

**Organerhaltende Behandlung beim tiefsitzenden
Rektumkarzinom T1-2:
RT (5x 5Gy) + transanale Exzision versus Radikal-OP
Ergebnisse der TREC-Studie**

- **Datenlage & Leitlinien**
- **TREC-Studie**
- **Eigene Bewertung**

Jürgen Dunst

*Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Klinik für Strahlentherapie am UKSH Kiel*

Therapieoptionen beim Rektum-Ca

Aktuelle Datenlage

- Bei Rektumkarzinomen ist die Strahlentherapie v.a. als präoperative Therapie ab cT3 /cN+ etabliert, neuerdings auch als totale neoadjuvante Therapie (TNT, s. PM der DEGRO vom 27.07.2020).
- Bei tiefsitzenden Tumoren (insbes. falls Exstirpation mit Anus praeter erforderlich) wird zunehmend propagiert, bei Erreichen einer CR nach neoadjuvanter Therapie auf eine OP zu verzichten, um einen Anus praeter zu ersparen. Das gelingt bei 10 bis >30% der Patienten (daher auch Einsatz der TNT wegen höherer CR-Raten).
- Eine **Sondersituation** sind Tumoren der Kategorie T1-2 N0. Frühe Tumoren der Kategorie pT1 ohne Risikofaktoren können durch lokale chirurgische Therapie (z.B. transanale Polypektomie, Submukosaresektion) organerhaltend behandelt werden. Für High-risk-T1-Tumoren und für T2-Tumoren wird die radikale chirurgische Therapie (also oft eine Exstirpation mit Anus praeter) empfohlen; die Datenlage dazu ist aber spärlich (s. nächste Folie). Die Empfehlung begründet sich durch ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko und die in OP-Serien nachgewiesene Häufigkeit von mesorektalen LK-Metastasen (etwa 20% bei high-risk-T1-Tumoren, S3-Leitlinie)

6.4. Vorgehen bei pT1-Karzinomen

6.13.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Ergibt die histologische Untersuchung eines endoskopisch R0-entfernten Polypen ein pT1-Karzinom, soll auf eine onkologische Nachresektion verzichtet werden, wenn es sich um eine Low-risk Situation bei histologisch karzinomfreier Polypen-basis (R0) handelt. In der High-risk Situation soll die radikale chirurgische Behandlung erfolgen, auch wenn die Läsion komplett entfernt wurde.	
Level of Evidence 3a	Quellen: [582-584]	
	Konsens	

6.14.	Evidenzbasiertes Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Bei inkompletter Abtragung eines Low-risk pT1-Karzinoms soll eine komplette endoskopische oder lokale chirurgische Entfernung erfolgen. Wenn eine R0-Situation nicht erreichbar ist oder Zweifel am Vorliegen einer pT1-Situation bestehen, soll die onkologisch-chirurgische Resektion erfolgen.	
Level of Evidence 3a	Quellen: [582-584]	
	Starker Konsens	

S3-Leitlinie 2019

**Radikale chirurgische Therapie bei High-risk-T1 und T2:
Geringe Evidenz (LoE 3a), dennoch hoher Empfehlungsgrad A und starker Konsens**

High-risk-T1- und T2-Rektum-Ca im unteren Drittel: Ist die Rektum-Exstirpation erforderlich?

- Hintergrund: bei cT3-4 versucht man, durch präoperative Radiochemotherapie das Rektum zu erhalten. Das müsste auch bei cT1-2 funktionieren (und vermutlich sogar besser).
- Datenlage: mehrere kleine prospektive einarmige Studien deuten an, dass das möglich sein könnte; die Daten reichen für Empfehlungen nicht aus und sind bisher nur geeignet, um eine Hypothese (nachfolgend) zu generieren.
- **Hypothese:** Kombination aus (neo)adjuvanter RT/Radiochemotherapie und transanaler endoskopischer Mikrochirurgie ermöglicht Organerhalt; RT senkt Lokalrezidivrisiko und kontrolliert mesorektale LK-Metastasen.
- Laufende Studien: eine große Studie (STAR-TREC) läuft (s. nächste Folie). Die Vorläuferstudie zu STAR-TREC war die TREC-Studie, eine randomisierte Feasibility-Studie, deren Daten jetzt kürzlich publiziert wurden.

