



UNIVERSITÄT
HEIDELBERG
ZUKUNFT
SEIT 1386

Onkopedia update – 22. September 2023

Lokal fortgeschrittenes Rektum-CA

Prof. Dr. med. Ralf Hofheinz, Mannheim Cancer Center, Universitätsmedizin Mannheim
Universität Heidelberg

Potentielle Interessenkonflikte

- **1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition**
 - keine
- **2. Beratungstätigkeit**
 - Amgen, Boehringer, Daiichi, Roche, Servier, Merck, Nordic, Sanofi, Bayer, BMS, MSD, Astra Zeneca, Saladax, Astellas, Pierre Fabre, WALA, Leo Pharma, Abbvie
- **3. Aktienbesitz**
 - keiner
- **4. Honorare**
 - Amgen, Roche, Merck, Sanofi, Daiichi, Bayer, medac, MSD, Boehringer, BMS, Saladax, Astra Zeneca, Lilly, Servier, Pierre Fabre, medupdate, Astellas, Nordic, WALA, Leo Pharma, Abbvie
- **5. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen**
 - Amgen, medac, Merck, Sanofi
- **6. Gutachtertätigkeit**
 - Deutsche Krebshilfe
- **7. Keine anderen finanzielle Beziehungen**

Rektumkarzinom – Leitlinie 8 / 2022



onkopedia



onkopedia leitlinien



DGHO
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR
HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE



AIO



OeGHO
Österreichische Gesellschaft für
Hämatologie & Medizinische Onkologie



SSMO
SSOM
SGMO



SGHSSH

Rektumkarzinom

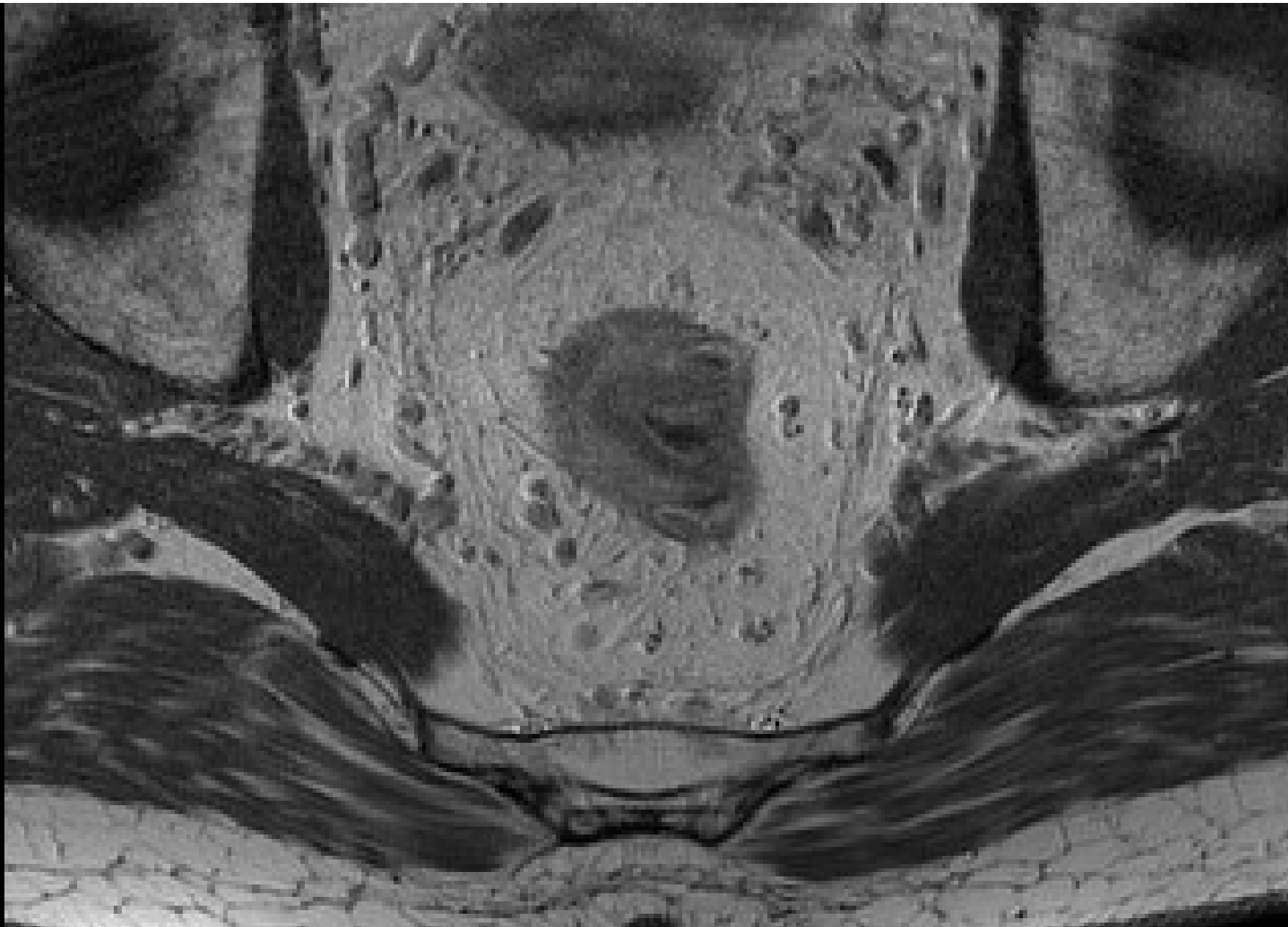
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html>

Rektumkarzinom - Definition

Klassifikation	UICC	ESMO
Unteres Rektumdrittel	< 6 cm*	< 5 cm
Mittleres Rektumdrittel	> 6 – 12 cm	> 5 – 10 cm
Oberes Rektumdrittel**	> 12 – 16 cm	> 10 – 15 cm

* Gemessen mit starrem Rektoskop

** Behandlung wie Kolonkarzinom



Relevant sind

T3 a – d

Nodalstatus

Bezug zum CRM

Laterale LKs

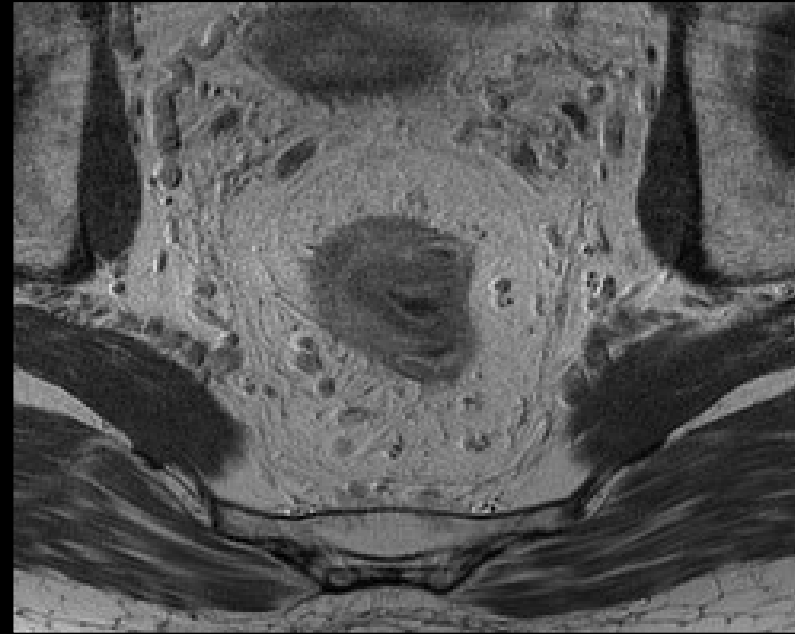
EMVI

Abstand anokutan

Welcher Tumor für welche Strategie ?



T3a



T3c

Voruntersuchung

Keine.

Rektale Raumforderung

Morphologie: Solide zirkumferentiell.

Lokalisation (Höhe): Mittleres und unteres Rektumdrittel.

Distanz zur Anokutanlinie: 3,5 cm.

Tumorlänge: 6 cm.

Infiltration des Sphinkterapparats: Keine.

Infiltration des Levators: Keine.

Infiltration des Mesorektums (T3d): Vorhanden bei 10 und 11 Uhr

Steinschnittlage (SSL) mit einer Infiltrationstiefe von > 15 mm.

Nachweis einer weiteren zirkulären Wandverdickung des Rektum im oberes Rektumdrittel über einer Länge von ca. 3,4 cm, diese in der aktuellen Untersuchung nicht komplett miterfasst (S4,B14).

Breitbasiger ventraler Kontakt zur Prostata ohne sichere abgrenzbare Fettschicht, hier Infiltration der Prostata nicht sicher auszuschließen (S8,B27).

Lymphknoten (N) und Tumordepostis

Multiple suspekta Lymphknoten.

Lokalisation regional: Lymphknoten präsakral, mesorektal rechts, mesorektal links, mittleres Rektumdrittel rechts und mittleres Rektumdrittel links.

Referenzlymphknoten 1: Lymphknoten präsakral. Maximaler Durchmesser (Kurzachse): 1,5 cm. Serie / Bildnummer: S5/B24. Charakteristika: Diffusionsrestriktion. Malignität sehr wahrscheinlich (> 90 %, level of suspicion V).

Referenzlymphknoten 2: Lymphknoten mesorektal rechts. Maximaler Durchmesser (Kurzachse): 0,8 cm. Serie / Bildnummer: S5/B27.

Charakteristika: Diffusionsrestriktion. Malignität sehr wahrscheinlich (> 90 %, level of suspicion V).

Referenzlymphknoten 3: Lymphknoten rektal mittleres Drittel links. Maximaler Durchmesser (Kurzachse): ,07 cm. Serie / Bildnummer: S 5/B 33. Malignität sehr wahrscheinlich (> 90 %, level of suspicion V).

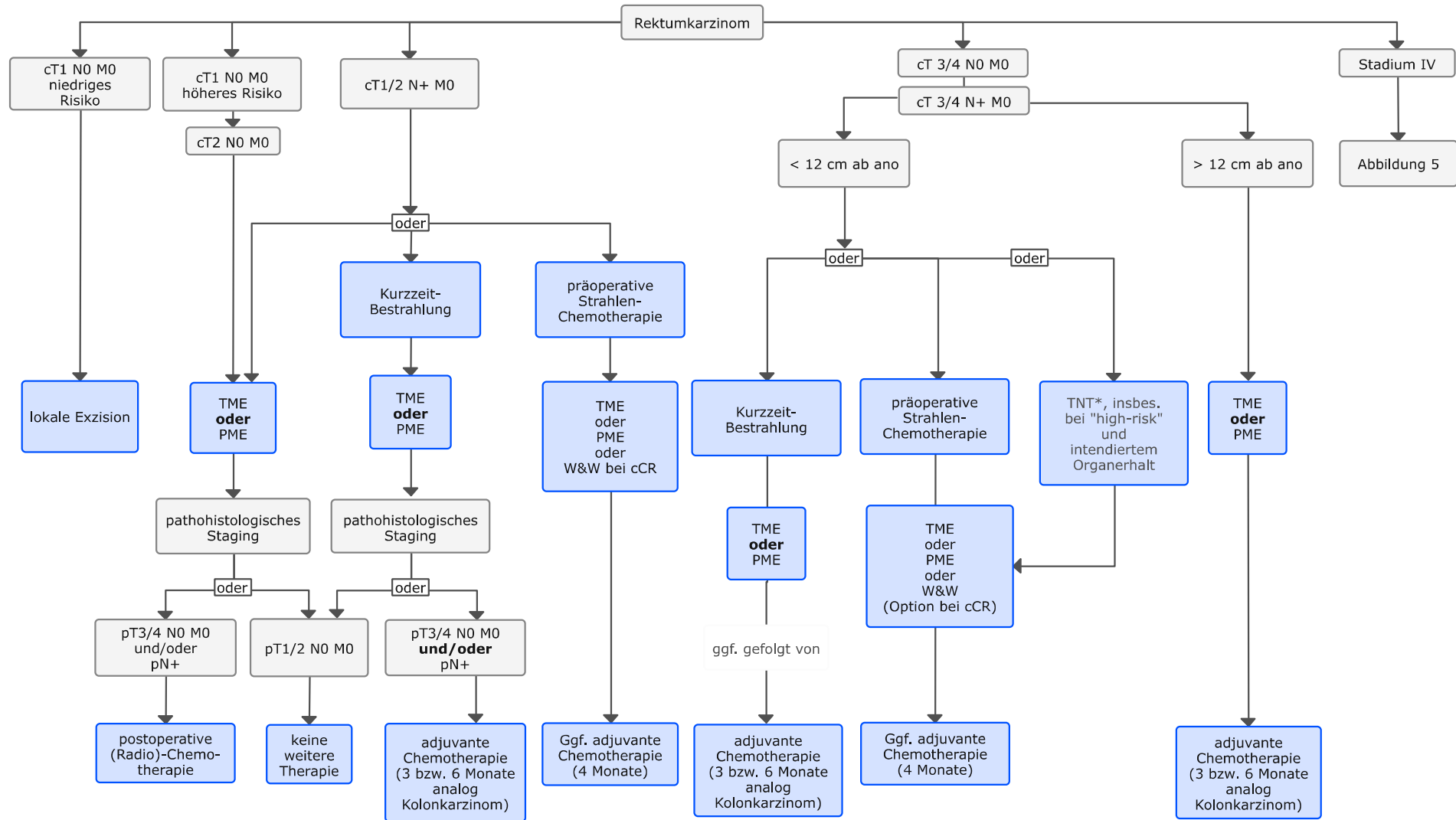
Extramurale Gefäßinfiltration (EMVI)

Lokalisation (SSL): 3 Uhr Steinschnittlage (SSL).

EMVI in Entfernung zur MRF: 2 mm.

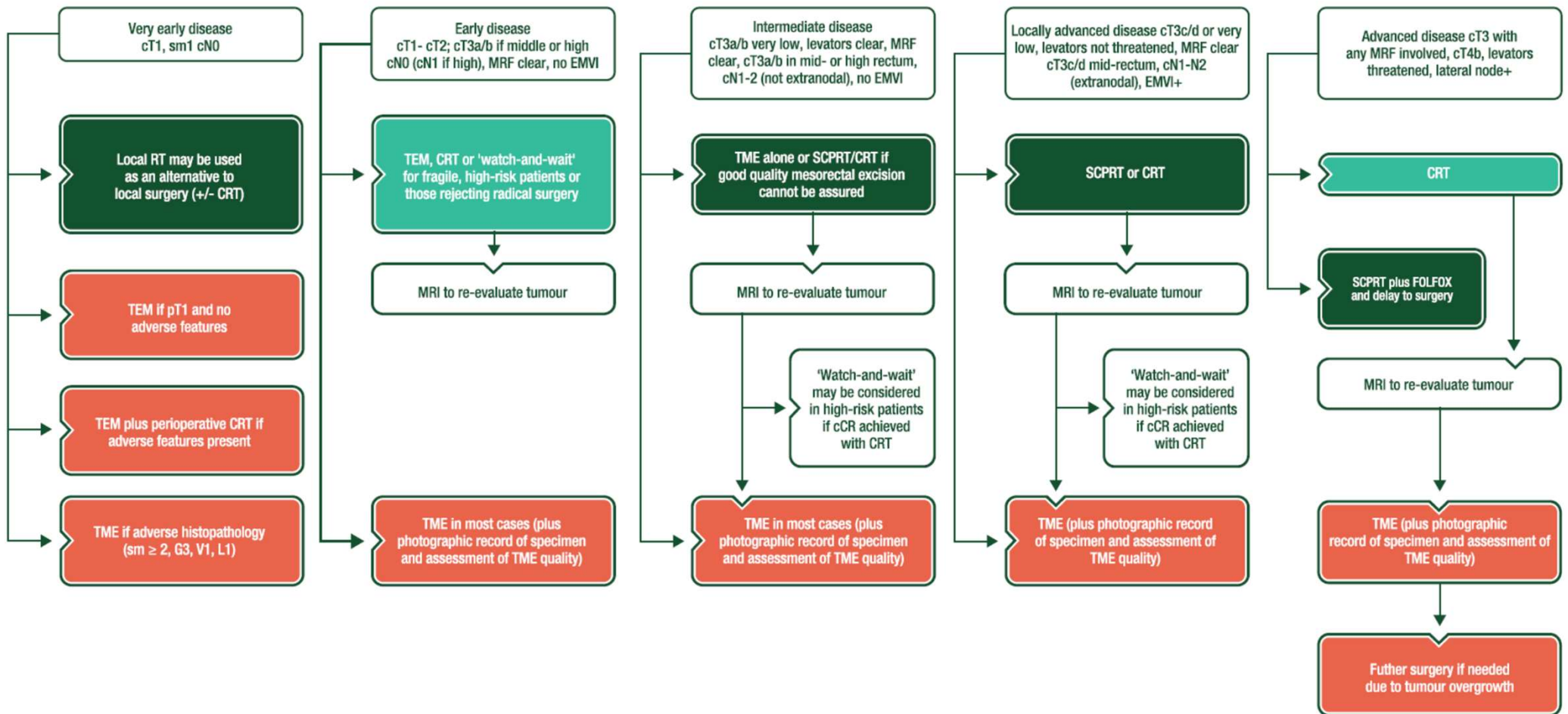
Sonstiges: S8,B23.

Rektumkarzinom – Therapiestruktur Stadium I-III



ESMO clinical practice guidelines - Rektumkarzinom

Glynne-Jones R Ann Oncol 2017 (suppl. IV)



Ein Fall zum Start ...

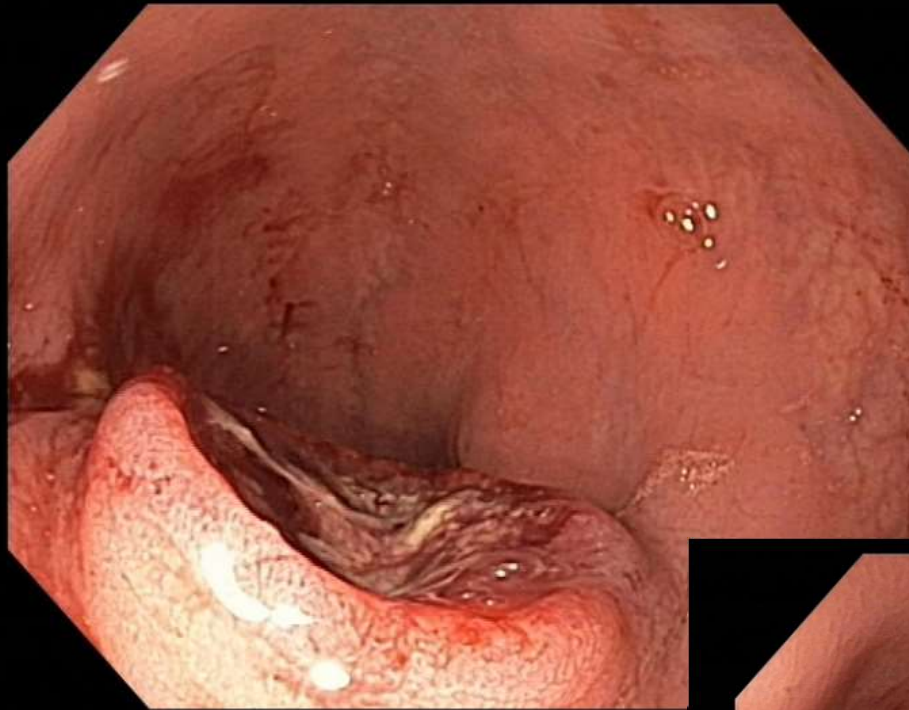
Patient, männlich, geboren im Kosovo am 26.03.1964

Perianaler Blutabgang, Histologie eines Rektum-Adeno-CA

Staging

- Rektoskopie 9 cm ab ano (starr), cT3-4 N2
- CT Thorax und Oberbauch o.p.B

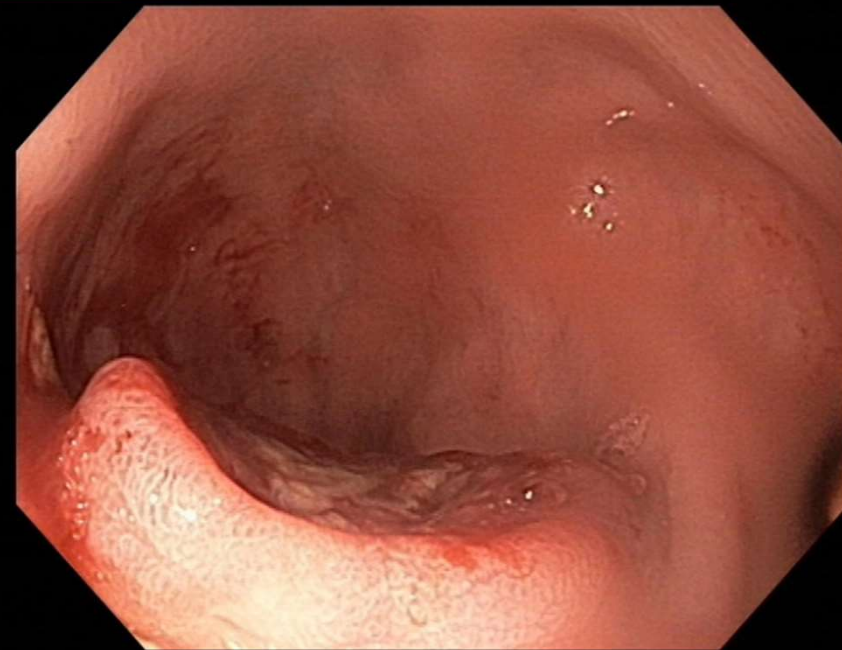
Keine relevante medizinische Vorgeschichte, Familienanamnese leer

