

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  
✉ stintzing@aio-portal.de

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

Leitgruppe  
Prof. Dr. Dirk Arnold, Hamburg  
Prof. Dr. Gunnar Folprecht, Dresden  
Prof. Dr. Michael Geißler, Esslingen  
Prof. Dr. Susanna Hegewisch-Becker, Hamburg  
Prof. Dr. Volker Heinemann, München  
Prof. Dr. Stefan Kasper-Virchow, Essen  
Prof. Dr. Stefan Kubicka, Reutlingen  
PD Dr. Dominik P. Modest, Berlin  
Prof. Dr. Anke Reinacher-Schick, Bochum  
Prof. Dr. Thomas Seufferlein, Ulm  
PD 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

## **Konsentierte Stellungnahme der AIO, der ACO und der ARO zur neoadjuvanten Therapie beim Rektumkarzinom**

Berlin, 13.07.2020

Bei der diesjährigen Jahrestagung der ASCO 2020 wurden drei große Studien zum lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom vorgestellt, die sich der sogenannten „totalen neoadjuvanten Therapie“ bzw. dem intendierten Organ- und Funktionserhalt für Patienten mit klinischer Komplettremission im Rahmen dieses Konzeptes widmen.

### ***Begriffsdefinition***

Unter „totaler neoadjuvanter Therapie“ (im Folgenden mit der häufig gebrauchten Abkürzung „TNT“ bezeichnet) wird die Ergänzung der präoperativen Radio- (RT) oder Radiochemotherapie (RChT) um eine zusätzliche präoperative Systemtherapie (in Phase-III Studien bislang nur Chemotherapie) verstanden. Diese Therapie kann vor der R(Ch)T verabreicht werden (bezeichnet als Induktionstherapie) oder nach der R(Ch)T (Konsolidierungstherapie). Welche der beiden Strategien zu bevorzugen ist, ist schon länger Gegenstand der Diskussion. Nach Daten einer randomisierten Phase-II-Studie der Deutschen Rektumkarzinom-Studiengruppe mit 311 Patienten (CAO/ARO/AIO-12) erwies sich die Sequenz RChT gefolgt von Konsolidierungstherapie der Sequenz Induktionstherapie gefolgt von RChT hinsichtlich des primären Endpunktes, pathologische Komplettremission (pCR), überlegen bei vergleichbarer Toxizität und chirurgischer Morbidität (Fokas et al., J Clin Oncol 2019).

### ***TNT-Strategie im Vergleich zur Standard-RChT ohne Induktions-/Konsolidierungstherapie***

Die **RAPIDO**-Studie verglich die TNT (RT mit 5x5 Gy gefolgt von 4.5 Monaten FOLFOX oder CAPOX und totaler mesorektaler Exzision, TME, in Woche 22-24) mit einer Capecitabin-basierten RChT gefolgt von TME in Woche 14-16 und optionaler postoperativer Chemotherapie mit CAPOX oder FOLFOX über 24 Wochen (Bahadoer et al. ASCO 2020; abstr. 4006). Eingeschlossen wurden Patienten mit MRT-definierter „high-risk“ Situation (mindestens eines der Kriterien musste erfüllt sein: T4, mesorektale Faszie+, N2, EMVI+, laterale Lymphknoten vergrößert). Der primäre Endpunkt war „Disease-related treatment failure“ (DrTF, definiert als

Auftreten von Fernmetastasierung, Lokalrezidiv, kolorektaler Zweittumor, therapie-assoziiertes Tod). Insgesamt begannen 901 Patienten die Therapie, 826 wurden reseziert. Im Standardarm erhielten 187 von 400 resezierten Patienten eine adjuvante Therapie.

