

Remissionskriterien nach primärer nicht-chirurgischer Therapie des Rektumkarzinoms

Christian Jenssen

c.jenssen@kholm.de

Krankenhaus
MärkischOderland

MHB MEDIZINISCHE
HOCHSCHULE
BRANDENBURG

BB
Krebs
kongress
2023

Interessenskonflikte

- Vortragshonorare FALK Foundation
- Unterstützung Kurse/ Workshops (endoskopischer) Ultraschall:
Hitachi, GE HealthCare, Canon, Samsung, Mindray, Bracco
- Advisory board GE Healthcare



Komplette Remission nach (T)NT

- Wie oft erreichbar?
- Outcome



Komplette Remission (CR) nach (T)NT

Eine Verheißung

CAO/ARO/AIO 94
CRT mit 5-FU

10%

*Sauer R et al. NEJM 2004;
351:1731-40*

CAO/ARO/AIO 04
CRT mit 5-FU + Ox

17%

*Rödel C et al. Lancet Oncol. 2015;
16:979-989*

CAO/ARO/AIO 12
Consolidation CT mit
5-FU + Ox nach CRT

25%

*Fokas E et al. J Clin Oncol 2019;
37:3212-3222*

RAPIDO

Short-course RT gefolgt von
CAPOX oder FOLFOX4

PRODIGE 23

FOLFIRINOX gefolgt von CRT,
adjuvant modifiziertes FOLFOX6

28%

*Bahadoer RR et al. Lancet Oncol. 2021 22:29-42
Conroy T et al. Lancet Oncol 2021 22:702-715*

OPRA

**3-Jahre TME-freies
Überleben 53% (CRT-CT)**

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

cCR nach (T)NT: Outcome

Meta-Analyse: 23 Studien mit 867 Patienten (medianes follow-up: 12 – 68 Monate)

Gepooltes 2-Jahres Regrowth: 15,7%

(in 95,4% operative Therapie)

Keine signifikanten Unterschiede zwischen Watch & Wait- und TME-Patienten nach cCR:

- Nicht-lokales Rezidiv
- Krebs-spezifische Mortalität
- Krankheitsfreies Überleben
- Allgemeines Überleben

cCR nach (T)NT: Outcome

International Watch & Wait Database (IWWD): 47 Institutionen aus 15 Ländern

880 Patienten mit cCR und W&W: follow-up median 3,3 Jahre (95% CI 3,1 – 3,6 Jahre)

2-Jahres Regrowth-Rate: 25,2%* (5 Jahre: 27,9%)**

3-Jahres Fernmetastasen-Rate: 7,6%* (5 Jahre: 11,1%)**

- 5-Jahres krankheitsspezifisches Überleben 93,8 % (97,3% vs 84,0%)
- 5-Jahres allgemeines Überleben 84,6% (87,9% vs 75,4%)

* Van der VALK MJM et al. Lancet 2018; 391: P2537 – 2545; ** Fernandez LM et al. Lancet Oncol 2021; 22:43-50

Primär nicht-operative Therapie nach (T)NT

- Klinische Praxis?



Option? Common Clinical Practice?

Review

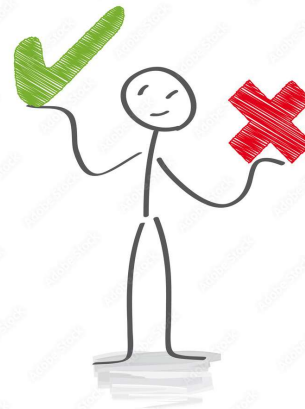
> Clin Oncol (R Coll Radiol). 2023 Feb;35(2):124-129. doi: 10.1016/j.clon.2022.11.011.

Epub 2022 Dec 5.

Watch-and-Wait is an Option in Rectal Cancer Patients: From Controversy to Common Clinical Practice ?

B A Grotenhuis¹, G L Beets²

Organerhalt
Funktionelles Outcome



Onkologisches Outcome

83 % der Patienten ziehen W&W Konzept bei cCR in Betracht

- 55% nur im Falle „gleichwertiger Heilungsraten“
- 30 % bei absoluter Verringerung der langfristigen Heilungsrate um 2 %
- 11 % bei absoluter Verringerung der langfristigen Heilungsrate um 10 %
- 94 % akzeptieren eine 2-Jahres-Wiederwachstumsrate von 25 %
- 95 % akzeptieren ein intensives Nachsorgeprotokoll



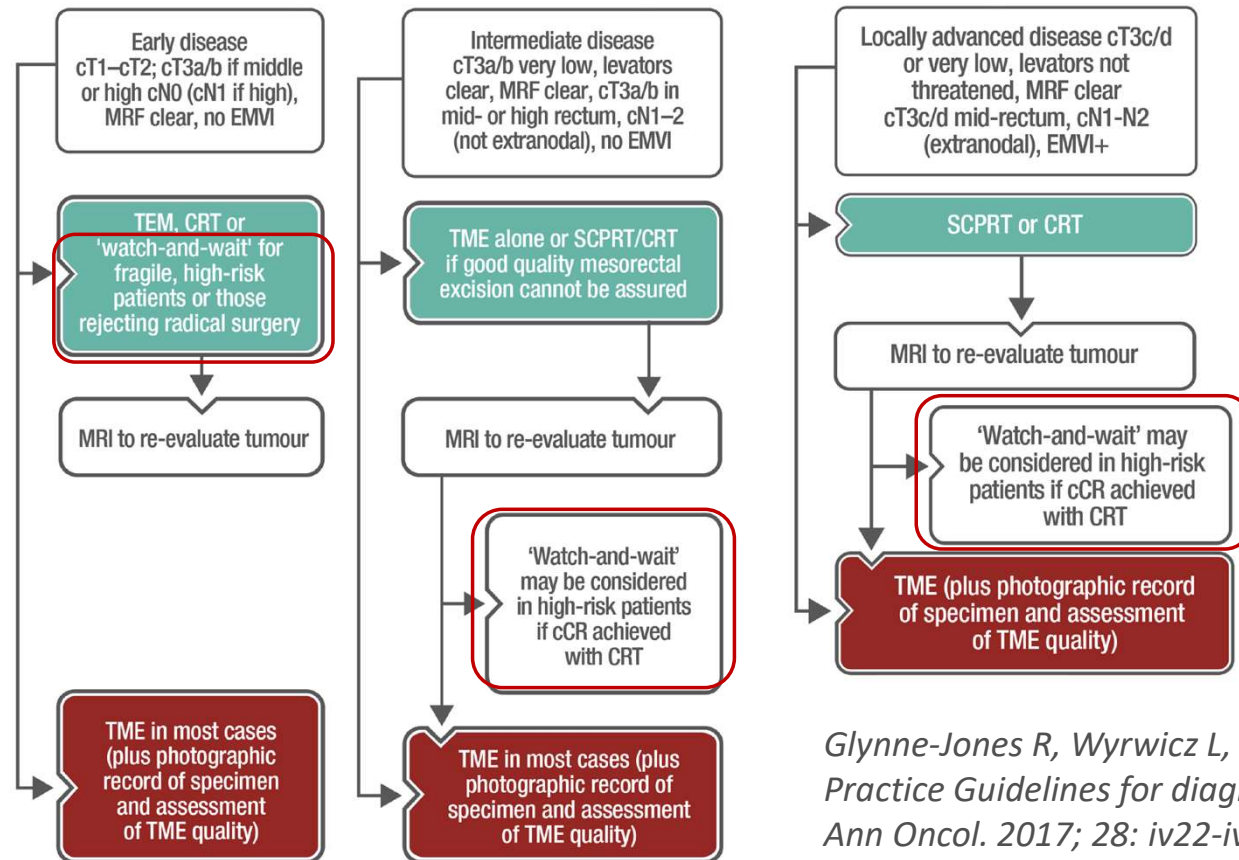
Deutsche AWMF-Leitlinie (2013!)

7.5.3.6. Vorgehen bei komplettem Response nach neoadjuvanter Therapie

7.36.	Konsensbasierte Empfehlung	2013
EK	<p>In den <u>selteneren</u> 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.</p>	
	Konsens	



ESMO Guideline 2017: „may be considered in high risk“



Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28: iv22-iv40

cCR nach (T)NT

- Womit einschätzen?



