



J. Gröne

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Rotes Kreuz Krankenhaus, Bremen, Deutschland

# Kurzzeitstrahlung und optimaler Operationszeitpunkt beim Rektumkarzinom

## Originalpublikation

Erlandsson J et al (2017) Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicenter, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 18(3):336–346. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30086-4

**Hintergrund und Ziel.** Die Strahlentherapie verringert das Auftreten von Lokalrezidiven bei Patienten mit Rektumkarzinom. Es besteht aber weiterhin Uneinigkeit darüber, welche Fraktionierung der Strahlentherapie und welcher Abstand zwischen Strahlentherapie und Operation als optimal anzusehen sind. Unser Ziel war es, dass Auftreten von Rezidiven bei Patienten zu untersuchen, die randomisiert mit einem von drei hinsichtlich Fraktionierung und Zeitintervall bis zur Operation unterschiedlichen Strahlentherapie-schemata behandelt wurden.

**Patienten und Methodik.** In diese multizentrische, randomisierte, nichtverblindete Phase-3-Nicht-Unterlegenheitsstudie (Stockholm III) wurden Patienten aus 18 schwedischen Krankenhäusern aufgenommen, bei denen eine abdominale Resektion eines durch Biopsie nachgewiesenen Adenokarzinoms des Rektums geplant war und kein Hinweis auf Inoperabilität oder Fernmetastasen oder das Vorliegen schwerer kardiovaskulärer Komorbiditäten vorlag. Die Teilnehmer erhielten, zugeteilt mittels nach Prüfzentrenten stratifizierter, permutierter Block-

randomisierung, entweder eine Bestrahlung mit  $5 \times 5$  Gy und nachfolgender Operation innerhalb 1 Woche (Kurzzeitbestrahlung) oder eine Bestrahlung mit  $5 \times 5$  Gy und Operation nach 4–8 Wochen (Kurzzeitbestrahlung mit verzögerter Operation) oder eine Bestrahlung mit  $25 \times 2$  Gy und Operation nach 4–8 Wochen (Langzeitstrahlentherapie mit verzögerter Operation). Nach einer Änderung des Prüfplans lag es im Ermessen des jeweiligen Krankenhauses, bei der Randomisierung entweder alle 3 Therapie-schemata oder nur die 2 Kurzzeitbestrahlungsschemata zu verwenden. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zu Auftreten eines Lokalrezidivs (Berechnung vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Auftretens eines Lokalrezidivs). Nichtunterlegenheit wurde bei den Vergleichen zwischen den Therapiegruppen konstatiert, wenn die Obergrenze eines zweiseitigen 90 %-Konfidenzintervalls (CI) für die Hazard-Ratio (HR) den Wert 1,7 nicht überschritt. Für alle Endpunkte erfolgte die Analyse nach dem Intention-to-treat-Prinzip. Die Studie ist bei ClinicalTrials.gov unter der Nummer NCT00904813 registriert.

**Ergebnisse.** Zwischen dem 5. Oktober 1998 und dem 31. Januar 2013 erfolgte die Studienaufnahme und Randomisierung von 840 Patienten. Auf die 3-armige Randomisierung entfielen 385 Patienten, von denen 129 randomisiert die Kurzzeitbestrahlung, 128 eine Kurzzeitbestrahlung mit verzögerter Operation und 128 die Langzeitbestrahlung mit verzögerter Operation erhielten, und auf die 2-armige Randomisierung 455 Patienten, von denen 228 randomisiert

entweder mit Kurzzeitbestrahlung oder mit Kurzzeitbestrahlung mit verzögerter Operation behandelt wurden. Bei Patienten mit Lokalrezidiv lag die mediane Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Auftreten des Rezidivs im gepoolten Kurzzeitbestrahlungsvergleich bei 33,4 Monaten (Range: 18,2–62,2) in der Kurzzeitbestrahlungsgruppe und bei 19,3 Monaten (8,5–39,5) in der Gruppe mit Kurzzeitbestrahlung mit verzögerter Operation. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs betrug in der Gruppe mit Langzeitbestrahlung mit verzögerter Operation 33,3 Monate (Range: 17,8–114,3). Die kumulative Inzidenz eines Lokalrezidivs lag in der gesamten Studie bei 8 von 357 Patienten mit Kurzzeitbestrahlung, 10 von 355 mit Kurzzeitbestrahlung mit verzögerter Operation und 7 von 128 mit Langzeitbestrahlung (HR vs. Kurzzeitbestrahlung: Kurzzeitbestrahlung mit verzögerter Operation 1,44 [95 % CI 0,41–5,11], Langzeitbestrahlung mit verzögerter Operation 2,24 [0,71–7,10];  $p = 0,48$ ; beide als „nicht unterlegen“ bewertet). Akute strahleninduzierte Toxizität wurde bei einem (<1 %) von 357 Patienten nach Kurzzeitbestrahlung, 23 (7 %) von 355 nach Kurzzeitbestrahlung mit verzögerter Operation und 6 (5 %) von 128 Patienten nach Langzeitbestrahlung mit verzögerter Operation verzeichnet. Bei der Analyse der dreiarmligen Randomisierung fand sich eine ähnliche Häufigkeit postoperativer Komplikationen (65 [50 %] von 129 Patienten in der Gruppe mit Kurzzeitbestrahlung, 48 [38 %] von 128 Patienten in der Gruppe mit Kurzzeitbestrahlung mit verzögerter Operation und 50 [39 %]