STAR-TREC-Trial:

Publikation des Studienprotokolls, Studie läuft, bisher noch keine Daten

Open Access

Protocol

BMJ Open Can we Save the rectum by watchful waiting or TransAnal microsurgery following (chemo) Radiotherapy versus Total mesorectal excision for early Rectal Cancer (STAR-TREC study)?: protocol for a multicentre, randomised feasibility study

Anouk J M Rombouts,¹ Issam Al-Najami,² Natalie L Abbott,³ Ane Appelt,^{4,5} Gunnar Baatrup,² Simon Bach,⁶ Aneel Bhangu,⁶ Karen-Lise Garm Spindler,^{7,8} Richard Gray,⁹ Kelly Handley,¹⁰ Manjinder Kaur,¹¹ Ellen Kerkhof,¹² Camilla Jensenius Kronborg,¹³ Laura Magill,¹¹ Corrie A M Marijnen,¹² Iris D Nagtegaal,¹⁴ Lars Nyvang,¹⁵ Femke P Peters,¹² Per Pfeiffer,¹⁶ Cornelis Punt,¹⁷ Philip Quirke,¹⁸ David Sebag-Montefiore,¹⁹ Mark Teo,^{19,20} Nick West,¹⁸ Johannes H W de Wilt,¹ for STAR-TREC Collaborative Group

To cite: STAR-TREC Collaborative Group. Can we Save the rectum by watchful waiting or TransAnal microsurgery following (chemo) Radiotherapy versus Total mesorectal excision for early Rectal Cancer (STAR-TREC study)?: protocol for

ABSTRACT

Introduction Total mesorectal excision (TME) is the highly effective standard treatment for rectal cancer but is associated with significant morbidity and may be overtreatment for low-risk cancers. This study is designed to determine the feasibility of international recruitment in a study comparing organ-saving approaches versus standard TME surgery.

Strengths and limitations of this study

- ▶ This phase II study is the first study to randomise between the standard of care in early rectal cancer (ie, total mesorectal excision surgery) and two organ-saving strategies using (chemo)radiotherapy followed by selective transanal microsurgery.
- ▶ STAR-TREC study will show whether it is feasible

Radical surgery versus organ preservation via short-course radiotherapy followed by transanal endoscopic microsurgery for early-stage rectal cancer (TREC): a randomised, open-label feasibility study



Simon P Bach, Alexandra Gilbert, Kristian Brock, Stephan Korsgen, Ian Geh, James Hill, Talvinder Gill, Paul Hainsworth, Matthew G Tutton, Jim Khan, Jonathan Robinson, Mark Steward, Christopher Cunningham, Bruce Levy, Alan Beveridge, Kelly Handley, Manjinder Kaur, Natalie Marchevsky, Laura Magill, Ann Russell, Philip Quirke, Nicholas P West, David Sebag-Montefiore, on behalf of the TREC collaborators*



Summary

Background Radical surgery via total mesorectal excision might not be the optimal first-line treatment for early-stage rectal cancer. An organ-preserving strategy with selective total mesorectal excision could reduce the adverse effects of treatment without substantially compromising oncological outcomes. We investigated the feasibility of recruiting patients to a randomised trial comparing an organ-preserving strategy with total mesorectal excision.

Lancet Gastroenterol Hepatol
2020

Published Online
December 10, 2020
<https://doi.org/10.1016/>

Bach et al, Lancet Gastroenterol Hepatol 2020

Hinweis:

nur eine Feasibility-Studie und daher nur begrenzt aussagefähig, zeigt aber Optionen für künftige Indikationen

Aktuelle TREC-Studie: Einschlusskriterien

Table 1 Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Exclusion criteria
1. Age >16 years (UK), age >18 years (Netherlands and Denmark)	1. MRI node positive*
2. Biopsy-proven adenocarcinoma of the rectum	2. MRI extramural invasion present*
3. MRI T1–3b N0 M0 rectal tumour	3. MRI-defined mucinous tumour
4. Multidisciplinary team meeting determines that the following treatment options are all reasonable and feasible: a. TME surgery, b. Chemoradiation therapy, c. Short-course chemoradiation therapy d. TEM	4. Mesorectal fascia threatened by tumour (≤ 1 mm on MRI)
5. Estimated creatinine clearance >50 mL/min	5. Maximum tumour diameter >40 mm; measured from everted edges on sagittal MRI 6. Anterior tumour location above the peritoneal reflection on MRI or endoscopic rectal ultrasound 7. No residual luminal tumour following endoscopic mucosal resection 8. Prior pelvic radiotherapy 9. Regional or distant metastases

*Defined by protocol guidelines.