Prätherapeutisches Assessment

Positive Prädiktoren für CR	Negative Prädiktoren für CR
Fortgeschrittenes Alter	
Kurze Distanz zum Analsphinkter	≤ 1 mm Abstand zur mesorektalen Fascie
Kleinere Tumoren	Zirkumferentielle Ausdehnung des Tumors
Fehlende Lymphknotenmetastasierung	Ausgedehnte Lymphknotenmetastasierung Laterale pelvine Lymphknoten
	Extramurale venöse Invasion
	Hoher CEA-Spiegel
Totale neoadjuvante Therapie	
> 8 Wochen nach Ende NT	
Mikrosatelliteninstabilität	Mutation KRAS und p53

Definition von cCR nach (T)NT

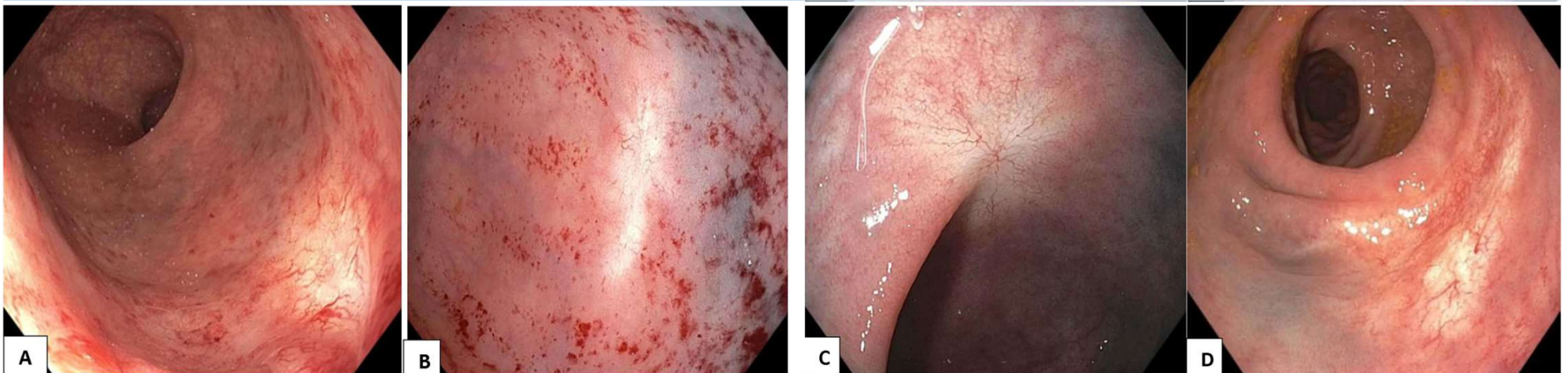
Memorial Sloan Kettering Regression Scheme

Methode	Befunde	
DRU	Normaler Tastbefund	
Endoskopie	Flache weiße Narbe	
	Teleangiektasien	
	Kein Ulkus	
	Keine Nodularität	
MRT-T2	Nur „schwarzes“ T2-Signal	
	Kein intermediäres T2-Signal	UND
	Keine sichtbaren Lymphknoten	
MRT - Diffusionsgewichtet	Kein sichtbarer Tumor (B880 und B100 Signal)	UND/ODER
	Fehlendes ODER schwaches Signal in der ADC Map	
	Uniformes, lineares Signal in der Wand oberhalb des Tumors = akzeptabel	

Endoskopische Kriterien für cCR nach (T)NT

Complete CR (cCR):

- Flache weiße Narbe
- Keine Ulzerationen
- Keine Nodularität
- Teleangiektasien

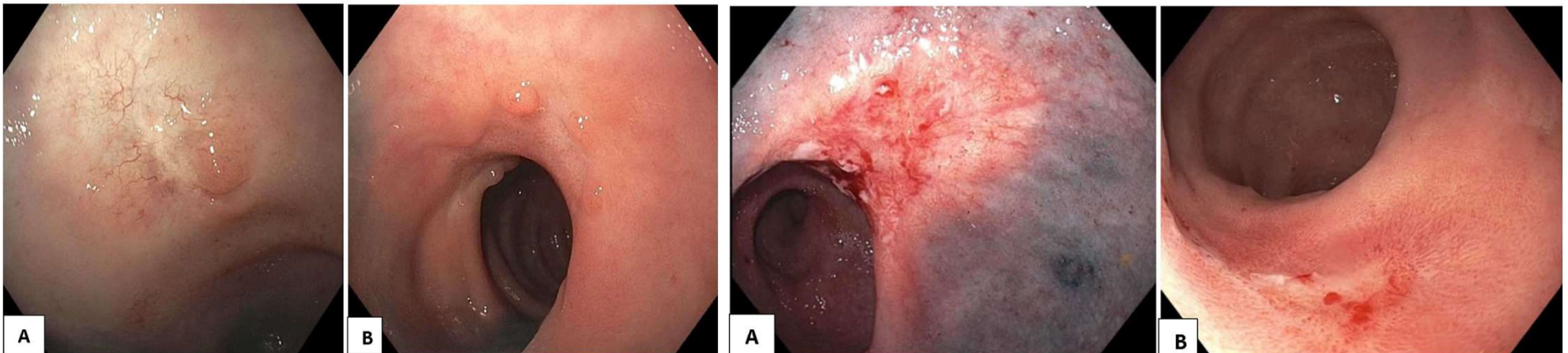


Felder SI et al. Endoscopic and MRI response evaluation following neoadjuvant treatment for rectal cancer: a pictorial review with matched MRI, endoscopic, and pathologic examples. Abdominal Radiol (NY) 2021; 46:1783-1804

Endoskopische Kriterien für nCR nach (T)NT

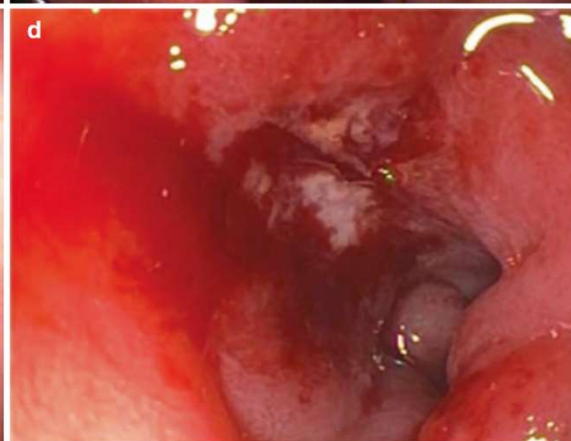
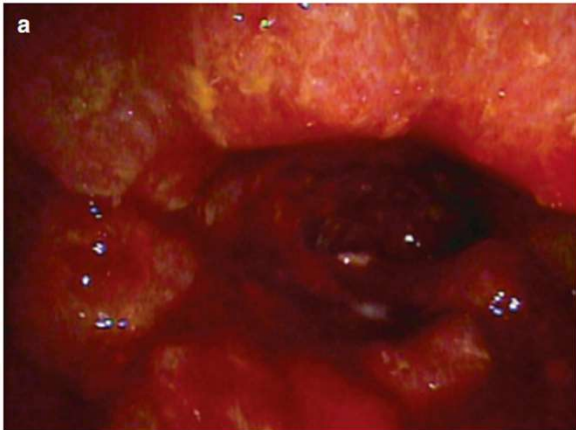
Nearly complete CR (nCR):

- winzige mukosale Knötchen und/ oder geringe Schleimhautirregularität
- Oberflächliche Ulzerationen
- Mildes persistierendes Erythem der Narbe



Felder SI et al. Endoscopic and MRI response evaluation following neoadjuvant treatment for rectal cancer: a pictorial review with matched MRI, endoscopic, and pathologic examples. Abdominal Radiol (NY) 2021; 46:1783-1804