Die Zusammenfassung der Studie ist die Übersetzung des englischen Abstracts der Originalpublikation.

von 128 Patienten in der Gruppe mit Langzeitbestrahlung mit verzögerter Operation; Odds-Ratio (OR) vs. Kurzzeitbestrahlung: Kurzzeitbestrahlung mit verzögerter Operation 0,59 (95 % CI 0,36–0,97), Langzeitbestrahlung mit verzögerter Operation 0,63 (0,38–1,04;  $p = 0,075$ ). Allerdings war in einer gepoolten Analyse von 2 Kurzzeitbestrahlungsschemata das Risiko postoperativer Komplikationen nach Kurzzeitbestrahlung mit verzögerter Operation im Vergleich zur Kurzzeitbestrahlung signifikant niedriger (144 [53 %] von 355 vs. 188 [41 %] von 357; OR 0,61 [95 % CI 0,45–0,83];  $p = 0,001$ ).

**Schlussfolgerung.** Erfolgt die Operation nach Kurzzeitbestrahlung mit Verzögerung, so finden sich ähnliche onkologische Ergebnisse wie bei Kurzzeitbestrahlung mit sofort im Anschluss durchgeführter Operation. Bei Langzeitbestrahlung mit verzögerter Operation finden sich zwar ähnliche Ergebnisse wie bei 2 Kurzzeitbestrahlungsschemata, die Therapiedauer war aber deutlich länger. Auch wenn nach Kurzzeitbestrahlung mit verzögerter Operation strahleninduzierte Toxizität beobachtet wurde, kam es im Vergleich zur Kurzzeitbestrahlung mit sofortiger Operation zu signifikant weniger postoperativen Komplikationen. Aufgrund dieser Ergebnisse schlagen wir die Kurzzeitbestrahlung mit verzögerter Operation als nützliche Alternative zur konventionellen Kurzzeitbestrahlung mit sofortiger Operation vor.

## Kommentar

Die präoperative Strahlentherapie und Radiochemotherapie ist seit knapp 2 Jahrzehnten fester Bestandteil der multimodalen Therapie beim lokal fortgeschrittenen resektablen Rektumkarzinom. Neben einer verbesserten Resektabilität (Downsizing) sowie signifikanter Senkung der Lokalrezidivrate zählt die pathologische „complete reponse“ (pCR) bei einem Teil der Patienten zu den bemerkenswertesten Effekten. Über die Jahre wurden unterschiedliche Fraktionierungsschemata entwickelt, wobei maßgeblich die Kurzzeitstrahlentherapie mit  $5 \times 5$  Gy und Operati-

on innerhalb einer Woche sowie die Langzeitstrahlentherapie ( $25 \times 2$  Gy), meist in Kombination mit einer Chemotherapie, und der Operation nach 4–8 Wochen unterschieden werden. Als Vorteil der Kurzzeitbestrahlung wird der zügigere Abschluss der onkologischen Therapie inklusive Chirurgie und adjuvanter Chemotherapie gewertet. Bei der klassischen Langzeitbestrahlung wird hingegen durch ein längeres Intervall zwischen Radiotherapie und Operation eine ausgeprägtere Tumorverkleinerung erreicht. Dieser Effekt konnte auch nach der Kurzzeitbestrahlung mit verlängertem Intervall zur Operation beobachtet werden. Die optimale Fraktionierung und das Timing von neoadjuvanter Therapie und Chirurgie wurden bislang kontrovers diskutiert.

Erlandsson et al. haben in einer randomisierten, nichtgeblindeten, multizentrischen Phase-III-Studie die unterschiedlichen strahlentherapeutischen Ansätze in Bezug auf die onkologische Effektivität, die Nebenwirkungen und Morbidität untersucht. Während einer Studienlaufzeit von mehr als 14 Jahren haben die Autoren mehr als 800 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom in einen dreiarmligen (Kurzzeitstrahlentherapie/Operation innerhalb einer Woche vs. Kurzzeitstrahlentherapie/Operation nach 4–8 Wochen vs. Langzeitstrahlentherapie/Operation nach 4–8 Wochen) und einen zweiarmligen Studienanteil (ohne Langzeitstrahlentherapie) randomisiert. Als primärer Endpunkt wurde das Lokalrezidiv festgelegt.

