



MRT-basierte Therapie des Rektumkarzinoms

Hendrik Seeliger

Klinik für Allgemein- Viszeral- und Gefäßchirurgie
Charité Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

12. Jahrestagung der Gesellschaft für
Gastroenterologie und Hepatologie in
Berlin und Brandenburg

Gastroenterologie und Hepatologie 2018

31. Endoskopietag
49. Lebertag
18. Onkotag

9. Symposium
für Endoskopie-Assistenzpersonal

26. - 27. Januar 2018
im Langenbeck-Virchow-Haus, Berlin

Zertifizierung:

Freitag, 26. Januar 2018 zertifiziert mit 7 Punkten
Samstag, 27. Januar 2018 zertifiziert mit 6 Punkten

Multimodale Therapie des Rektumkarzinoms

Leitlinienstandards neoadjuvante Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
8.15.	In den UICC-Stadien II und III (cT3/4 und/oder cN+) soll bei Tumoren des unteren und mittleren Rektumdrittels eine neoadjuvante Radiochemotherapie oder Kurzzeit-Radiotherapie erfolgen.
Nr.	Empfehlungen/Statements
8.16.	<p>In folgenden Ausnahmefällen kann bei Patienten mit Rektumkarzinom im UICC-Stadium II/III eine primäre Resektion erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none">• cT1/2-Tumore im unteren und mittleren Drittel mit bildgebend fraglichen Lymphknotenbefall• cT3a/b-Tumore im mittleren Drittel mit in der MRT nur limitierter Infiltration ins perirektale Fettgewebe (cT3a: <1 mm, cT3b: 1-5 mm) und ohne bildgebenden Verdacht auf Lymphknotenmetastasen oder extramuraler Gefäßinvasion (EMVI-) bei adäquater Qualitätssicherung der MRT-Diagnostik und der TME-Chirurgie.

S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2017

Multimodale Therapie des Rektumkarzinoms

Leitlinienstandards neoadjuvante Therapie

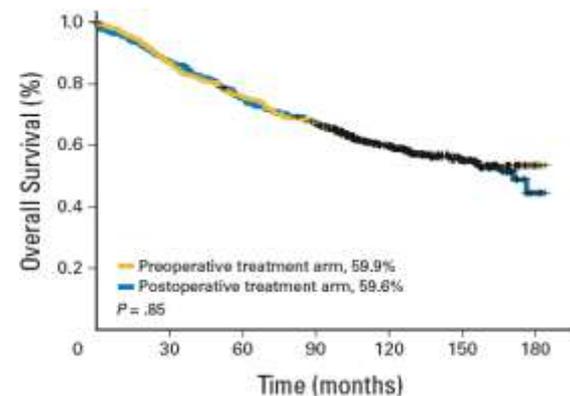
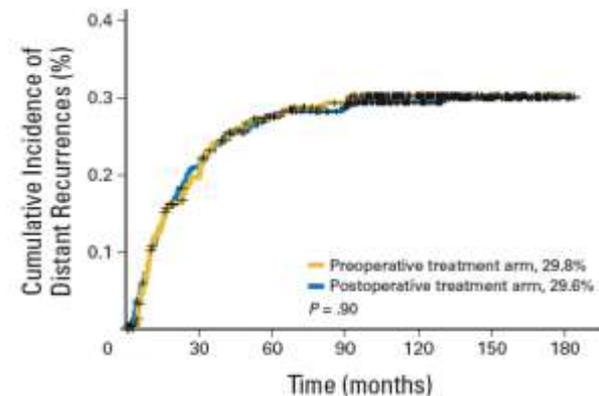
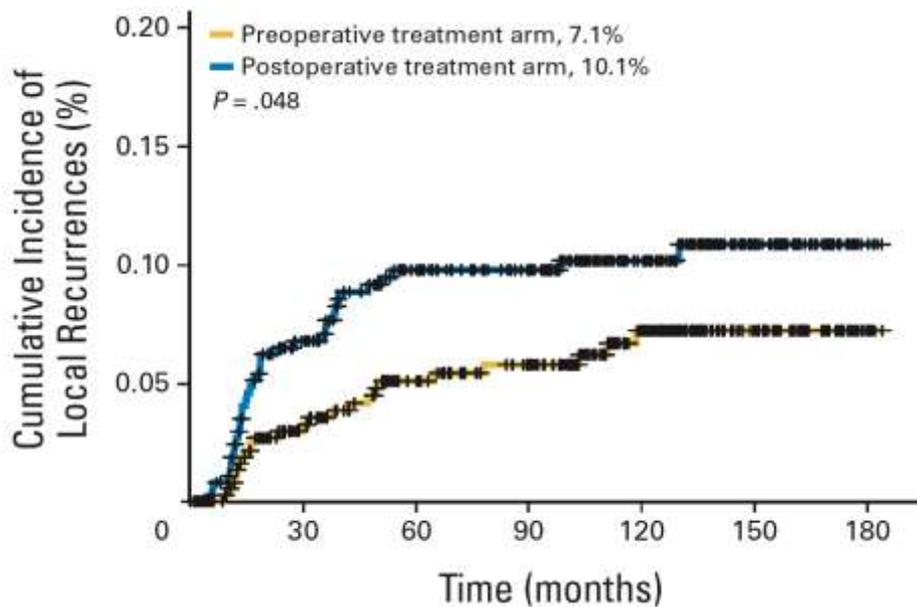
Nr.	Empfehlungen/Statements
8.15.	In den UICC-Stadien II und III (cT3/4 und/oder cN+) soll bei Tumoren des unteren und mittleren Rektumdrittels eine neoadjuvante Radiochemotherapie oder Kurzzeit-Radiotherapie erfolgen.
Nr.	Empfehlungen/Statements
8.16.	<p>In folgenden Ausnahmefällen kann bei Patienten mit Rektumkarzinom im UICC-Stadium II/III eine primäre Resektion erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none">• cT1/2-Tumore im unteren und mittleren Drittel mit bildgebend fraglichen Lymphknotenbefall• cT3a/b-Tumore im mittleren Drittel mit in der MRT nur limitierter Infiltration ins perirektale Fettgewebe (cT3a: <1 mm, cT3b: 1-5 mm) und ohne bildgebenden Verdacht auf Lymphknotenmetastasen oder extramuraler Gefäßinvasion (EMVI-) bei adäquater Qualitätssicherung der MRT-Diagnostik und der TME-Chirurgie.