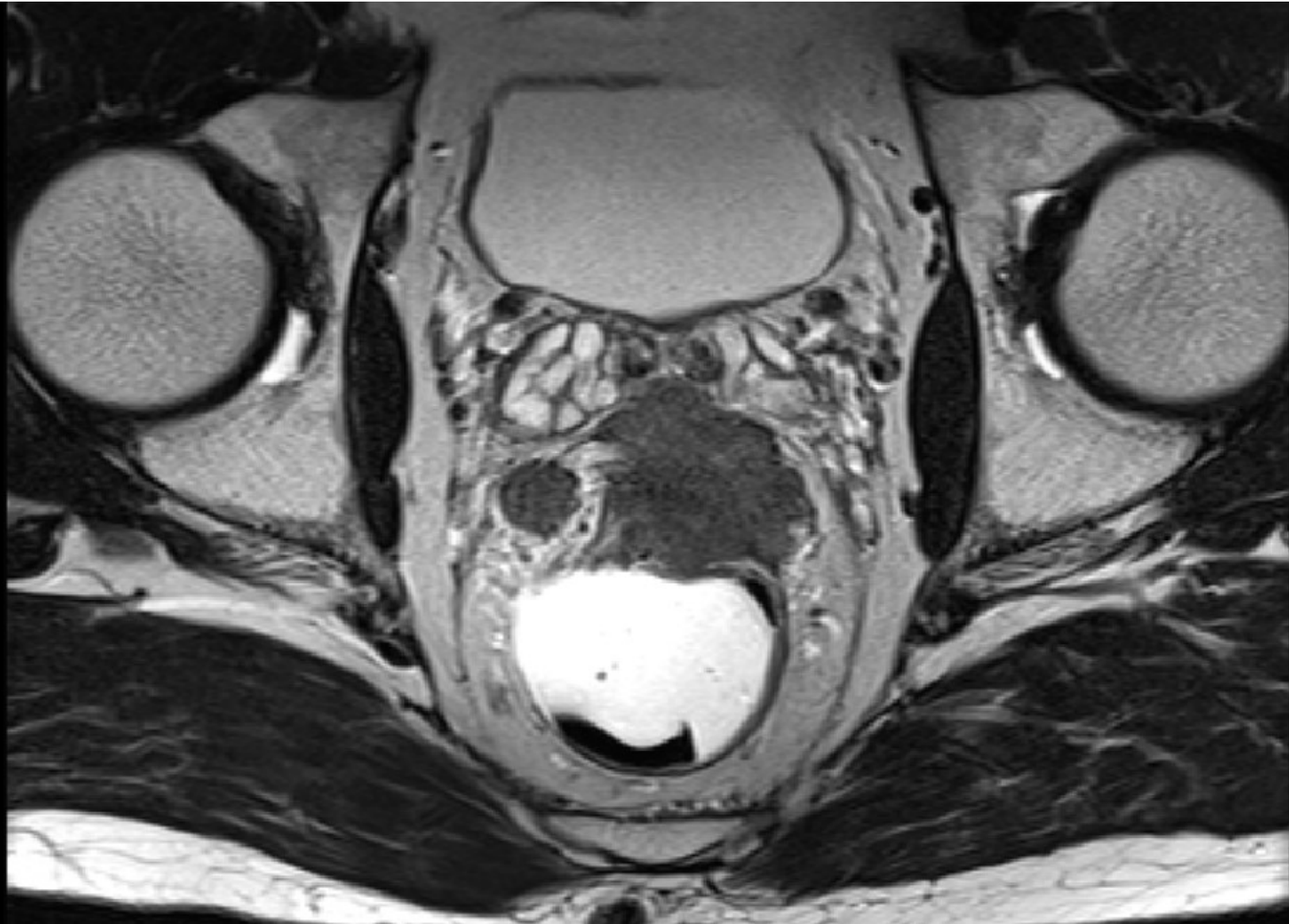


9 cm ab ano, ventral

Juli 2017

→ Histologie: Adenoca-CAI



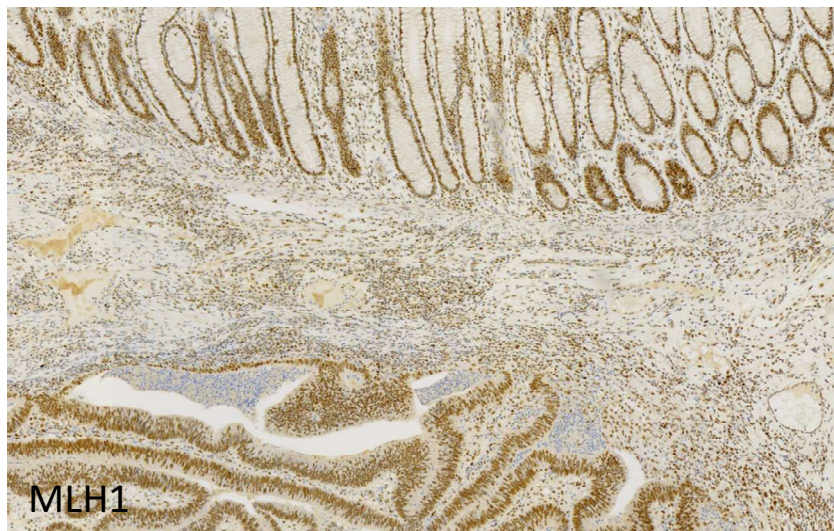
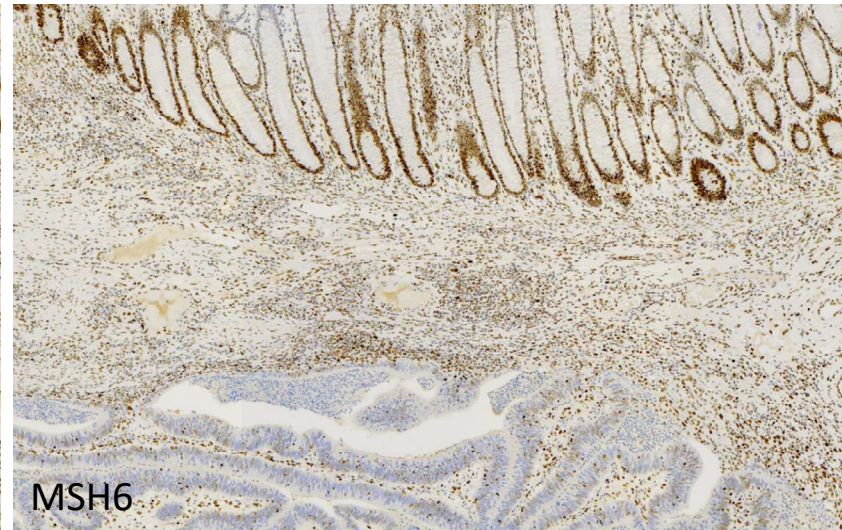
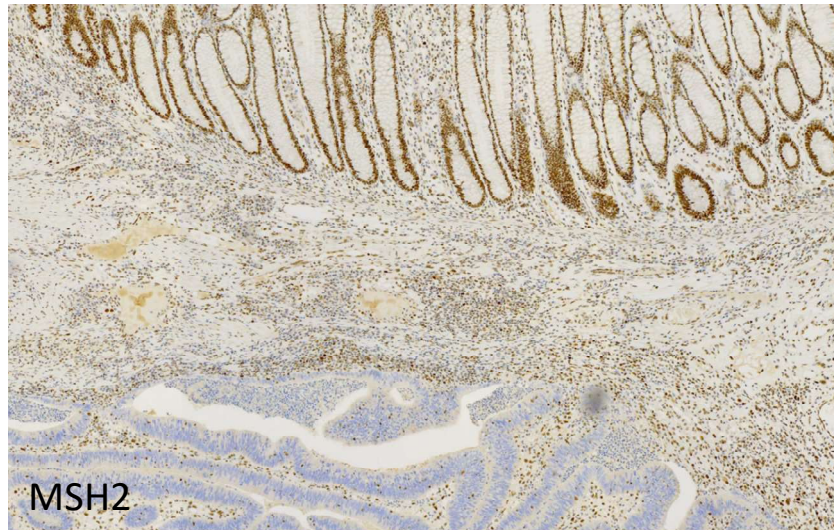


MRI 17. Juli 2017

Frage 1 – Welche Behandlungsstrategie ?

1. Neoadjuvante 5-FU- oder Capecitabin-basierte RChT
2. Totale neoadjuvante Therapie (5x5 Gy → FOLFOX)
3. Totale neoadjuvante Therapie (Radiochemotherapie → FOLFOX)
4. Resektion (ggf. Evisceration)

Anruf des Pathologen – Es liegt eine MSI vor.....

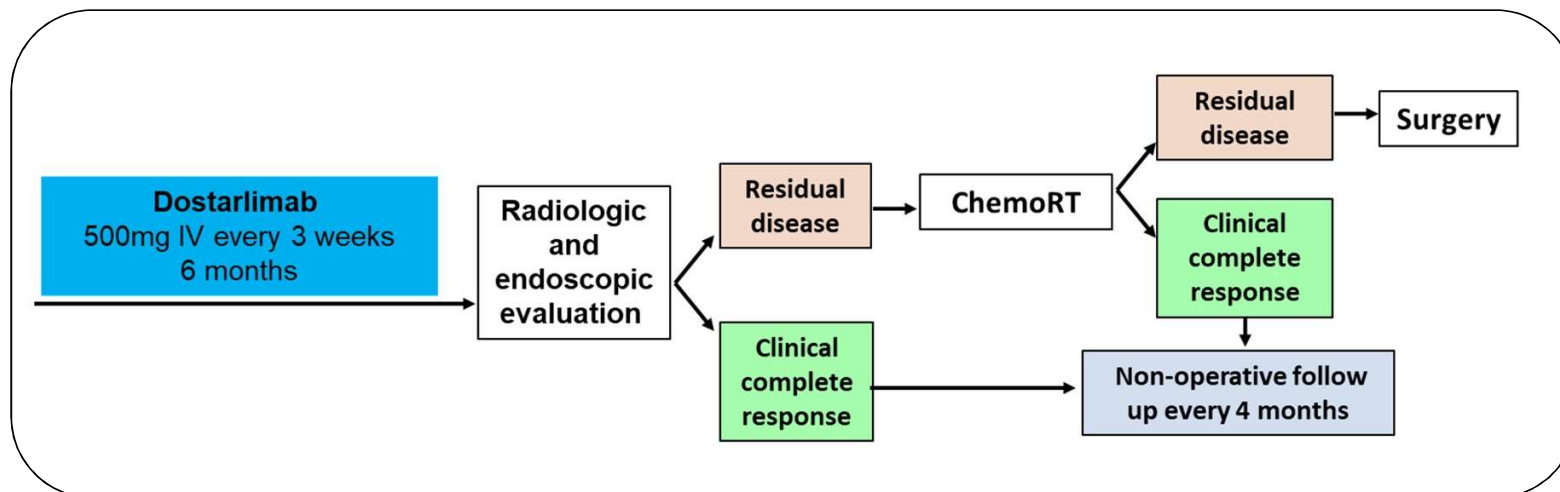


Frage 2 – Ändert sich die Behandlungsstrategie ?

1. Neoadjuvante 5-FU- oder Capecitabin-basierte RChT
2. Totale neoadjuvante Therapie (5x5 Gy → FOLFOX)
3. Totale neoadjuvante Therapie (Radiochemotherapie → FOLFOX)
4. Resektion (ggf. Evisceration)
5. Dostarlimab über sechs Monate

Neoadjuvant Dostarlimab bei MSI: Design

Cercek A et al., *N Engl J Med.* 2022; 387(9):855-856.



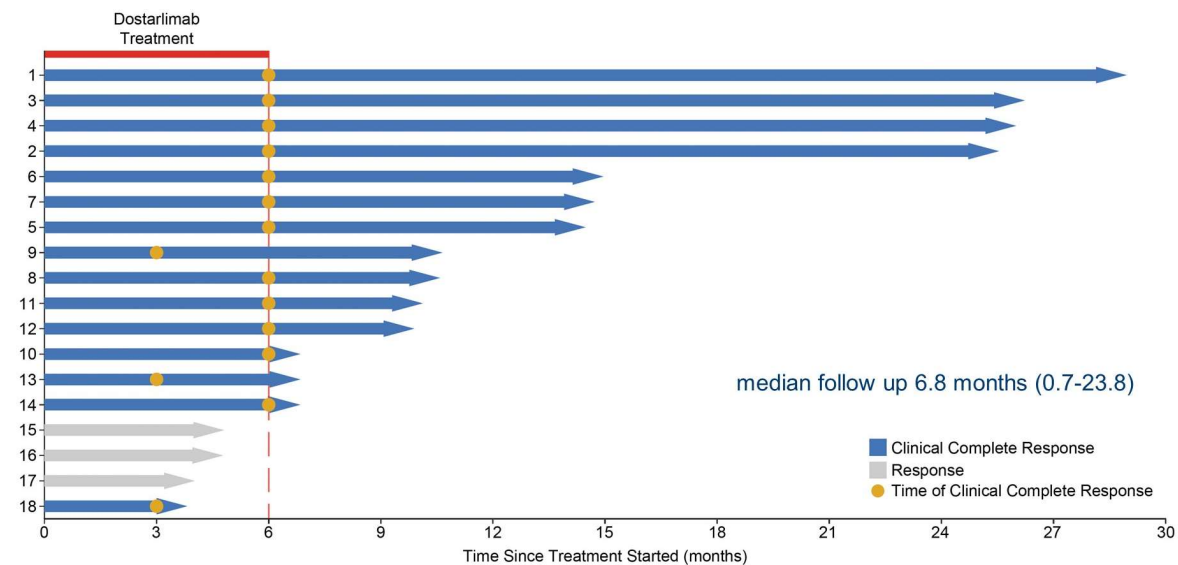
Primäre Endpunkte: cCR 12 Monate nach Beendigung der Immuntherapie & „overall response to neoadjuvant dostarlimab“

Assessments: Monate 3 & 6, dann alle 4 Monate (DRU, MRT, Sigmoido, PET), zusätzlich in Woche 6 DRU & Sigmoidoskopie

Dostarlimab bei MSI Tumoren

(n = 16; medianes Follow-up 6.8 Monate)

Age	Stage T	Stage N	FU (months)	Digital rectal exam response	Endoscopic best response	Rectal MRI best response	Overall response
38	T4	N+	23.8	CR	CR	CR	cCR
30	T3	N+	20.5	CR	CR	CR	cCR
61	T1/2	N+	20.6	CR	CR	CR	cCR
28	T4	N+	20.5	CR	CR	CR	cCR
53	T1/2	N+	9.1	CR	CR	CR	cCR
77	T1/2	N+	11.0	CR	CR	CR	cCR
77	T1/2	N+	8.7	CR	CR	CR	cCR
55	T3	N+	5.0	CR	CR	CR	cCR
68	T3	N+	4.9	CR	CR	CR	cCR
78	T3	N-	1.7	CR	CR	CR	cCR
55	T3	N+	4.7	CR	CR	CR	cCR
27	T3	N+	4.4	CR	CR	CR	cCR
26	T3	N+	0.8	CR	CR	CR	cCR
43	T3	N+	0.7	CR	CR	CR	cCR



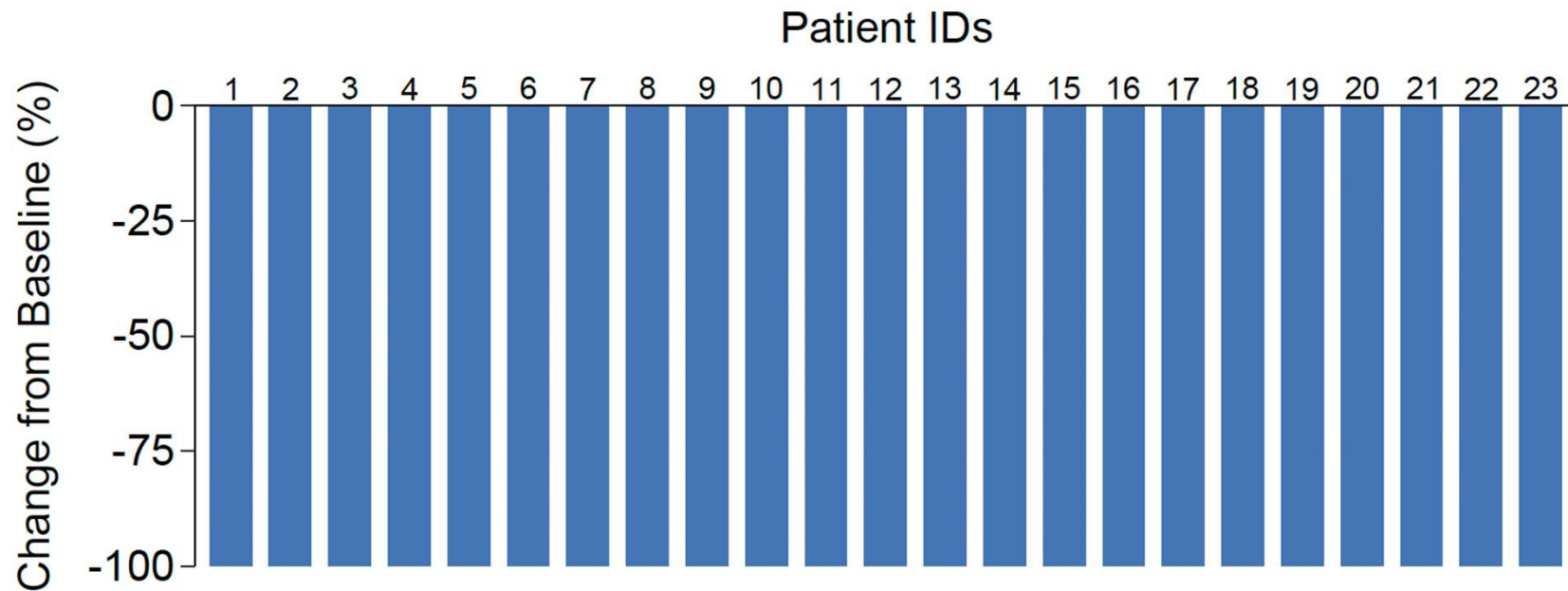
N = 16 cT1/2 – 25%

TMB_{mean}: 60 /Mb // keine BRAFV600E

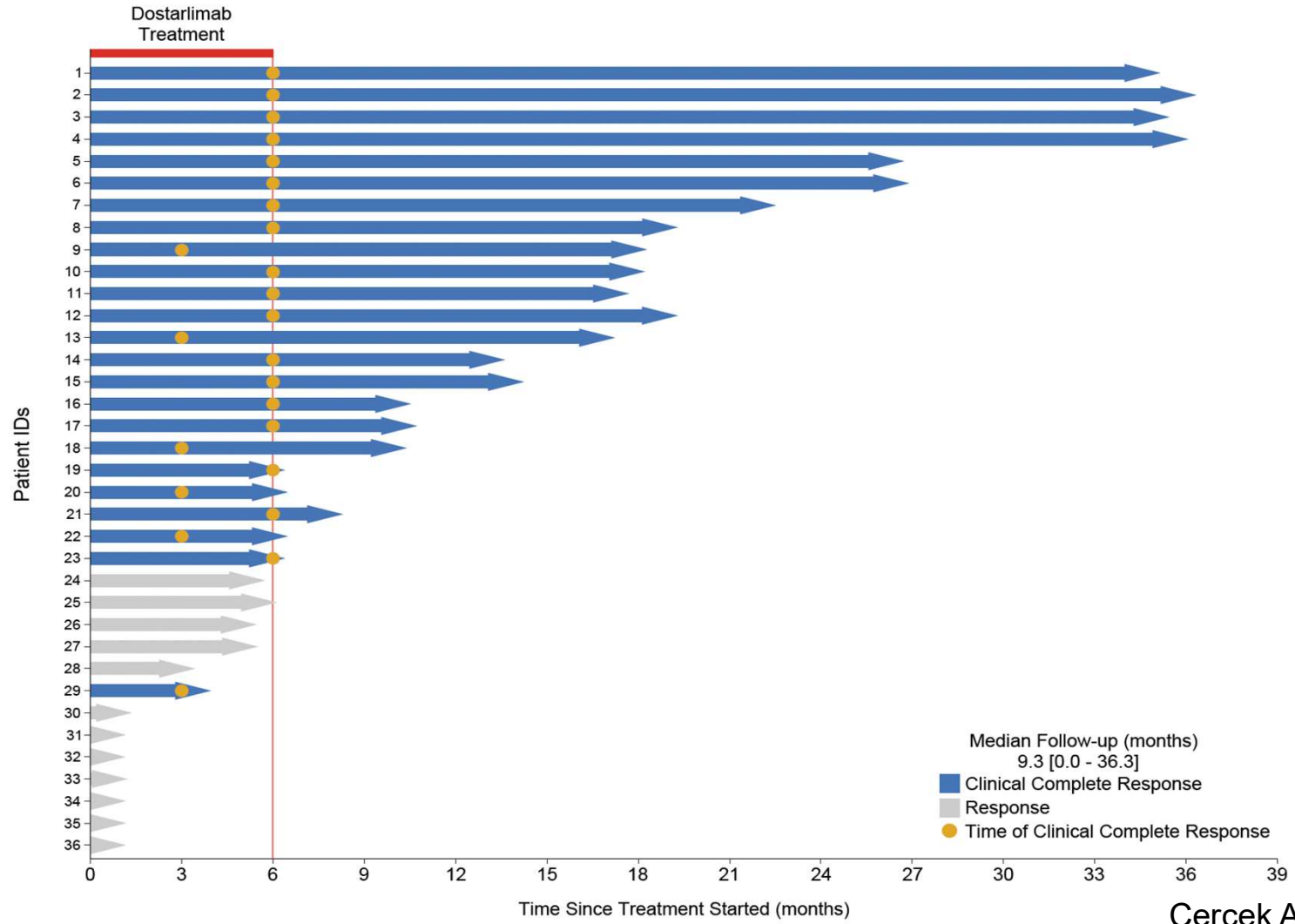
N = 8 von 14 mit Keimbahnalteration

Responses – update der Daten 3 2023

Patients who completed dostarlimab n = 23



Duration of Response



Dostarlimab beim Rektumkarzinom

DGHO Stellungnahme / Information vom 8.6.2023



8. 6. 2023

INFORMATION

Rektumkarzinom, dMMR/MSI-H positiv

Neoadjuvante Therapie mit Dostarlimab

Durchführung und Kostenübernahme

Die kurzfristige Einleitung einer Therapie mit Dostarlimab ist eine **Option** bei Pat. mit lokal begrenztem, **dMMR/MSI-H positivem** Rektumkarzinom, wenn folgende **Voraussetzungen** erfüllt sind:

- Bildgebende, histologische und **molekulargenetische Sicherung** eines lokal begrenzten Rektumkarzinoms mit dMMR/MSI-H
- Beschluss der interdisziplinären **Tumorkonferenz** zur Therapie mit Dostarlimab - Patientenzustimmung nach umfassender Information
- Sicherstellung der **engmaschigen Kontrolle** des Therapieansprechens und Bereitschaft der Pat. zu engmaschigen Kontrolluntersuchungen
- Antragstellung auf **Kostenübernahme** durch die Krankenkasse; hier kann auf diese Information und die aktuellen Leitlinien verwiesen werden.
- Der Leiter des Kompetenz-Centrum Onkologie (KC Onkologie) der Medizinischen Dienste hat mitgeteilt, dass das **KC Onkologie unter diesen Voraussetzungen eine positive sozialmedizinischen Empfehlung an die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) für die zulassungsüberschreitende Anwendung von Dostarlimab unterstützt**

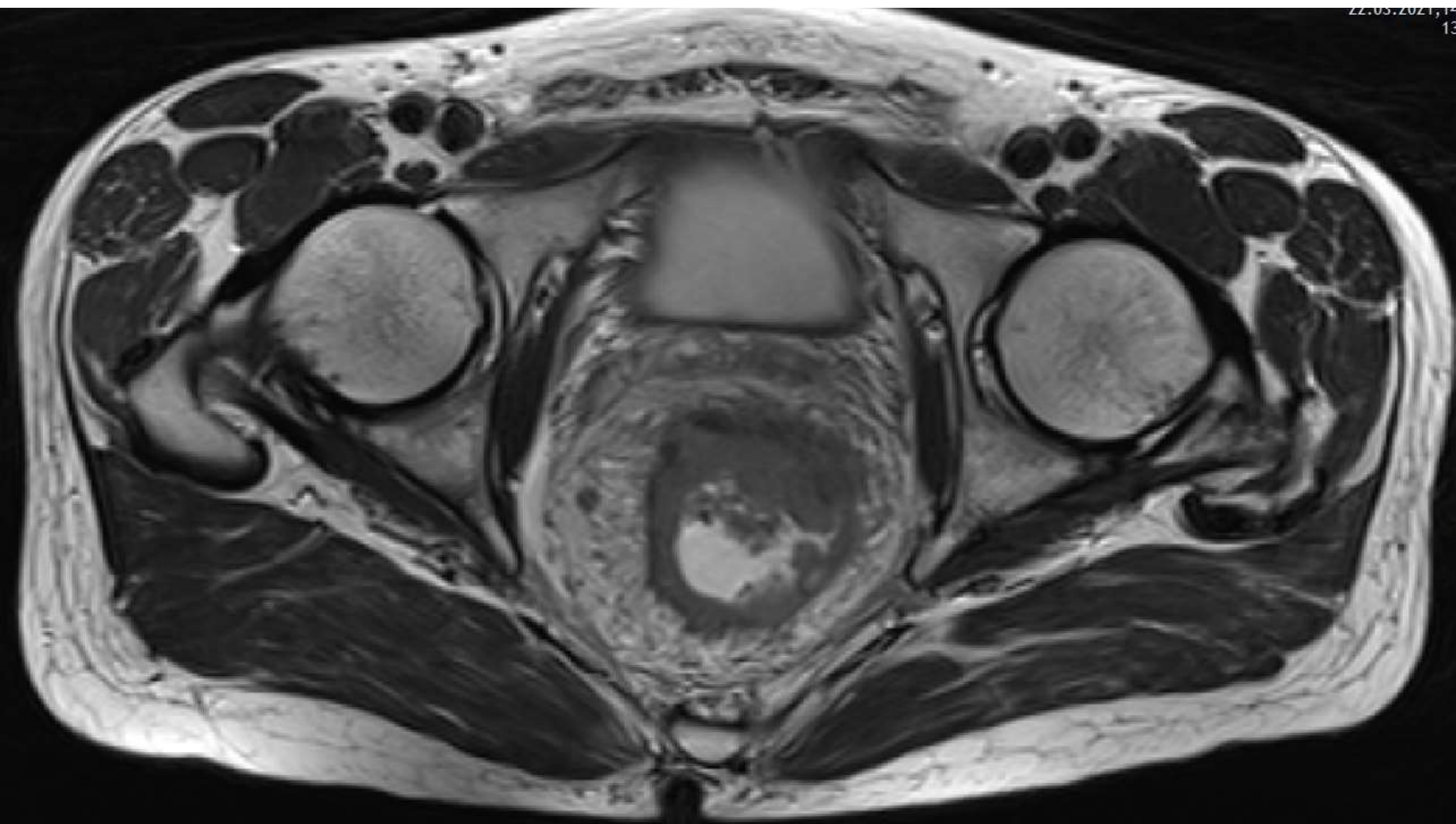
Patient, männlich, geboren in Albanien 3.5.1982

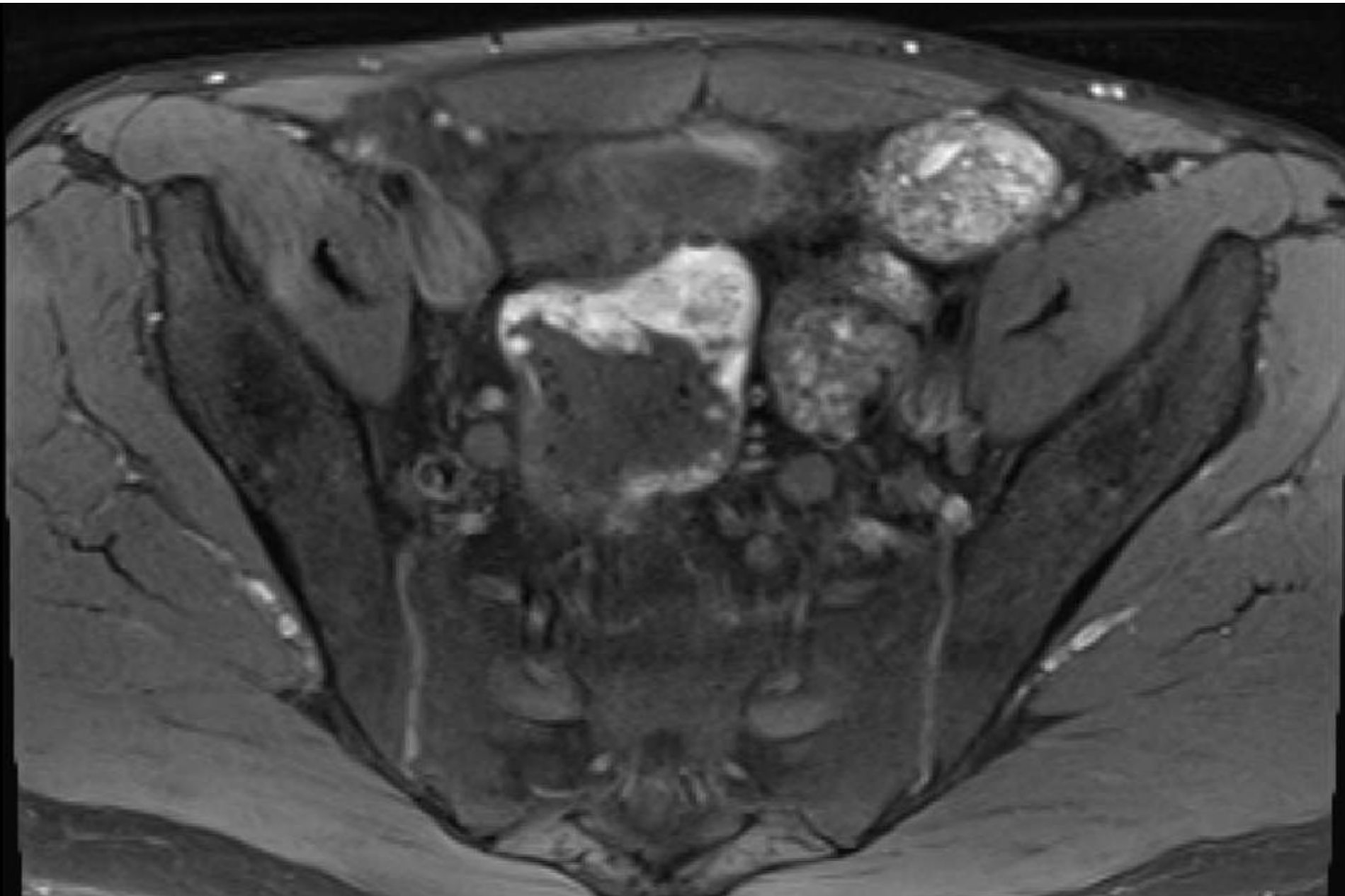
Perianaler Blutabgang

Keine Co-Morbidität

Keine Familienanamnese bzgl. Tumoren

Endoskopie, Adeno-CA 4-10 cm a.a. (uT3 N+), MSS





Frage 3 – Welches Protokoll für TNT ?

1. RAPIDO: 5x5 Gy → FOLFOX
2. PRODIGE: FOLFOXIRI → Radiochemotherapie
3. Radiochemotherapie → FOLFOX (z.B. analog AIO/ARO/ACO 12 Protokoll)
4. Führe keine TNT durch

Therapie im Rahmen der AIO / ARO / ACO 18.1 Studie

06.04. – 12.04.2021

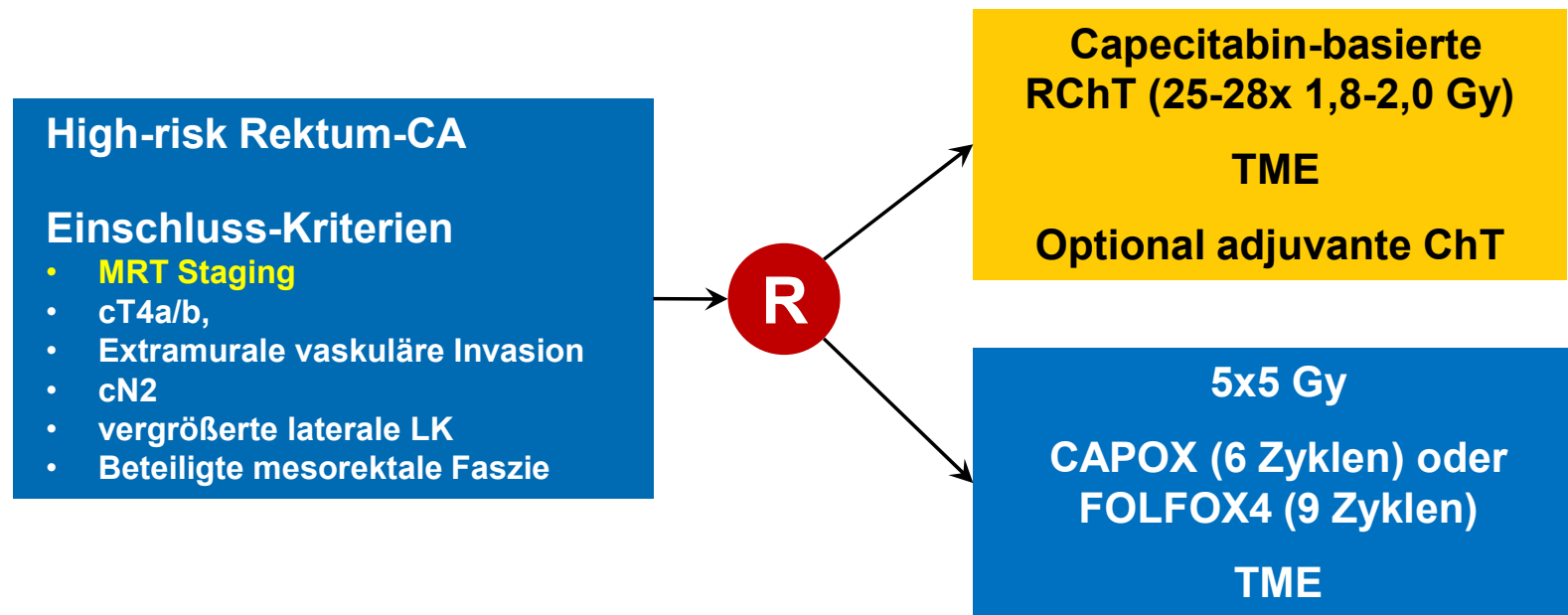
5x5 Gy

19.04. – 09.08.2021

9 Zyklen FOLFOX

TNT versus Standard-RChT

RAPIDO: Bahadoer et al. *Lancet Oncol* 2021 Jan;22(1):29-42

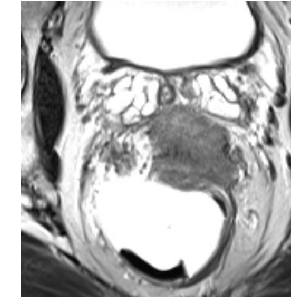
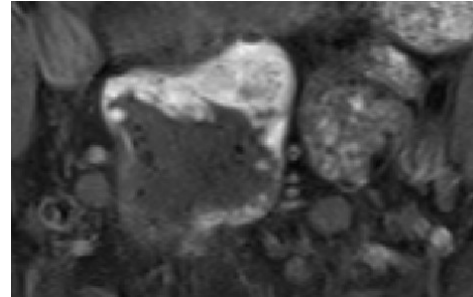
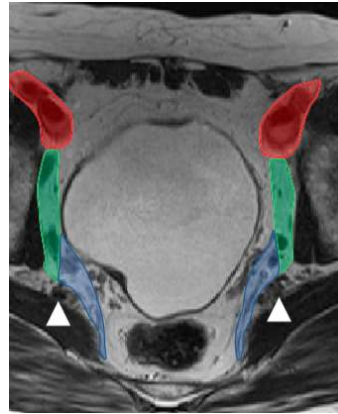
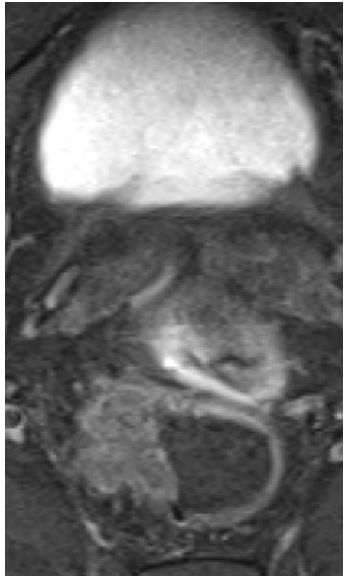


Primärer Endpunkt: Krankheitsbedingtes Therapieversagen

(n = 920 Patienten)

RAPIDO Studie – „high risk Kriterien“

Bahadoer et al. Lancet Oncol 2021 Jan;22(1):29-42

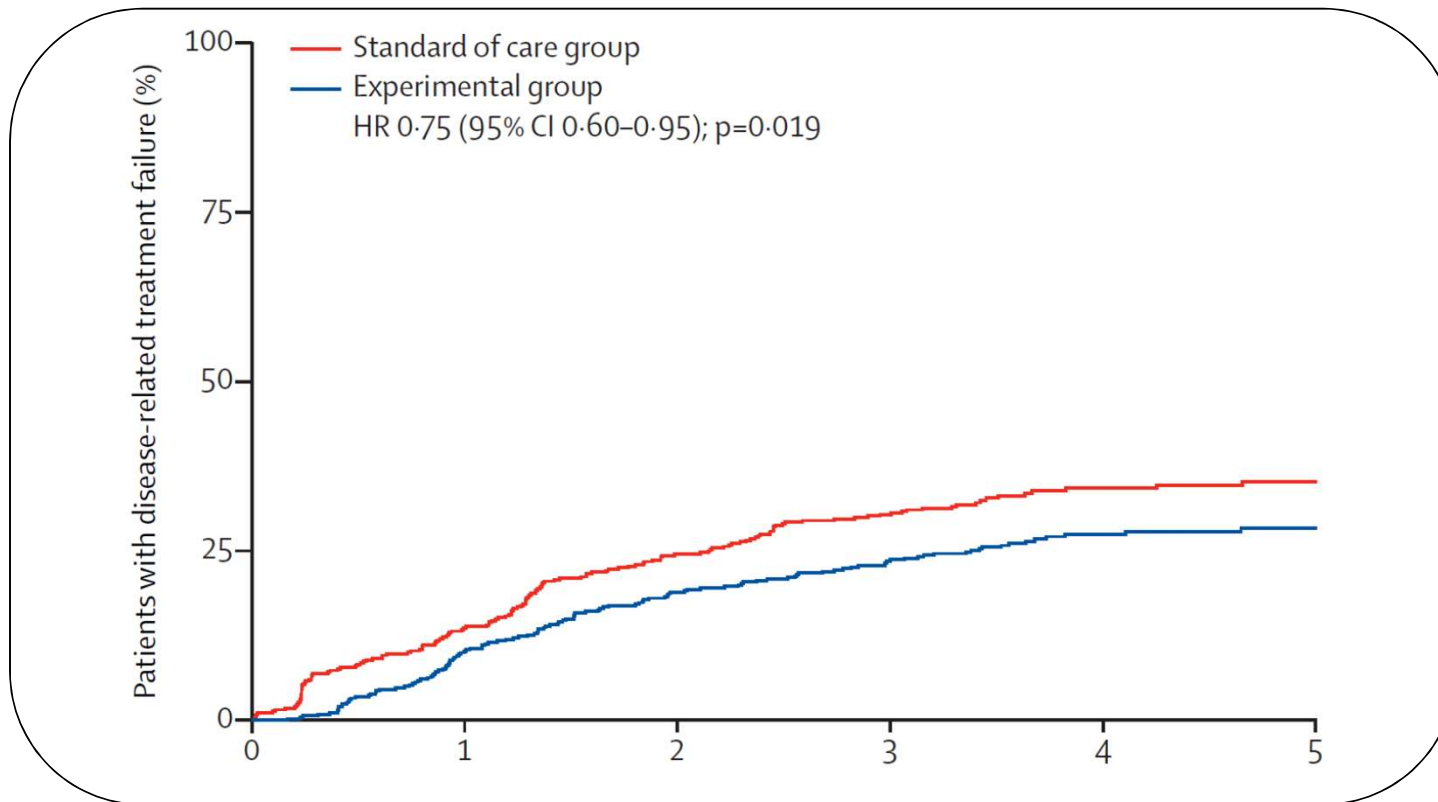


Number of high-risk criteria per patient†

1	158 (34%)	168 (37%)
2	160 (35%)	146 (32%)
3	98 (21%)	96 (21%)
4	39 (8%)	29 (6%)
5	7 (2%)	11 (2%)