Die Autoren konnten keinen Unterschied bei der Lokalrezidivrate, der Akuttoxizität und der postoperativen Morbidität im direkten Vergleich zwischen allen 3 Regimen nachweisen. Jedoch konnte in der gepoolten Analyse des zweiarmligen Studienanteils für die Kurzzeitstrahlentherapie mit einer verzögerten Chirurgie eine geringere Gesamtmorbidität (41 % vs. 53 %) und geringere chirurgische Komplikationsrate (28 % vs. 36 %) im Vergleich zur Gruppe mit klassischer Kurzzeitbestrahlung und Operation innerhalb einer Woche nachgewiesen werden.

Die Autoren schlussfolgern, dass die Kurzzeitbestrahlung mit verzögerter

chirurgischer Therapie eine sinnvolle Alternative zur klassischen Kurzzeittherapie und zur neoadjuvanten Langzeitstrahlentherapie darstellt. Als weiterer Vorteil der verzögerten Operation wird die Möglichkeit der Integration einer neoadjuvanten Chemotherapie zwischen Bestrahlung und Operation zur Intensivierung der Tumortherapie und der Patientenconditionierung für den chirurgischen Eingriff aufgeführt.

Eine Schwäche der Studie besteht in der relativ geringen Fallzahl im Arm der Langzeitstrahlentherapie, der Rekrutierung bedingten Anpassung des Studiendesigns und der Veränderung der diagnostischen (MRT) und therapeutischen (Chemotherapie) Modalitäten über den langen Studienverlauf. Auch lassen sich die Ergebnisse der reinen Strahlentherapie nicht direkt mit der hierzulande häufig applizierten kombinierten Radiochemotherapie vergleichen.

Trotz dieser Problematik zeigt die randomisierte Studie, dass insbesondere bei gewünschter Beschleunigung der Gesamttherapiezeit die Kurzzeitstrahlentherapie mit verzögerter chirurgischer Therapie in Zukunft eine Alternative zur Langzeittherapie bei der multimodalen Therapie des Rektumkarzinoms darstellen kann.

## Korrespondenzadresse



**PD Dr. J. Gröne**

Klinik für Allgemein- und  
Viszeralchirurgie, Rotes Kreuz  
Krankenhaus  
St.-Pauli-Deich 24,  
28199 Bremen, Deutschland  
info@  
roteskreuzkrankenhaus.de

**Interessenkonflikt.** J. Gröne gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.



V. Kahlke

Proktologische Praxis Kiel, Park-Klinik Kiel, Kiel, Deutschland

# Radiochemotherapie beim Plattenepithelkarzinom des Anus

## Wann ist der beste Zeitpunkt zur Beurteilung der kompletten klinischen Remission (ACT II)?

### Originalpublikation

Glynn-Jones R et al (2017) Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18(3):347–356. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30071-2

**Hintergrund und Ziel.** In den Leitlinien zum Analkarzinom wird als Zeitpunkt für die Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung 6 bis 12 Wochen nach Therapiebeginn empfohlen. Anhand der Daten der ACT-II-Studie bestimmten wir den optimalen Zeitpunkt für die Beurteilung der klinischen Remission nach Radiochemotherapie.

**Patienten und Methodik.** Bei der bereits berichteten ACT-II-Studie handelte es sich um eine randomisierte Phase-3-Studie, die an 59 Zentren in Großbritannien durchgeführt wurde. In die Studie wurden altersunabhängig Patienten mit neu diagnostiziertem, histologisch bestätigtem, nichtmetastasiertem Plattenepithelkarzinom des Anus aufgenommen. Die Patienten erhielten randomisiert (mittels Minimierung) entweder intravenös Mitomycin (eine Dosis von 12 mg/m<sup>2</sup>

am 1. Tag) oder intravenös Cisplatin (eine Dosis von 60 mg/m<sup>2</sup> am 1. und 29. Tag) kombiniert mit intravenös appliziertem Fluorouracil (eine Dosis von 1000 mg/m<sup>2</sup> pro Tag vom 1. bis 4. und 29. bis 32. Tag) und Strahlentherapie (mit 50,4 Gy in 28 täglichen Fraktionen). Weiterhin führten wir nach erfolgter Initialtherapie eine zweite Randomisierung durch, in der die Patienten entweder einer Gruppe mit Erhaltungstherapie (Fluorouracil und Cisplatin) oder ohne Erhaltungstherapie zugeteilt wurden. Neben dem Gesamtüberleben und dem progressionsfreien Überleben ab dem Zeitpunkt der Randomisierung war ein weiterer primärer Endpunkt die komplette klinische Remission (kein Nachweis des Primärtumors und eines Lymphknotentumors bei der klinischen Untersuchung). Im Rahmen der vorliegenden Post-hoc-Analyse erfolgte die Auswertung der Daten zur kompletten klinischen Remission für 3 Zeitpunkte: 11 Wochen nach Start der Radiochemotherapie (Beurteilung 1), 18 Wochen nach Start der Radiochemotherapie (Beurteilung 2) und 26 Wochen nach Start der Radiochemotherapie (Beurteilung 3). Weiterhin erfolgte für die genannten Zeitpunkte eine Schätzung des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens von Patienten mit und ohne komplette klinische Remission. Im Rahmen einer modifizierten Intention-to-treat-Analy-

se untersuchten wir die gesamte Studienpopulation und eine Untergruppe von Patienten, die alle 3 Beurteilungstermine wahrnahmen. Die vorliegende Studie ist bei <http://www.controlled-trials.com> unter der Nummer ISRCTN 26715889 registriert.