70%
neoadjuvante
RT/RCT

S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2017

Multimodale Therapie des Rektumkarzinoms

Langzeitdaten CAO/ARO/AIO-94 Studie

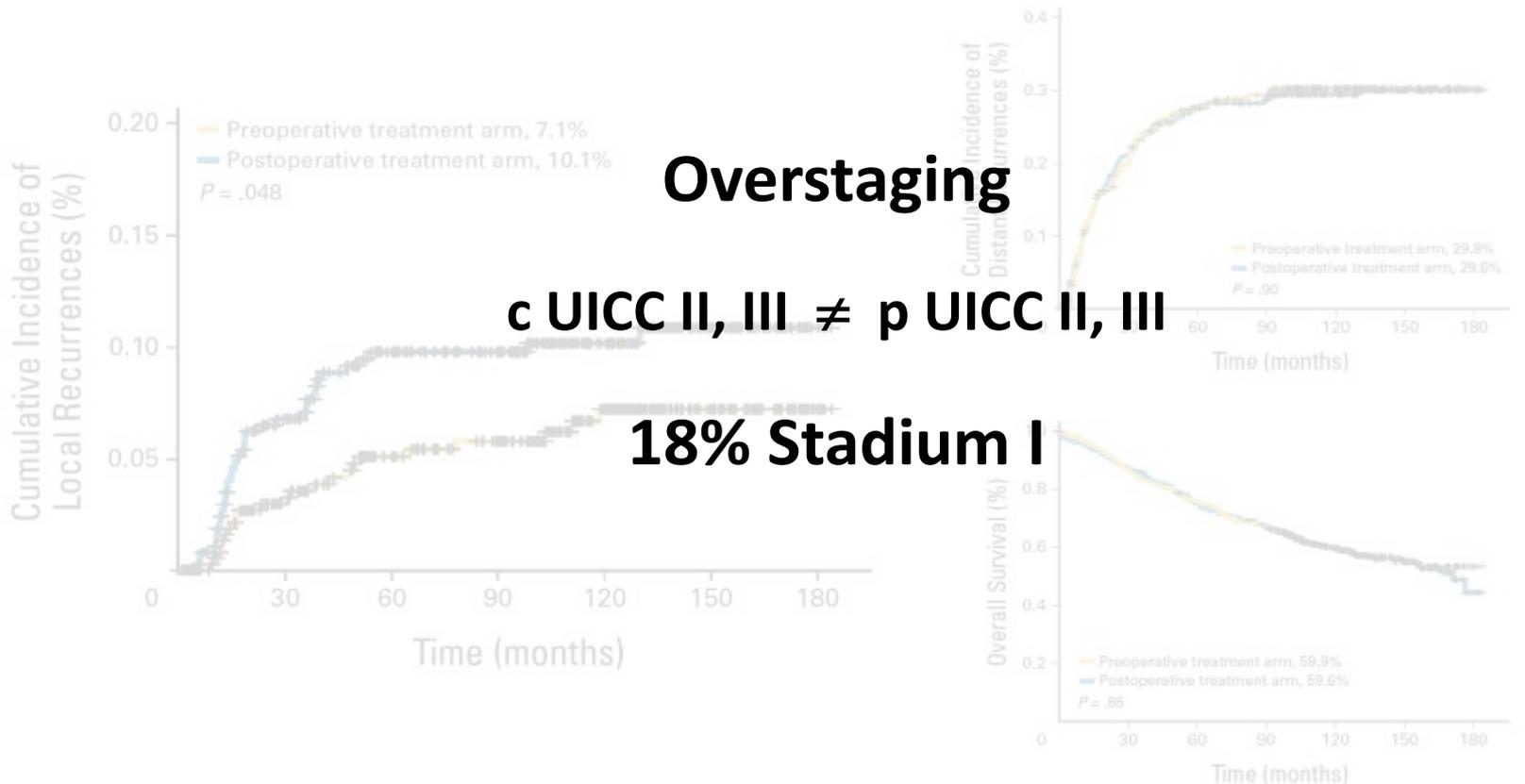


NNT=30

Sauer et al.: JCO 2012

Multimodale Therapie des Rektumkarzinoms

Langzeitdaten CAO/ARO/AIO-94 Studie



NNT=30

Sauer et al.: New Engl J Med 2004
Sauer et al.: JCO 2012

Indikation zur neoadjuvanten Therapie

Genauigkeit verschiedener Stagingmethoden

Stage	Imaging Modality	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Muscularis propria invasion	EUS	94 (90, 97)	86 (80, 90)
	CT	NA	NA
	MR imaging	94 (89, 97)	69 (52, 82)*
Perirectal tissue invasion	EUS	90 (88, 92)	75 (69, 81)
	CT	79 (74, 84)*	78 (73, 83)
	MR imaging	82 (74, 87)*	76 (65, 84)
Adjacent organ invasion	EUS	70 (62, 77)	97 (96, 98)
	CT	72 (64, 79)	96 (95, 97)
	MR imaging	74 (63, 83)	96 (95, 97)
Lymph node involvement	EUS	67 (60, 73)	78 (71, 84)
	CT	55 (43, 67)	74 (67, 80)
	MR imaging	66 (54, 76)	76 (59, 87)

Bipat S et al.: Radiology 2004

Indikation zur neoadjuvanten Therapie

Genauigkeit verschiedener Stagingmethoden

Stage	Imaging Modality	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Muscularis propria invasion	EUS	94 (90, 97)	86 (80, 90)
	CT	NA	NA
	MR imaging	94 (89, 97)	69 (52, 82)*
Perirectal tissue invasion	EUS	90 (88, 92)	75 (69, 81)
	CT	79 (74, 84)*	78 (73, 83)
	MR imaging	82 (74, 87)*	76 (65, 84)
Adjacent organ invasion	EUS	70 (62, 77)	97 (96, 98)
	CT	72 (64, 79)	96 (95, 97)
	MR imaging	74 (63, 83)	96 (95, 97)
Lymph node involvement	EUS	67 (60, 73)	78 (71, 84)
	CT	55 (43, 67)	74 (67, 80)
	MR imaging	66 (54, 76)	76 (59, 87)

Criterion	Number of criteria (n)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Accuracy (95% CI)
Inhomogeneous	1	84% (65.4; 93.6)	31.4% (18.6; 48.0)	53.3% (40.9; 65.4)
Altered border contour	1	88% (70.0; 95.8)	22.9% (12.1; 39.0)	50.0% (37.7; 62.3)
Lobulated	1	84% (65.35; 93.6)	28.6% (16.3; 45.1)	51.7% (39.3; 63.8)
Spiculated and/or indistinct	1	56% (37.1; 73.3)	85.7% (70.6; 93.8)	73.3% (61.0; 82.9)
Inhomogeneous and altered border contour	2	84% (65.4; 93.6)	45.7% (30.5; 61.8)	61.7% (49.0; 72.9)
Inhomogeneous and lobulated	2	76% (56.6; 88.5)	48.6% (33.0; 64.4)	60.0% (47.4; 71.4)
Inhomogeneous and spiculated/indistinct	2	56% (37.1; 73.3)	91.4% (77.6; 97.0)	76.7% (64.6; 85.6)

Bipat S et al.: Radiology 2004

Gröne, Kreis et al.: J Gastrointestinal Surg 2018

Neoadjuvante Radiotherapie/Radiochemotherapie

Funktionelle Langzeitfolgen

Table 2 Statistical analysis of patient variables in order to identify risk factors for the development of LARS

Variable	Major LARS (%)	Minor/no LARS (%)	Univariate analysis		Multivariate analysis
			Significance (Chi2)	Odds ratio (95% CI)	
Male gender	57.1	42.9	0.73	1.2 (0.4–3.5)	
Age > 70	26.3	40.0	0.14	0.5 (0.2–1.3)	
Neoadjuvant radiotherapy	52.6	13.3	<0.01	7.2 (2.1–24.7)	19.9 (3.5–113.1)
Tumour ≤ 8 cm	47.3	36.6	0.37	1.6 (0.6–4.1)	
Defunctioned at surgery	57.9	50.0	0.52	1.4 (0.5–3.6)	
Adjuvant chemotherapy	13.1	16.7	0.69	0.8 (0.2–2.9)	
Major complication	13.2	6.7	0.38	2.1 (0.4–11.8)	
Anastomotic leak	10.5	3.3	0.26	3.4 (0.4–32.2)	
No ileostomy at 6 months post surgery	23.7	63.3	<0.01	0.2 (0.1–0.5)	0.1 (0.1–0.3)
Ileostomy closed after 1 year	36.8	13.3	0.03	3.7 (1.1–13.1)	2.8 (0.7–10.5)