Die Toxizitäten CTC  $\geq$  Grad 3 im TNT-Arm mit 5x5 Gy gefolgt von Chemotherapie betragen insgesamt 48% und umfassten insbesondere Diarrhö mit 17,6% sowie „vascular disorders“ (nicht näher spezifiziert) mit 8,5%. Neuropathie trat bei 4,3% der Patienten auf. Nach Standard-RChT fanden sich 25% Toxizitäten CTC  $\geq$  Grad 3, für Patienten mit adjuvanter Chemotherapie 35%. Die Qualität des TME-Präparats war im experimentellen Arm im Vergleich zum Kontrollarm signifikant schlechter („intact“: 78% vs 85%,  $p=0,032$ ) (van der Valk et al., Radiother Oncol 2020). Die Art der chirurgischen Therapien unterschied sich nicht zwischen den Armen, auch die chirurgischen Komplikationsraten, dokumentiert nach der Clavien-Dindo Klassifikation, waren nicht signifikant unterschiedlich. In beiden Armen erreichten 90,5% der Patienten eine R0-Resektion. Die pathologische Komplettremissionsrate (pCR) lag mit etwa 28% im experimentellen Arm versus 14% nach RChT signifikant höher ( $p<0,001$ ). Der primäre Endpunkt DrTF zeigte im experimentellen Arm eine signifikante Überlegenheit gegenüber der Standard-RChT (nach 3 Jahren 23,7% versus 30,4%; HR 0,75;  $p=0,019$ ); diese Überlegenheit war in allen relevanten Subgruppen, insbesondere auch bei Patienten, die eine postoperative Chemotherapie erhielten, nachweisbar. Die Rate an Fernmetastasen war im experimentellen Arm signifikant niedriger (nach 3 Jahren 20,0% versus 26,8%; HR 0,69;  $p=0,005$ ). Die 3-Jahres-Lokalrezidivrate nach radikaler Operation einschließlich TME betrug im Standard-Arm 6,0% und im experimentellen Arm 8,7% (HR 1,45;  $p=0,09$ ). Bei noch kurzem Follow-up ist das Gesamtüberleben nicht unterschiedlich.

Die französische **PRODIGE 23**-Studie hat eine Induktionstherapie mit 6 Zyklen FOLFIRINOX gefolgt von einer Capecitabin-basierter RChT, TME und weiterer adjuvanter Therapie über drei Monate (Capecitabin oder FOLFOX) mit einer Capecitabin-basierter RChT gefolgt von TME nach 7 Wochen und einer adjuvanten FOLFOX- oder Capecitabin-Therapie über 6 Monate verglichen (Conroy et al. ASCO abstr. 4007). Die Einschlusskriterien waren weniger präzise definiert als in der RAPIDO Studie und umfassten Patienten mit T3- („at risk of local recurrence“) oder T4- Tumoren innerhalb von 15 cm ab ano auf Grundlage einer MRT. Tatsächlich hatten 99% der Pat. T3/T4-Tumore, ca. 90% waren N+, über 87% der Tumore lagen bei  $\leq 10$ cm abanal. Der primäre Endpunkt war „Disease-free survival“ (DFS). Die Studie rekrutierte insgesamt 461 Patienten. Etwa 17% hatten einen T4-Tumor, bei 27% der Patienten bestand eine MRT-definierte MRF-Positivität. Die Induktionstherapie war relativ gut durchführbar, 92% der Patienten erhielten alle sechs vorgesehenen Zyklen. Die Compliance bzgl. der Radiotherapie war zwischen den Armen vergleichbar, im experimentellen Arm wurde bei signifikant mehr Patienten Capecitabin während der Radiotherapie abgesetzt.

In beiden Armen wurde im Median 8 Wochen nach RChT die TME durchgeführt. Die Daten zur Morbidität unterschieden sich nicht. Im Standardarm war die Rate an postoperativen Todesfällen signifikant höher (2,8% versus 0%,  $p=0,03$ ). 28% der Patienten im experimentellen und 12% im Standardarm hatten eine pCR ( $p<0,001$ ). 70% der Patienten in beiden Armen wurden adjuvant behandelt. Der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht: Das DFS war im experimentellen Arm mit einer HR von 0,69 signifikant verbessert ( $p=0,03$ ), die 3-Jahres DFS Raten betragen 75,7% versus 68,5%. Auch in der PRODIGE23 Studie war das metastasenfreie Überleben signifikant verbessert (HR 0,64,  $p=0,02$ ); die 3-Jahres-Raten betragen 78,8% versus 71,7%. Überlebensdaten wurden noch nicht berichtet. Präliminäre Daten zum Verlauf der Lebensqualität weisen auf eine niedrigere Impotenzrate im Arm mit der TNT hin.