TEM, transanal endoscopic microsurgery; TME, total mesorectal excision.

Bach et al, Lancet Gastroenterol Hepatol 2020

Aktuelle TREC-Studie: Design

- Fragestellung: kann man Patienten für eine Randomisation (Versuch der Organerhalts versus Exstirpation) gewinnen und eine solche Studie überhaupt durchführen? Endpunkt war die Randomisierungsrate (ungewöhnlich, aber begründet).
- 1:1-Randomisierung zu Organerhalt (5x 5Gy plus transanale Mikrochirurgie) versus TME (totale mesorektale Exzision).
- Von 02/2012 bis 12/2014 wurden 55 Patienten an 15 Zentren in UK randomisiert.
- 68 weitere Patienten wurden nicht randomisiert und mit Organerhalt (N=61, Hauptgründe für Nicht-Randomisation waren Alter und/oder Komorbidität) oder TME (N=7) behandelt.

Aktuelle TREC-Studie: Ergebnisse Tumorkontrolle

Bei den randomisierten Patienten

- 3/27 Patienten mit Organerhalt entwickelten Lokalrezidiv. Alle drei Patienten hatten nach RT und transanaler OP Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv (2x ypT3, 1x R1); ihnen war eine Radikal-OP (TME) empfohlen worden, und sie hatten diese abgelehnt.
- Salvage-OP war bei 2/3 erfolgreich.
- 3-Jahres-lokale Tumorkontrolle war 91% bei randomisierten und nicht-randomisierten Patienten.

