

coloproctology 2018 · 40:373–374
<https://doi.org/10.1007/s00053-018-0284-2>
 Online publiziert: 31. Juli 2018
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2018

A. Rink

Klinik für Allgemein-, Visceral- und Thoraxchirurgie, Klinikum Leverkusen gGmbH, Leverkusen, Deutschland

Vermeidung von Konversionen bei laparoskopischen Rektumresektionen durch transanalen Zugang

Originalpublikation

Persiani R, Biondi A, Pennestri F et al (2018) Transanal total mesorectal excision vs laparoscopic total mesorectal excision in the treatment of low and middle rectal cancer: a propensity score matching analysis. *Dis Colon Rectum* 61(7):809–816. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001063>

Fragestellung und Hintergrund. Die transanale totale mesorektale Exzision (TaTME) ist ein alternatives Operationsverfahren zur Behandlung des Rektumkarzinoms, welches insbesondere zur Behandlung von Karzinomen des extraperitonealen Rektums eine Verbesserung onkologischer und funktioneller Ergebnisse verspricht. Bisher liegen keine kontrollierten Studien zum Vergleich der TaTME mit anderen Operationsverfahren für das Rektumkarzinom vor. In der aktuellen Publikation der italienischen Arbeitsgruppe um Persiani und Biondi stellen die Autoren das Ergebnis einer Fall-Kontroll-Studie vor, in der die Kurzzeitergebnisse der TaTME mit denen der laparoskopischen TME (L-TME) bei Karzinomen des mittleren und unteren Rektumdrittels (0–10 cm) verglichen wurden.

Patienten und Methodik. Das Basiskollektiv bestand aus 316 Patienten, die zwischen Januar 2007 und Juli 2017 durch eine kurative Rektumresektion behandelt wurden, von denen 245 ein Karzinom des unteren und mittleren Drittels hatten. Nach Ausschluss von Patienten mit T4-Karzinomen und solchen mit vor-

hergesagtem positivem zirkumferenziellem Resektatrand sowie Patienten, die robotisch operiert oder abdominoperineal exstirpiert wurden, verblieben 105 Patienten mit minimal-invasiv intendierter TME für die Analyse. Siebenundfünfzig wurden zwischen Januar 2007 und März 2015 durch eine L-TME, 48 ab April 2015 durch eine TaTME behandelt. Unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Komorbidität, BMI, Voroperationen, Tumorstadium, neoadjuvanter Therapie und Tumorlokalisation wurden im Sinne einer Propensity-Score-basierenden Paarbildung zwei Untersuchungskollektive von jeweils 46 Patienten gebildet. Die Kollektive waren vergleichbar, allerdings wurden durch den großzügigeren Einsatz der neoadjuvanten Radiochemotherapie in den frühen Jahren tendenziell mehr vorbehandelte Patienten durch eine L-TME operiert. Das perioperative Management erfolgte ab 01/2015 nach einem Protokoll zur beschleunigten Erholung nach Operation („enhanced recovery after surgery“, ERAS).

Ergebnisse. Bei gleicher Operationszeit zeigte sich kein Unterschied in der Morbidität (Gesamtmorbidität: 21,7% [L-TME] vs. 23,0% [TaTME]; $p=0,8$). Alle TaTME-Eingriffe wurden ohne Konversion durchgeführt, während 9/46 der L-TMEs (19,6%) offen konvertiert werden mussten ($p=0,002$). Anastomoseninsuffizienzen fanden sich bei 3/40 Patienten mit Anastomose nach TaTME (7,5%) und bei 2/44 Patienten mit Anastomose nach L-TME (4,5%).

Der Unterschied war nicht signifikant. Mit einer Ausnahme wurden alle Anastomosen nach TaTME unter Stomaschutz angelegt, hingegen nur 66% der Anastomosen nach L-TME. Die postoperative Erholung gemessen am Zeitpunkt bis zur oralen Nahrungsaufnahme und zum Wiedereinsetzen der Darmfunktion war nach TaTME signifikant schneller, der Unterschied in der medianen postoperativen Verweildauer von 5 Tagen nach TaTME vs. 7 Tage nach L-TME jedoch nicht signifikant. Die Präparatequalität war mit mehr als 95% MERCURY 1 und 2 Präparaten in beiden Gruppen gleich, in der TaTME-Gruppe fand sich ein signifikant größerer aboraler Resektatrand von 25 (5–60) mm vs. 15 (5–40) mm ($p<0,001$).