Hughes DL et al.: Int J Colorectal Dis 2017

Neoadjuvante Radiotherapie/Radiochemotherapie

Funktionelle Langzeitfolgen

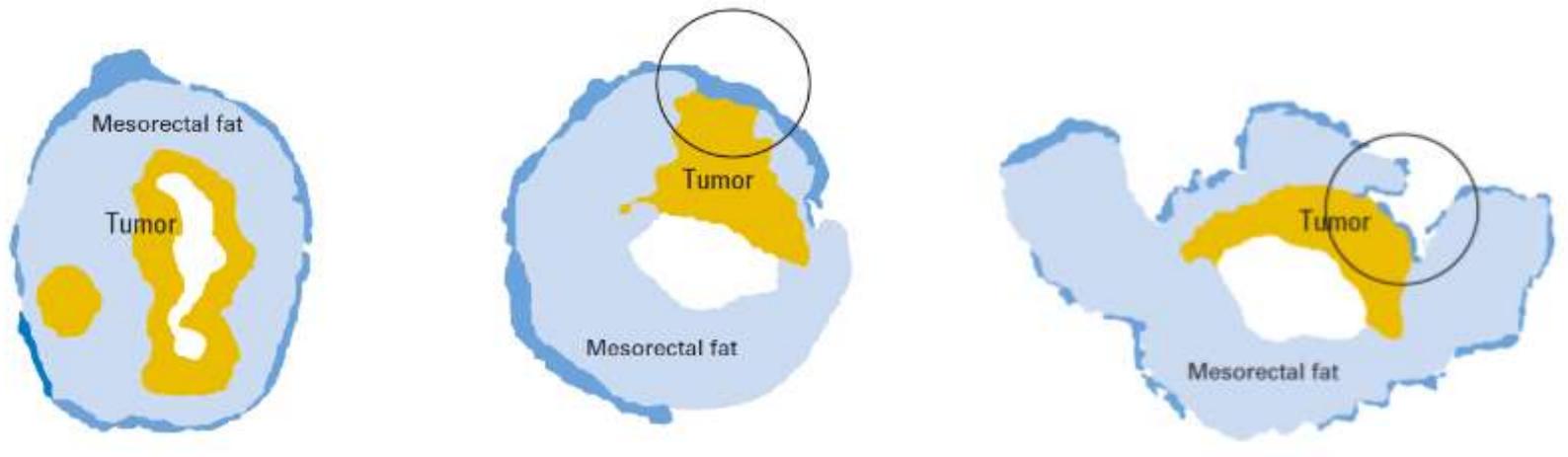
Characteristics	Quality of life outcomes	P(C)RT + S vs. S		
		Effect value (95% CI)	Study number	p value
Anorectal	Maximum squeeze pressures (WMD, mmHg)	-0.68 (-29.02, 16.86)	n = 3	p = 0.60
	Mean squeeze pressures (WMD, mmHg)	-11.12 (-21.56, -0.68)	n = 4	p = 0.04
	Maximum resting pressures (WMD, mmHg)	-0.910 (-6.80, 5.00)	n = 2	p = 0.77
	Mean resting pressures (WMD, mmHg)	-9.00 (-17.13, -0.87)	n = 5	p = 0.03
	Use of pad (OR)	2.40 (1.41, 4.07)	n = 7	p < 0.01
	Incontinence of gas (OR)	1.62 (1.03, 2.55)	n = 5	p = 0.04
	Incontinence of stools (OR)	1.81 (1.28, 2.56)	n = 4	p < 0.01
	Incontinence of loose stools (OR)	2.99 (2.07, 4.32)	n = 4	p < 0.01
	Incontinence of solid stools (OR)	2.24 (1.47, 3.40)	n = 4	p < 0.01
	Urgency (OR)	2.40 (1.08, 5.32)	n = 3	p = 0.03
Gastrointestinal	Constipation (OR)	1.47 (0.73, 2.86)	n = 3	p = 0.29
	Diarhea (OR)	1.06 (0.35, 3.23)	n = 5	p = 0.92
Urinary	Urinary incontinence (OR)	1.33 (0.79, 2.24)	n = 6	p = 0.29
	Urinary dysfunction (OR)	0.84 (0.58, 1.23)	n = 3	p = 0.37
Sexual	Erectile dysfunction (OR)	2.25 (1.51, 3.35)	n = 5	p < 0.01
	Sexual dysfunction (OR)	5.15 (0.67, 39.47)	n = 3	p = 0.16

Ma B et al: Int J Colorectal Dis 2017

Eine wirksame, aber auch
nebenwirkungsreiche neoadjuvante
Therapie wird durch ***ungenau*** ***klinisches***
Staging indiziert.

Indikation zur neoadjuvanten Therapie

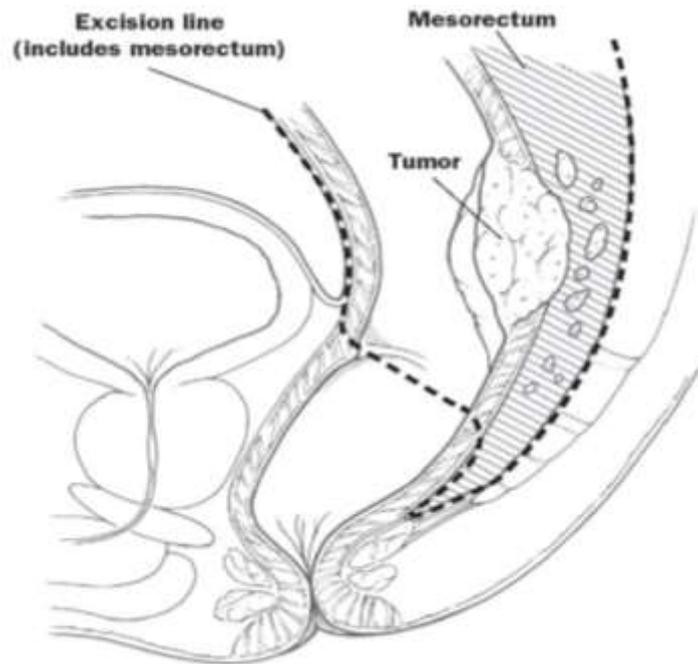
Zirkumferentieller Resektionsrand (CRM)



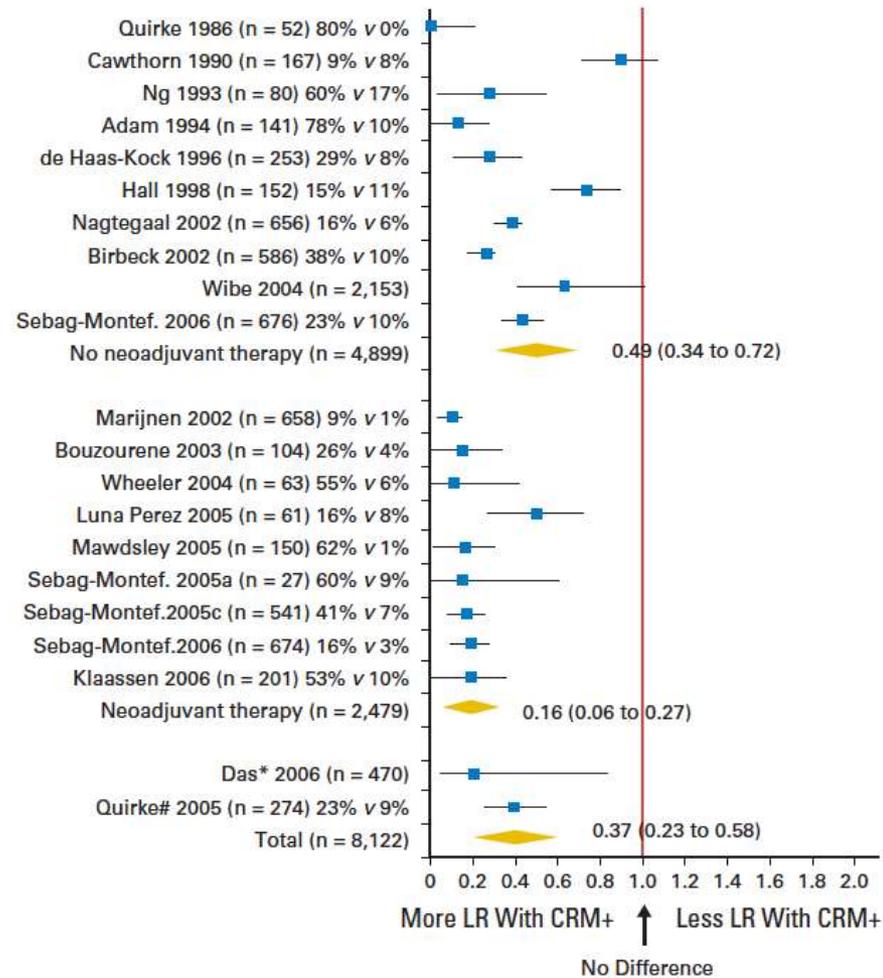
Nagtegaal ID et al.: JCO 2008

Indikation zur neoadjuvanten Therapie Zirkumferentieller Resektionsrand (CRM)