**Bach et al,
Lancet Gastroenterol
Hepatol 2020**

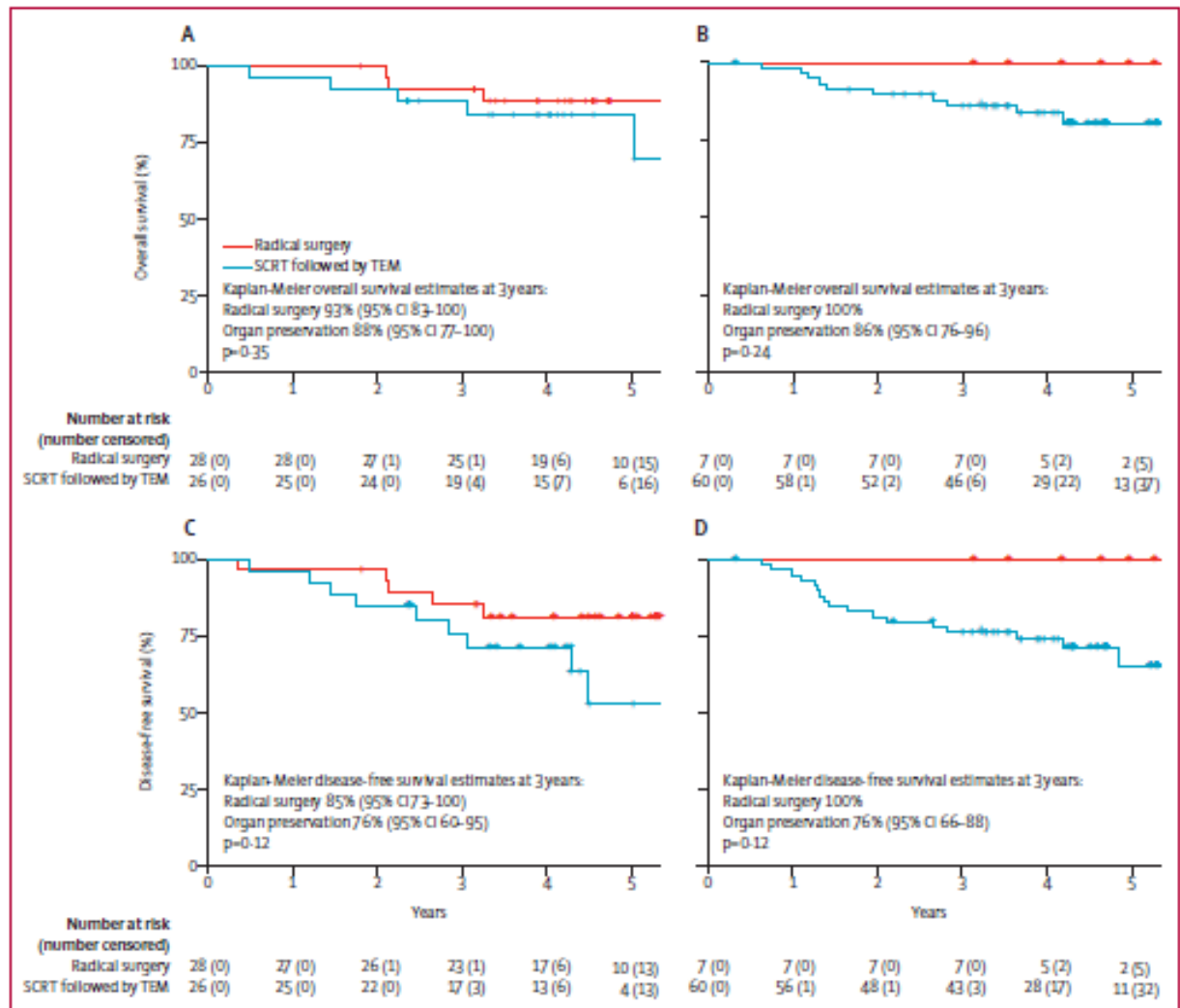


Figure 2: Overall survival and disease-free survival for randomised and non-randomised populations (A) Overall survival in the randomised population. (B) Overall survival in the non-randomised population. (C) Disease-free survival in the randomised population. (D) Disease-free survival in the non-randomised population. SCRT=short-course radiotherapy. TEM=transanal endoscopic microsurgery.

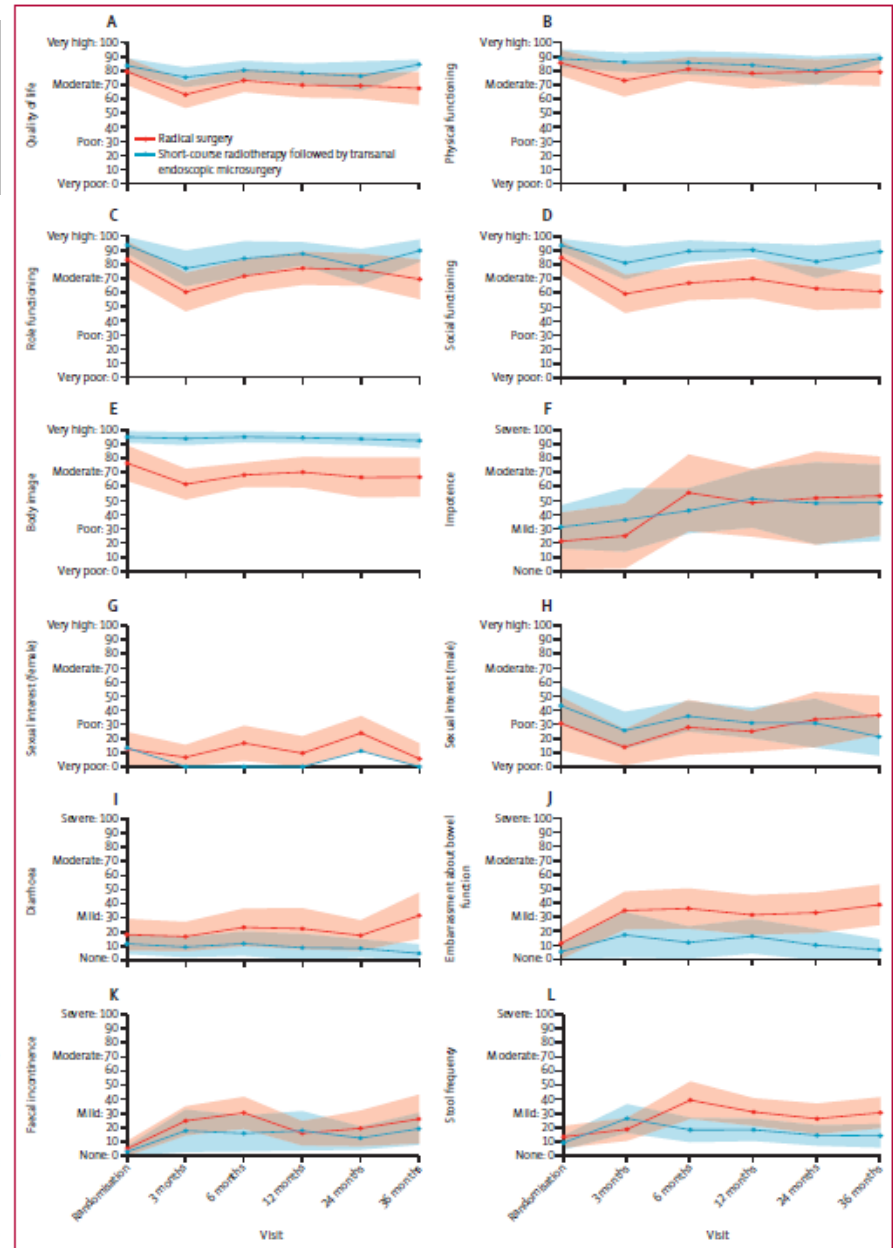
Aktuelle TREC-Studie: Ergebnisse Lebensqualität