**Ergebnisse.** Vom 4. Juni 2001 bis zum 16. Dezember 2008 wurden 940 Patienten in die Studie aufgenommen. Eine komplette klinische Remission fand sich bei 492 (52 %) der 940 Patienten bei der 1. Beurteilung (11. Woche), 665 (71 %) der Patienten bei der 2. Beurteilung (18. Woche) und 730 (78 %) der Patienten bei der 3. Beurteilung (26. Woche). Insgesamt nahmen 691 Patienten alle 3 Beurteilungstermine wahr. Für diese Subgruppe wurde eine komplette klinische Remission bei 441 (64 %) Patienten bei der 1. Beurteilung, 556 (80 %) bei der 2. Beurteilung und 590 (85 %) bei der 3. Beurteilung festgestellt. Bei 151 (72 %) der 209 Patienten, die bei der 1. Beurteilung keine komplette Remission zeigten, fand sich eine komplette klinische Remission bei der 3. Beurteilung. In der gesamten Studienpopulation von 940 Patienten betrug das 5-Jahres-Gesamtüberleben der Patienten, die eine klinische Remission bei der 1., 2. und 3. Beurteilung aufwiesen, 83 % (95 % CI 79–86), 84 % (81–87) bzw. 87 % (84–89) und bei den Patienten ohne klinische Remissi-

Die Zusammenfassung der Studie ist die Übersetzung des englischen Abstracts der Originalpublikation.

on bei der 1., 2. und 3. Beurteilung 72 % (66–78), 59 % (49–67) bzw. 46 % (37–55). In der Subgruppe der 691 Patienten fand sich ein 5-Jahres-Gesamtüberleben bei Patienten, die eine klinische Remission bei der 1., 2. und 3. Beurteilung aufwiesen, von 85 % (81–88), 86 % (82–88) bzw. 87 % (84–90) und von 75 % (68–80), 61 % (50–70) bzw. 48 % (36–58) bei Patienten, die keine klinische Remission bei der 1., 2. und 3. Beurteilung zeigten. Ähnliche Ergebnisse fanden sich für das progressionsfreie Überleben. An allen 3 Beurteilungszeitpunkten war das progressionsfreie Überleben sowohl in der gesamten Studienpopulation als auch in der Subgruppe der 691 Patienten bei den Patienten mit kompletter klinischer Remission länger im Vergleich zu den Patienten ohne komplette klinische Remission.

**Schlussfolgerung.** Bei vielen Patienten, die bei der Beurteilung in der 11. Woche nach Beginn der Radiochemotherapie keine komplette klinische Remission aufwiesen, fand sich eine komplette klinische Remission in der 26. Woche. Somit könnte der frühere Beurteilungszeitpunkt bei einigen Patienten unnötigerweise zu einer operativen Therapie führen. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass der beste Zeitpunkt für die Beurteilung des klinischen Ansprechens nach Radiochemotherapie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Anus in der 26. Wochen nach Beginn der Radiochemotherapie liegt. Daher schlagen wir vor, die Leitlinien dahingehend zu ändern, dass eine Beurteilung zu einem späteren Zeitpunkt als annehmbares Vorgehen ausgewiesen wird.

## Kommentar

Gleich im Vorfeld kann man sagen, dass den Autoren zu danken ist, dass sie sich die Arbeit gemacht haben, diese Studie zu bearbeiten und zu veröffentlichen, da diese Ergebnisse ein wichtiges Licht auf die Nachsorge beim Analkarzinom werfen. Nun ist *The Lancet* allerdings auch keine Strafe bzgl. einer Publikation ...

Zur Studie: Die Studie ist eine Posthoc-Analyse des schon 2013 im *Lancet Oncol* publizierten ACT II Trials, die die Radiochemotherapie (RCTX) beim

Analkarzinom beleuchtete und versuchte, die Ergebnisse der bisherigen und heutigen Therapie mit Mitomycin C und 5-FU zu verbessern. Eingeschlossen waren 940 Patienten zwischen 2001 und 2008. In einer prospektiv-randomisiert angelegten Studie erfolgte nach der RCTX die Chemotherapie (CTX) mit dem Standard Mitomycin C und 5-FU oder Cisplatin und 5-FU und nach einer zweiten Randomisierung erfolgte die Gabe einer Erhaltungschemotherapie mit 2 weiteren Kursen Cisplatin und 5-FU oder keine weitere Therapie. Diese Studie erbrachte eine Gleichwertigkeit der Ergebnisse in Bezug auf das onkologische Ergebnis ohne zusätzlichen Effekt der Erhaltungschemotherapie oder Verbesserung durch das Cisplatin.