Totale mesorektale Exzision (TME)

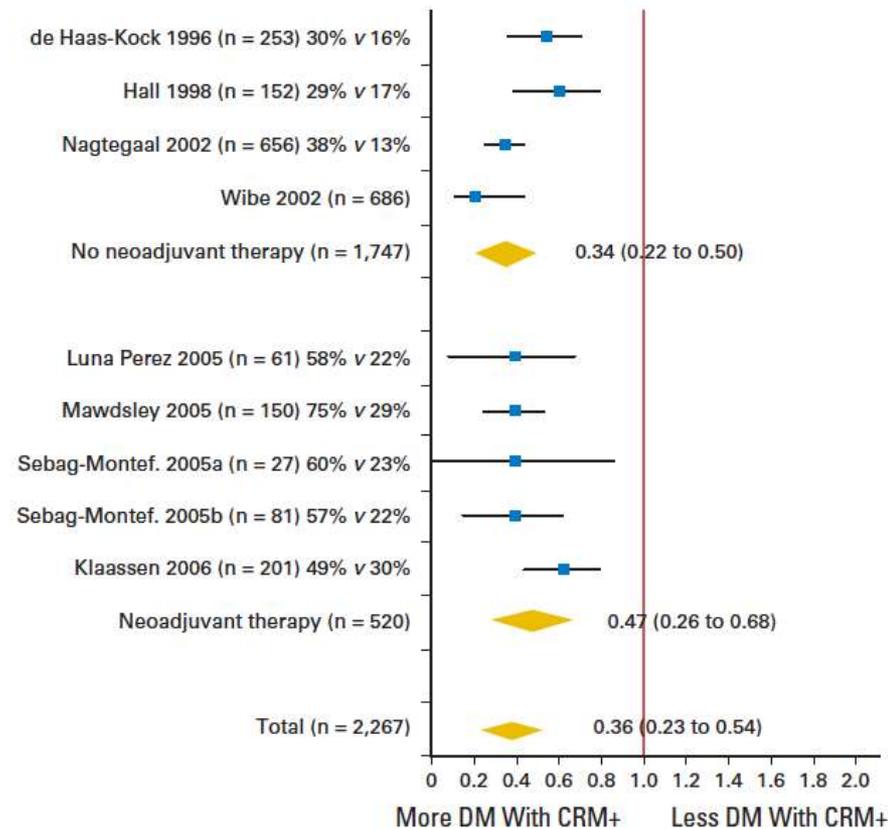


Risikofaktor positiver zirkumferentieller Resektionsrand (CRM) Lokalrezidiv



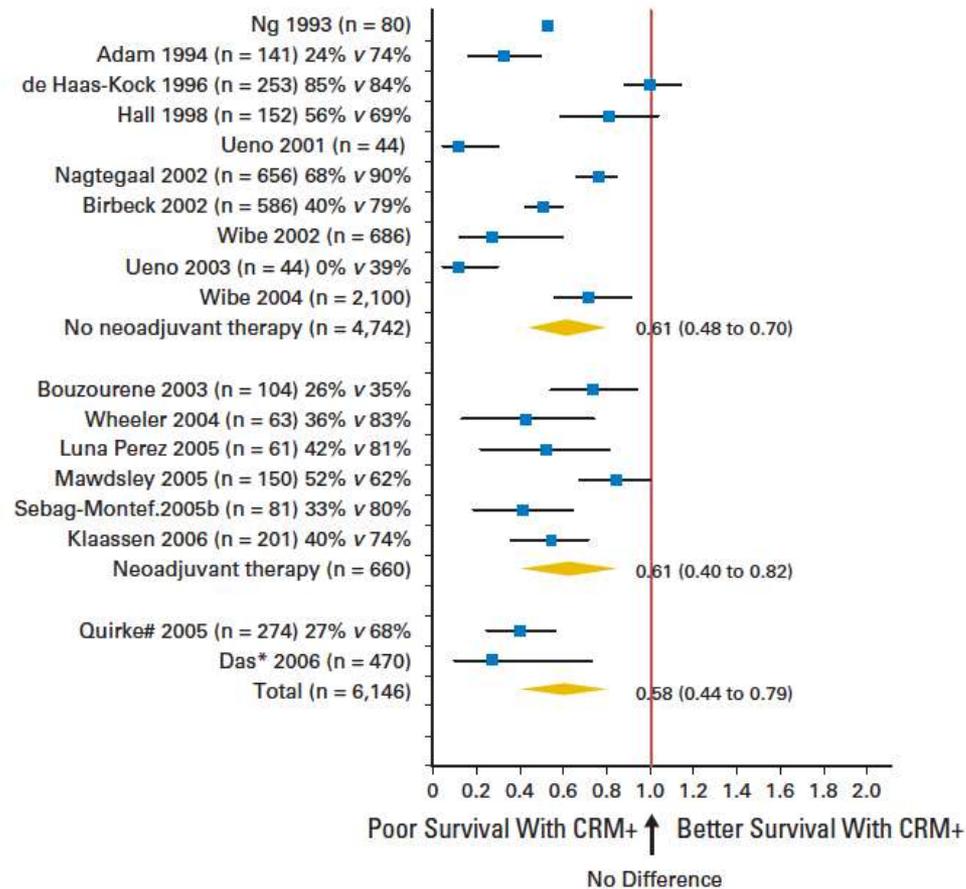
Nagtegaal ID et al.: JCO 2008

Risikofaktor positiver zirkumferentieller Resektionsrand (CRM) Fernmetastasen



Nagtegaal ID et al.: JCO 2008

Risikofaktor positiver zirkumferentieller Resektionsrand (CRM) Überleben

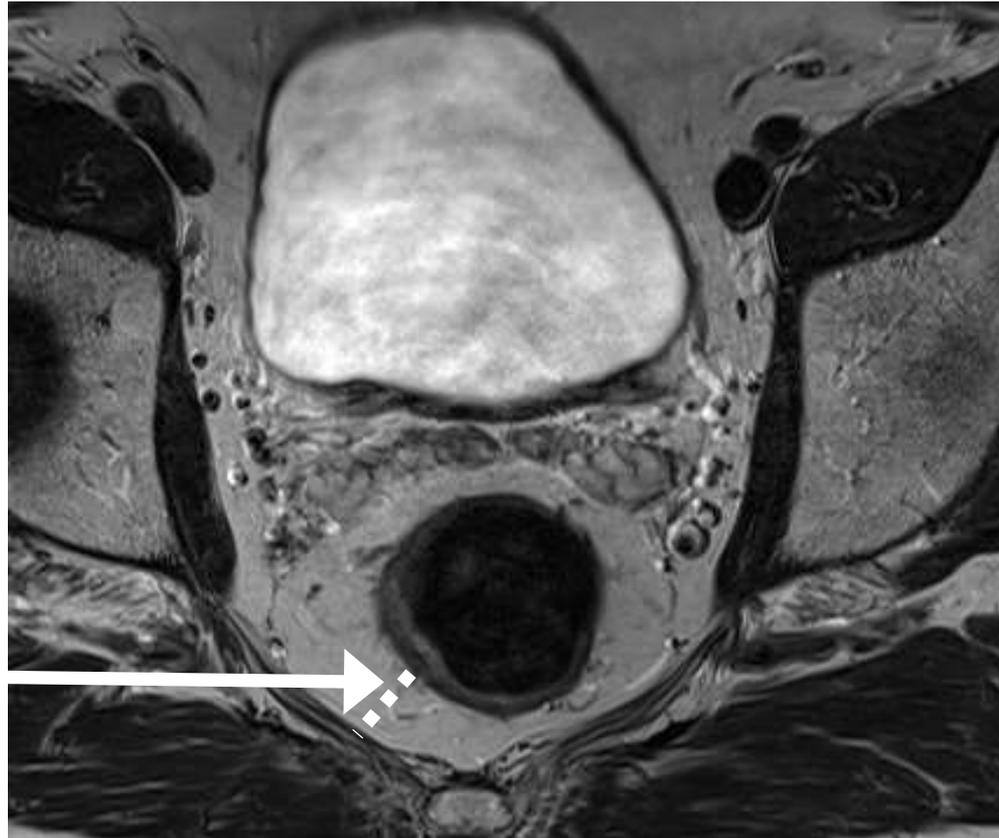


Nagtegaal ID et al.: JCO 2008

MRT-basierte Therapie des Rektumkarzinoms

Darstellung der Grenzlamelle

mrCRM

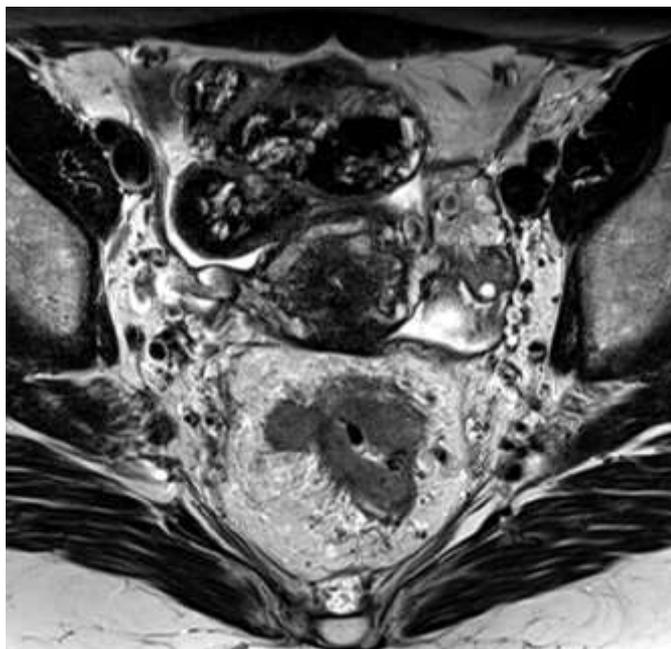


Institut für Radiologie
Charité CBF

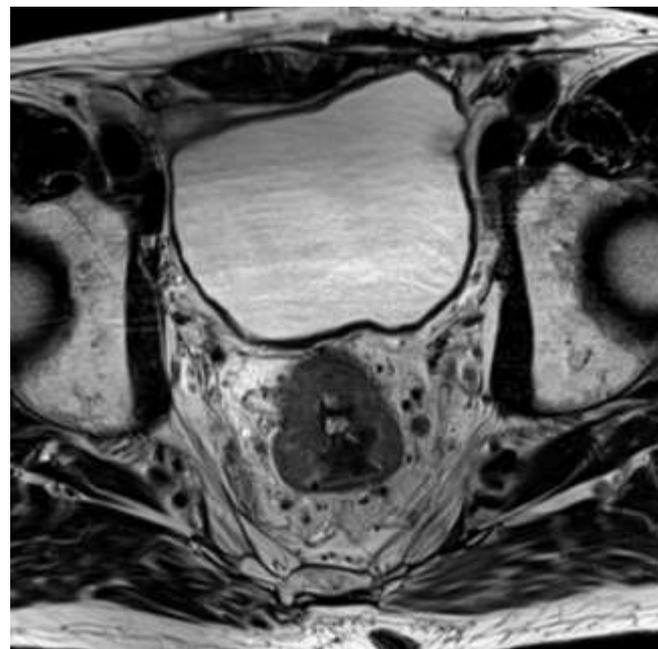
MRT-basierte Therapie des Rektumkarzinoms

Darstellung der Grenzlamelle: mrCRM negativ versus positiv