### **Randomisierte Phase II-Studie mit Daten zum geplanten Organerhalt**

Die **OPRA**-Studie – eine randomisierte Phase-II-Studie – verfolgte das Ziel, die optimale Sequenz der TNT mit Hinblick auf DFS (primärer Endpunkt) und den Organerhalt (sekundärer Endpunkt) zu eruiieren. Patienten im UICC-Stadium II und III mit Tumoren, die nach Einschätzung des Chirurgen einer abdominoperinealen Resektion oder einer tiefen, anterioren Resektion mit koloanaler Anastomose bedurften, erhielten randomisiert entweder 4 Monate

Induktionstherapie (CAPOX oder FOLFOX) gefolgt von RChT (Capecitabin oder infusionales 5-FU; 25 x 2Gy mit der Option eines Boost bis zu einer Gesamtdosis von 54 bzw. 56 Gy) oder dieselbe RChT gefolgt von identischer Konsolidierungs-Chemotherapie (Garcia-Aguilar et al. ASCO abstr. 4008). Insgesamt wurden 306 Patienten rekrutiert. Patienten mit einer klinischen Komplettremission konnten einem „watch&wait“ Vorgehen mit aktiver Surveillance folgen. Diese umfasste (i) Sigmoidoskopie, digital-rektale Untersuchung und CEA-Bestimmung jeweils 4-monatlich während der ersten beiden, 6-monatlich in den drei folgenden Jahren; (ii) MRT Becken 6-monatlich in den ersten beiden Jahren, danach jährlich in den drei folgenden Jahren sowie (iii) CT Thorax/Abdomen einmal pro Jahr für 5 Jahre. Die Studie war nicht auf einen formalen Vergleich der beiden Arme ausgelegt. Wichtigster sekundärer Endpunkt war der Organerhalt, berichtet als „TME-free survival“.

Die kumulativen Toxizitäten waren zwischen den Armen statistisch nicht unterschiedlich, das DFS nahezu identisch (3-Jahres DFS 77% bzw. 78%) und auch das Metastasen-freie Überleben unterschied sich nicht (82% und 84% nach drei Jahren). Das 3-Jahres „TME-free survival“, entsprechend dem Anteil von Patienten mit Organerhalt, lag bei 59% im Arm mit der Konsolidierungstherapie und bei 43% im Arm mit der Induktionstherapie (p=0.007).

### **Interpretation der Daten und Empfehlungen**

Mit der RAPIDO und der PRODIGE23 Studie liegen nunmehr zwei aktuelle randomisierte Phase-III-Studien zum Konzept der TNT mit zusammengekommen nahezu 1400 Patienten vor. Beide Studien verwendeten als Kontroll-Arm eine neoadjuvante Fluoropyrimidin-basierten RChT (mit oder ohne adjuvanter Therapie), wie sie auch in Deutschland vielfach genutzter und Leitlinien-basierter bisheriger Standard ist. Beide Studien haben trotz der Verschiedenheit ihrer Designs jeweils den primären Endpunkt erreicht und zeigen eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens. Übereinstimmend zeigen beide Studien auch, dass sich durch TNT beim fortgeschrittenen Rektumkarzinom eine gegenüber konventioneller RChT auf ca. 28% mehr als verdoppelte pCR-Rate erreichen lässt. Das passt auch zur CAO/ARO/AIO-12-Studie, bei der nach TNT eine pCR-Rate von 25% erreicht wurde. Die bereits zuvor publizierte randomisierte „Polish-II“-Studie, die bei 515 Patienten mit „fixierten“ T3- und T4-Tumoren die TNT (5x5 Gy, 3 Zyklen FOLFOX4, TME in Woche 12) gegen eine neoadjuvante Fluoropyrimidin-basierten RChT (teilweise mit Oxaliplatin) und TME in Woche 12 testete, war bezüglich Ihres primären Endpunktes (R0-Resektion) negativ und zeigte keine langfristigen Unterschiede bezüglich lokaler Kontrolle, DFS und OS (Bujko K et al. Ann Oncol 2016; Cisel B et al., Ann Oncol 2019). Aufgrund der fehlenden MRT als Eingangs-Staging, der konsolidierenden Chemotherapie nur über 6 Wochen sowie der TME bereits nach 12 Wochen ist die Polish-II-Studie aber hinsichtlich des Potentials einer TNT methodisch und vom Studiendesign kritisch zu werten.