Im Rahmen der o. g. Studie erfolgte zur Beurteilung des Therapieergebnisses eine Visite der Patienten in der 11., 18. und 26. Woche nach *Start* der RCTX und eine übliche Einteilung in „complete response“ (CR), „partial response“ (PR), „stable disease“ (SD) und „progression“. Ausgeschlossen wurden 249, davon 241, die nicht alle Nachsorgetermine wahrgenommen hatten bzw. bei denen das Ergebnis des Ansprechens nicht beurteilbar war und 8 Patienten, die aufgrund eines Progress eine Salvage-Operation erhielten. Methodisch insbesondere statistisch präsentiert sich die Studie auf hohem Niveau, beantwortet alle relevanten Fragen zu den Patienten bzw. Einteilungen. Besonders besticht die Arbeit damit, dass die Ergebnisse der Studiengruppe ergänzt werden um Extremwertbetrachtungen, d. h. einmal wird angenommen, dass alle ausgeschlossenen Patienten nach 26 Wochen *eine* CR gehabt hätten und einmal dass diese eben alle *keine* CR hatten und die Überlebenskurven bzw. Ansprechraten unter diesem Aspekt nochmals berechnet. Interessant ist, dass die Kernaussagen der Analyse auch unter diesen Extremwertbetrachtungen gleich bleiben:

1. Im Vergleich zur ersten Visite 11 Wochen nach Beginn der RCTX, bei der 209 Patienten keine CR hatten, waren bei der dritten Visite 26 Wochen nach Beginn der RCTX weitere 72 % ( $n = 151$ ) von diesen 209 Patienten in der kompletten

Remission. Wichtig ist, dass dies auch Patienten betraf, die aus der Gruppe der  $N +$  Patienten kamen. Auch im weiteren Follow-up (Median ca. 4 Jahre) blieben 115 (55 %) von diesen 209 Patienten ohne Progression.

2. Die Beobachtung CR vs. keine CR zum Zeitpunkt 3 = 26 Wochen nach *Start* der RCTX hatte die beste Vorhersagekraft bzgl. des „progression free survival“ und des „overall survival“ im Vergleich zu den anderen beiden Zeitpunkten. Erwähnenswert ist an dieser Stelle, dass alle Patienten mit einer Progression unter Therapie ( $N = 8$ ) zu diesem Zeitpunkt schon operiert waren im Sinne einer Salvage-Operation, d. h. onkologisch und ethisch korrekt therapiert waren.

Die Autoren schlussfolgerten, dass offensichtlich Patienten/Analkarzinome existieren, die langsam ansprechen und dass es sich lohnt, dieses Ansprechen abzuwarten, da dies immerhin 55 % der zum Zeitpunkt 11 Wochen nach *Start* der RCTX noch nicht im CR befindlichen Patienten betrifft. Hier wird berechtigterweise der Einwand gegeben, dass auch die nationalen und internationalen Leitlinien dieser Beobachtung Rechnung tragen sollten. Hier nun ist der einzige relevante Kritikpunkt anzubringen: Im Abstract stellen die Autoren fest, dass Leitlinien das Ansprechen auf die Therapie 6–12 Wochen nach *Start* der RCTX empfehlen. Festzuhalten ist, dass die derzeit aktuellen Leitlinien eine Kontrolle beginnend 8–12 Wochen nach *Ende* der RCTX und damit ca. 6–12 Wochen später je nach Ablauf der individuellen RCTX empfehlen [1–3]. Somit entspricht der Zeitpunkt 2 dieser Studie (18 Wochen) ungefähr dem Zeitpunkt der ersten empfohlenen Nachsorge, und der Zeitpunkt 3 (26 Wochen = 6 Monate) dieser Studie liegt entsprechend irgendwo zwischen 4 und 5 Monaten nach *Ende* der RCTX. Dies wird in der Diskussion nur bedingt klargestellt. Weiterhin empfehlen die Leitlinien ebenso ein vorsichtiges Umgehen mit der Nachsorge insbesondere im Hinblick auf mögliche Biopsien, da diese frühzeitig noch vitales Tumorgewebe nachweisen könnten [1–3] und damit die Gefahr besteht, dass Patienten



operiert werden, die im Verlauf noch eine CR entwickeln könnten.

Nichtsdestotrotz ist diese Studie eine der ersten, die diesen Effekt des langsamen Ansprechens klar darstellen. In der Tat können auf Basis dieser Studie die künftigen Leitlinien noch besser ein Abwarten bei Patienten mit CR, aber v. a. partiellem Ansprechen rechtfertigen und die Biopsienahme auf 4 bis 6 Monate nach dem Abschluss der RCTX verschieben. Nicht hiervon betroffen sind ausdrücklich solche, die eine Progression, ein „stable disease“ oder gar ein Rezidiv auch in

der frühen Phase der Nachsorge haben. Diese sind ggf. frühzeitig einer Salvage-Operation nach histologischer Sicherung zuzuführen.