mrT3c
mrCRM negativ



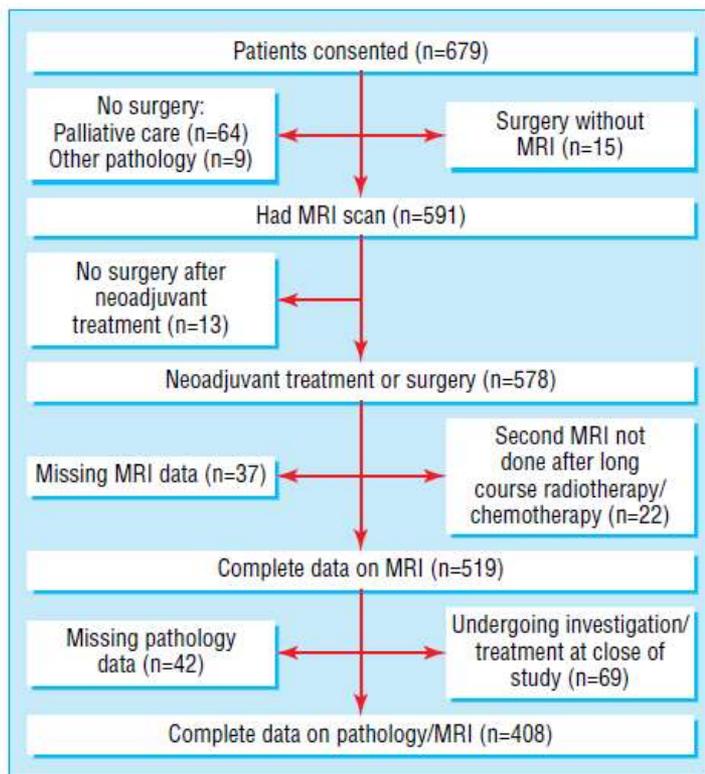
mrT3c
mrCRM positiv



Institut für Radiologie
Charité CBF

MRT-basierte Therapie des Rektumkarzinoms

MERCURY: Prädiktion des negativen CRM



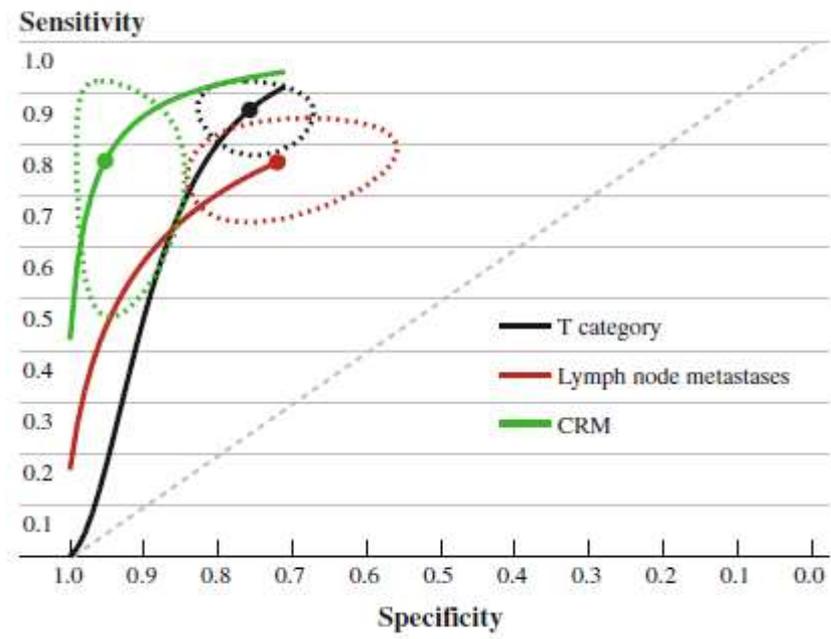
	Status by histopathology		
	Clear	Involved	Total
By margin status			
Clear:			
Long course radiotherapy/chemoradiotherapy	58	1	59
Short course radiotherapy/surgery alone	269	21	290
Total	327	22	349
Involved:			
Long course radiotherapy/chemoradiotherapy	21	17	38
Short course radiotherapy/surgery alone	6	15	21
Total	27	32	59
Grand total*	354	54	408
By treatment			
Primary surgery/short course radiotherapy‡:			
Clear	269	21†	290
Involved	6	15	21
Total	275	36	311
After chemoradiotherapy§:			
Clear	58	1	59
Involved	21	17	38
Total	79	18	97