RAPIDO: Primärer Endpunkt

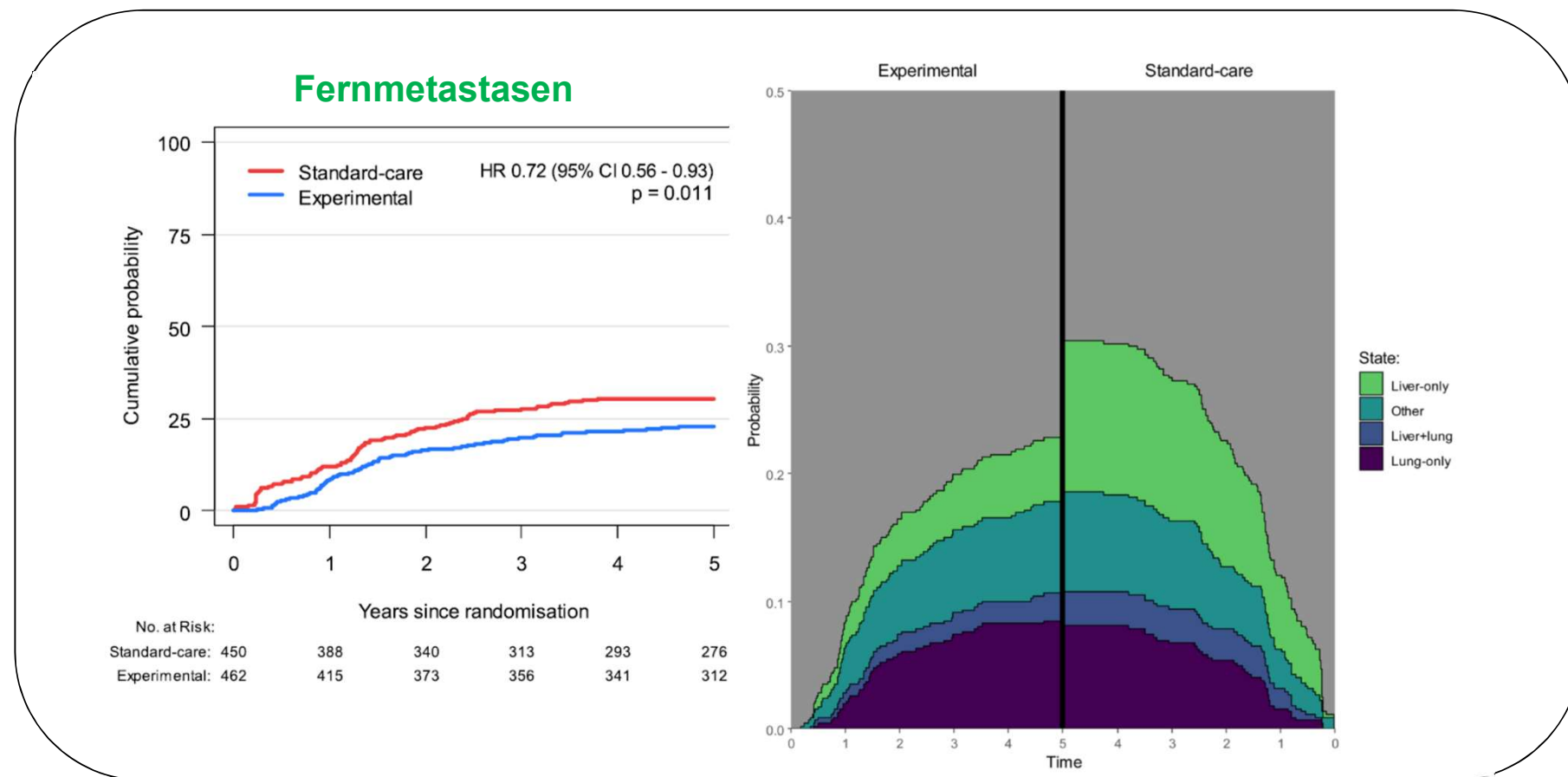
Bahadoer et al. Lancet Oncol 2021 Jan;22(1):29-42



Keine Verbesserung des Überlebens (HR 0,92 [95% CI: 0,67 – 1.25])

RAPIDO: Fernmetastasen nach > 5 Jahren FU

Bahadoer et al., Eur J Cancer 2023



RAPIDO: Endpunkte nach 5.4 Jahren

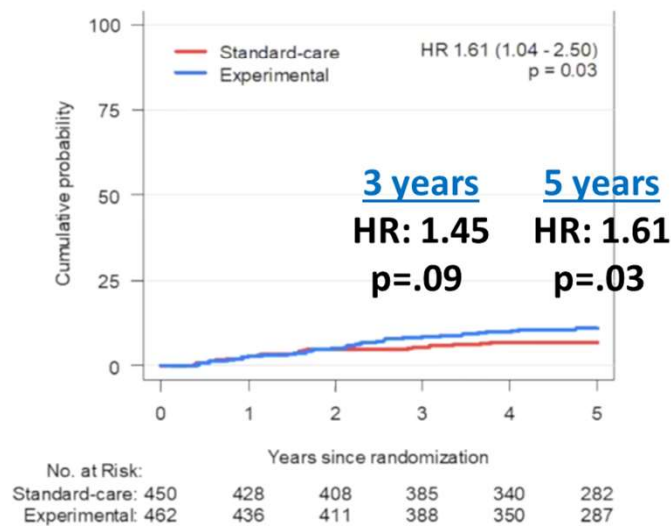
Bahadoer RR et al., ESSO 2022, abstract # 40-0649.

Annals of Surgery Publish Ahead of Print

DOI:10.1097/SLA.0000000000005799

OPEN

Locoregional failure at 5 year



Cumulative probability of LRF at 5 years

Experimental: 10% [95% CI 7.5-13.0]

Standard-care: 7% [95% CI 4.3-8.9]

Locoregional failure during and after short-course radiotherapy followed by chemotherapy and surgery compared to long-course chemoradiotherapy and surgery – A five-year follow-up of the RAPIDO trial.

Esmée A. Dijkstra, MD, Assoc prof. Per J. Nilsson[‡], Prof. Geke A.P. Hospers[‡], Renu R. Bahadoer, MD, Elma Meershoek-Klein Kranenbarg, MSc, Annet G.H. Roodvoets MSc, Prof. Hein Putter, Assoc prof. Åke Berglund, Prof. Andrés Cervantes, Rogier M.P.H. Crolla, MD, Mathijs P. Hendriks, MD, Jaume Capdevila, MD, Assist prof. Ibrahim Edhemovic, Prof. Corrie A.M. Marijnen[‡], Prof. Cornelis J.H. van de Velde[‡], Prof. Bengt Glimelius^{‡*}, Boudewijn van Etten, MD, PhD^{‡*}, and collaborative investigators.

[‡] PI of the RAPIDO trial

^{*}Shared last authorship

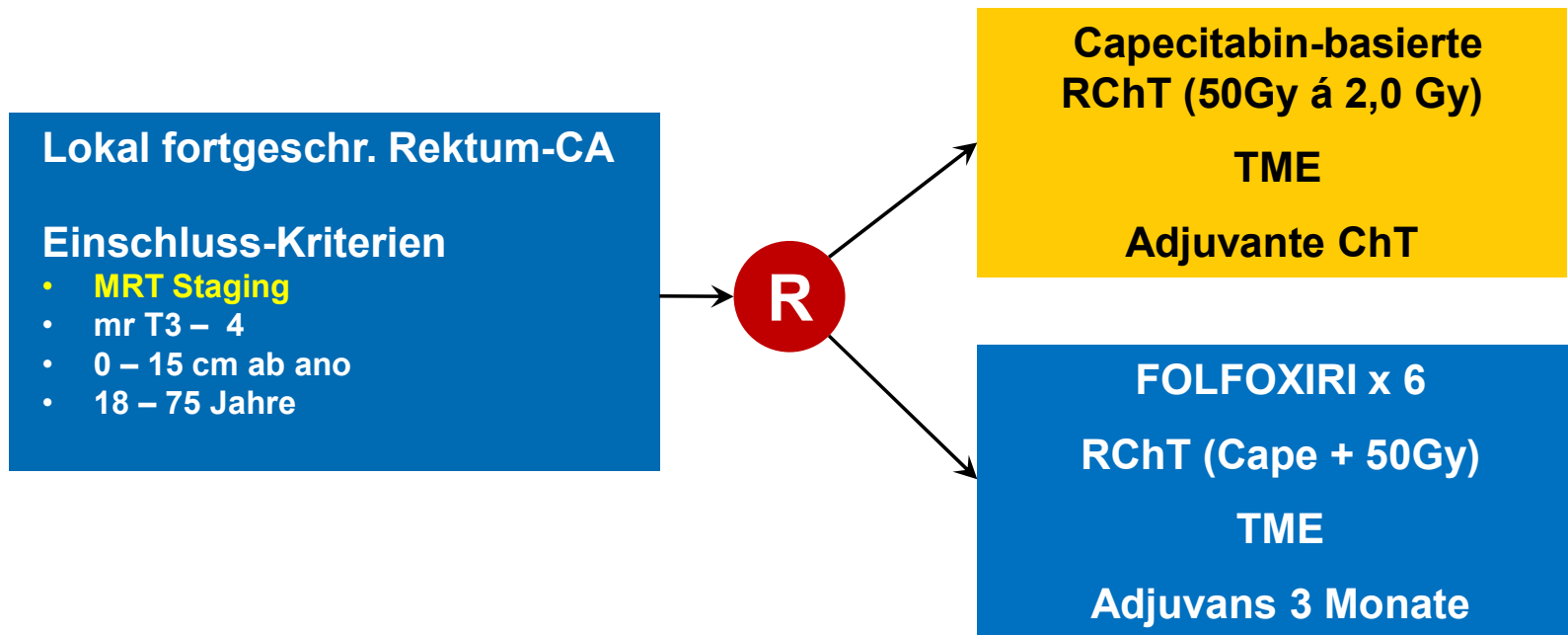
Department of Medical Oncology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands
(E A Dijkstra MD, Prof G A P Hospers MD, PhD);

Department of Surgery, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden
(P J Nilsson MD, PhD);

Department of Surgery, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
(R R Bahadoer MD, E Meershoek-Klein Kranenbarg MSc, A G H Roodvoets MSc, Prof C J H van de Velde MD, PhD);

TNT versus Standard-RChT

PRODIGE-23: Conroy et al. *Lancet Oncol* 2021; 22: 702–15

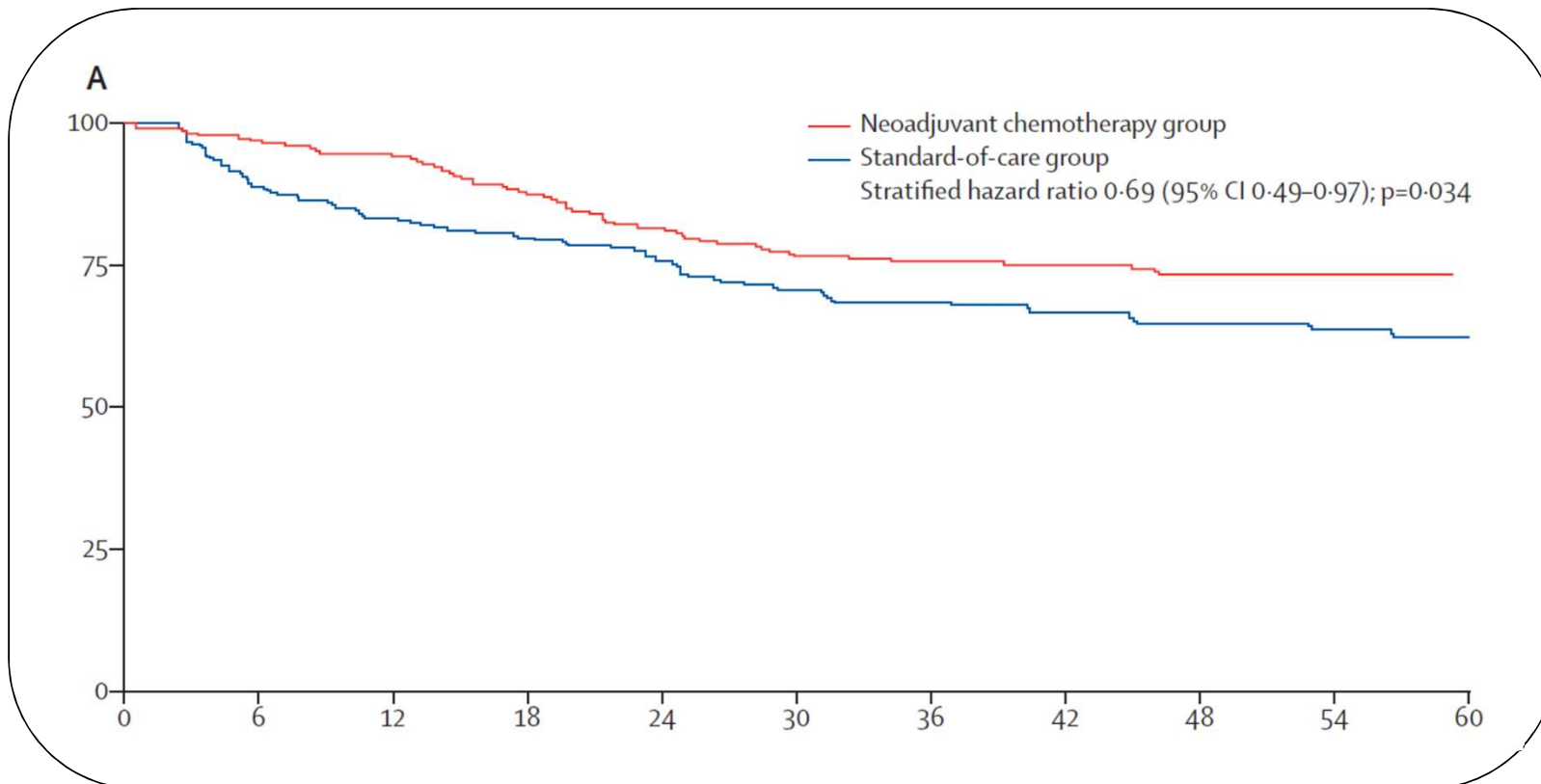


Primärer Endpunkt: 3-Jahres Disease-free survival

(n = 461 Patienten)

PRODIGE 23: Primärer Endpunkt DFS

Conroy et al. Lancet Oncol 2021; 22: 702–15

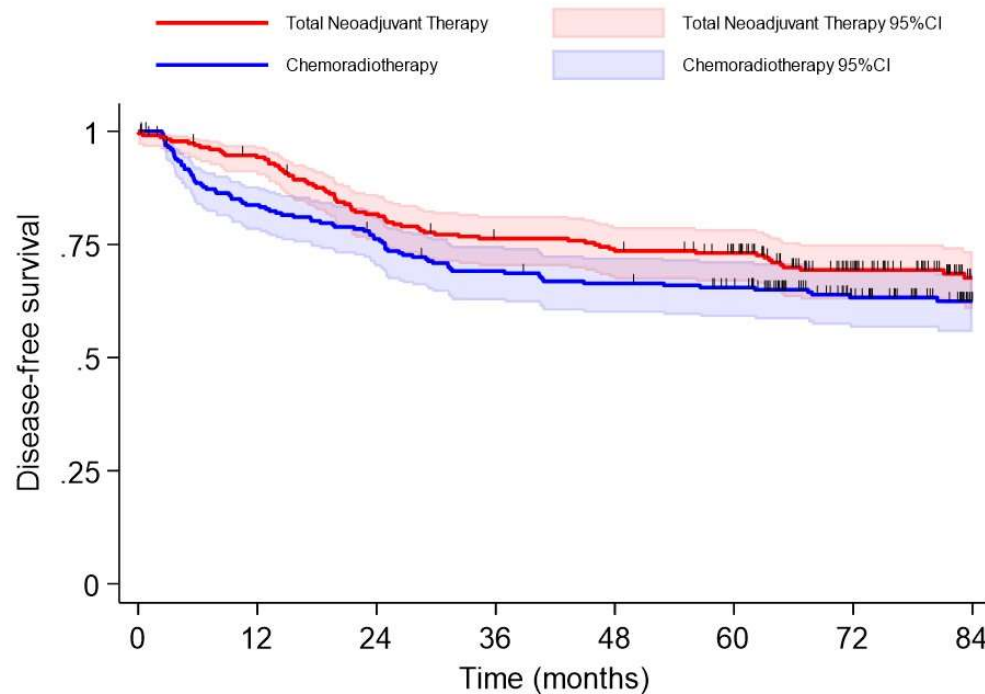


Cumulative incidence of rectal cancer recurrences

Results	TNT	SoC
Local		
At 5 years	4.7% [95%CI: 2.5-8.5]	6.4% [95%CI: 3.8-10.8]
At 7 years	5.3% [95%CI: 2.9-9.3]	8.1% [95%CI: 4.9-13.3]
Metastatic*		
At 5 years	18.4% [95%CI: 13.8-24.2]	26.6% [95%CI: 21.2-33.0]
At 7 years	20.7% [95%CI: 15.6-27.0]	27.7% [95%CI: 22.2-34.2]
Alive with metastases	19/44 (43%)	21/60 (35%)

*38% of the patients with metastatic disease were still alive at the time of the cut-off analysis

Disease-Free Survival



155 events

7-yr DFS rate:

- 67.6% [95%CI: 60.7-73.6] TNT arm
- 62.5% [95%CI: 55.6-68.6] SoC arm

5-yr DFS rate:

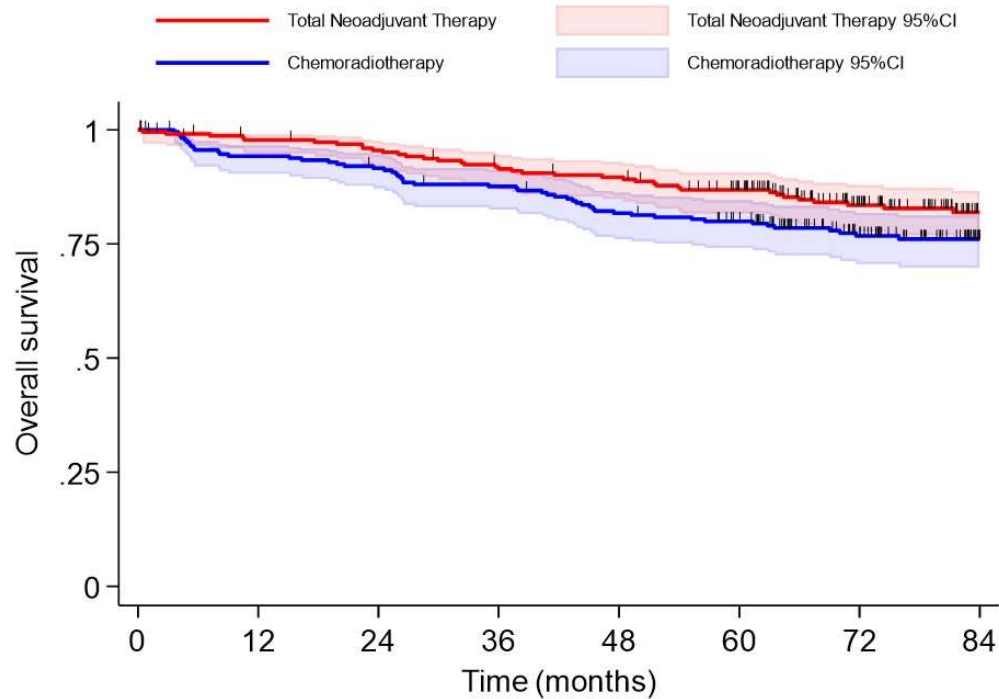
- 73.1% [95%CI: 66.8-78.4] TNT arm
- 65.5% [95%CI: 58.9-71.3] SoC arm

RMST (7-yr), months:

5.73 [0.05-11.41] DFS benefit for TNT arm
 $p=0.048$

Number at risk		0	12	24	36	48	60	72	84
Total Neoadjuvant Therapy	231	211	182	168	162	152	107	67	
Chemoradiotherapy	230	190	172	155	148	140	100	64	

Overall Survival



Number at risk		0	12	24	36	48	60	72	84
Total Neoadjuvant Therapy	231	218	212	201	196	179	127	79	
Chemoradiotherapy	230	213	206	196	182	171	125	79	

98 events.