Bei den randomisierten Patienten:

- Lebensqualität war in der organerhaltend behandelten Gruppe in allen untersuchten Teilaspekten besser, teilweise zwar nur gering, z.T. aber signifikant über die gesamte Nachbeobachtungszeit.
- Schlechteres funktionelles Ergebnis (Darmfunktion) nach radikaler Chirurgie, keine Erholung.

**Bach et al, Lancet
Gastroenterol Hepatol 2020**

Figure 4: Change in EORTC QLQ C30 and CR29 over time for randomised patients. Data are mean (95% CI). (A) Quality of life. (B) Physical functioning. (C) Role functioning. (D) Social functioning. (E) Body image. (F) Impotence. (G) Sexual interest (female). (H) Sexual interest (male). (I) Diarrhoea. (J) Embarrassment about bowel function. (K) Faecal incontinence. (L) Stool frequency. EORTC-European Organisation for Research and Treatment of Cancer.



Persönliche Bewertung der Ergebnisse

1. Gutes Konzept. Wir müssen die Leistung unserer britischen Kollegen in der klinischen Strahlenforschung anerkennen: viele wichtige Daten, von denen wir tagtäglich profitieren, stammen aus GB (u.a. auch ProtecT-Studie bei P-Ca)

➡ **Vorbild GB: Wir brauchen auch in Deutschland mehr Strahlentherapie-Studien.**
2. Die Daten sind natürlich präliminär, nicht höchstrangig publiziert (IF der Zeitschrift „nur“ 14,8) und reichen also nicht für Empfehlungen. Und selbst wenn sich das Konzept durchsetzen sollte, sind das kleine Patientenzahlen. Es geht also nicht um Geld, sondern um Image: Strahlentherapie ist (auch bei diesem Kollektiv) eine gute Methode zur Verbesserung bzw. zum Erhalt von Lebensqualität!

➡ **Da liegt ein riesiges Potenzial für die Zukunft (wegen Entwicklung von Alter und Komorbidität von onkologischen Patienten). Wir brauchen aber noch bessere Daten, um dieses Potenzial ausschöpfen zu können.**
3. ABER: falls doch einmal ein entsprechender Fall in einer Tumorkonferenz diskutiert werden sollte und das Gremium unschlüssig ist, würde ich diese Option als individuelle Therapieentscheidung zur Diskussion stellen.

➡ **Ich behandle gerade eine entsprechende Patientin mit pT1 sm3 nach lokaler Exzision im unteren Drittel; sie stellte sich bei mir zur Beratung vor, weil der Direktor unserer Chirurgie (ein exzellenter Chirurg, den ich fachlich und menschlich sehr schätze) ihr das empfohlen hatte (und dann natürlich Tumorboard-Beschluss).**
4. Patientenführung ist die Herausforderung!