mrCRM negativer prädiktiver Wert (NPV) = 94%

MERCURY study group: BMJ 2006

MRT-basierte Therapie des Rektumkarzinoms

Prädiktion des negativen CRM



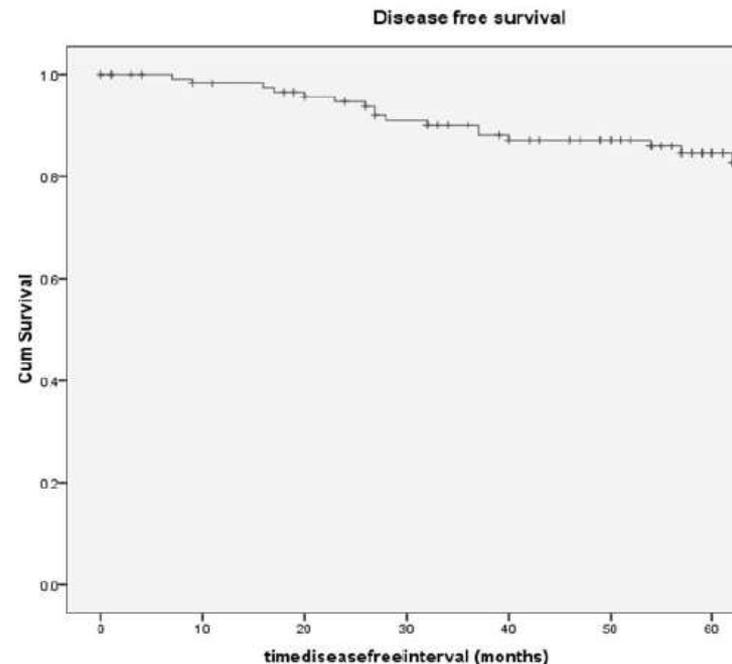
Parameter	Sensitivity (%) (95% CI)	Specificity (%) (95% CI)	DOR (95% CI)
T category	87 (81–92)	75 (68–80)	20.4 (11.1–37.3)
Lymph node involvement	77 (69–84)	71 (59–81)	8.3 (4.6–14.7)
CRM involvement	77 (57–90)	94 (88–97)	56.1 (15.3–205.8)

Al-Sukhni E et al.:
Ann Surg Oncol 2012

MRT-basierte Therapie des Rektumkarzinoms

MERCURY: Identifikation low-risk Patientengruppe

MRI feature	Good prognosis	Poor prognosis
CRM	>1mm clear	<1mm involved
Low rectal <5cm	intersphincteric plane clear of tumor	intersphincteric plane involved by tumor
T stage	T1/T2, T3a<1mm, T3b, 1-5mm extramural spread	T3c>5mm extramural spread, T4
EMVI	negative	positive
N stage	any	any



MERCURY—MRI-predicted Good Prognosis Patients	Local Recurrence	5-Year Overall Survival	5-Year Disease-free Survival
Total patients (n = 122)	3.3%	68.2% (95% CI, 60.3%–77.0%)	84.7% (95% CI, 76.0%–90.4%)
T3a/b N0, N1, and N2 (n = 58)	1.7%	67.9% (95% CI, 53.9%–78.5%)	81% (95% CI, 66.1%–89.8%)
T1,2, or, 3b, N positive disease (n = 22)	0%	81% (95% CI, 48.7%–78.2%)	95% (95% CI, 69.5%–99.3%)

Taylor FG et al.: Ann Surgery 2011

MRT-basierte multimodale Therapie beim Rektumkarzinom

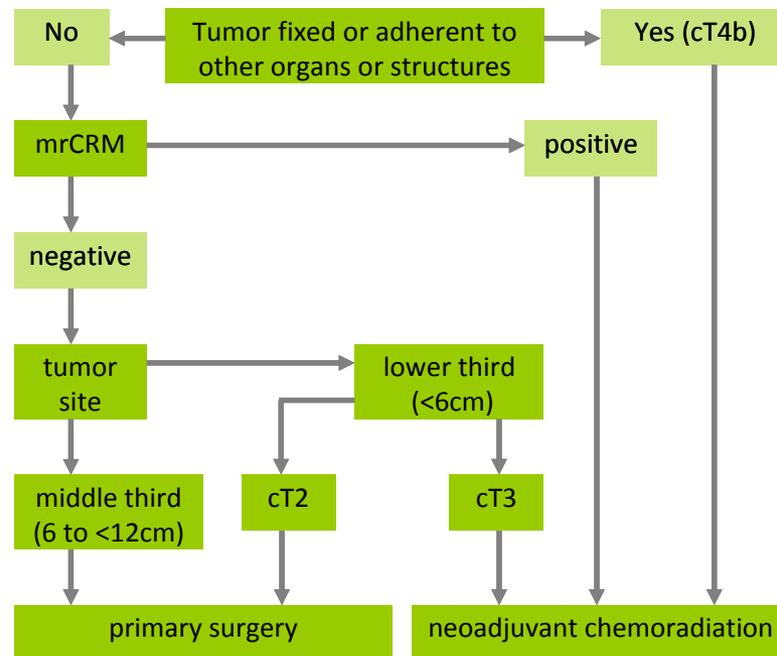
OCUM: **O**ptimale **C**hirurgie **U**nd **M**RT-basierte multimodale Therapie

Prospektive, multizentrische
Beobachtungsstudie

cT2-T4 Rektumkarzinome, alle N, cM0

mrCRM Selektion

Rekrutierung abgeschlossen (1021
Patienten)



Hypothese: niedrige Rate an lokoregionären Rezidiven nach primärer Chirurgie

MRT-basierte multimodale Therapie beim Rektumkarzinom: OCUM

Chirurgische Qualitätsparameter

Qualität der TME (entsprechend MERCURY Kriterien)

TME quality	Surgery, n=389	Surgery + nCR, n= 253	p value
Surgical plane			
Mesorectal	371 (95.4 %)	219 (86.6 %)	<0.001
Intramesorectal	17 (4.4 %)	27 (10.7 %)	0.002
Muscularis propria	1 (0.3 %)	7(2.8 %)	0.007

Lymphknotenausbeute >12 LK

Tumor location	Primary surgery	nCR + surgery	p value
Lower third	44/45 (97)	147/161 (91.3)	0.199
Middle third	243/248 (98)	81/84 (96)	0.422
Upper third	96/96 (100)	8/8 (100)	1.0
All	383/389 (98.5)	236/253 (93.3)	0.001

positiver CRM

Tumor location	Primary surgery	nCR + surgery	p value
	pCRM+	pCRM+	
Lower third	1/45 (2 %)	20/161 (12.4 %)	0.051
Middle third	6/248 (2.4 %)	6/84 (7 %)	0.045
Upper third	3/96 (3 %)	0/8 (0 %)	1.0
All	10/389 (2.6 %)	26/253 (10.3 %)	<0.001