7-yr OS:

- 81.9% [95%CI: 75.8-86.7] TNT arm
- 76.1% [95%CI: 69.8-81.3] SoC arm

5-yr OS:

- 86.9% [95%CI: 81.6-90.7] TNT arm
- 80.0% [95%CI: 74.1-84.6] SoC arm

RMST (7-yr), months:

4.37 [0.35-8.38] benefit for TNT arm
p=0.033

PRODIGE-23 versus RAPIDO

Conroy et al. *Lancet Oncol* 2021; 22: 702–15
 Bahadoer et al. *Lancet Oncol* 2021 Jan;22(1):29-42

MRI T stage*		
T2	3/225 (1%)	2/225 (1%)
T3	182/225 (81%)	188/225 (84%)
T3a	17/225 (8%)	17/225 (8%)
T3b	77/225 (34%)	92/225 (41%)
T3c	73/225 (32%)	64/225 (28%)
T3d	15/225 (7%)	15/225 (7%)
T4	40/225 (18%)	35/225 (16%)
T4a	3/225 (1%)	4/225 (2%)
T4b	37/225 (16%)	31/225 (14%)
Missing	6	5
cN at inclusion*		
0†	24 (10%)	22 (10%)
1	148 (64%)	155 (67%)
2	59 (26%)	53 (23%)
Enlarged lateral nodes	23 (10%)	24 (10%)
Predicted radial mesorectal margin,* mm		
≤1	48 (21%)	54 (23%)
>1	137 (59%)	141 (61%)

Clinical T stage*†		
cT2	14 (3%)	14 (3%)
cT3	301 (65%)	299 (66%)
cT4	147 (32%)	137 (30%)
Clinical N stage*†		
cN0	42 (9%)	35 (8%)
cN1	118 (26%)	120 (27%)
cN2	302 (65%)	295 (66%)
Other high-risk criteria†		
Enlarged lateral nodes	66 (14%)	69 (15%)
Extramural vascular invasion positive	148 (32%)	125 (28%)
Mesorectal fascia positive	285 (62%)	271 (60%)

Warum ist die **Rezidivrate im TNT Arm höher?**

Glynn J al., Nat Reviews Clin Oncol 2023 & Deidda S et al. JAMA Surg 2021

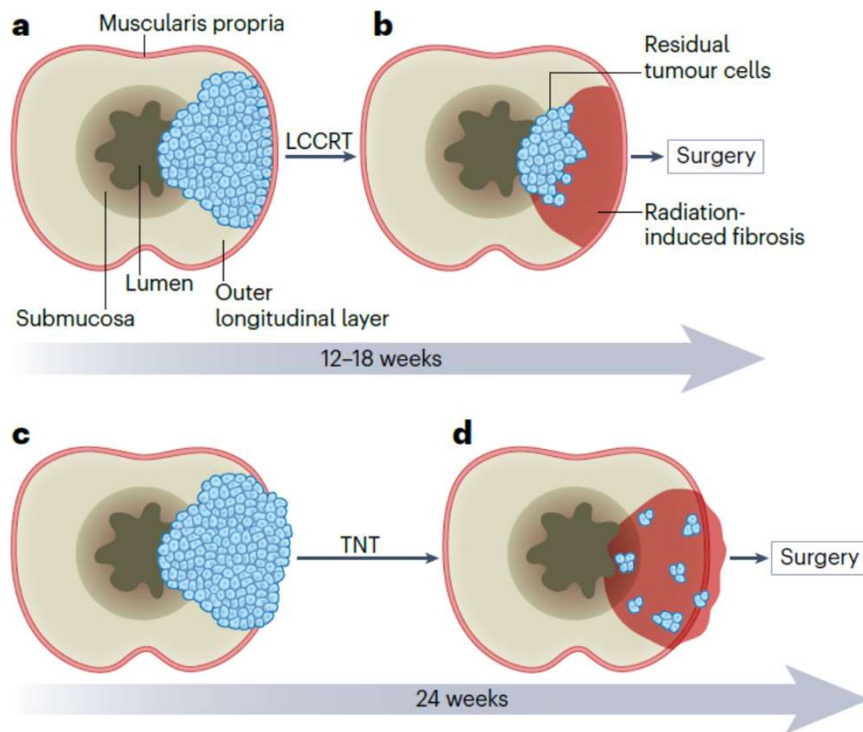
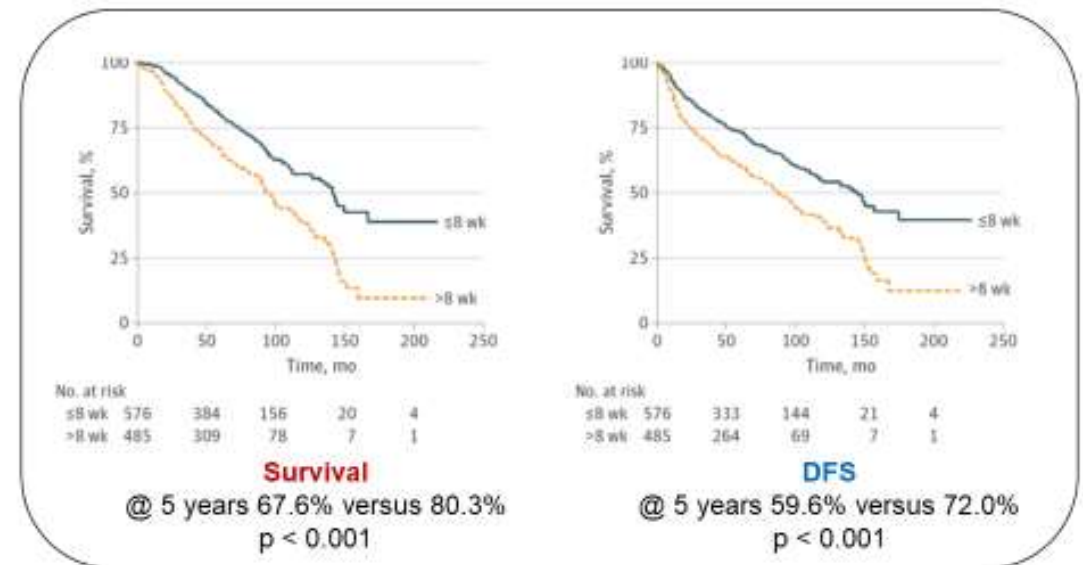


Fig. 1 | Fragmentation of locally advanced rectal cancers following an extended delay between radiotherapy and surgery. a, Initial T2 locally

Verzögerung der Chirurgie nach RChT Schlechteres Survival & DFS (auch multivariat)!

Deidda S et al., JAMA Surg. 2021; 156(12):1141-1149.



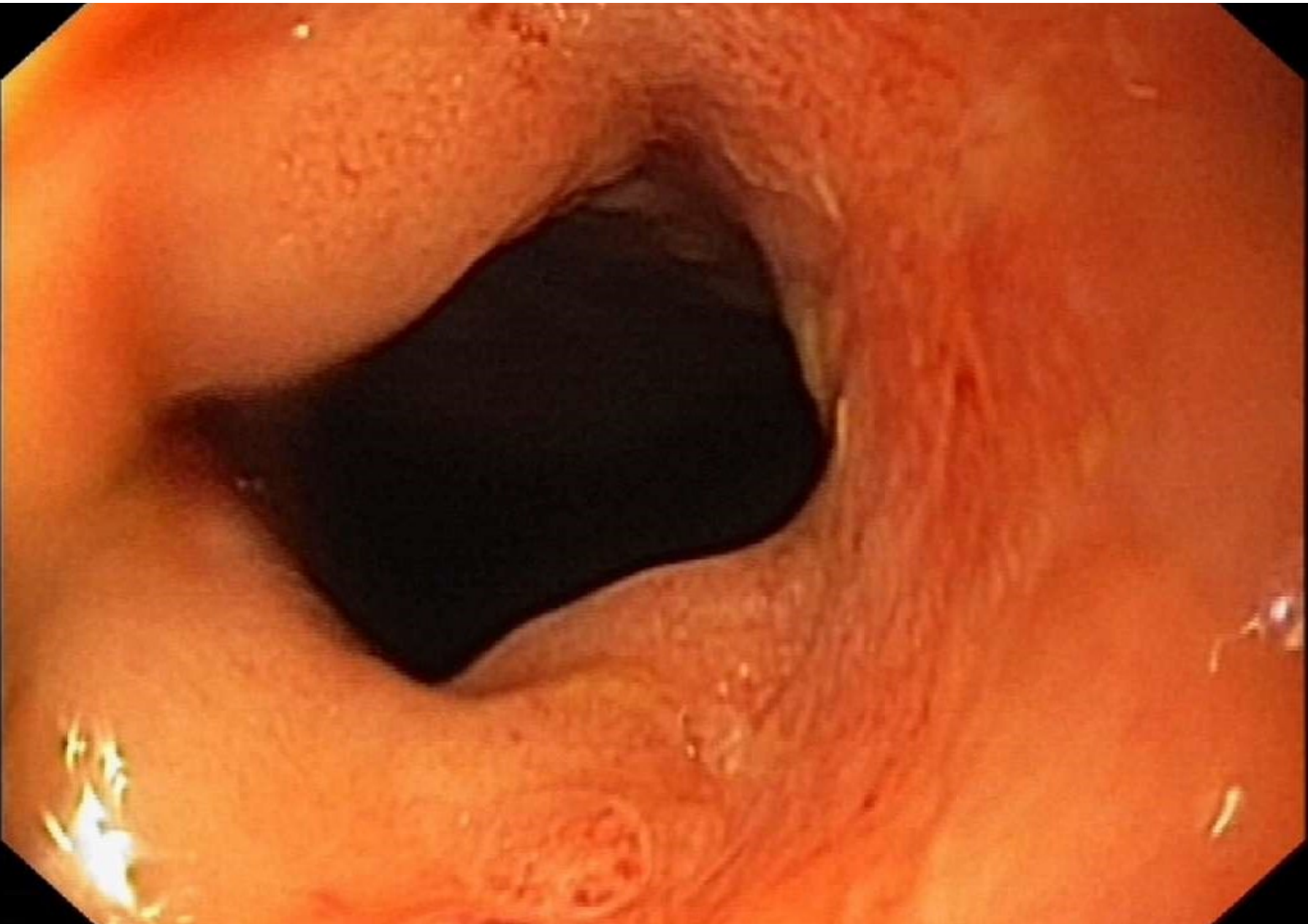
TNT – wie gestalten?

Statement der ACO ARO AIO (2020)

- Präferierte Option bei lokal weit fortgeschrittenem Karzinom
- Radiochemotherapie **oder** 5x5 Gy Radiatio
- Konsolidierungs-Chemotherapie Dauer 3 – 4.5 Monate
- Irinotecan – falls überhaupt – nur analog PRODIGE Studie
- Bei Wunsch nach Organerhalt → Beginn mit Radiatio

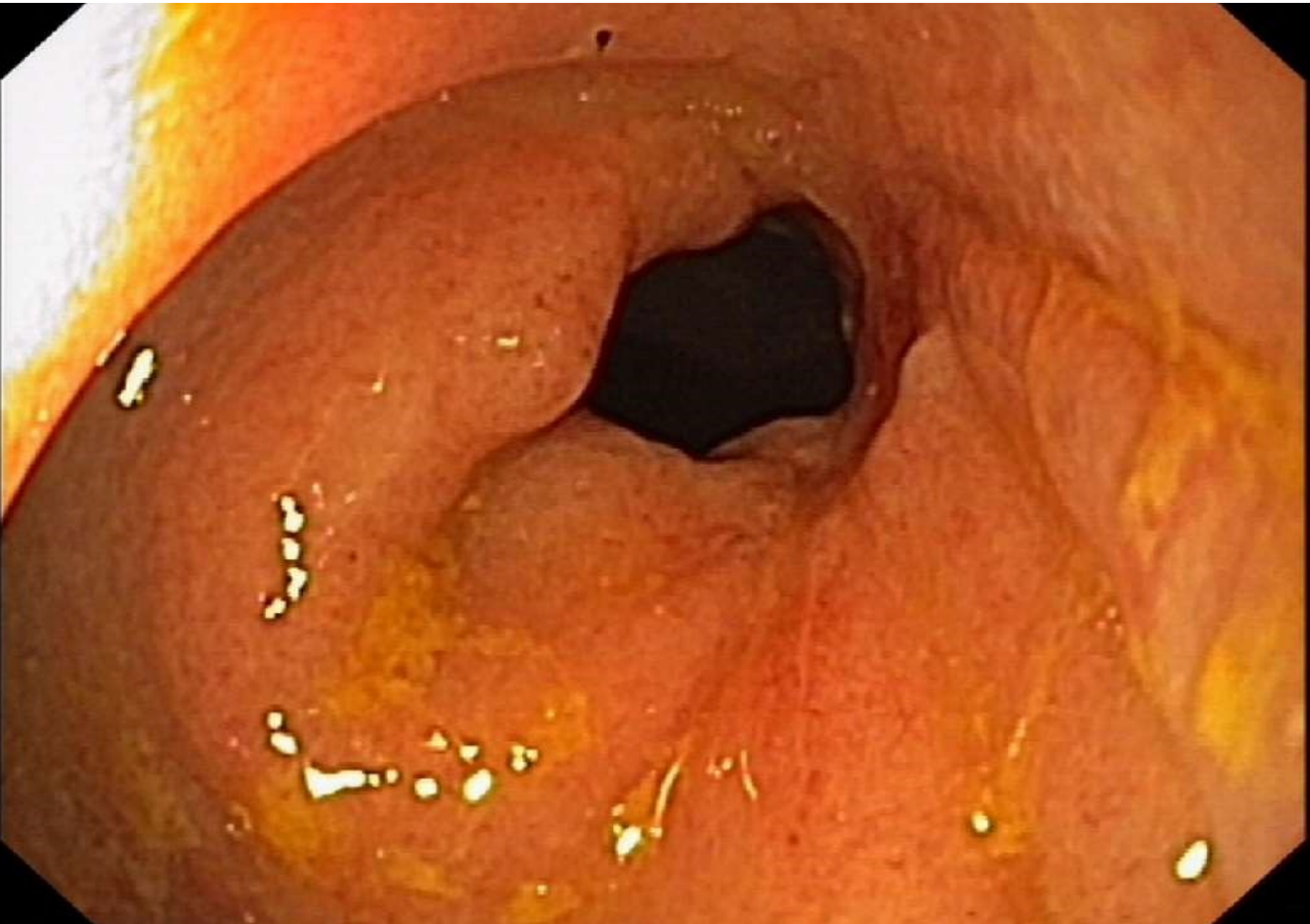
62 pixel

- Restaging am 18.9.2021



62 pixel

- Restaging am 18.9.2021



Behandlungsdaten

Beurteilung:

Resttumor bei 5cm aa mit relativer Stenose



PDF-Befund E&L

Pathologie

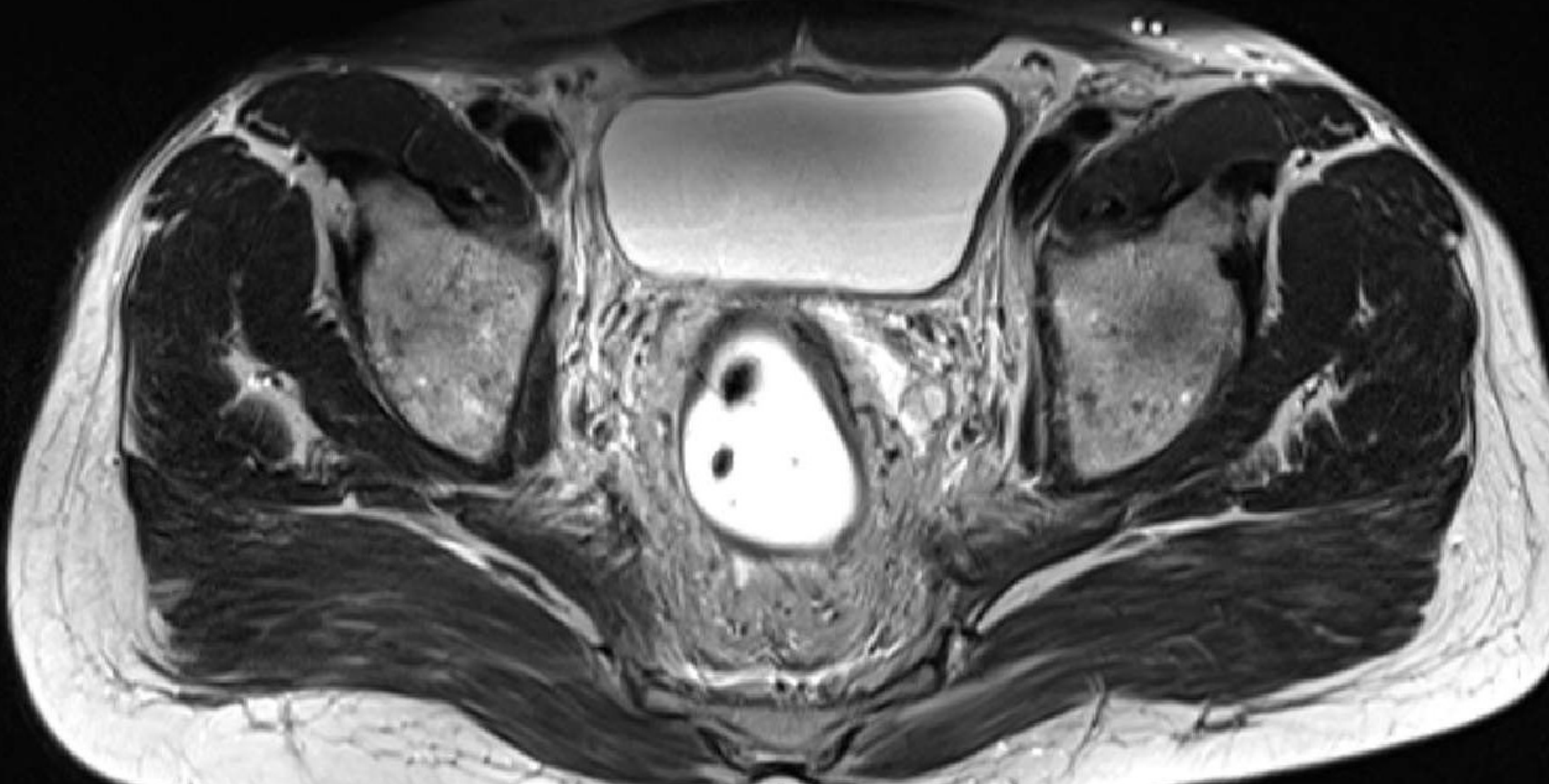
Empfehlung:

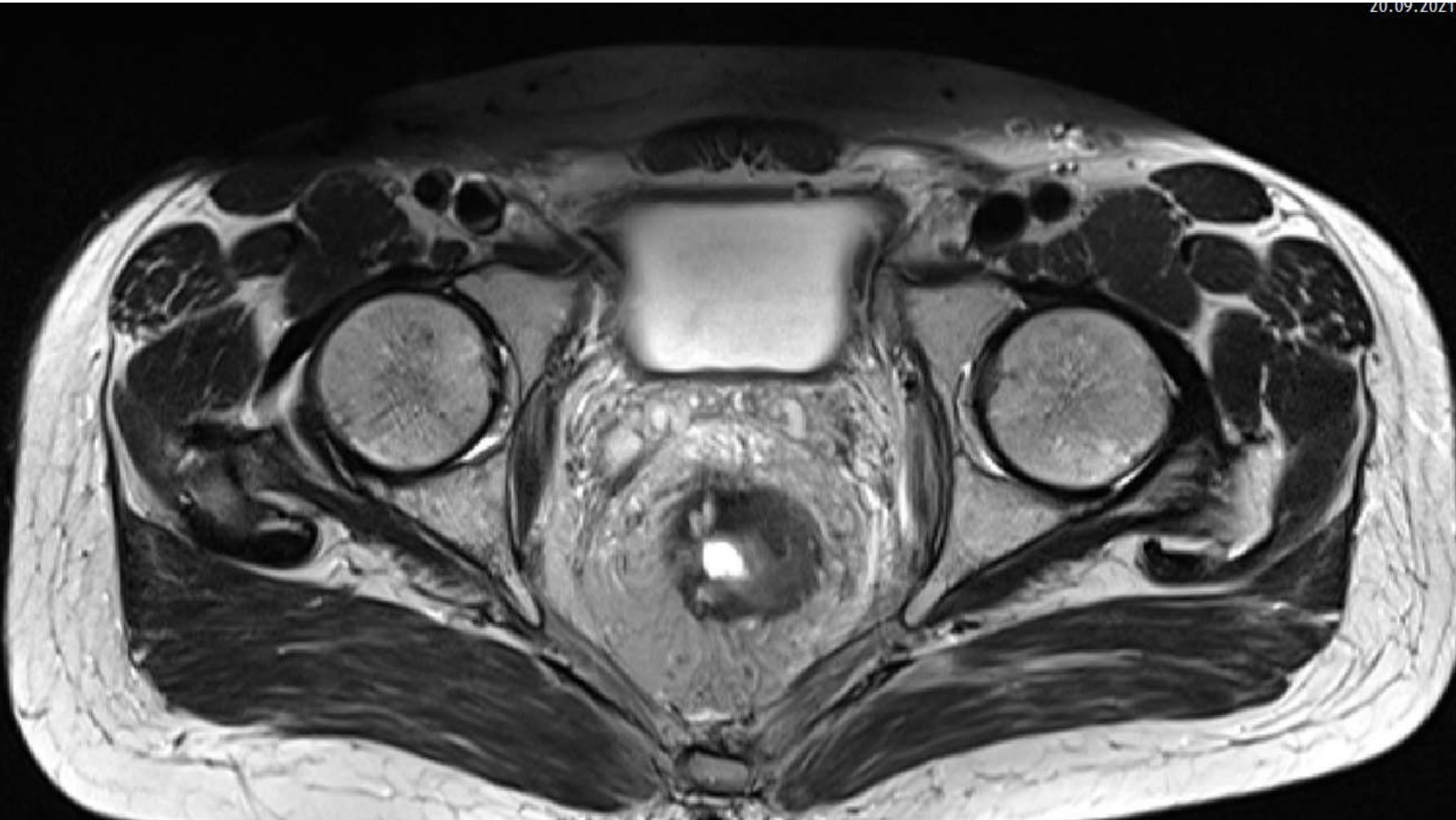
Vorstellung in die Kolorektale Sprechstunde zur Planung des weiteren
Procedere.



MRT vom 20.09.2021

RAF





Bei Z.n. Radiochemotherapie zeigt sich ein deutliches Ansprechen des Lokalbefundes hinsichtlich des noch im März abgrenzbaren Rektum-CA im Bereich des mittleren und unteren Rektumdrittels mit Infiltration ins Mesorektum.

