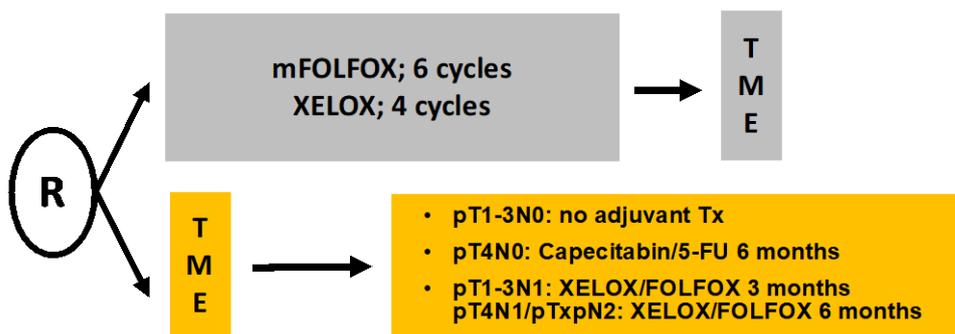
ACO/ARO/AIO-18.2 phase 3 trial



Inclusion:

0-6 cm: T1-2N+, mrCRM-/EMVI-; 6-12 cm: T1-2N+; T3a/bN0, mrCRM-/EMVI-;

12-16cm: T1-2N+; T3-4NX



Primary endpoint

DFS: **78%** (standard TME) to **85%** at 3y (neoadjuvant FOLFOX)

HR 0.65; power 90%, two-sided p>5%, n=818

Tabelle 1: Patientencharakteristika und Ergebnisse der PROSPECT

Median F/U = 58 months	mFOLFOX 6	5-FU CRT
Number	585	543
Age (median, range, years)	57 (19-91)	57 (25-84)
Sex (M/F, %)	63/37	68/32
cT2N1 (%)	11	7
cT3N0 (%)	40	36.5
cT3N1 (%)	49	56.5
Distance from AV in cm (median, range)	8 (2-25)	8 (2-18)
</= 5 cm (%)	14	17
> 5 – </= 10 cm (%)	64	63
> 10 cm (%)	22	20
Time randomization to TME (median)	19.0 weeks	15.6 weeks
Tox CTC Grade 3-4 of preop. Tx (%)	41	22.8
Compliance	95% received at least 5#; 9.1% received CRT	95% received full dose RT
Unterwent surgery	535 (91%)	510 (94%)
R0	99%	97%
Pathological complete response (%)	21.9	24.3
ypN0	75%	77%
APR/LAR	2.4%/97.6%	2.0%/98%
No adjuvant Tx	97 (18%)	87 (17%)
Adjuvant FOLFOX/CAPOX	355 (66%)	341 (66%)
Adjuvant 5-FU/Cape	77 (14%)	64 (13%)
Other	6 (1%)	18 (4%)
Tox CTC Grade 3-4 of any postop Tx	112 (25.6%)	165 (32.4%)
Overall treatment time (randomization to last postop Tx, weeks)	35.5 (IQR: 33-39)	37 (IQR: 34-40)
5y-DFS (primary endpoint)	80.8%	78.6 % (HR 0.92, NI p=0.0051)
5y-OS	89.5%	90.2%
5y-local recurrence incidence rate	1.8%	1.6%