Kreis ME et al.: J Gastrointestinal Surg 2016

MRT-basierte multimodale Therapie beim Rektumkarzinom: OCUM

MRT-Prädiktion des negativen CRM

	mrCRM	n	pCRM ≤ 1mm n (%)	pCRM > 1 mm n (%)
Primäre OP	gesamt	254	7 (2.8)	247 (97.2)
	mrCRM ≤ 1 mm	12*	3 (25)	9 (75)
	mrCRM > 1 mm	232	4 (1.7)	228 (98.3)
	mrCRM unsicher	10	0	10 (100)
nRCT+OP	gesamt	174	18 (10.3)	156 (89.7)
	mrCRM ≤ 1 mm	130	15 (11.5)	115 (88.5)
	mrCRM > 1 mm	32**	2 (7)	30 (93)
	mrCRM unsicher	12*	1 (8)	11 (92)

mrCRM: negativer prädiktiver Wert (NPV) = **98.3%**

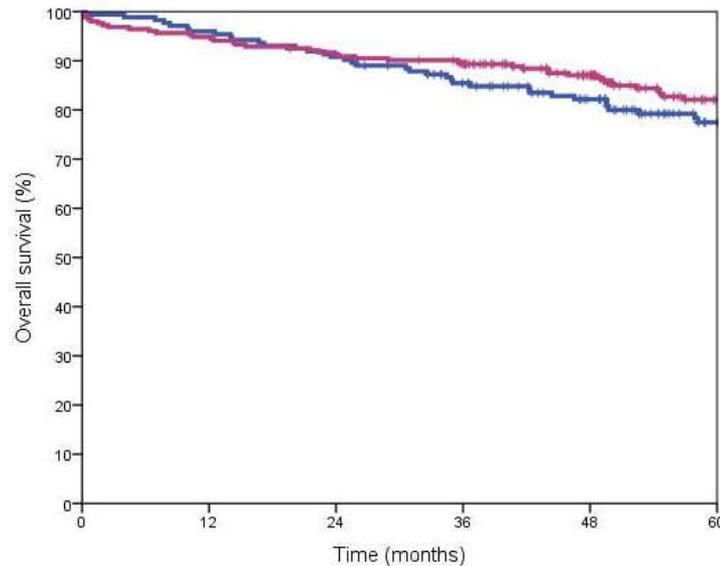
Anteil nRCT: **40%**

OCUM study group: Br J Surgery, in review

MRT-basierte multimodale Therapie beim Rektumkarzinom: OCUM

Gesamtüberleben und Fernmetastasierung

Gesamtüberleben



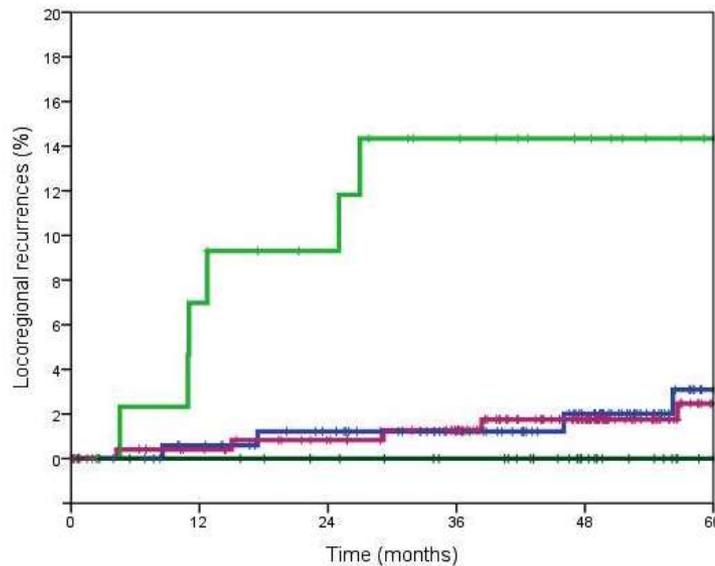
Fernmetastasierung

	n	3J-FM(%)	95% CI	5J-FM(%)	95% CI
gesamt	420	12.3	9.2-15.4	18.8	14.7-22.9
primäre OP	247	8.9	5.4-12.4	14.4	9.5-19.3
nRCT+OP	173	17.3	11.6-23.3	24.9	18.0-31.8

OCUM study group: Br J Surgery, in review

MRT-basierte multimodale Therapie beim Rektumkarzinom: OCUM

Lokalrezidive

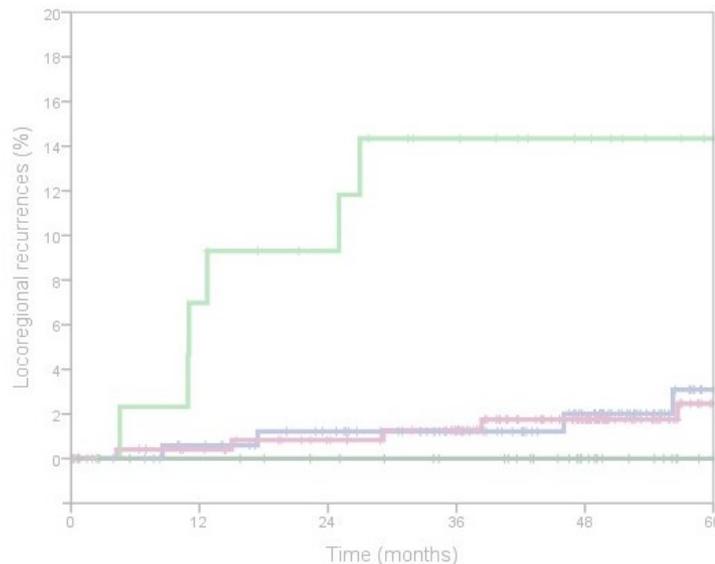


	n	3J-LR (%)	95% CI	5J-LR (%)	95% CI
gesamt	420	1.3	0.1-2.5	2.7	0.9-4.5
primäre OP	247	1.3	0-2.7	2.5	0.3-4.7
nRCT+OP	173	1.2	0-3.0	3.1	0-6.2

OCUM study group: Br J Surgery, in review

MRT-basierte multimodale Therapie beim Rektumkarzinom: OCUM

Lokalrezidive



Fazit:

Niedrige Lokalrezidivrate nach primärer OP bei MRT-Selektion der Patienten

MRT+OP

173

1.2

0-3.0

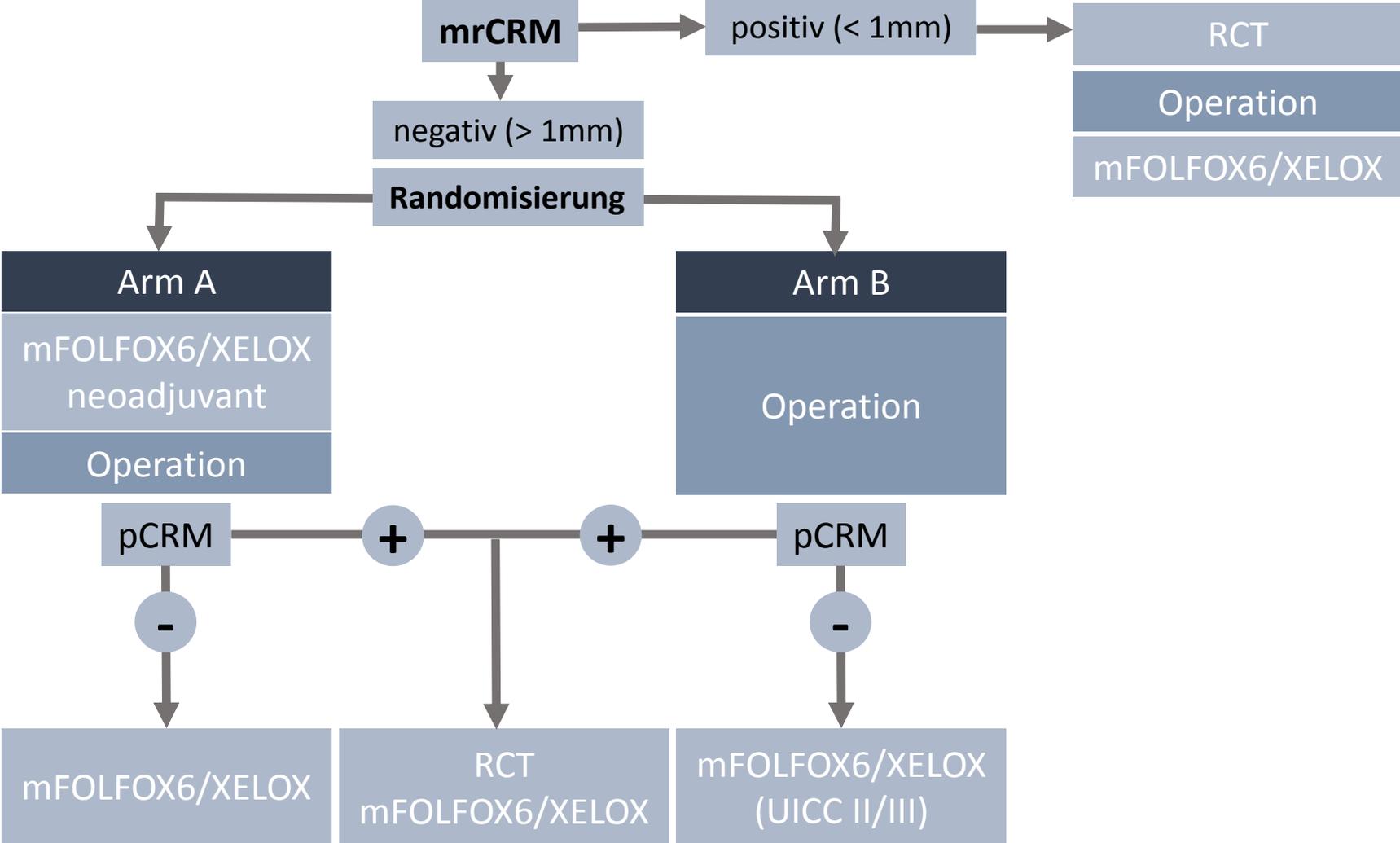
3.1

0-6.2

OCUM study group: Br J Surgery, in review

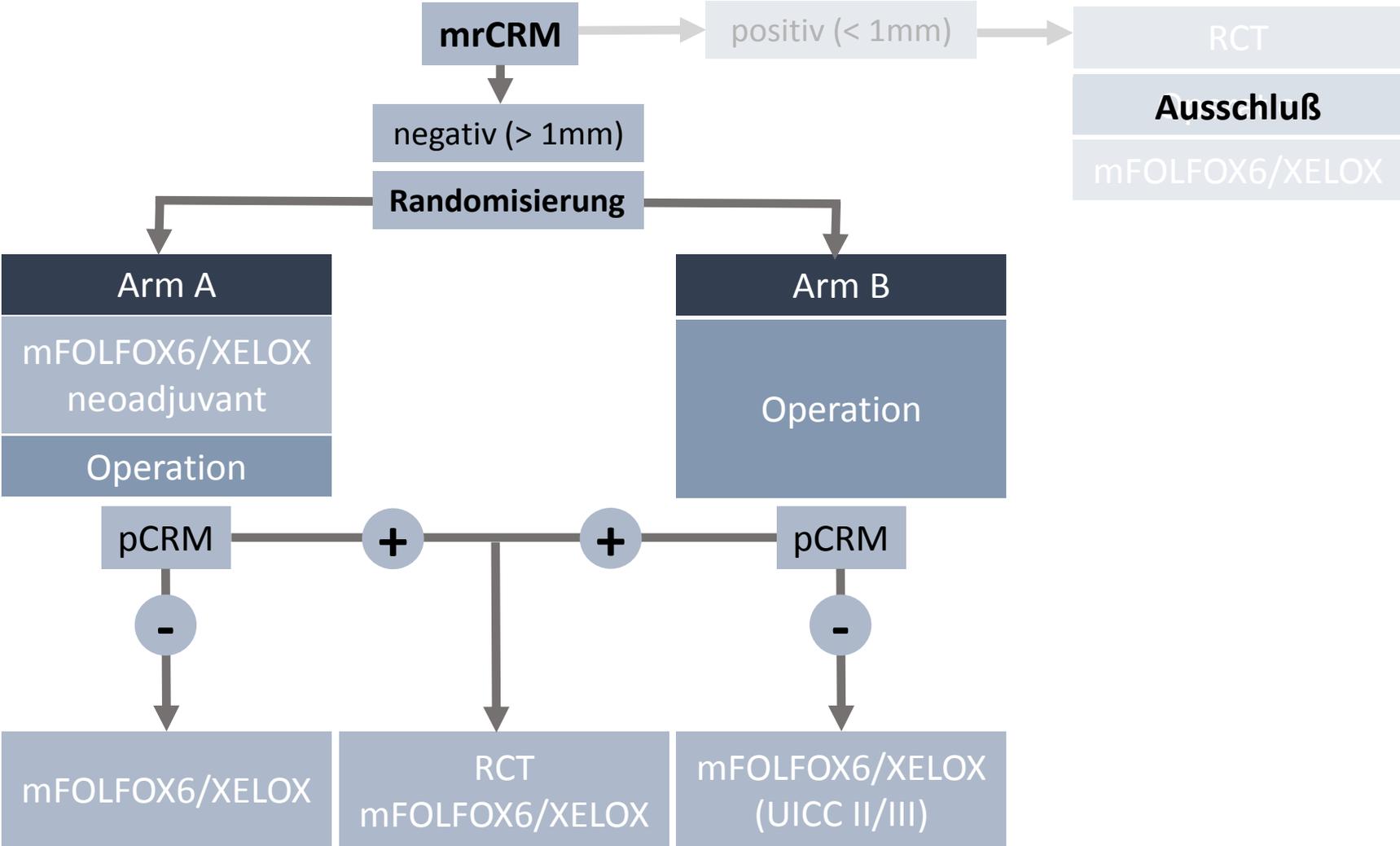
MRT-basierte multimodale Therapie beim Rektumkarzinom

Ausblick OCUM II-Studie



MRT-basierte multimodale Therapie beim Rektumkarzinom

Ausblick OCUM II-Studie



MRT-basierte Therapie des Rektumkarzinoms

Zusammenfassung

Neoadjuvante RCT ist effektiv, aber nebenwirkungsreich

Indikation zur RCT basiert auf ungenauem Staging (LK)

pCRM entscheidender Prognosefaktor

mrCRM korreliert gut mit pCRM

mrCRM identifiziert Patienten mit guter Prognose

Niedrige Lokalrezidivrate bei MRT selektionierten Patienten mit primärer Operation

Randomisierte Daten stehen noch aus



MRT-basierte Therapie des Rektumkarzinoms

Hendrik Seeliger

Klinik für Allgemein- Viszeral- und Gefäßchirurgie
Charité Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

12. Jahrestagung der Gesellschaft für
Gastroenterologie und Hepatologie in
Berlin und Brandenburg

Gastroenterologie und Hepatologie 2018

31. Endoskopietag
49. Lebertag
18. Onkotag

9. Symposium
für Endoskopie-Assistenzpersonal

26. - 27. Januar 2018
im Langenbeck-Virchow-Haus, Berlin

Zertifizierung:

Freitag, 26. Januar 2018 zertifiziert mit 7 Punkten
Samstag, 27. Januar 2018 zertifiziert mit 6 Punkten