Auf Höhe der Kohlrauschfalte zwischen 12:00 und 6:00 Uhr SSL eine bis zu 2 cm messende Wandverdickung (S4/Bild 20) mit einem flau hyperintensiven Signal in der DWI (S6/Bild 41) und korrelierendem Signalabfall in der ADC (S7/Bild 14) ohne relevante KM-Kinetik.

Keine pathologischen Lymphknoten im Untersuchungsgebiet. Moderat gefüllte Harnblase. Altersentsprechende Darstellung der Prostata und der Samenbläschen. Unauffällige Darstellung des restlichen, miterfassten GI-Traktes. Kein Anhalt suspekter inguinaler oder parailiakaler Lymphknoten. Unauffälliges Knochenbinnensignal. Unauffällige Darstellung des pelvinen Weichteilmantels.

Beurteilung:

Deutliches Therapieansprechen mit einer residuellen 2 cm messenden Wandverdickung auf Höhe der Kohlrauschfalte zwischen 12:00 Uhr und 6:00 Uhr SSL ohne pathologischer Lymphknoten.

Chirurgische Beratung 21.09.2021

- Der Tumor ist endoskopisch am 14.09.2021 bei ca. 5 cm ab ano stenosierend beschrieben und lässt sich auch in diesem Bereich semizirkulär tasten und mit dem Finger passieren.

Komplikationslose Resektion am 8.10.2021

Beurteilung am Paraffinmaterial:

1: Rektosigmoid mit tumorfreien und dysplasiefreien Absetzungsändern und einer ausgedehnten narbigen Fibrose vermeintlichen Tumorbett. Zudem zeigt sich die Schleimhaut hier stark entzündlich überlagert. Vitale Tumorzellen lassen sich nicht abgrenzen, es kommen lediglich bis in die Lamina muscularis propria hineinreichende Schleimseen zur Darstellung.

Im perirektalen Fettgewebe ließen sich insgesamt 15 Lymphknoten abgrenzen, diese zeigten sich jeweils tumorfrei.

Neoadjuvant therapiertes Adenokarzinom vom kolorektalen Typ

TNM-Stadium: ypT0 pN0

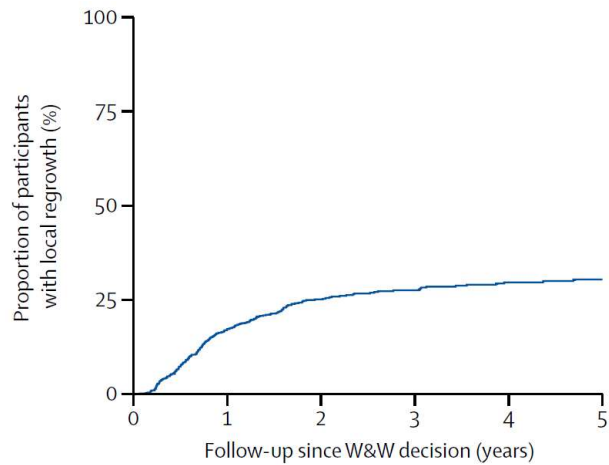
Regressionsgrad nach Dworak: Grad 4

Qualität der TME/TAR: Grad I

Frage 4 – Was empfehlen Sie bei Erreichen einer klinischen Komplettremission?

1. Watch and wait Vorgehen
2. Resektion des Tumores

International Watch & Wait Database (IWWD) van der Valk et al. Lancet 2018



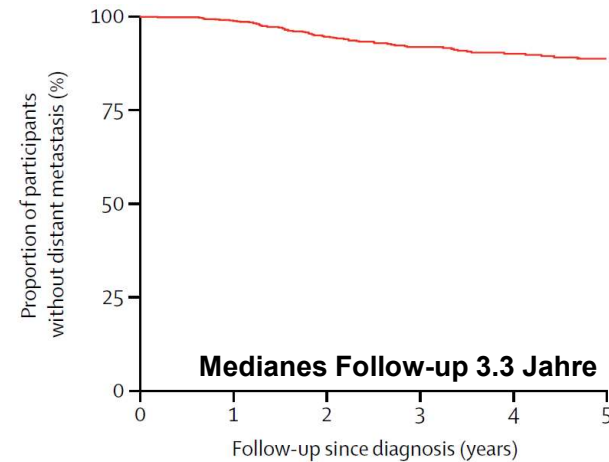
Number at risk	880	594	417	308	224	152
(number censored)	(0)	(150)	(125)	(97)	(76)	(70)

Local regrowth (213 / 880)

2-y Rate 25.2%

Daten zu 148 Patienten zur Salvage verfügbar

(n=33 local excision; n=115 TME → n=7 nicht R0)



Number at risk	880	777	581	415	302	223
(number censored)	(0)	(95)	(166)	(151)	(106)	(75)

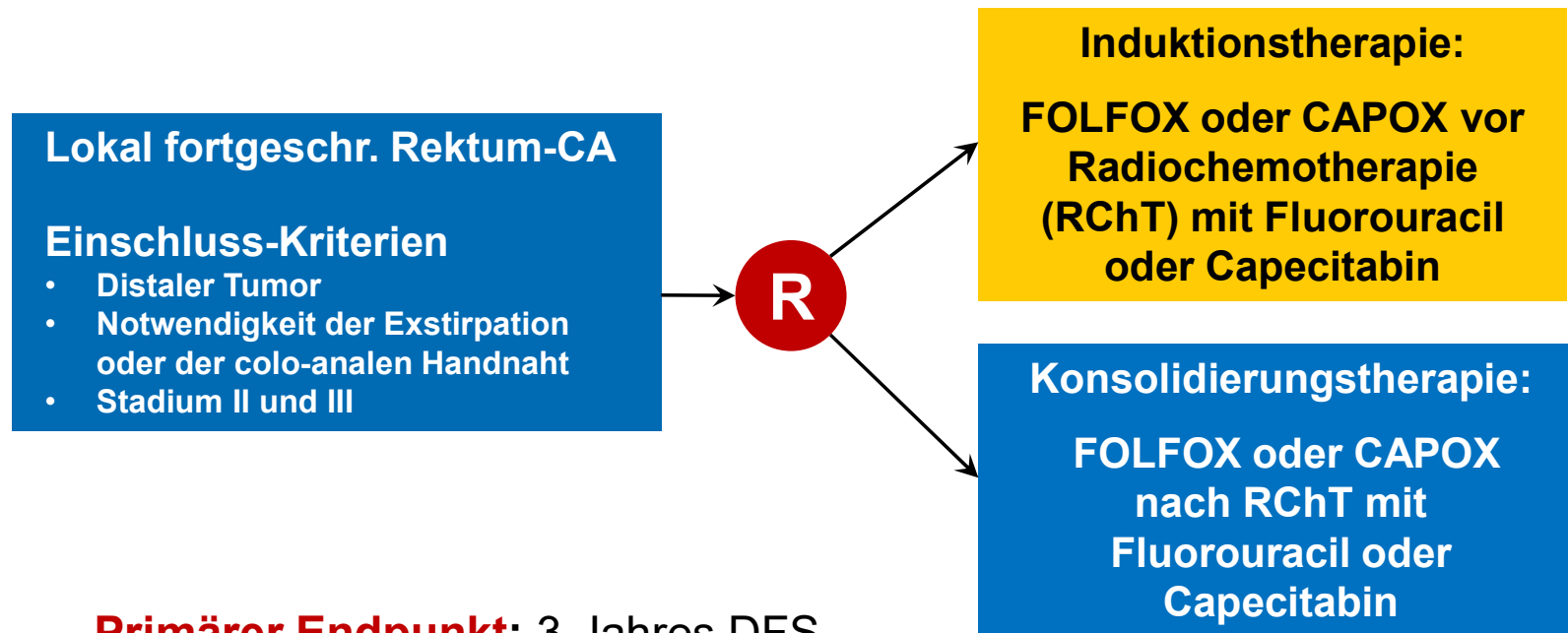
Fernmetastasen (71 / 880)

Metastasierungsrate 8.0%

5-y Disease-specific survival 93.8%

TNT Sequenz & Organerhalt

OPRA: Garcia-Aguilar et al. *J Clin Oncol* 2020; 38:15_suppl, 4008-4008



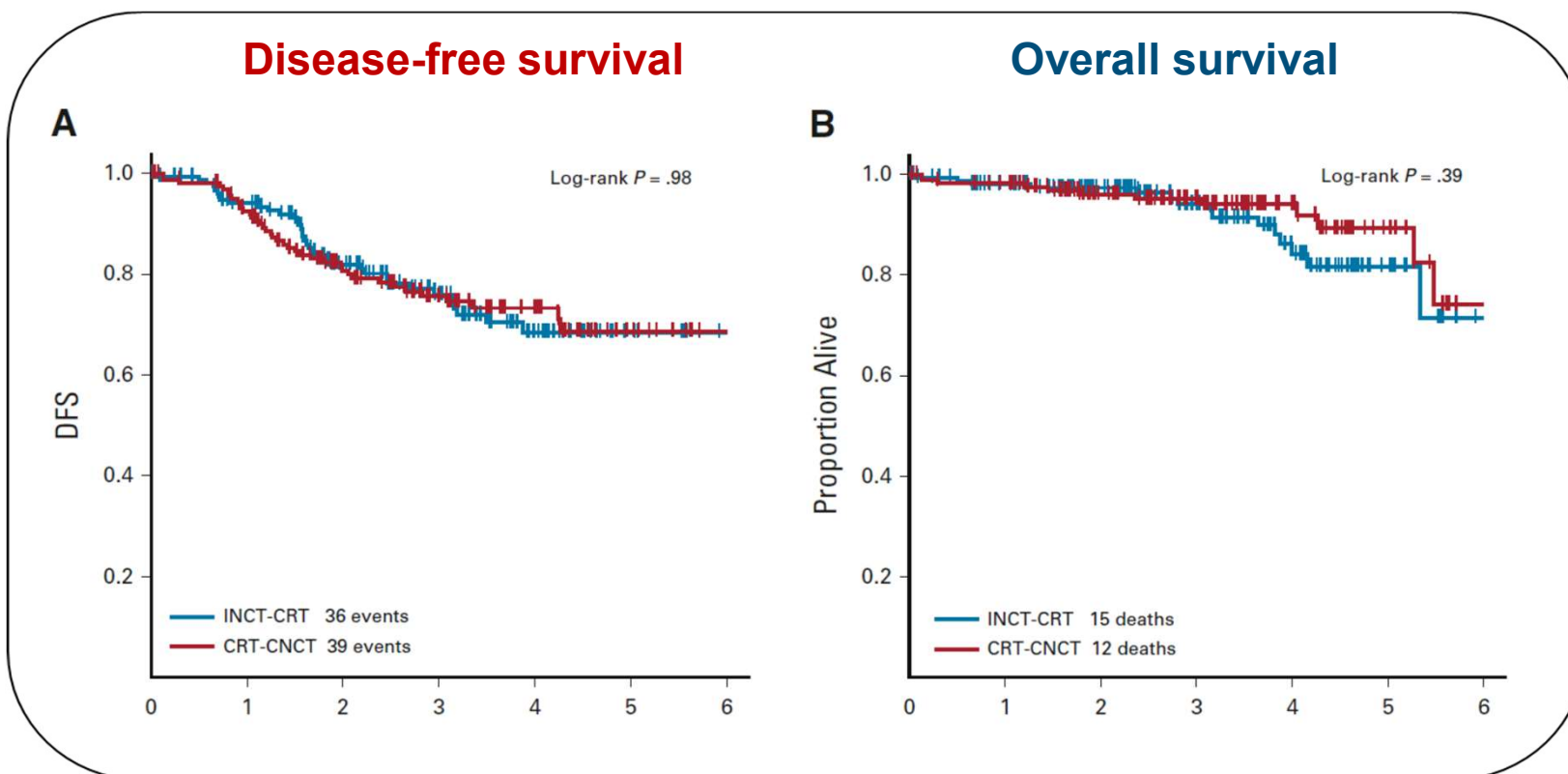
Primärer Endpunkt: 3-Jahres DFS

Sekundäre Endpunkte: Organerhalt, Metastasen-freies Überleben

(n = 324)

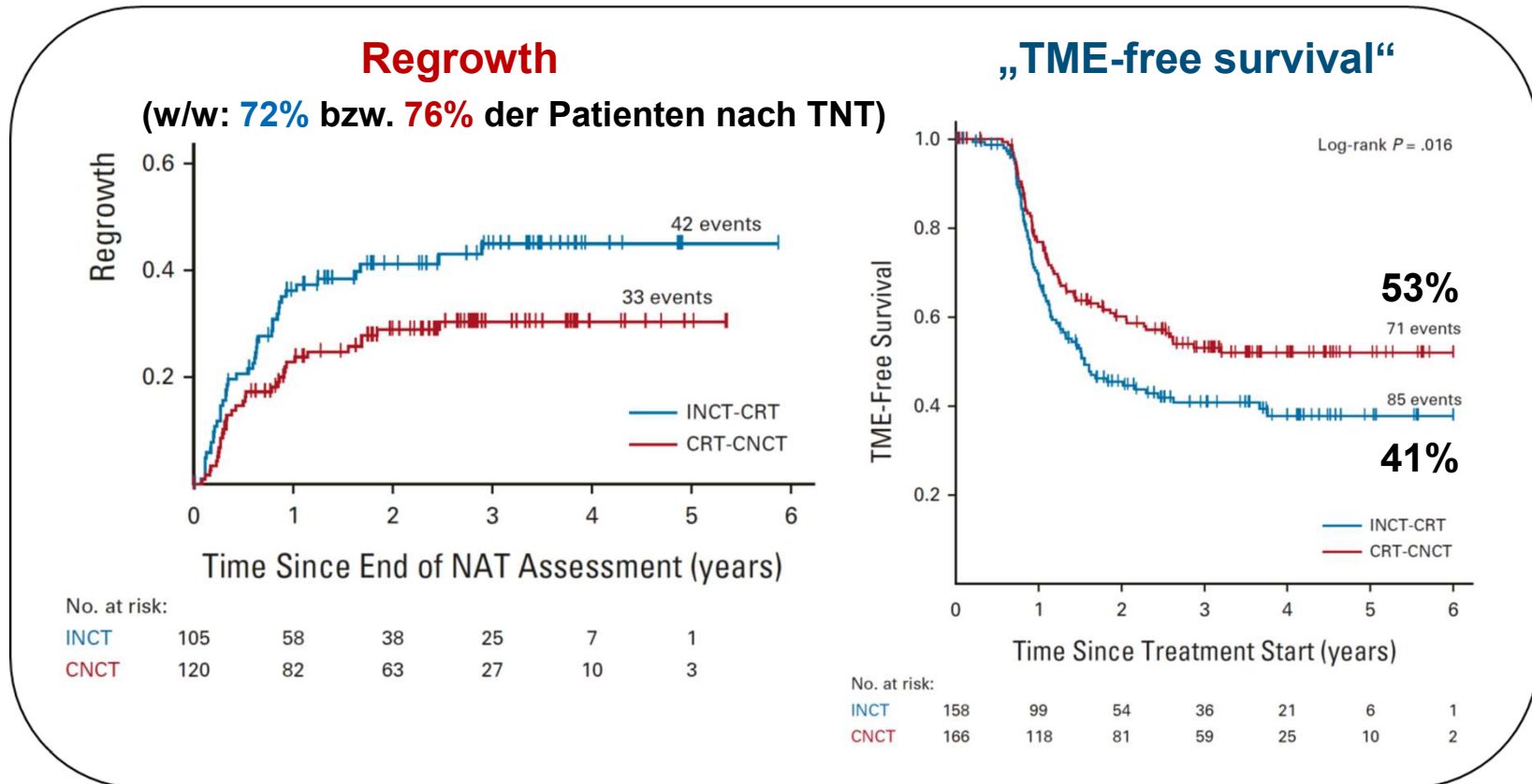
OPRA: DFS & Overall survival

Garcia-Aguilar J et al., J Clin Oncol. 2022; 40:2546-2556



OPRA: Regrowth & TME-free survival

Garcia-Aguilar J et al., J Clin Oncol. 2022; 40:2546-2556



Watch-and-wait: How to do? Definition der cCR

Fokas E et al. Nat Rev Clin Oncol 2021

Clinical complete response (cCR)^a

- Digital rectal examination (DRE) and rectoscopy: no palpable tumour material present, no residual tumour material or only a small residual erythematous ulcer or scar.
- MRI^b: substantial downsizing with no observable residual tumour material, or residual fibrosis only (with limited signal on diffusion-weighted imaging), sometimes associated with residual wall thickening owing to oedema, no suspicious lymph nodes.
- Endoscopic biopsy: not mandatory to define cCR, biopsy should not be performed, especially if the DRE, rectoscopy and MRI criteria for cCR are all fulfilled.

Watch-and-wait: How to do? Nachsorge

Fokas E et al. Nat Rev Clin Oncol 2021

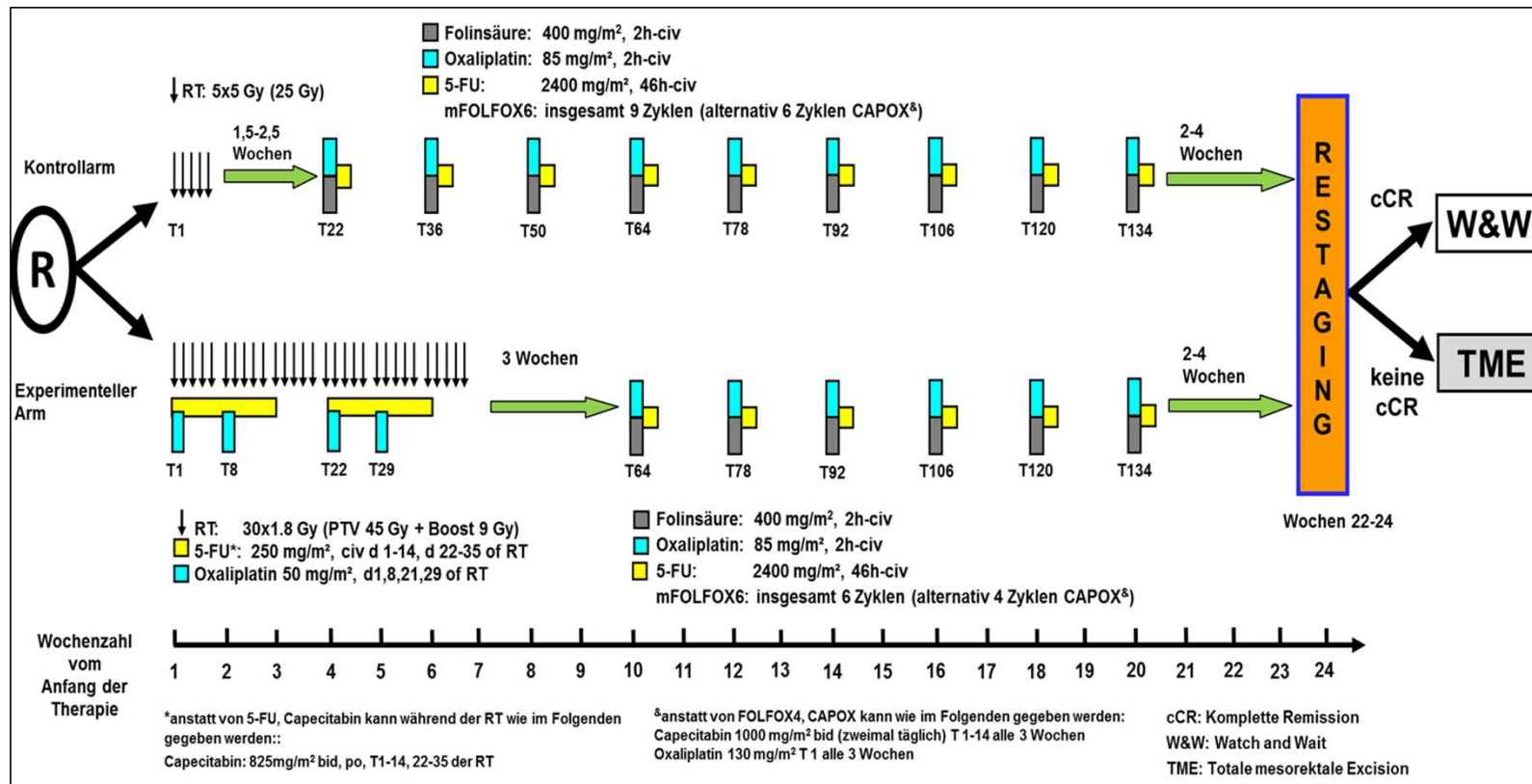
Table 2 | **Consensus follow-up methods and intervals for organ preservation strategies**

Year	Serum carcino-embryonic antigen	DRE	Endoscopy	Pelvic MRI	Chest and/or abdominal CT
1	3 months	3–4 months	3–4 months	3–4 months	6–12 months
2	3 months	3–4 months	3–4 months	3–4 months	Annually
3	3 months	6 months	6 months	6 months	Annually
4	6 months	6 months	6 months	6 months	Annually
5	6 months	6 months	6 months	6 months	Annually

First follow-up assessments typically occur at 6–8 weeks following completion of preoperative or definitive treatment. DRE, digital rectal examination.