Schlussfolgerung. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die TaTME eine sichere Operationsmethode ist, mit der gute TME-Präparate zu erzielen sind und die einen günstigen postoperativen Verlauf ermöglicht.

Kommentar

Zur Beurteilung des tatsächlichen Nutzens der TaTME liegen bisher keine randomisierten Studien vor. Die COLOR-3-Studie [1], die zum Vergleich von TaTME und L-TME konzipiert wurde, hat bis jetzt erst 5% der geplanten Patienten rekrutiert, so dass Level-1-Evidenz zu dieser Fragestellung noch einige Jahre auf sich warten lassen wird. Umso wichtiger ist es, gute Fall-Kontroll-Studien zu

dieser Thematik zu haben. Hierzu leistet die Studie von Persiani und Mitarbeitern einen wichtigen Beitrag. Sie ist die erste Fall-Kontroll-Studie mit Propensity-Score-basierter Kohortenbildung, die eine Reduktion der Konversionsrate als eines der relevanten Zielkriterien in der laparoskopischen Rektumchirurgie statistisch signifikant belegt. Sie ist zudem eine weitere Studie, in der eine große, konsekutive Serie von Patienten ohne jede Konversion operiert wurde. Eine deutliche Reduktion der Konversionsraten in der laparoskopischen Rektumchirurgie durch den zusätzlichen transanal Zugang hatten einerseits frühere konsekutive Fallserien nahegelegt, in denen große Serien von TaTMEs ohne jede Konversion durchgeführt wurden [2, 3]. Auch zeigten sich schon in früheren Fall-Kontroll-Studien entsprechende Hinweise. In der Arbeit von Perdawood und Mitarbeitern aus dem Jahr 2015 fand sich beispielsweise schon ein deutlicher Unterschied von 16 % Konversionen bei L-TME vs. 0 % bei TaTME, der mit einem $p=0,055$ jedoch gerade eben noch das Signifikanzniveau verfehlt hatte [4]. In der aktuelleren Vergleichsstudie der Arbeitsgruppe, in der dreiarzig zwischen TaTME, L-TME und offener TME verglichen wurde, war der Unterschied mit 0 vs. 11 % statistisch hoch signifikant [5]. Der signifikante Unterschied in der aktuellen Arbeit von Persiani und Mitarbeitern beruht allerdings zum Teil auf der relativ hohen Konversionsrate von 19,6 % in der Kontrollgruppe, die höher als die in der COLOR-2-Studie [6] und deutlich höher als in anderen kontrollierten Studien zur L-TME ist [7, 8]. Die in der Arbeit dargestellten Vorteile zum postoperativen Verlauf in Form einer zumindest tendenziell kürzeren Hospitalisierung sind sicherlich mehr der nahezu zeitgleich mit der Umstellung der Operationsmethode erfolgten Umstellung des perioperativen Managements auf ein ERAS-Protokoll zu erklären als durch die Umstellung der Operationsmethode als solche.

Einen möglichen Einfluss der TaTME auf das onkologische Ergebnis kann in der aktuellen Arbeit nur anhand von Surrogatparametern überprüft werden. In einer früheren Fall-Kontroll-Studie