Endoskopisches Tumor Re-Growth nach (T)NT



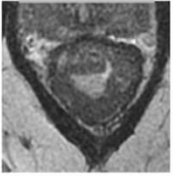

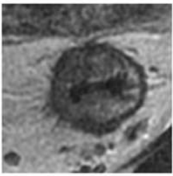
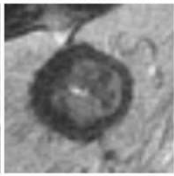
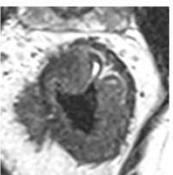
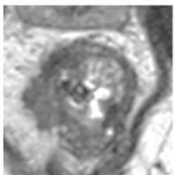
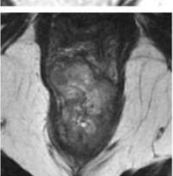
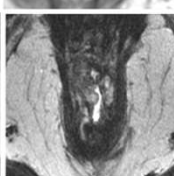
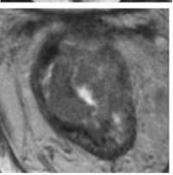
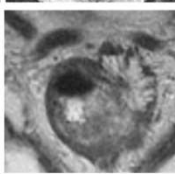
a Lokal fortgeschrittenes Rektumkarzinom

b pCR nach Ende der CRT

c cCR nach 8 Zyklen Konsolidierung (FOLFOX-6)

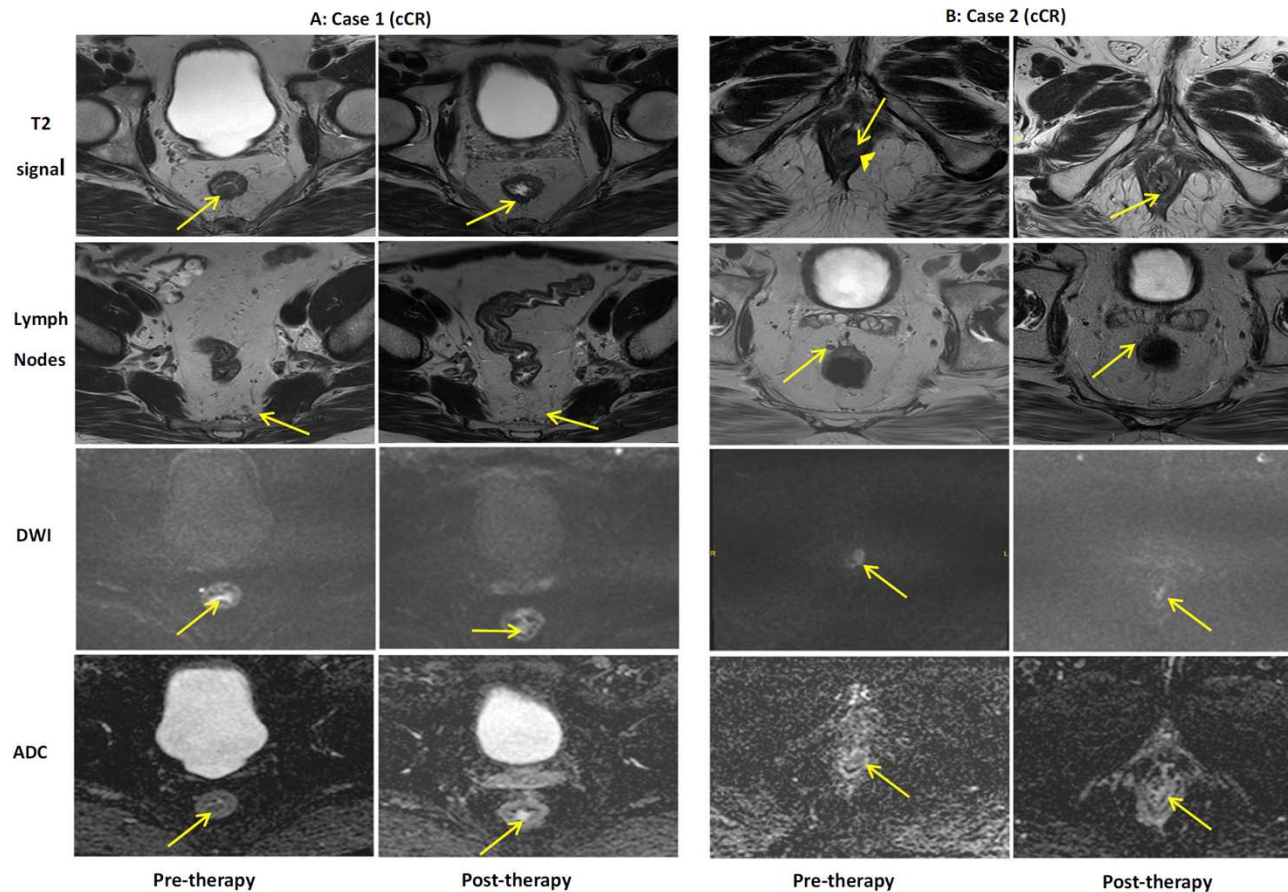
d Regrowth 20 Wochen nach TNT-Ende

MR-Kriterien für Tumorregressions-Grad

	BASELINE	RESTAGING			
SURVIVAL ↑	mrTRG 1			<u>Complete response</u> Absence of tumor No or minimal thin scar	Kein Hinweis auf residualen Tumor, 100% homogen-schwarzes T2w Signal
	mrTRG 2			<u>Good response</u> Thick and dense scar No obvious macroscopic tumor	Dichte Fibrose (> 75%) mit schwarzem T2w Signal, kennzeichnend für keinen offensichtlichen Residualtumor oder nur minimal residuelle Erkrankung
	mrTRG 3			<u>Moderate response</u> Fibrosis predominates Obvious measurable tumor	> 50% schwarzes T2w Fibrose oder helles T2-Schleim-Signal, intermediäres T2w Signal sichtbar
	mrTRG 4			<u>Slight response</u> Few areas of fibrosis Mostly viable tumor	Kleine Foci oder schwarzes T2w fibrotisches Signal oder helles T2w Schleim-Signal, überwiegend intermediäres T2w Signal konsistent mit Residualtumor
	mrTRG 5			<u>No response</u> No fibrosis Increased tumor	Diffus intermediäres T2w Signal mit dem gleichen Erscheinungsbild wie der ursprüngliche Tumor

Horvat N et al. *J Magn Reson Imaging*. 2023 Feb;57(2):353-369; Taylor FGM et al. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191:1827-1835; Patel UB et al. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199:W486-W495

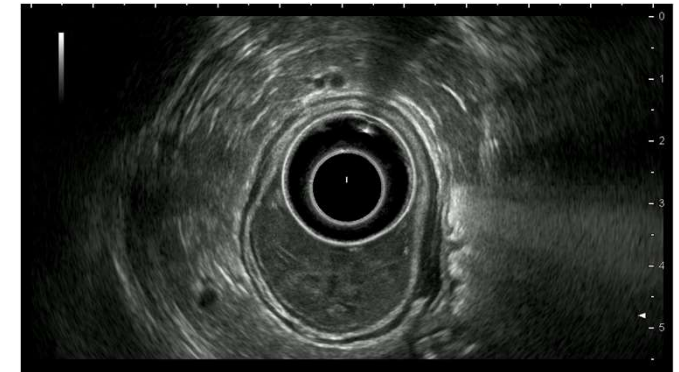
MR-Kriterien für cCR



- Tumor: T2w, DWI, ADC
- Lymphknoten
- Radiomics
- KI

ERUS?

Meta-Analyse von 46 Studien mit 2224 Patienten



	MRT	ERUS	CT
Accuracy CR	75%	82%	83%
Accuracy CRM	88%	94%	
Accuracy Lymphknoten	72%	72%	65%

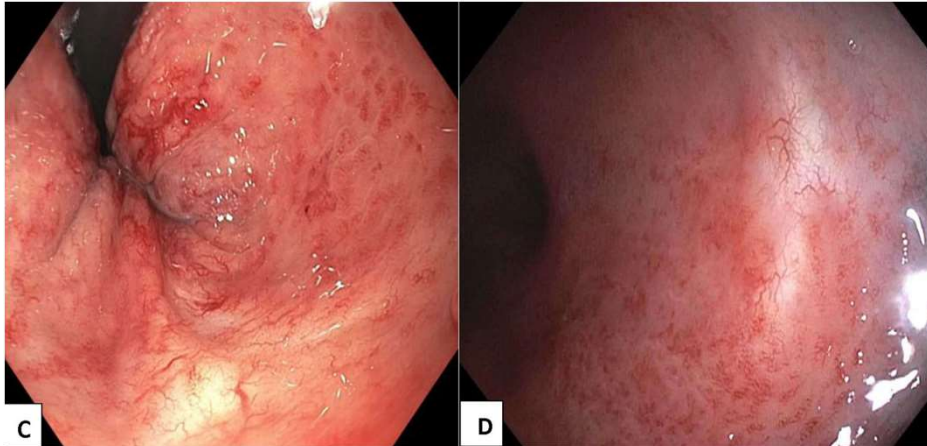
De Jong EA et al. Surgery 2016 159: 688-99

cCR nach (T)NT

- Wie gut vorausszusagen?