### Korrespondenzadresse



**Prof. Dr. V. Kahlke**  
Proktologische Praxis Kiel,  
Park-Klinik Kiel  
Beselerallee 67, 24103 Kiel,  
Deutschland  
info@proktologie-kiel.de

**Interessenkonflikt.** V. Kahlke gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Anal Carcinoma Version 2.2016
2. Glynn-Jones R et al (2014) Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 25:iii10–iii20
3. Steele S et al (2012) Practice parameters for anal squamous neoplasm. *Dis Colon Rectum* 55:735–749

coloproctology 2017 · 39:348–349  
DOI 10.1007/s00053-017-0184-x  
Online publiziert: 8. August 2017  
© Springer Medizin Verlag GmbH 2017



### I. Iesalnieks

Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Endokrine und Minimal-invasive Chirurgie, Klinikum Bogenhausen, München, Deutschland

## Lebensqualität nach TATA

### Originalpublikation

Marks JH et al (2017) Quality of life and functional outcome after transanal abdominal transanal proctectomy for low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* (60):258–265. doi: 10.1097/DCR.0000000000000762

**Kritische Betrachtung des Studiendesigns.** Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Analyse einer stark selektionierten Patientengruppe. Die Studie erfasste einen sehr langen Zeitraum (33 Jahre), es lagen Daten zur Lebensqualität bei 90 von 279 nach TATA-Methode („transanal transabdominal transanal proctectomy“) operierten Patienten (32 %) bzw. bei 90 von 133 angeschriebenen Patienten (68 %) vor. Die Rücklaufquote war daher erheblich niedriger als es von den Lebensqualitätsstudien mit hoher Qualität gefordert wird (es sollten ca. 80–90 % sein). Mehrere frühere Studien haben gezeigt, dass die Non-Responder in den onkologischen Lebensqualitätsstudien generell eine wesentlich schlechtere Lebensqualität aufweisen als die Responder: Sie weisen häufiger Krankheitsprogression auf, haben einen niedrigeren ECOG-Status

(!), sind älter und schlechter gebildet. Sprich: je höher der Anteil der Non-Responder, desto schlechter – statistisch gesehen – die Lebensqualität in der Gesamtgruppe [1].

Die Hauptproblematik der Studie ist jedoch das Fehlen der Kontrollgruppe. Die TATA-Methode wird mit keiner anderen verglichen. Es ist daher schwierig, die Ergebnisse nach Anwendung der Methode mit anderen „konkurrierenden“ Verfahren – konventionelle intersphinkteräre Resektion, abdominoperineale Resektion, transanale TME etc. – zu vergleichen. Als problematisch sollte auch die Tatsache gesehen werden, dass die Autoren 4 Fragebögen zur Messung der Lebensqualität anwendeten. Die Patienten mussten insgesamt 103 Fragen beantworten! Es ist durchaus möglich, dass vor allem jüngere, fittere Patienten mit höherem Bildungsgrad sowie Patienten mit hoher Loyalität gegenüber dem Chirurgen den Fragemathon beantwortet haben. Es ist auch zu bedenken, dass eine sehr hohe Anzahl an gemessenen Endpunkten zu vielen zufälligen Ergebnissen führen kann. So hatten Patienten mit Tumoren im früheren Stadium

häufiger Probleme mit Obstipation und Dysurie – ein Befund mit statistischer Signifikanz, jedoch ohne jede logische Begründung.

**Kritische Deutung der Ergebnisse.** Trotz der offensichtlich schwachen Methodik sollte (an)erkannt werden, dass die intersphinkteräre Rektumresektion (TATA ist eine technische Variation der intersphinkterären Resektion) bei selektionierten, hochmotivierten Patienten mit ultratiefen Rektumkarzinomen zu einer guten Lebensqualität führen kann. Die Lebensqualität dürfte bei solchen Patienten höher sein als bei vergleichbaren Patienten nach abdominoperinealer Rektumresektion. Dies haben bereits einige Studien der letzten 2 Dekaden gezeigt [2, 3].

**Positionierung der Untersuchung im Gesamtzusammenhang.** Es liegen bereits einige Studien vor, welche die Vorteile der Sphinktererhaltung bei Patienten mit sehr tiefen Rektumkarzinomen zeigten [2–4]. Das Ziel der Arbeit war sicherlich auch die positive Positionierung der von den Autoren

beschriebenen Methode mit einer etwas sperrigen Bezeichnung: „transanale abdominelle transanale Prokterektomie“. Es muss allerdings betont werden, dass der Unterschied zwischen TATA und der klassischen intersphinkteren Rektumresektion nicht groß ist. Die Studie trägt daher nur wenig zu den bereits existierenden Erkenntnissen bezüglich der Materie bei.

**Diskussion anderer relevanter Untersuchungen.** Bereits andere früher publizierte Studien ([2–4] und zahlreiche andere Arbeiten) hatten die Vorteile der Sphinktererhaltung bei Patienten mit sehr tief liegenden Karzinomen gezeigt. Diese liegen v. a. in den vorteilhafteren Ergebnissen bezüglich des eigenen Körperbildes und der Urogenitalfunktion, während die Obstipations- und die Durchfallprobleme logischerweise

bei Patienten mit Sphinktererhaltung größer sind.