➡ **s. Folie 9: Verweigerung einer notwendigen Salvage-Therapie muss man unbedingt vermeiden! Gute Information und konsequente Betreuung erforderlich.**

Anhang

Aktuelle TREC-Studie: Consort-Diagramm

**Bach et al,
Lancet Gastroenterol Hepatol 2020**

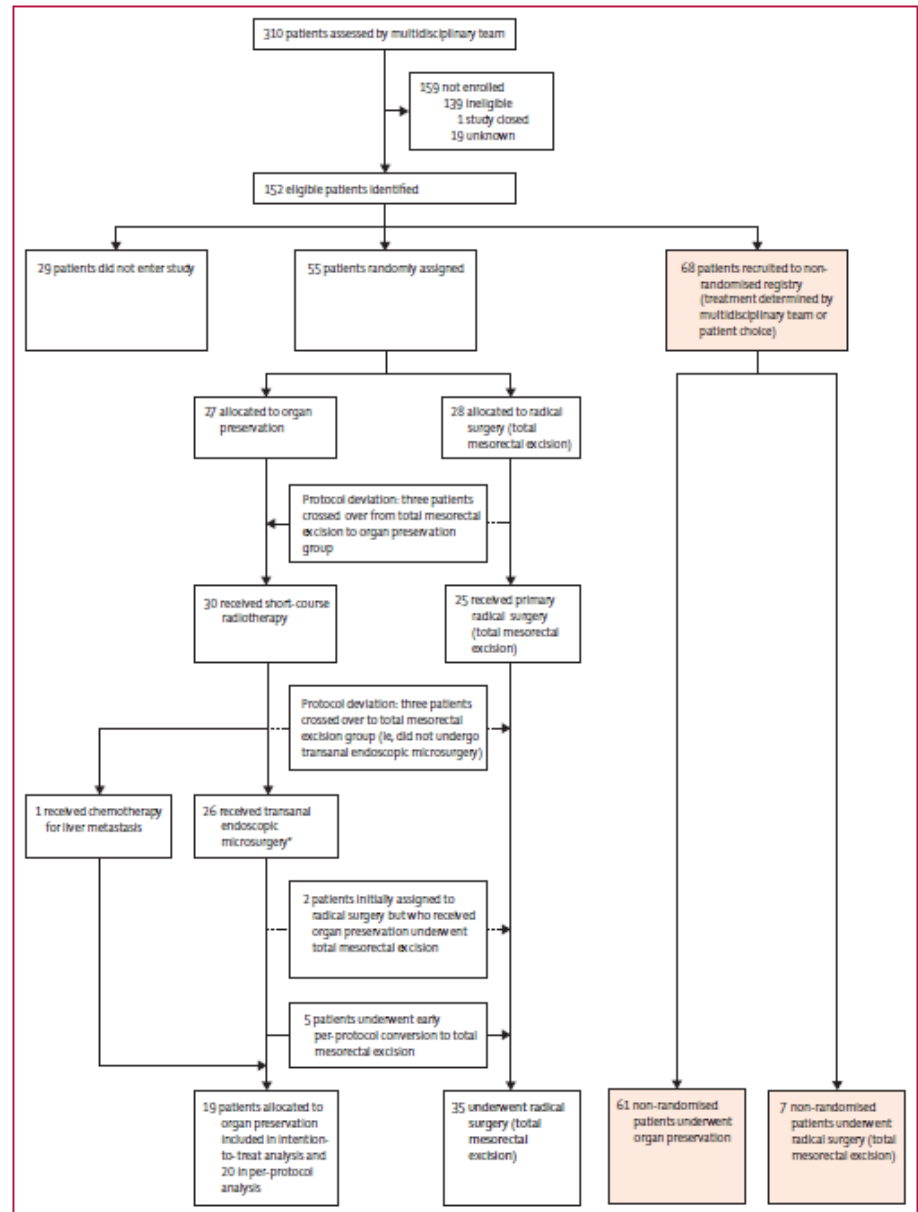


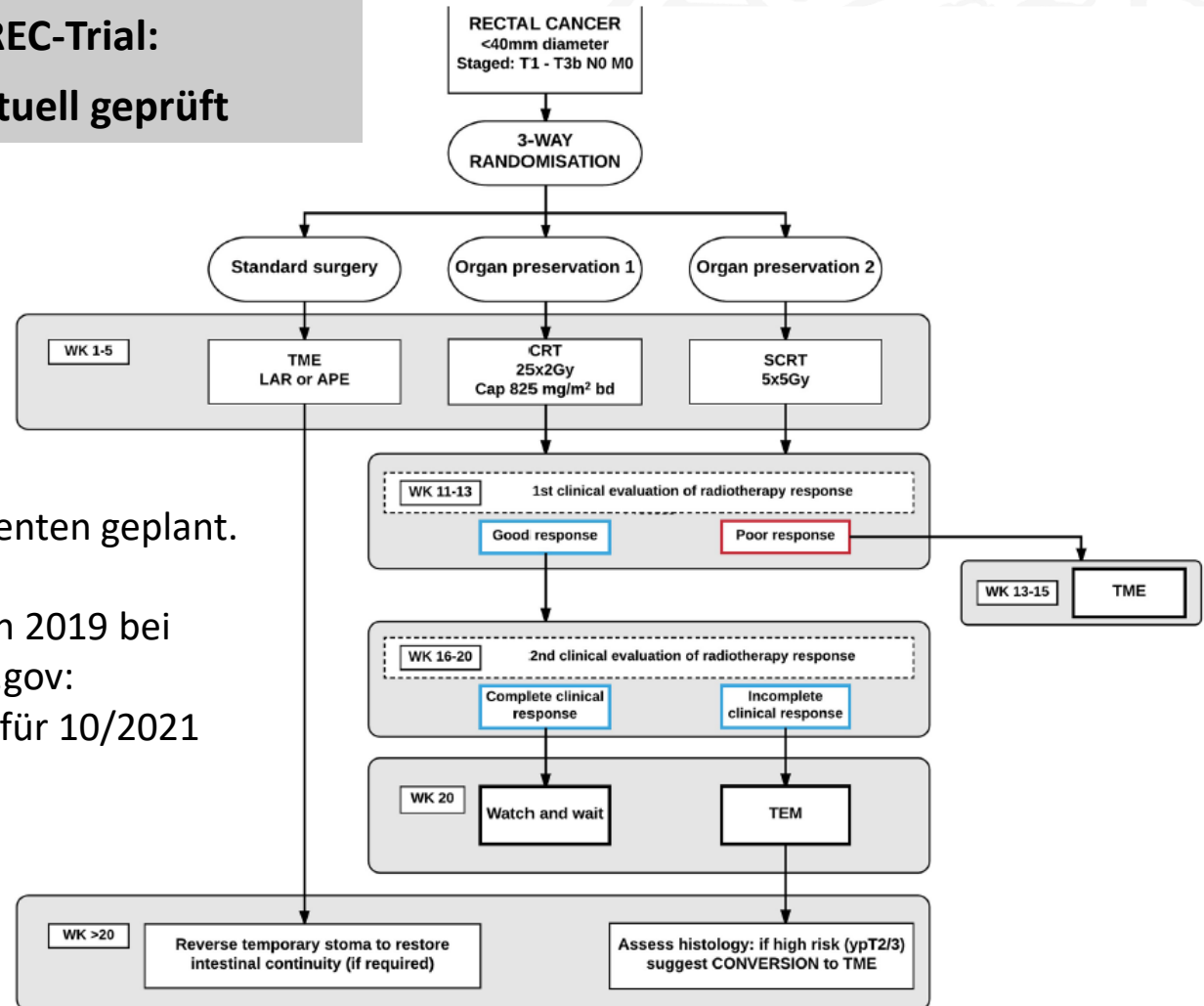
Figure 1: Trial profile

*23 patients were randomly assigned to organ preservation while three crossed over from total mesorectal excision to organ preservation.

Organerhalt bei T1-2-Rektum-Ca: Prospektive einarmige Studien

Autor	Indikation Pat.-zahl	Therapie	Ergebnisse
CATRS Verseveld et al., Brit J Surg 2015	Rektum-Ca T1-3 N0 N=55	25x 2Gy + Capecitabin, TEM bei CR	21x ypT0 Organerhalt >50% 42% Grad 3 Tox.
Smart et al., Brit J Surg 2016	5x 5Gy N=62	5x 5Gy, OP nach 10 Wochen, TEM bei CR	nur 19x CR geringe Tox.
ACOSOG Z6041, Garcia-Aguilar et al. Lancet Oncol 2015	Rektum-Ca T2, N=79	54Gy + Capecit./Oxaliplatin + TEM	3/79 Lokalrezidive

STAR-TREC-Trial: das wird aktuell geprüft



Sample size: 400 Patienten geplant.

Letzter Eintrag von 2019 bei
clinicaltrials.gov:
Rekrutierungsende für 10/2021
geplant

Figure 1 Flow chart of the inclusion, randomisation and management of the study subjects in STAR-TREC trial. APE, anterior perianal excision; CRT, chemoradiation therapy; LAR, low anterior resection; SCRT, short-course radiation therapy; TEM, transanal endoscopic microsurgery; TME, total mesorectal excision.