Endoskopische cCR nach (T)NT



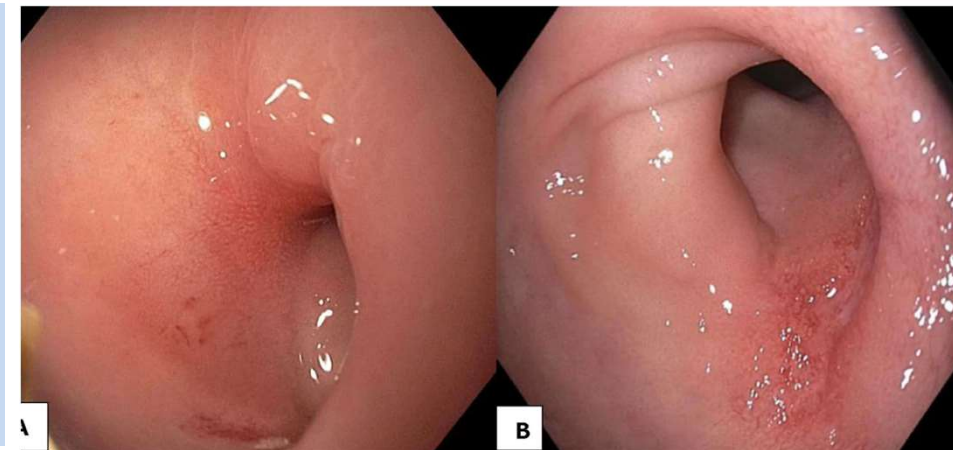
Nur 22 von 238 neoadjuvant behandelten Patienten (9%) mit mukosaler cCR:

6 von 22 (27%) hatten residuales Tumorgewebe (ypTx)

61 von 238 neoadjuvant behandelten Patienten (25%) mit **ypT0**:

45 / 61 dieser Patienten (74%) hatten eine **residuale Schleimhautauffälligkeit**:

- 40 mit residualen Ulzerationen
- 5 mit Schleimhauterhabenheiten



Endoskopische Beurteilung Response auf NT

n= 181 Patienten mit Rektumkarzinom nach neoadjuvanter RCT

Test	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Endoskopiker 1	72%	83%	76%	80%
Endoskopiker 2	90%	61%	63%	89%
Endoskopiker 3	74%	85%	78%	81%

d.h. 22% - 37% fälschlich als CR beurteilt

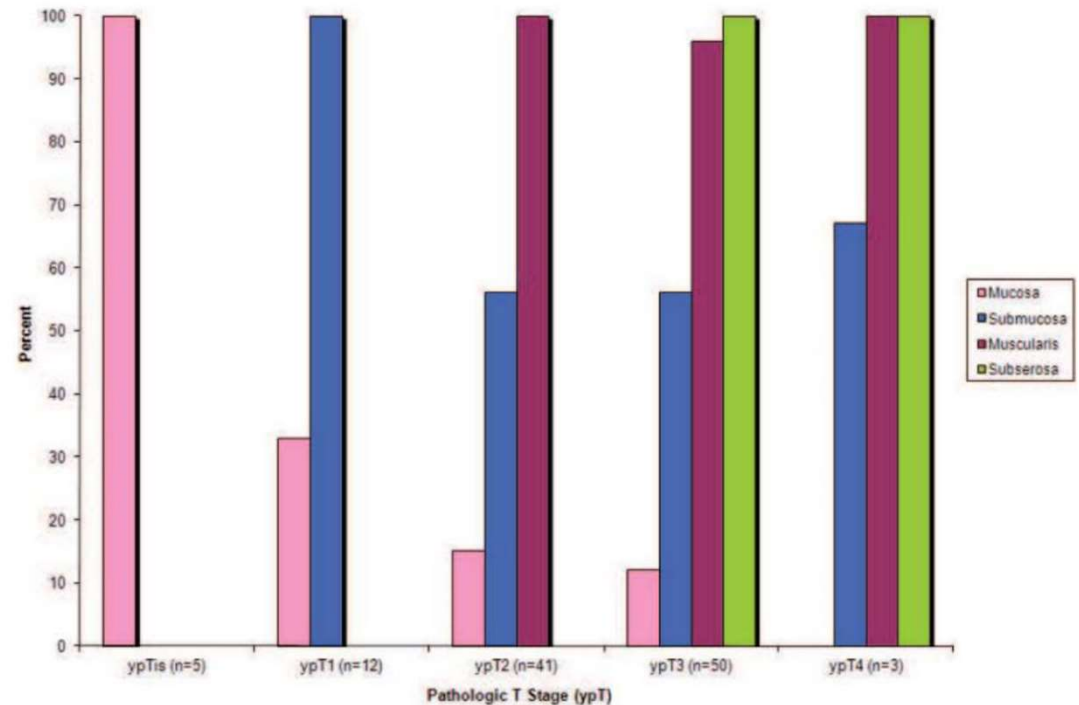
Endoskopische CR: Rolle der Biopsie?

111 von 153 Patienten hatten nach neoadjuvanter RCT eine pathologisch inkomplette Response (73%)

17 ypTis oder ypT1(11%)

94 ypT2-4 Tumoren

Tumorzellen in der Schleimhaut	12 (13%)
Tumorzellen in der Submukosa	53 (56%)
Tumorzellen in der Muscularis propria	92 (98%)



Duldulao MP et al. Distribution of residual cancer cells in the bowel wall after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 142 – 149

Endoskopische CR: Rolle der Biopsie?

112 von 172 Patienten hatten nach neoadjuvanter RCT eine inkomplette klinische Response (65%)

39 mit signifikantem Tumor-Downsizing (> 30%):