German Rectal Cancer Study Group

ACO/ARO/AIO 18.1 Studie



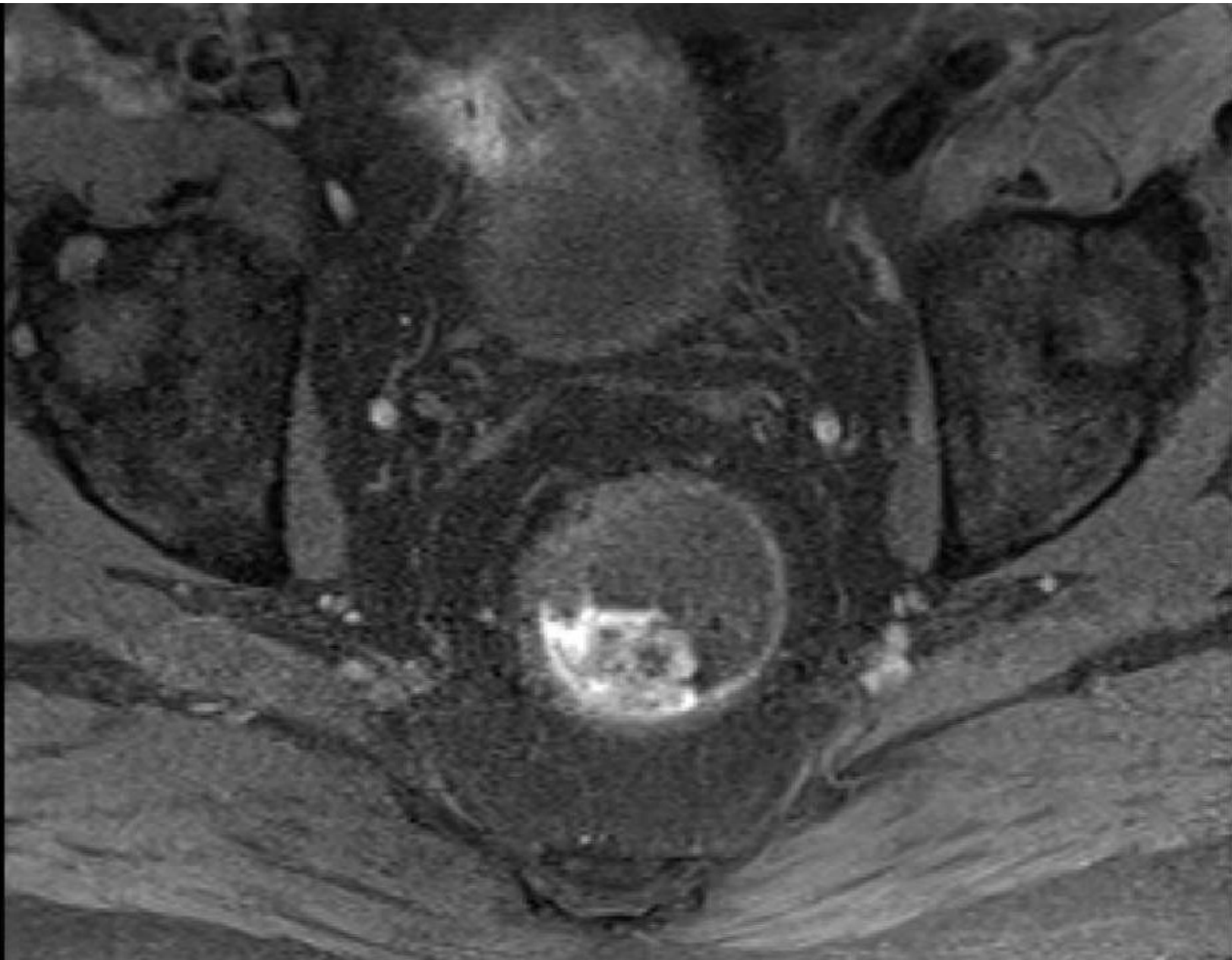
Patient, männlich, 28.6.1955

Vorsorgekoloskopie

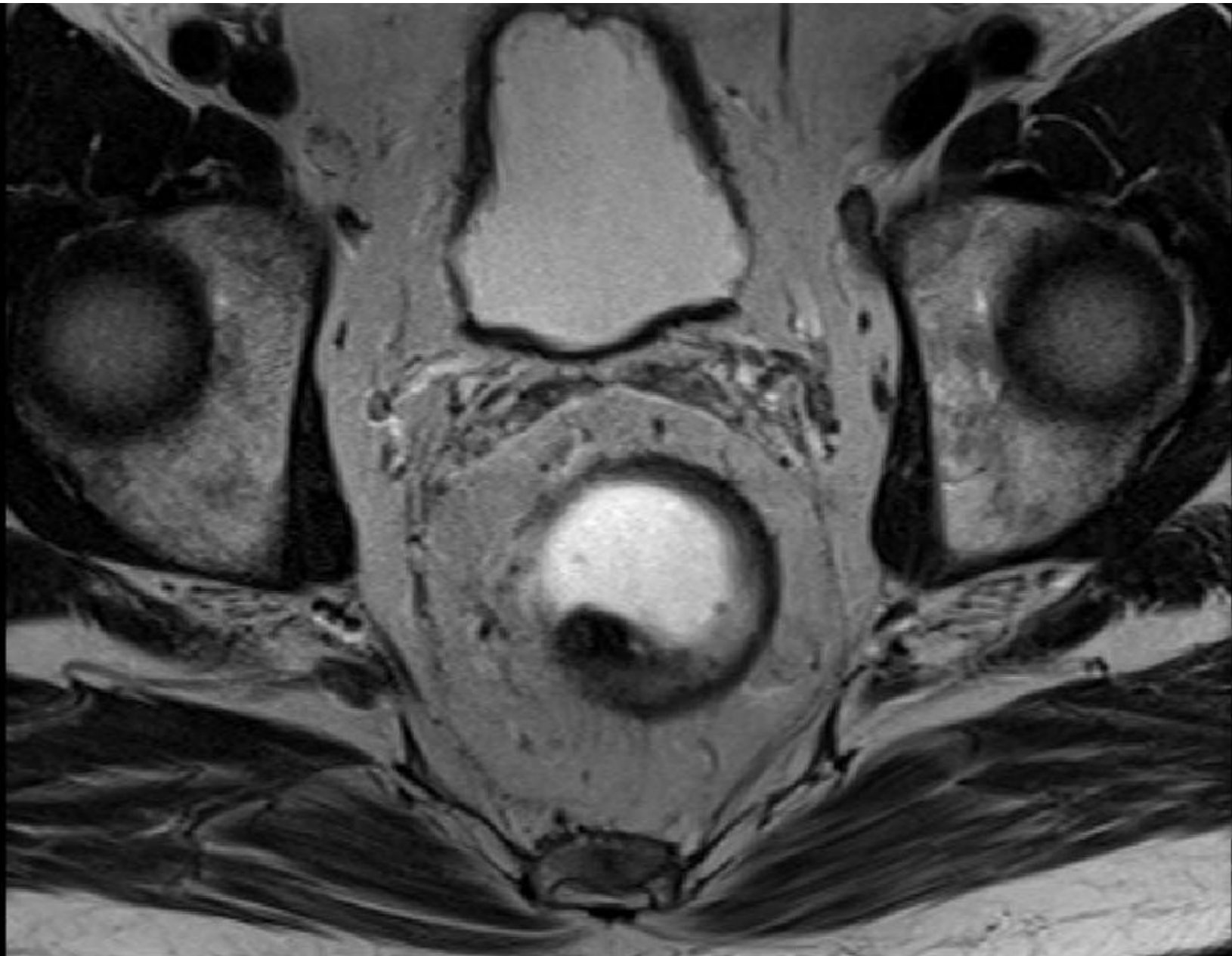
Diabetes mellitus, Art. Hypertonie.

Keine Familienanamnese bzgl. Tumoren

Endoskopie, Adeno-CA 9 - 12 cm a.a. (uT3 N+), MSS



L: 7
W: 7
Z: 7
P: 7



Frage 5 – Welche Behandlungsstrategie bei T3 N1 im mittleren Drittel ?

1. Neoadjuvante 5-FU- oder Capecitabin-basierte RChT → Operation oder w/w
2. Totale neoadjuvante Therapie → Operation oder w/w
3. Neoadjuvante Chemotherapie → Operation → ggf. Adjuvans
4. Sofortige Resektion → Stadiengerechte Chemotherapie

Therapie im Rahmen der AIO / ARO / ACO 0214 Studie

13.12.2019 – 21.02.2020 6 Zyklen FOLFOX

Restaging – MRT am 02.03.2020



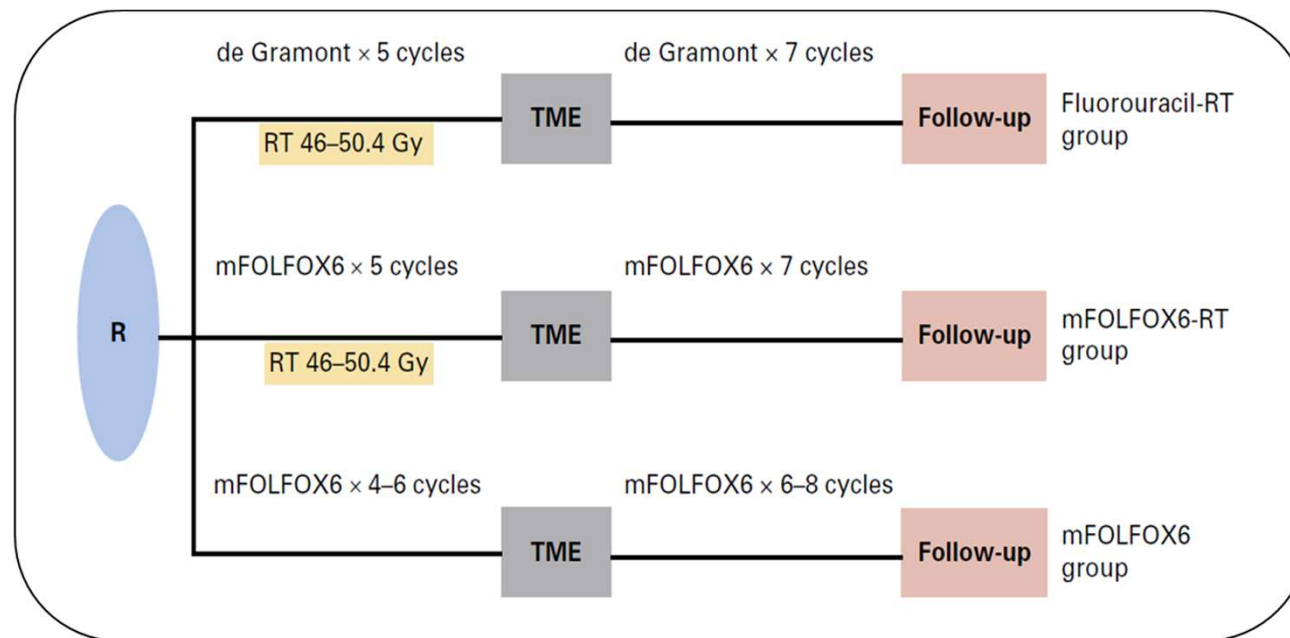
10
09

L:
W: 1
R

- 24.03.2020 **Laparoskopische tiefe anteriore Rektumresektion**, TME, loop-Ileostoma
- **Beurteilung:** 1. Rektosigmoidresektat im Bereich des makroskopisch beschriebenen Areals mit teils leicht abgeflachter, dysplasiefreier kolontypischer Schleimhaut, **mit leichter Fibrose der Wandung, vereinbar mit dem ehemaligen Tumorbett, ohne Nachweis von Residuen des extern bioptisch gesicherten Rektumkarzinoms** bei Z.n. Radiochemotherapie. Kein Nachweis einer Lymphangio-, Hämangio- oder Perineuralscheideninfiltration. Oraler, aboraler und circumferenzieller Resektionsrand ebenfalls tumorfrei. Im umgebenden Fettgewebe 12 kleine tumorfreie Lymphknoten.
- **Regressionsgrading:** Grad 4 nach Dworak (Absenz von Tumorzellen)
- **Tumorstadium:** ypT0 ypN0 (0/12); L0 V0 Pn0; R0

Neoadjuvante Chemo statt Radiochemotherapie?

Deng et al., J Clin Oncol 2019

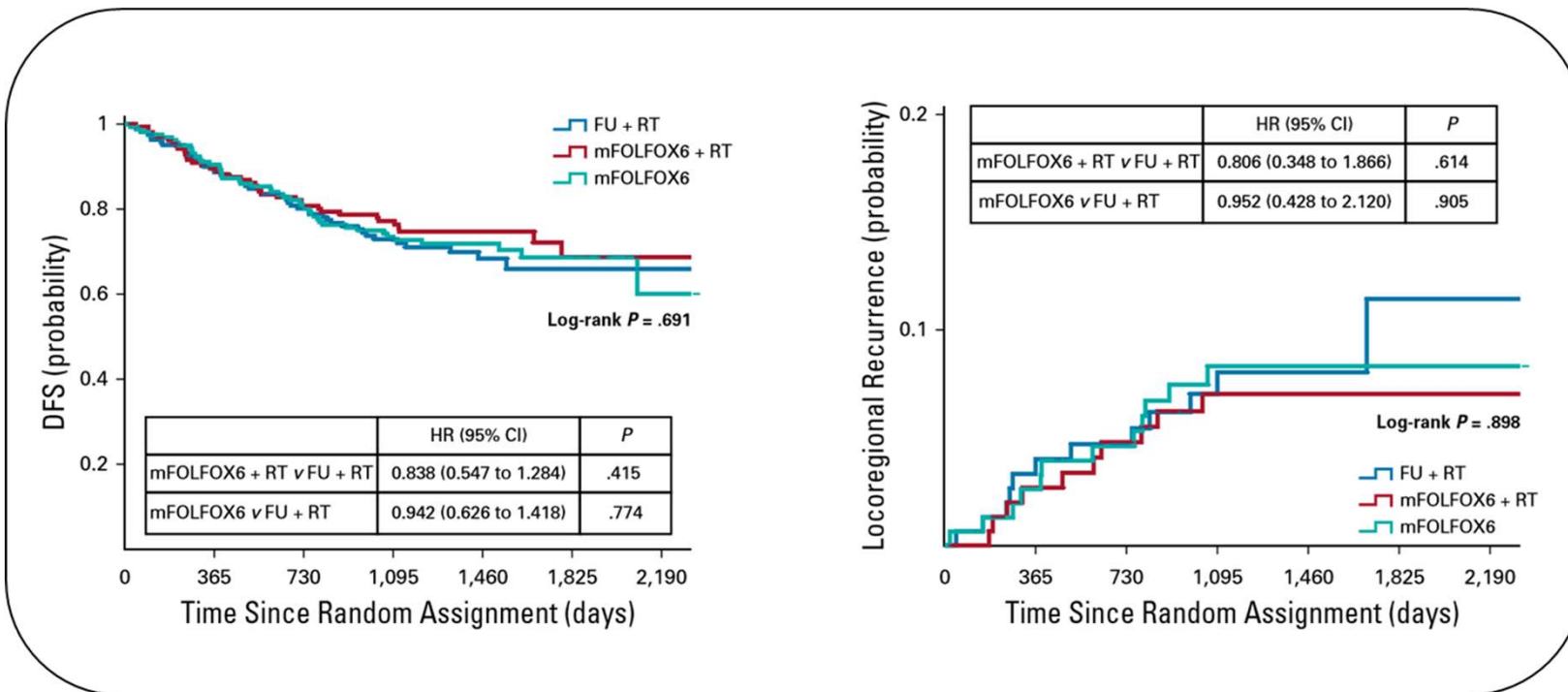


Primärer Endpunkt: 3-year DFS 60 → 75%

Superiority eines Oxaliplatin-Arms (81% Power, Alpha-Fehler 2.5%)

Neoadjuvante Chemo statt Radiochemotherapie?

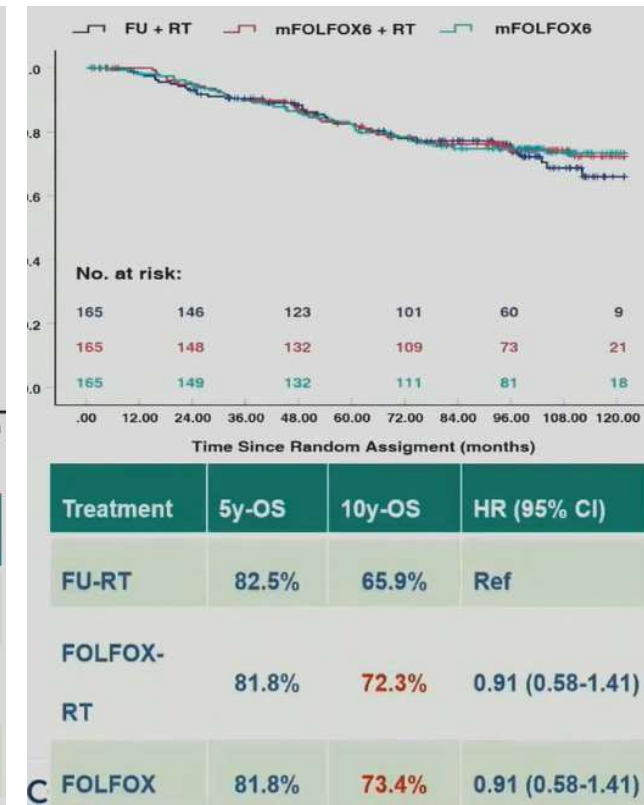
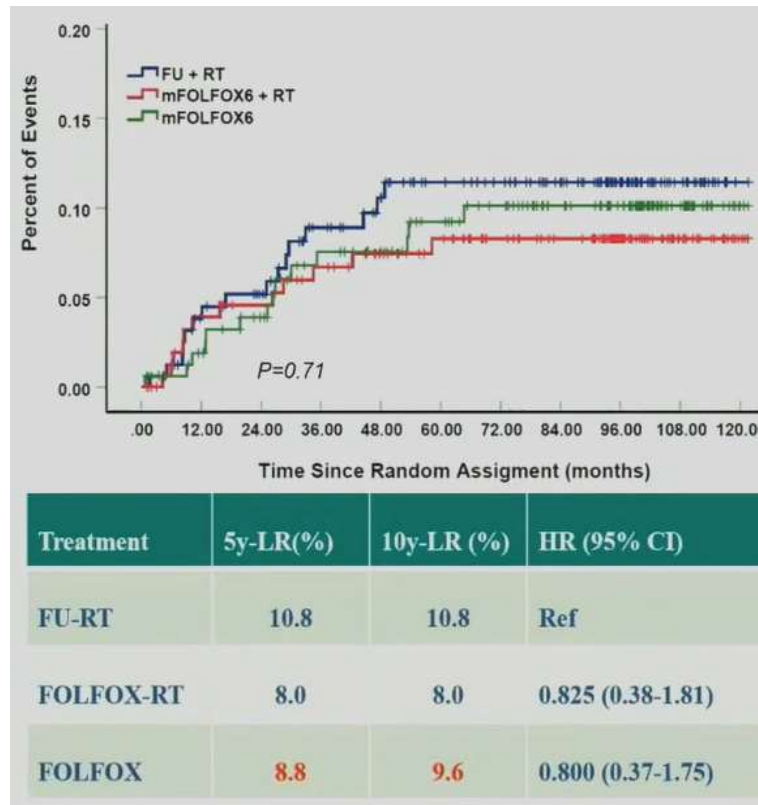
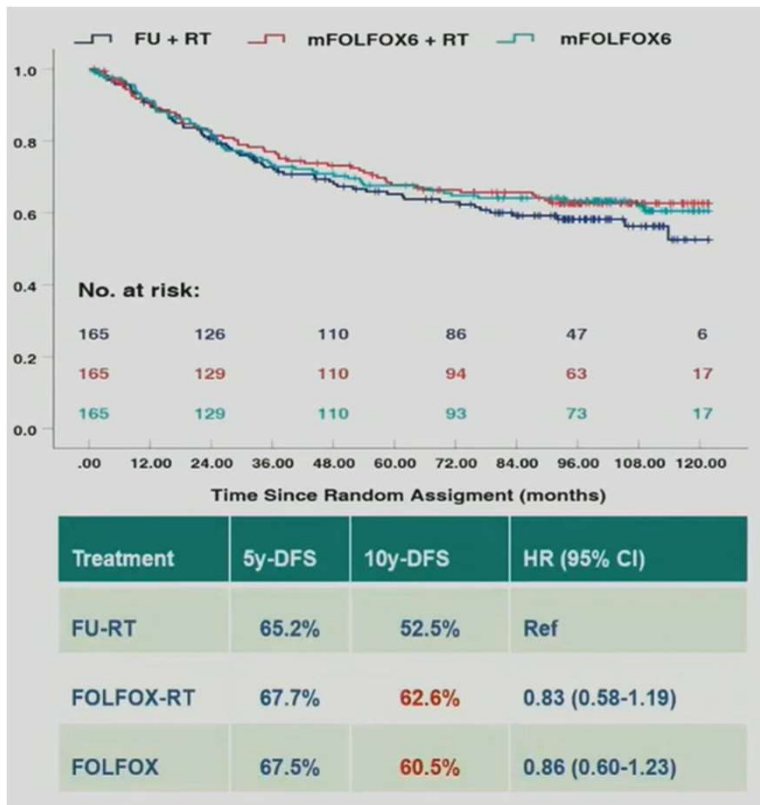
Deng et al., J Clin Oncol 2019



MRI Staging \approx 95%; T3 \approx 65%; CRM pos. \approx 33%.