In der Zusammenschau aller genannten Studien (RAPIDO, PRODIGE 23, OPRA, CAO/ARO/AIO-12) sollte TNT als *präferierte neue Therapieoption* bei Patienten mit einem lokal weit fortgeschrittenen Rektumkarzinom gelten. Die Unterschiede der auf dem ASCO präsentierten zwei Phase-III-Studien sind in der folgenden Tabelle illustriert:

	<b>RAPIDO</b>	<b>PRODIGE23</b>
Design experimenteller Arm	5x5 Gy → 18 w CapOX / FOLFOX → TME → keine weitere Therapie	12 w FOLFIRINOX → RChT → TME → 3 Monate FOLFOX
Tumoren	cT4a/b, EMVI, cN2, CRM+, laterale LK + T4: 30%; CRM-positiv im MRT: 61%	cT3 („risk of recurrence“) oder T4 T4: 17%; CRM-positiv im MRT: 27%
Patienten (n)	920	461
pCR	28% versus 14%	28% versus 12%
DFS (HR vs Standard)	0.75 [95% CI: 0.60 – 0.96] 3-Jahres DFS: 75,3% versus 69,6% (p=0.019)	0.69 [95% CI: 0.49 – 0.97] 3-Jahres DFS: 75,7% versus 68,5% (p=0.034)
Lokalrezidive (HR vs. Standard)	1.45 (95% CI: 0.93-2.26) 3-Jahres Raten: 9% vs. 6% (p=0.09)	5% vs. 7% (n.s.)

Im Rahmen der TNT kann die Radiotherapie entweder als Langzeit-Radiochemotherapie, die Capecitabin oder infusionales 5-FU beinhalten sollte, oder als 5x5 Gy erfolgen.

Die Dauer der Konsolidierungstherapie (CAPOX oder FOLFOX) sollte, wenn nicht klinische Erwägungen dagegensprechen, zwischen 3 und 4,5 Monate betragen. Der Stellenwert von Irinotecan im Rahmen einer TNT ist derzeit nicht einzuordnen, da Vergleichsstudien von FOLFIRINOX und FOLFOX in diesem Therapie-Setting fehlen. Die Verträglichkeit von FOLFIRINOX als Konsolidierungstherapie ist nicht in großen Studien untersucht. Irinotecan sollte insofern, wenn überhaupt, nur analog der PRODIGE23 Studie eingesetzt werden.

Bei Einsatz einer TNT – insbesondere auch mit dem Ziel der Erhöhung der Rate an klinischer Komplettremission mit Option auf ein organerhaltenes Therapiekonzept – sollte in Gesamtbetrachtung aller Studien die Konsolidierungstherapie präferiert werden. Die hohen pCR Raten (25-28% in RAPIDO, PRODIGE 23, CAO/ARO/AIO-12) in Zusammenschau mit den exzellenten Daten zum „TME-free survival“ aus der OPRA-Studie sollten zum Anlass genommen werden, ein „watch&wait“ Konzept in multidisziplinären Teams und mit den Patienten zu diskutieren. Ein ausführliches Statement zum Thema Organerhalt, „watch&wait“-Vorgehen sowie den empfohlenen Nachsorge-Intervallen und Untersuchungen wird von der ACO, ARO, und AIO gemeinsam erarbeitet und in Bälde ebenfalls publiziert werden.