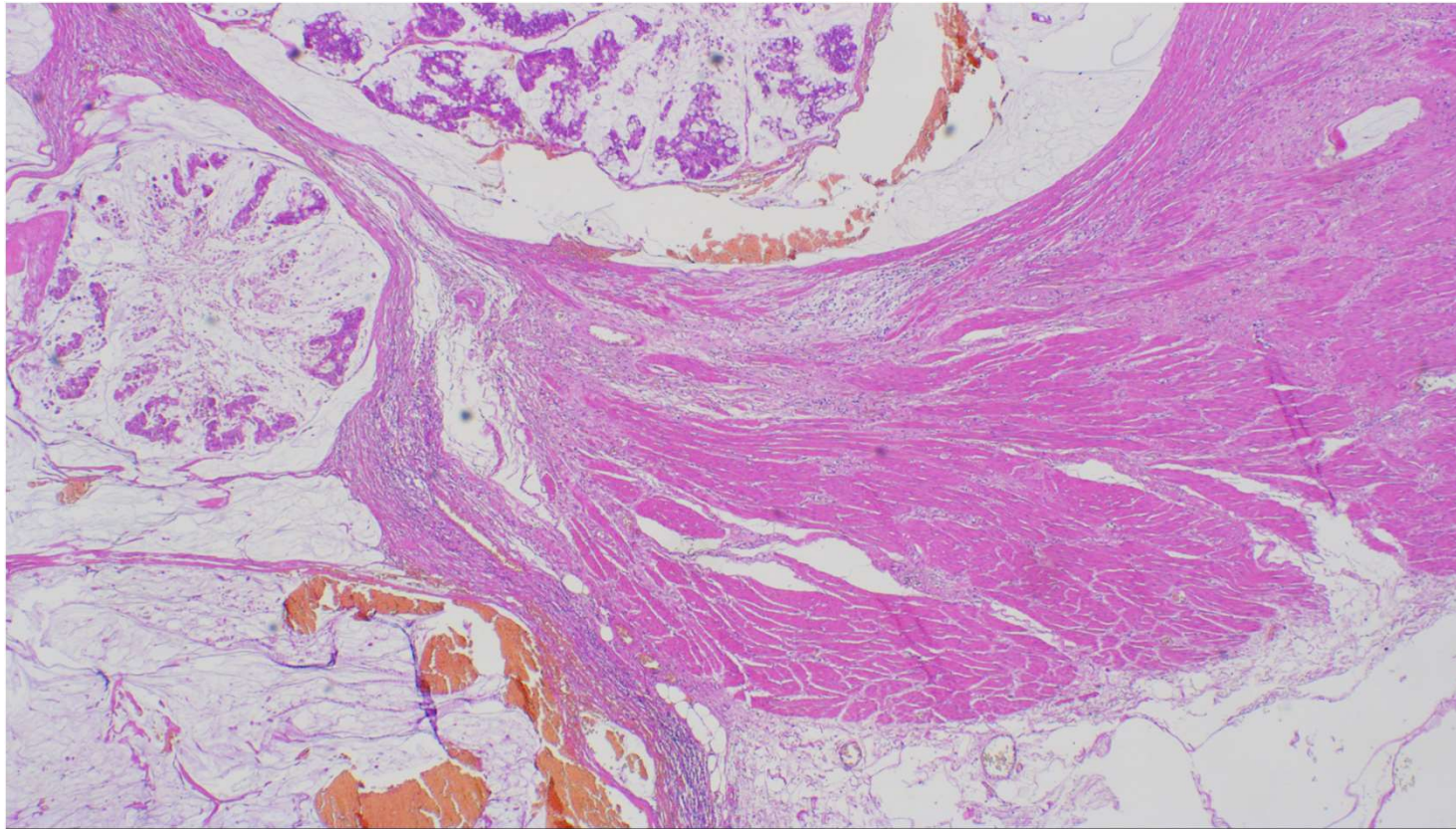
25 mit positiver Zangenbiopsie

14 mit negativer Zangenbiopsie, davon nur 3 mit cPR



Negativer prädiktiver Wert der Zangenbiopsie = 21%

Endoskopische CR: Rolle der Biopsie?



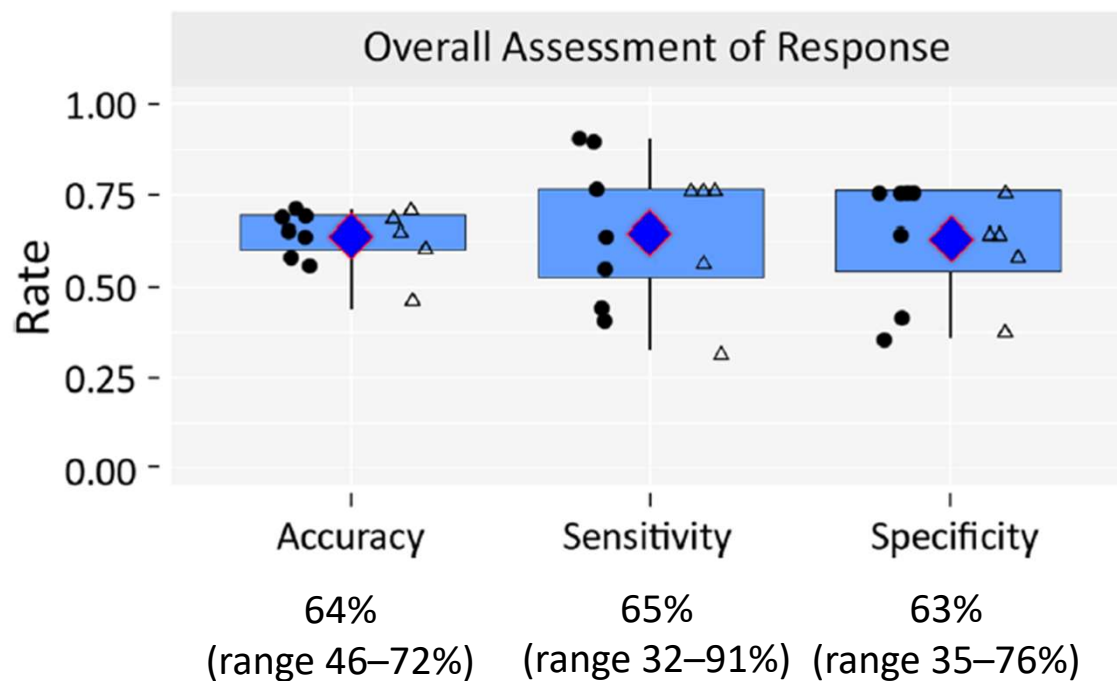
OlympusBX43 | 4x

500µm

Tumorzellverbände in
der Muscularis propria
nach TNT mit Tumor-
Regrowth:
nicht mit der Zangen-
Biopsie erreichbar

MRT-Beurteilung Response auf NT

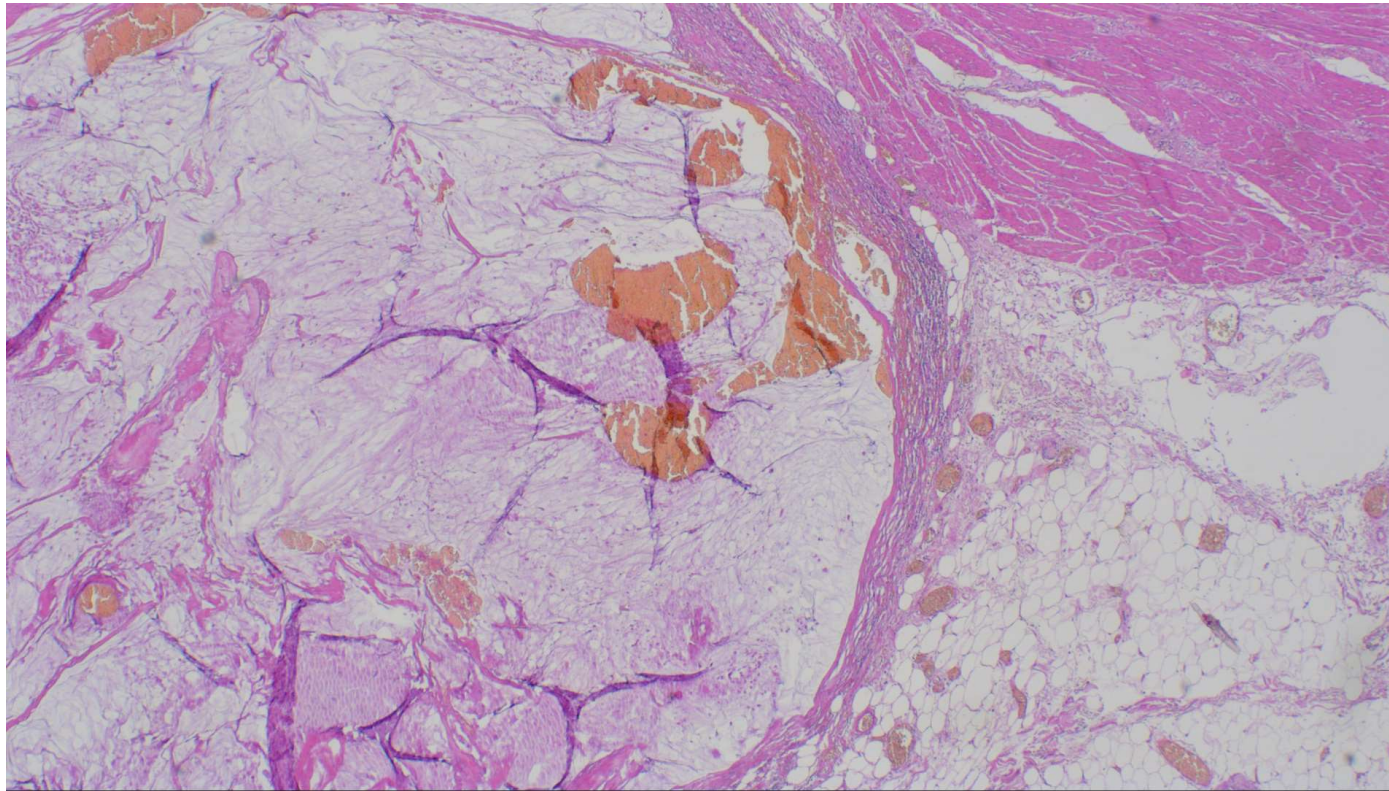
Muti-Reader-Studie von 12 OPRA-Radiologen aus 8 Institutionen: Beurteilung von Ausgangs- und Restaging-MRT von 39 Patienten



Interobserver-Agreement (Kappa)

- T2W : 0,11 – 0,21 (gering bis ausreichend)
- DW: 0,12 – 0,2 (gering)
- Lymphknoten: 0,43 (mässig)
- Primärtumor-Response: 0.2 (ausreichend)
- Allgemeine Response: 0,47 (ausreichend)

Komplette pathologische Response?