**Fazit.** Die Bestrebung der kolorektalen Chirurgen, eine sphinktererhaltende Rektumresektion einer abdominoperinealen Resektion – wenn onkologisch akzeptabel – vorzuziehen, dürfte durch die vorliegende Studie ein weiteres Mal bestätigt worden sein.

#### Korrespondenzadresse



**PD Dr. I. Iesalnieks**  
Klinik für Allgemein-,  
Viszeral-, Endokrine und  
Minimal-invasive Chirurgie,  
Klinikum Bogenhausen  
Englschalkinger Str. 77,  
81925 München, Deutschland  
igors.iesalnieks@klinikum-  
muenchen.de

**Interessenkonflikt.** I. Iesalnieks gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

#### Literatur

1. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC et al (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85(5):365–376
2. Fucini C, Gattai R, Urena C, Bandettini L, Elbetti C (2008) Quality of life among five-year survivors after treatment for very low rectal cancer with or without a permanent abdominal stoma. *Ann Surg Oncol* 15(4):1099–1106
3. Vironen JH, Kairaluoma M, Aalto AM, Kellokumpu IH (2006) Impact of functional results on quality of life after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 49(5):568–578
4. Breukink SO, van der Zaag-Loonen HJ, Bouma EM, Pierie JP, Hoff C, Wiggers T, Meijerink WJ (2007) Prospective evaluation of quality of life and sexual functioning after laparoscopic total mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 50(2):147–155

coloproctology 2017 · 39:349–350  
DOI 10.1007/s00053-017-0194-8  
Online publiziert: 4. September 2017  
© Der/die Autor(en) 2017



#### I. E. Kronberger

Dept. of Visceral-, Transplant and Thoracic Surgery, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria

## Kann die transanale Drainage in der onkologischen Rektumchirurgie ein protektives Stoma teilweise ersetzen?

#### Originalpublikation

Yang CS et al (2016) Rectal tube drainage reduces major anastomotic leakage after minimally invasive rectal cancer surgery. *Colorectal Dis* 18(12):O445–O452. <https://doi.org/10.1111/codi.13506>

**Zusammenfassung.** In der Rektumchirurgie ist die protektive Ileostomie zur Verhinderung operationspflichtiger Anastomoseninsuffizienzen, bei beträchtlicher Morbidität rund um das Stoma selbst, nach wie vor häufig in Verwendung. In dieser retrospektiven Studie

wird nun der Nutzen von transanal Drainagen bezüglich der Anastomoseninsuffizienzen in einer Subgruppe von operierten Rektumkarzinompatienten, welche bei intermediärem Risikoprofil keine protektive Ileostomie erhalten, näher beleuchtet.

**Methodik.** Mittels „propensity score matching“ wurden retrospektiv zwei Gruppen von je 102 Patienten (non-rectal tube vs. rectal tube) aus der minimal-invasiven onkologischen Rektumchirurgie verglichen. Dem Regime dieses koloproktologischen Zentrums in Korea

entsprechend werden die transanal Drainagen bei Patienten mit „intermediärem Risiko“ für eine postoperative Anastomoseninsuffizienz eingebracht. Intermediäres Risiko bedeutet hierbei, dass nur einer der folgenden Risikofaktoren bei OP zutreffend ist: männliches Geschlecht, tiefe Anastomose, präoperative Radiochemotherapie oder multiples Verwenden des Staplers – entsprechend einer früheren retrospektiven koreanischen Studie [2]. Drei Chirurgen führten hier die Operationen sowohl laparoskopisch als auch roboterassistiert durch.

**Ergebnisse.** Die Anastomoseninsuffizienzrate war mit 9,8 % ( $n = 10$ ) in der Gruppe mit transanaler Drainage nicht signifikant niedriger als in der ohne (11,8 %,  $n = 12$ ), operationspflichtige Insuffizienzen waren mit 3,9 % vs. 11,8 % in der Drainage-Gruppe signifikant weniger häufig.

In der Gruppe ohne Drainage erhielten alle Patienten mit Insuffizienz der Anastomose notfallmäßig eine Reoperation und die Anlage eines Stomas. Drei von vier Reoperationen in der Drainage-Gruppe waren ebenfalls mit Stuhldeviation. Ein Todesfall aufgrund von Peritonitis bei einem 88-jährigen Patienten trat in der Drainage-Gruppe auf, jeweils eine rektovaginale Fistelung wurde in beiden Gruppen beobachtet.

Als unabhängige Risikofaktoren für eine operationspflichtige Anastomoseninsuffizienz wurden das Alter über 65 Jahre und die fehlende transanale Drainage mit Signifikanz errechnet, eine Anostomosentiefe unter 5 cm ab ano wurde hier mit einem Trend zur Signifikanz angegeben.