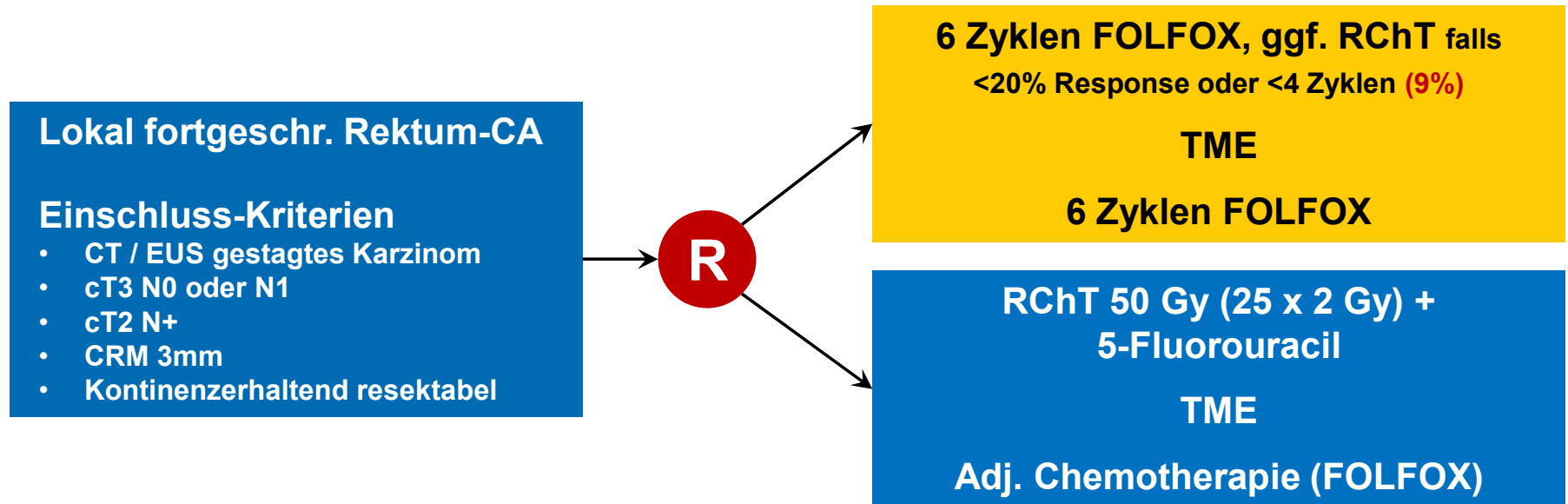
Neoadjuvante Chemo statt Radiochemotherapie?

Deng et al., ASCO 2023 – DFS / Lokalrezidive / Überleben



Neoadjuvante Chemo statt RChT?

PROSPECT: Schrag D et al., ASCO 2023; Plenary Session

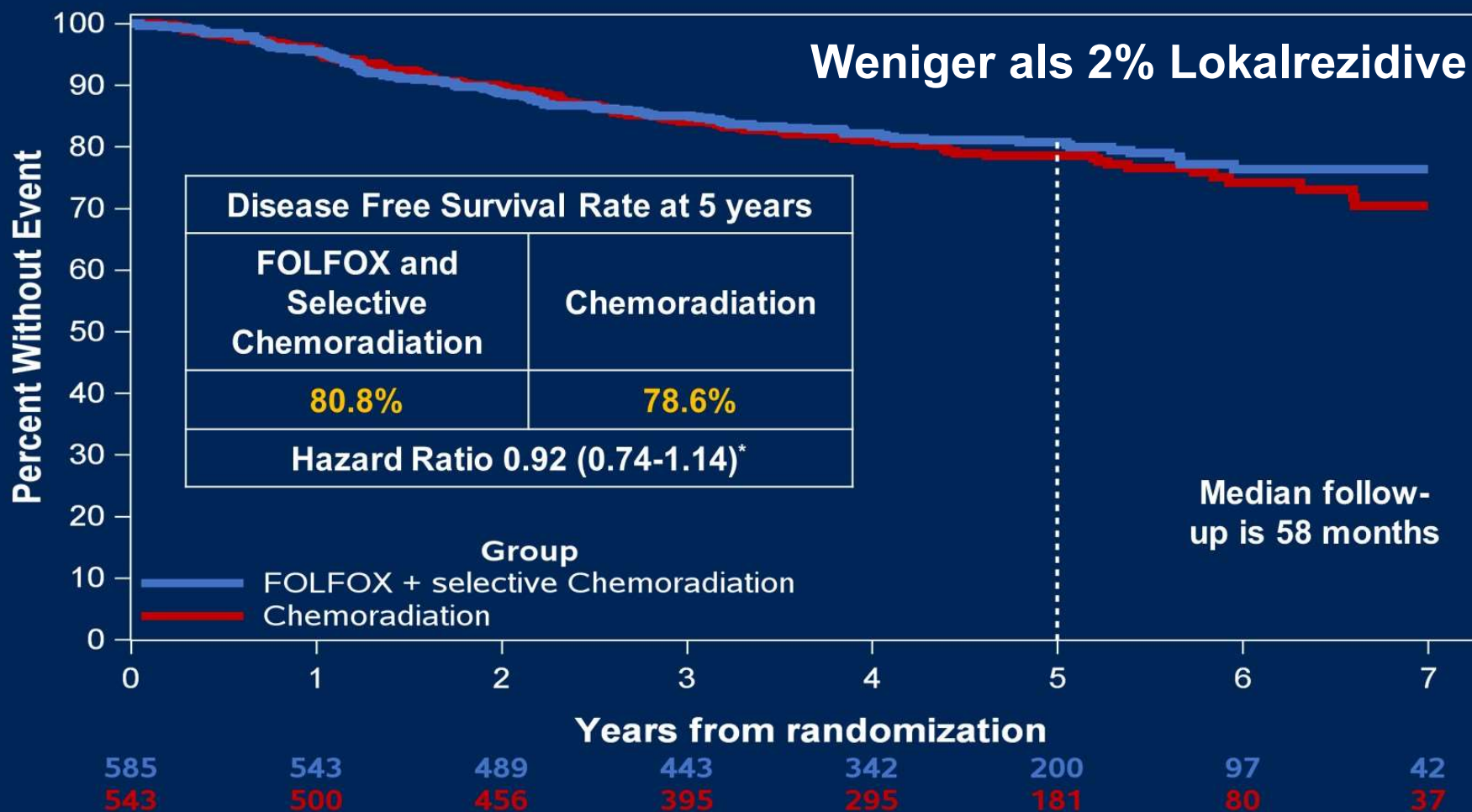


Primärer Endpunkt: Non-inferiority bzgl. Lokalrezidiv → DFS

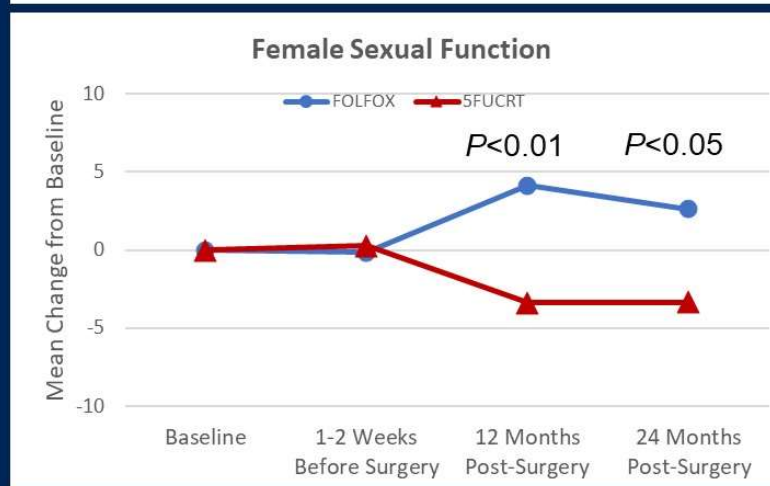
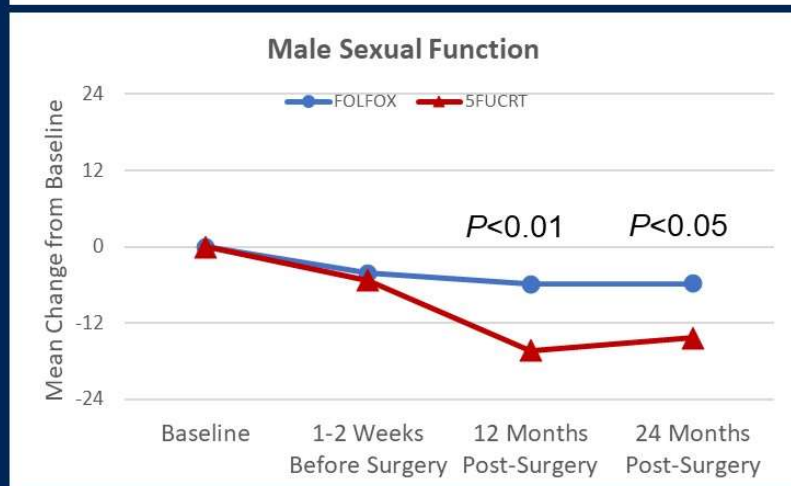
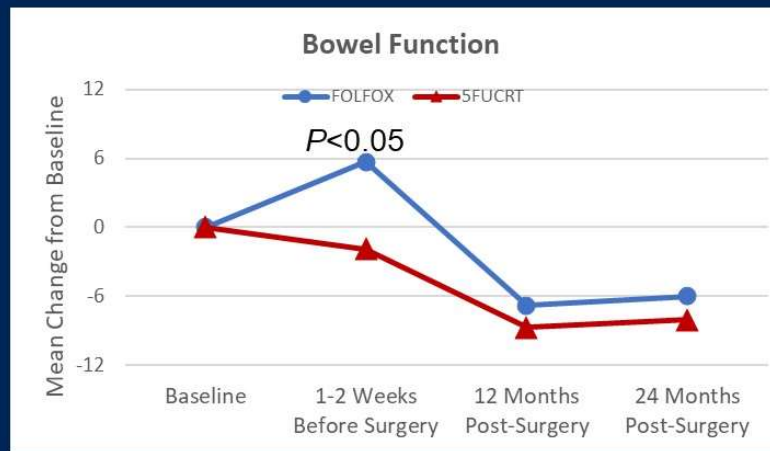
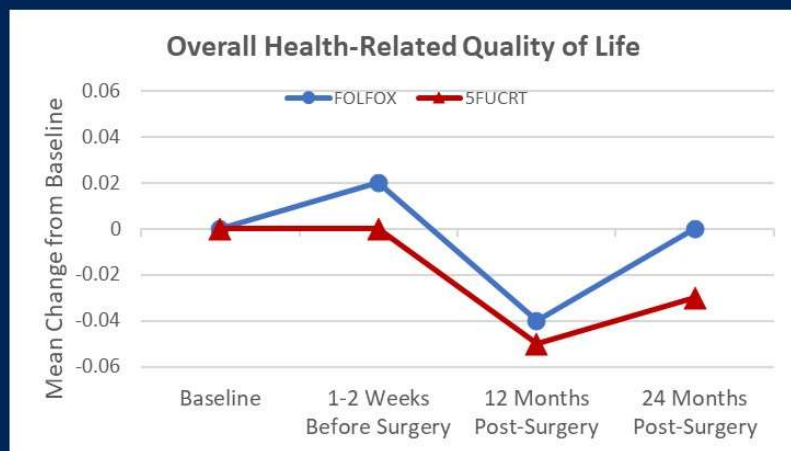
Characteristics of PROSPECT Participants

Recruitment: 264 Centers	FOLFOX and Selective Chemoradiation	Chemoradiation
N	585	543
Age Mean (SD)	57 (11)	57(11)
Sex		
Female	37%	32%
Male	63%	68%
Tumor location from the anal verge in cm (SD)	8 (3)	8 (3)
Baseline Staging Performed with MRI	84%	84%
Clinical Stage at Baseline		
cT2N+	11%	7%
cT3N-	39%	37%
cT3N+	50%	56%

PROSPECT: Disease Free Survival



PROSPECT: Quality of Life Evaluation



Quality of Life:
Trend, but no
significant
difference
between groups

Bowel function
and sexual
function favor
FOLFOX group

N-373

Positive values represent
improvement compared to
baseline

PROSPECT Studie beim Rektumkarzinom

AIO / ARO /ACO Stellungnahme vom 13.7.2023

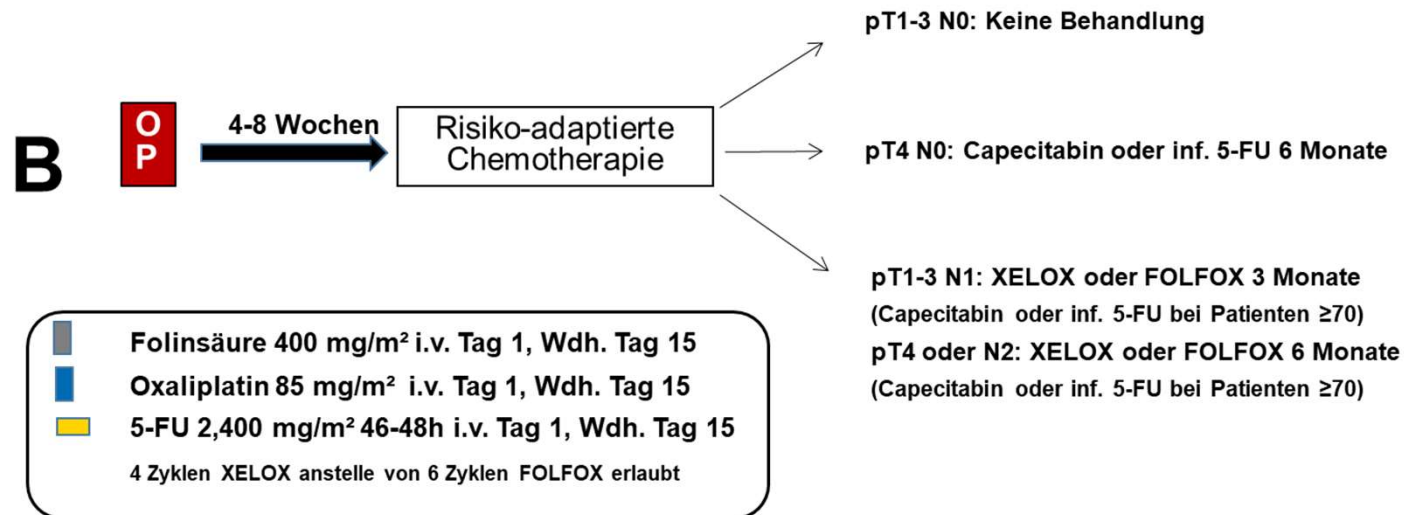
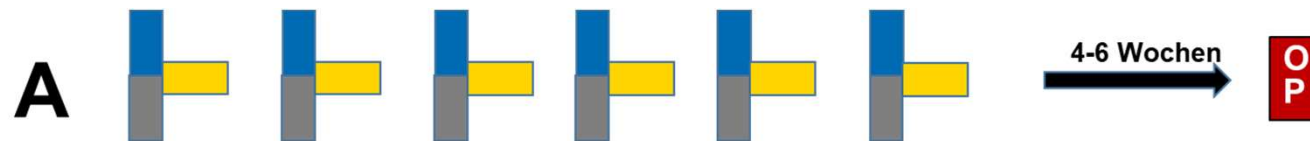
Patient*innen, deren Tumorcharakteristika den Einschlusskriterien der PROSPECT-Studie entsprechen (d.h. „Rektumkarzinom in den Stadien cT2 N1, cT3 N0/1, Abstand zur mesorektalen Faszie > 3mm, sphinktererhaltend operabel“), sollen unter Abwägung von Chancen und Risiken/Nebenwirkungen über folgende Behandlungsalternativen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

Verzicht auf Radiatio. Chemo first ...?

ACO/ARO/AIO 18.2 Studie



N = 75 / 550 rekrutiert

ACO/ARO/AIO 18.2 Studie

Amendment – Erweiterung Einschlusskriterien (neu)



Lower third (0-6 cm)

cT1/2 with clear cN+ based on defined MRI criteria, provided CRM- and EMVI-

Middle third (\geq 6-12 cm)

cT1/2 with clear cN+ provided CRM- and EMVI-

cT3 with **maximum infiltration of 10mm in the perirectal fat**, provided no evidence that tumor is adjacent to (defined as within 2 mm of) the mesorectal fascia on MRI (i.e. CRM > 2 mm), **N0 or N1**, EMVI-

Upper third (\geq 12-16 cm)

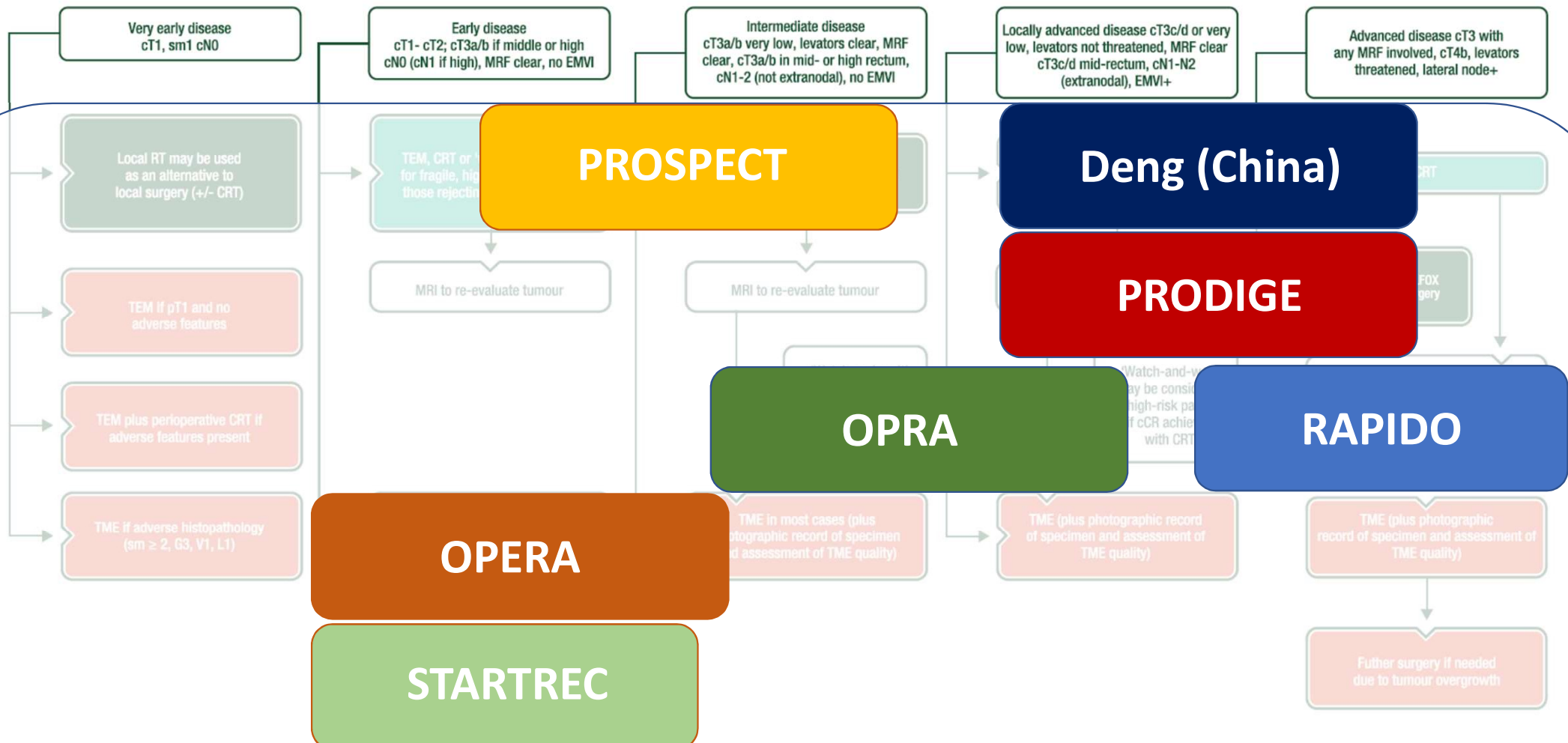
cT1/2 with clear cN+, irrespective of CRM and EMV

Any cT3-4 irrespective of nodal status, CRM and EMVI

Positive Voten BfArm & Ethikkommission; Zustimmung Krebshilfe → Start Ende September

ESMO clinical practice guidelines - Rektumkarzinom

Glynne-Jones R Ann Oncol 2017 (suppl. IV)



Rektumkarzinom – Leitlinie 8 / 2022



Update in Bearbeitung

- MSI Tumoren → MSI Testung für Alle !
- PROSPECT Studie zur neoadjuvanten Therapie
- Organerhalt wird immer wichtiger ...
- Die „klassische RChT“ verliert an Relevanz

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html>