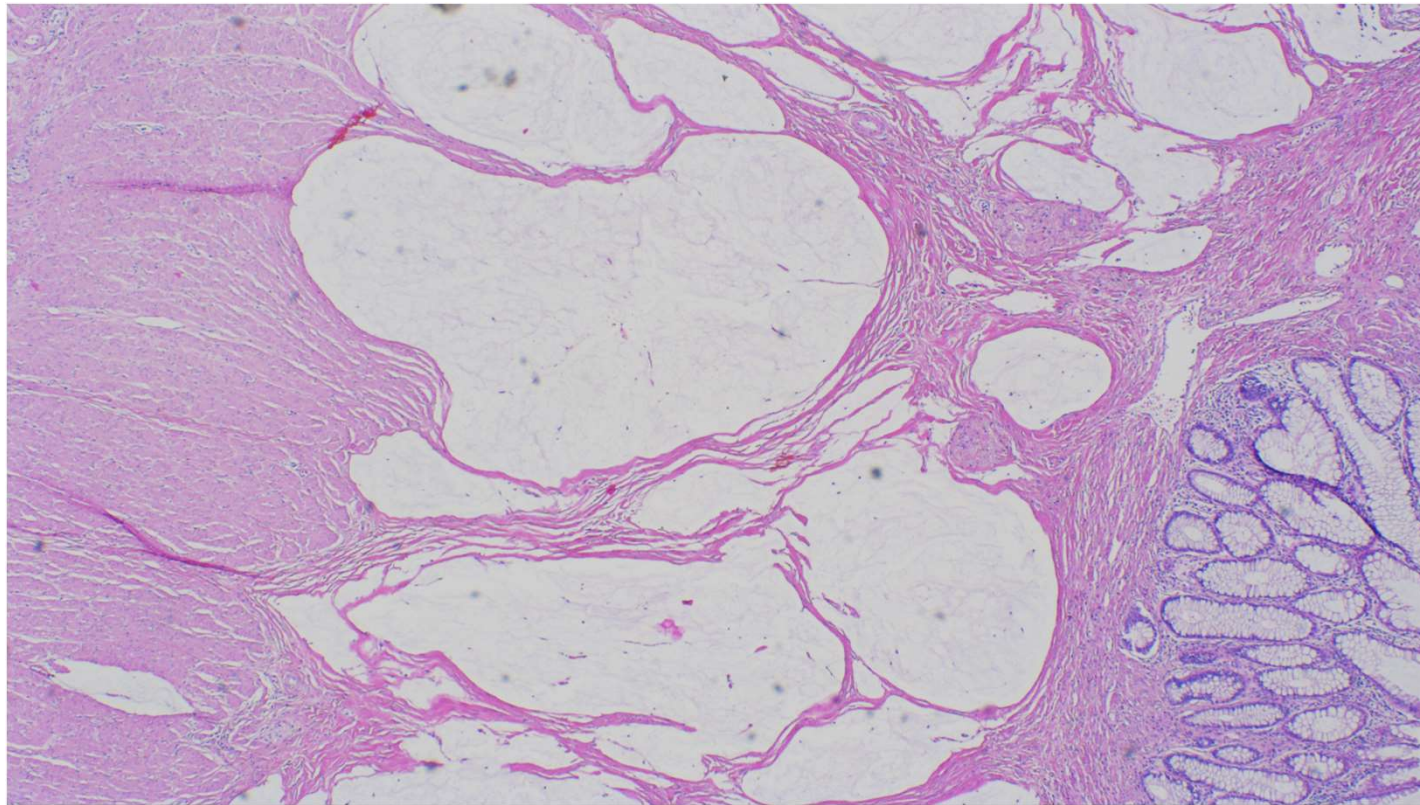


OlympusBX43 | 4x

500µm

Schleimseen
ohne Tumorzellen im
perirektalen Fett

Komplette pathologische Response?