**Schlussfolgerung.** Die Autoren weisen auf die Sicherheit und den eventuellen Nutzen einer transanal Drainage in der minimal-invasiven Rektumchirurgie bezüglich der Rate an operationspflichtigen Anastomoseninsuffizienzen hin.

## Kommentar

Seit 1997 beschreiben mehrere retrospektive Studien die Möglichkeit einer transanal Drainage als zusätzliches Management in der Rektumchirurgie [1]. Der Nutzen einer solchen Drainage könnte auf eine Reduktion des intraluminalen Drucks und Drainage von endoluminaler blutiger Flüssigkeit im postoperativen Verlauf zurückgeführt werden. Die Überzahl zeigt hierbei im Kontrast zu der oben beschriebenen Studie eine Verbesserung der Gesamtzahl an aufgetretenen Anastomoseninsuffizienzen auf. Die transanal Drainagen wurden allerdings hier lediglich für eine Subgruppe von Rektumkarzinompatienten, für solche mit „intermediärem“ Risiko zur Anastomoseninsuffizienz, verwendet, alle anderen Patienten mit mehr als einem Risikofak-

tor erhielten primär eine Stuhldeviation. Das Risikoprofil wurde einer ebenfalls retrospektiven Studie mit großer Fallzahl aus dem Jahre 2013 entnommen, wobei bis heute die Frage, wie viele und welche erheblichen Risikofaktoren, aber auch lokale Unterschiede am Gewebe oder des Mikrobioms zu einer Anastomoseninsuffizienz am Rektum führen können, nicht geklärt ist. Die Autoren selbst beschreiben in Ihrer Studie zwei unabhängige Risikofaktoren für operationspflichtige Anastomoseninsuffizienzen, geben allerdings die erhobenen Variablen gesamt hierzu nicht an.

Im Durchschnitt wurde die transanale Drainage am fünften postoperativen Tag bzw. nach Abgehen von Winden entfernt und der Kostaufbau begonnen. Die Autoren weisen jedoch auch auf den früheren Kostaufbau in der Gruppe ohne transanale Drainage hin, da als Indikator für eine beginnende Passage Windabgang per anum angenommen wird und dieser besser ohne Drainage zu eruieren sei. Der individuelle Beginn des Kostaufbaus in beiden Gruppen als auch das Entfernen der Drainage zu verschiedenen Zeitpunkten zeigen die begrenzte Aussagefähigkeit des retrospektiven Designs der Studie auf. Auch die Vorlieben der jeweiligen Chirurgen zur Drainage können in diesem Design beeinflussend sein, darüber hinaus waren in der transanal Drainage-Gruppe signifikant mehr Staplerreihen zum Absetzen des Rektums notwendig, obwohl die Tumoren nach Matching der Gruppen nicht tiefer lokalisiert und der BMI der Patienten gleich gewesen sein dürfte.

Die Autoren betonen die postoperative Beeinträchtigung des Patienten durch die tagelang liegende transanale Drainage und weisen auf die nur teilweise zu erreichende Drainage von verschiedenen (Stuhl-)Konsistenzen hin. Rezent ist hierzu von einer japanischen Gruppe eine eigens dafür entworfene transanale Drainage, die sich dem Thema der subjektiven Unannehmlichkeiten und begrenzten Drainagemöglichkeiten widmet, beschrieben worden [3].

Zusammenfassend kann nicht zuletzt aufgrund dieser Studie der Nutzen einer transanal Drainage in der Rektumkarzinomchirurgie nicht klar beantwortet,

aber bei der behandelten Subgruppe von Patienten vermutet werden. Bei Einsetzen dieser Drainage sollte an die subjektive Beeinträchtigung durch die Drainage im postoperativen Verlauf (perianale Naht zur Fixierung, eingeschränkte Mobilisierung) gedacht werden. Wie auch von den Autoren gefordert, bedarf es zum weiteren Informationsgewinn randomisierte und prospektive Daten verschiedener Arten von transanal Drainagen.

## Korrespondenzadresse



**I. E. Kronberger, M.D.**

Dept. of Visceral-, Transplant and Thoracic Surgery, Medical University Innsbruck  
Anichstraße 35, 6020 Innsbruck, Austria  
irmgard.kronberger@i-med.ac.at

**Acknowledgements.** Open access funding provided by University of Innsbruck and Medical University of Innsbruck.

**Interessenkonflikt.** I. Kronberger gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Open Access** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

## Literatur

1. Klein P, Immler F, Sterk P, Schubert F (1997) Secure anastomoses of the large intestine (especially with transanal drainage). *Zentralbl Chir* 122(7):528–532 (discussion 533–4)
2. Park JS, Choi GS, Kim SH et al (2013) Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group. *Ann Surg* 257:665–671
3. Nishigori H, Ito M, Nishizawa Y (2016) A novel transanal tube designed to prevent anastomotic leakage after rectal cancer surgery: the WING DRAIN. *Surg Today* 47(4):513–520. <https://doi.org/10.1007/s00595-016-1392-7>