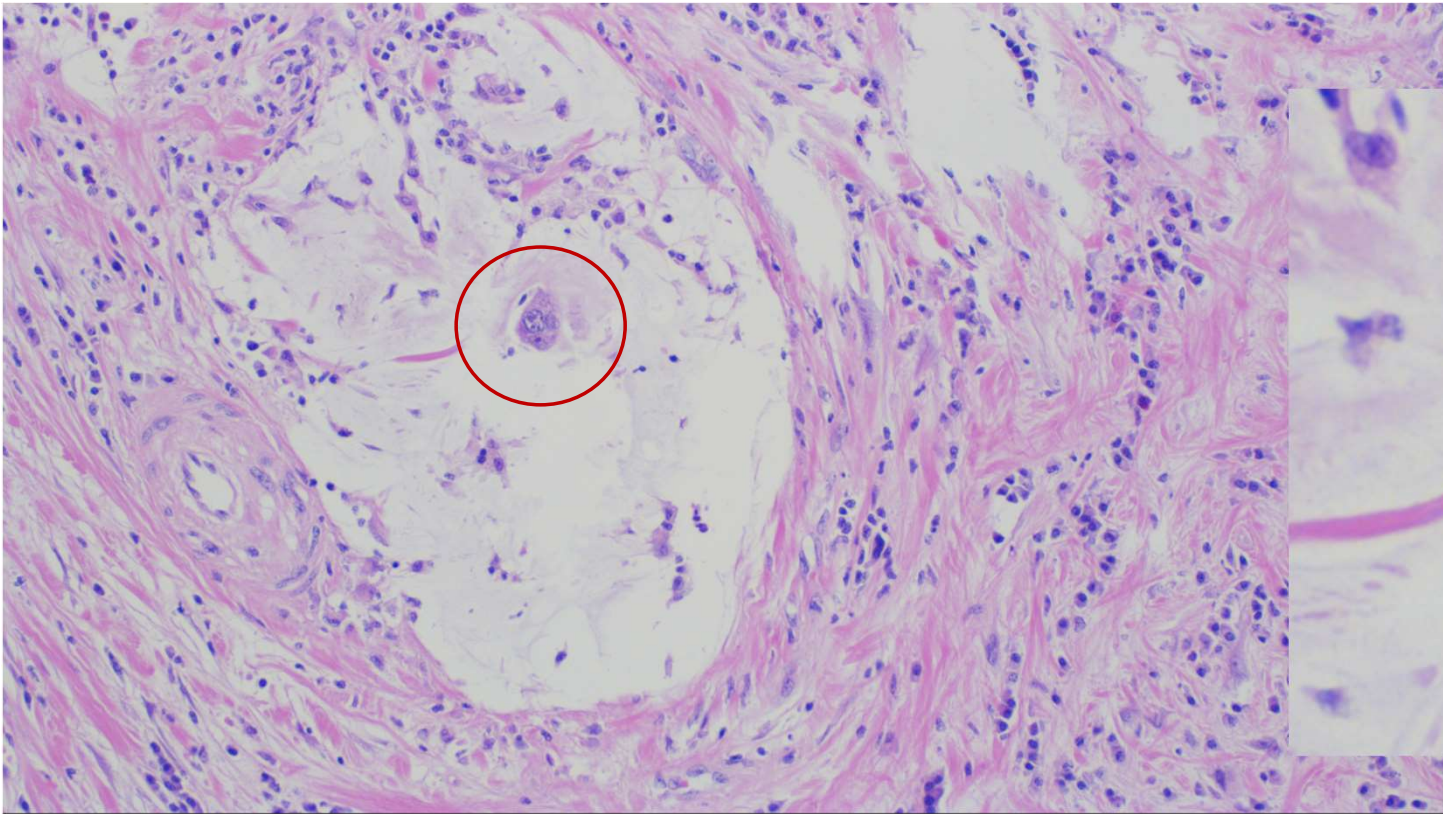


Narbengewebe und
Schleimseen
ohne Tumorzellen

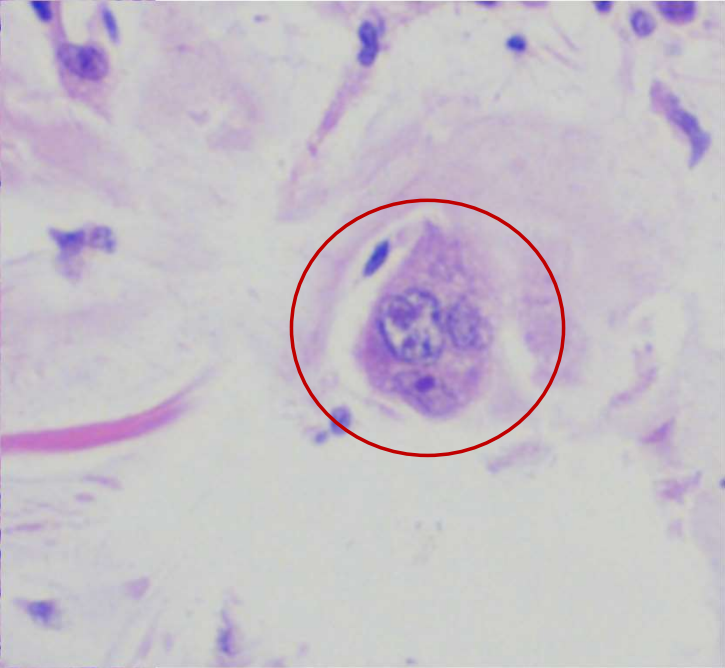
OlympusBX43 | 4x

500µm

Ernüchterung!



„Alien“ =



einzelne überlebende
Tumorzelle in Schleimsee

OlympusBX43 | 20x

100µm

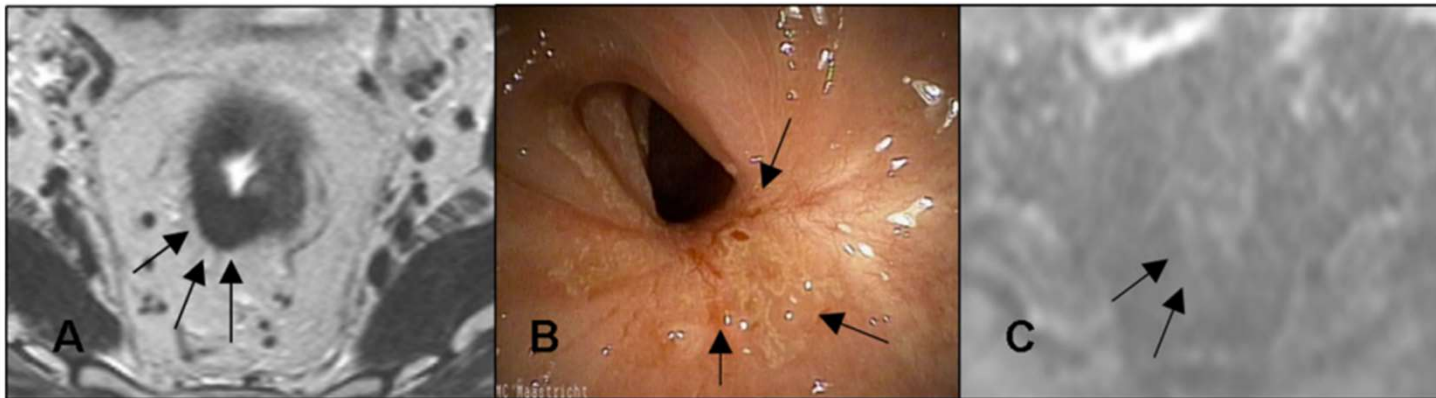
Vergleich MRT vs Pathologie

MR Response Grading (komplette + gute Remission)	Sensitivität	Spezifität
MR-Voraussage cPR	74,4% (95% CI: 58,8–86,5)	62,8% (95% CI: 54,5–70,6)

Agreement zwischen mrTRG und pTRG (Kappa)

= 0,24 (ausreichend)

Endoskopische Beurteilung Response auf NT



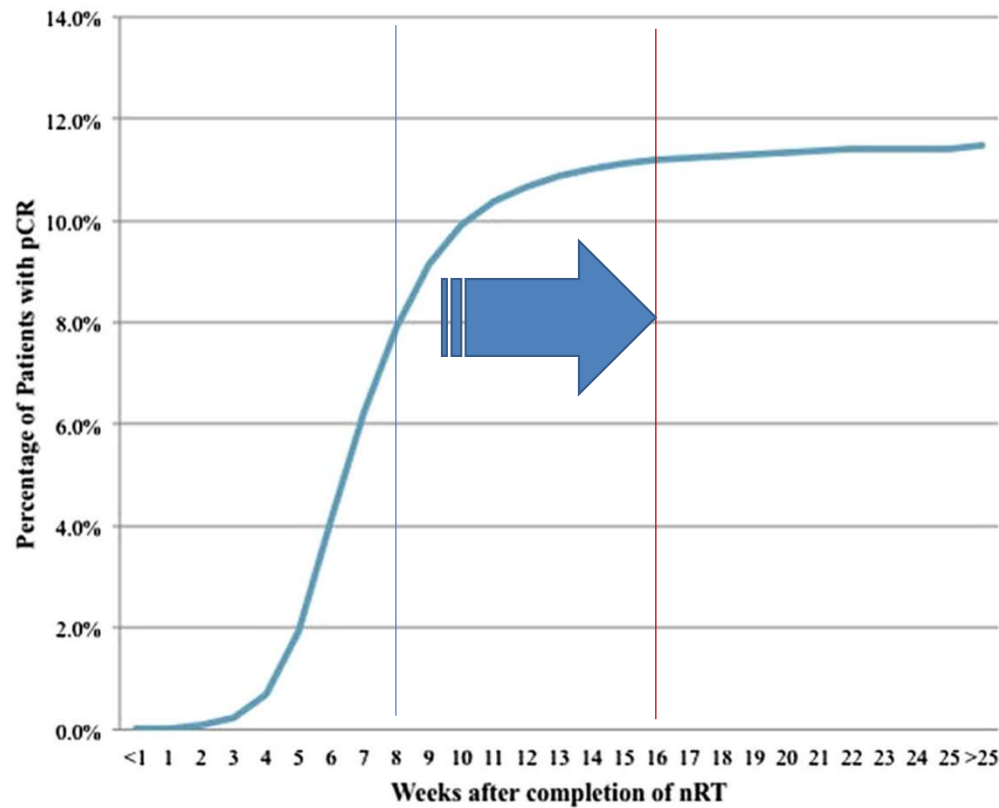
Test	Sensitivität	Spezifität	Positiver Voraussagewert	Negativer Voraussagewert
Negative DRU und Endoskopie	53%	98%	90%	20%
Negatives MRT (T2W, DWI):	35%	94%	75%	26%
Kombination	71%	97%	98%	15%

Watch & Wait

- Timing?



Optimaler Zeitpunkt für das Restaging?



Kumulativer Anteil von Patienten mit pCR zu verschiedenen Zeitpunkten nach Beendigung der NT

Wie lange intensives Follow-up bei Watch & Wait?

International Watch & Wait Database (IWWD): 47 Institutionen aus 15 Ländern
 793 Patienten mit w&w nach cCR nach neoadjuvanter Behandlung

Auf die ersten 3 Jahre kommt es an!

Bei w&w ohne lokales Regrowth oder Fernmetastasierung

- Risiko für lokales Regrowth < 5%
- Risiko für Fernmetastasen < 2%

Wahrscheinlichkeit für Überleben ohne lokales Regrowth bei nach 1,3 und 5 Jahren erhaltener cCR

Wahrscheinlichkeit für metastasenfreies Überleben nach 1,3 und 5 Jahren ohne Metastasennachweis

Timing - Consensus Statement

CONSENSUS STATEMENT

Box 2 | Consensus recommendations on the optimal RA time points for cCR determination

- Standard short-course radiotherapy (duration of 5 days) or chemoradiotherapy (CRT; duration of about 6 weeks) for patients with early-stage tumours.
 - A two-step approach is recommended, involving initial measurement at 12 weeks from the start of treatment and then, in patients with a near clinical complete response (ncCR) at initial assessment, a repeat assessment at 16–20 weeks should be used to determine cCR, as performed in the STAR-TREC trial (NCT02945566).
- CRT followed by brachytherapy (duration of 12 weeks).
 - cCR should be determined at 14 weeks after start of treatment and should be repeated at 20–24 weeks in patients with a ncCR at initial assessment, as performed in the OPERA trial (NCT02505750).
- Total neoadjuvant treatment with CRT and either induction or consolidation chemotherapy (duration of 16–20 weeks).
 - cCR should be determined at 24 weeks after start of treatment, as performed in the GRECCAR12 (NCT02514278) and ACO/ARO/AIO-18.1 (NCT04246684) trials.
- Total neoadjuvant treatment with standard short-course radiotherapy or CRT followed by prolonged consolidation chemotherapy (duration of 26–34 weeks).
 - cCR should be determined at 34–38 weeks after start of treatment, as performed in the OPRA²² and TRIGGER trials³³.

RA, response assessment. The panel recommended that cCR should be determined from the start of treatment. Owing to variations in preoperative treatment design and duration across the different trials, recommendations regarding a time point enabling the earlier detection of patients with a poor response before the recommended time point cannot be provided because there is insufficient evidence. Nevertheless, caution is needed, especially in patients with tumours featuring certain high-risk characteristics (such as advanced cT stage³²), and selective earlier imaging could be advocated to enable the identification of poor responders who might have disease progression during preoperative treatment in order to offer immediate surgery.

The optimal time point for determining achievement of a cCR constitutes one of the biggest challenges to testing organ preservation approaches, given that tumour response to treatment is a dynamic phenomenon affected by tumour size, histology, biology, treatment strategy and the time interval between preoperative and/or definitive treatment and the decision to proceed to NOM or LE (or TME).

Fokas, E. et al. Outcome measures in multimodal rectal cancer trials. Lancet Oncol. 2020; 21, e252–e264

Follow up - Consensus Statement

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

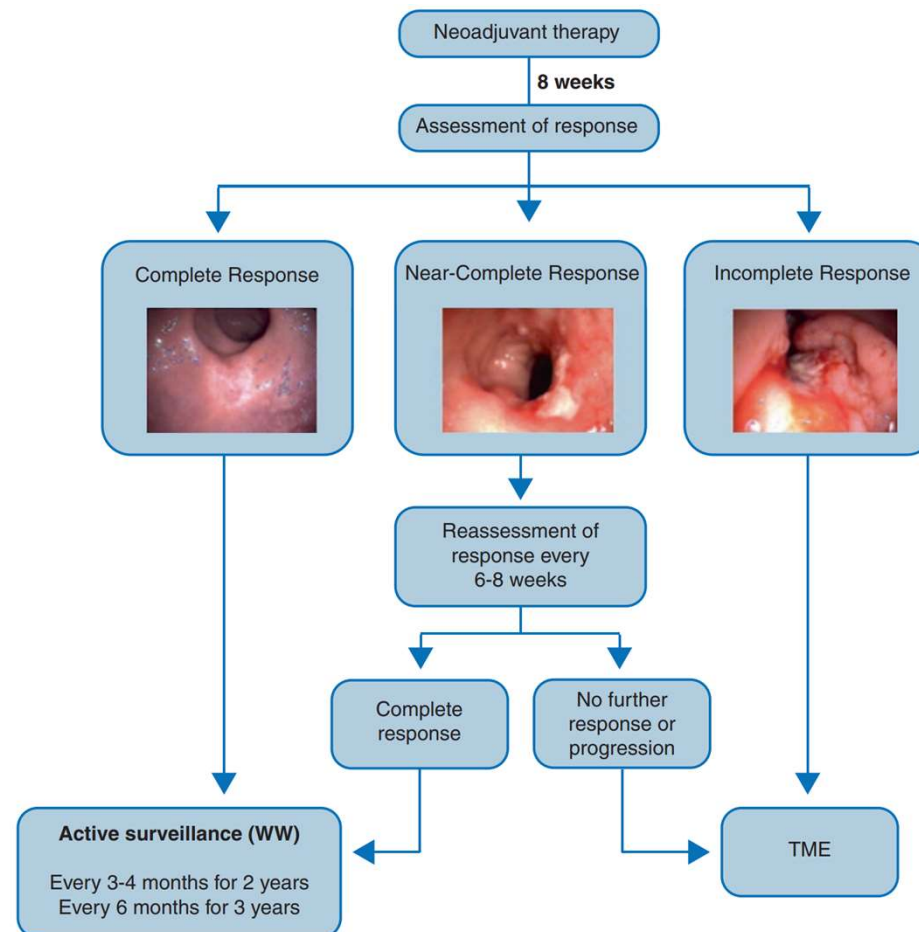
Year	Serum carcino-embryonic antigen	DRE	Endoscopy	Pelvic MRI	Chest and/or abdominal CT
1	3 months	3–4 months	3–4 months	3–4 months	6–12 months
2	3 months	3–4 months	3–4 months	3–4 months	Annually
3	3 months	6 months	6 months	6 months	Annually
4	6 months	6 months	6 months	6 months	Annually
5	6 months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



Management-Algorithmus

Fig. 28.10 Treatment algorithm for rectal cancer patients treated with neoadjuvant therapy interested in the WW approach for organ preservation



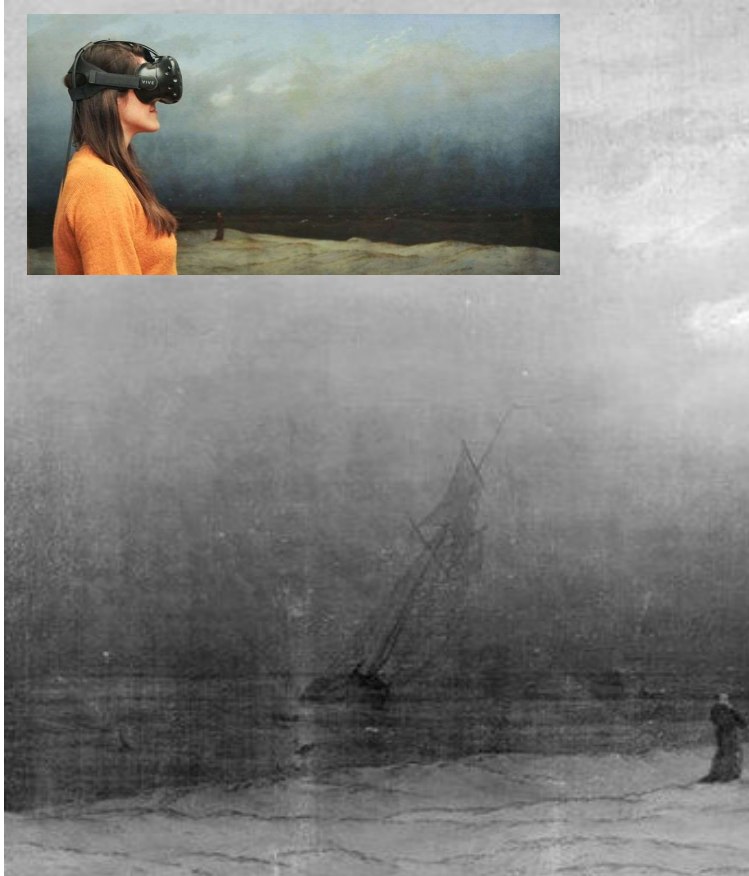
Was wir sehen und was nicht



Caspar David Friedrich: Mönch am Meer, Alte Nationalgalerie Berlin



Was wir sehen und was nicht



- cCR: wir sehen längst nicht alles, manches über- oder unterschätzen wir
- Langer Atem und Augenmaß sind erforderlich
- Nur gemeinsam sind wir stark: DRU, Endoskopie, MRT, (EUS), CEA
- Nur die Anwendung klarer Regeln und Algorithmen bewahrt uns vor dem Schiffbruch
- Gemeinsam im Boot: Interdisziplinär und gemeinsam mit dem Patienten entscheiden

Christian Jensen

c.jensen@kholmol.de