aus Amsterdam wurde eine signifikant bessere TME-Qualität nach TaTME im Vergleich zur L-TME berichtet [9]. In der vorliegenden Arbeit war die Präparatequalität in beiden Gruppen gleich gut, obwohl in der TaTME-Gruppe mehr Karzinome des unteren Rektumdrittels behandelt wurden, bei denen allgemein eine schlechtere Präparatequalität erwartet werden muss [10]. Trotzdem reichen diese Informationen nicht, um aus den aktuellen Zahlen einen onkologischen Vorteil der TaTME im Sinne einer besseren Präparatequalität abzuleiten. Der größere Abstand des Tumorunterrandes vom distalen Resektatrand (DRM), der von den Autoren ebenfalls als Vorteil der TaTME gewertet wird, lässt sich anhand der präsentierten Daten nur eingeschränkt in seiner Wertigkeit beurteilen. Es werden nur Median und Bereich angegeben (15 [5–40] mm vs. 25 [5–60] mm). Zudem wird nicht erwähnt, ob in die Analyse auch Patienten eingeschlossen wurden, die aus funktionellen Gründen keine Anastomose, sondern mutmaßlich eine intersphinkteräre Exstirpation erhalten hatten. Aufgrund des größeren Anteils dieser Patienten in der TaTME-Gruppe (6/46 vs. 2/46) könnte dies durchaus den größeren DRM nach TaTME mit erklären. Zudem bedeutet ab einem bestimmten Wert eine Vergrößerung des DRM nicht mehr unbedingt eine Verbesserung der onkologischen Qualität, möglicherweise aber eine Verschlechterung der Funktionalität durch eine tiefer als onkologisch notwendig angelegte Anastomose. Die in diesem Zusammenhang eigentlich relevante Information, bei wie vielen Patienten in jeder Gruppe nicht der gewünschte aborale Mindestabstand eingehalten wurde, lässt sich den Daten leider nicht entnehmen.

Zusammenfassend belegt die Arbeit in einer gut angelegten Fall-Kontroll-Studie und somit auf Evidenzlevel 2, dass durch die TaTME mit der L-TME vergleichbare Kurzzeitergebnisse ohne Konversion und daraus resultierend mit einer signifikanten Reduktion der Konversionsrate erzielt werden können.

Korrespondenzadresse



PD Dr. A. Rink

Klinik für Allgemein-,
Visceral- und Thoraxchirurgie,
Klinikum Leverkusen gGmbH
Am Gesundheitspark 11,
51375 Leverkusen,
Deutschland
andreas.rink@klinikum-lev.de

Interessenkonflikt. A. Rink gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Deijen CL, Velthuis S, Tsai A, Mavrouli S, de Lange-de Klerk ES, Sietses C et al (2016) COLOR III: a multicentre randomised clinical trial comparing transanal TME versus laparoscopic TME for mid and low rectal cancer. *Surg Endosc* 30(8):3210–3215
2. Lacy AM, Tasende MM, Delgado S, Fernandez-Hevia M, Jimenez M, De Lacy B et al (2015) Transanal total mesorectal excision for rectal cancer: outcomes after 140 patients. *J Am Coll Surg* 221(2):415–423
3. Serra-Aracil X, Mora-Lopez L, Casalots A, Pericay C, Guerrero R, Navarro-Soto S (2015) Hybrid NOTES-TEO for transanal total mesorectal excision: intracorporeal resection and anastomosis. *Surg Endosc*. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4170-5>
4. Perdawood SK, Al Khefagie GA (2015) Transanal versus laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: Initial experience from Denmark. *Colorectal Dis*. <https://doi.org/10.1111/codi.13225>
5. Perdawood SK, Thinggaard BS, Bjoern MX (2018) Effect of transanal total mesorectal excision for rectal cancer: comparison of short-term outcomes with laparoscopic and open surgeries. *Surg Endosc* 32(5):2312–2321
6. van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, Furst A, Lacy AM, Hop WC et al (2013) Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14(3):210–218
7. Lujan J, Valero G, Hernandez Q, Sanchez A, Frutos MD, Parrilla P (2009) Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer. *Br J Surg* 96(9):982–989
8. Jeong SY, Park JW, Nam BH, Kim S, Kang SB, Lim SB et al (2014) Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 15(7):767–774
9. Velthuis S, Nieuwenhuis DH, Ruijter TE, Cuesta MA, Bonjer HJ, Sietses C (2014) Transanal versus traditional laparoscopic total mesorectal excision for rectal carcinoma. *Surg Endosc* 28(12):3494–3499
10. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, van der Worp E, Kapiteijn E, Quirke P, van Krieken JH et al (2002) Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 20(7):1729–1734

coloproctology 2018 · 40:375–376
<https://doi.org/10.1007/s00053-018-0288-y>
 Online publiziert: 10. August 2018
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2018

J. Gröne

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

Einfluss der Therapie mit Anti-TNF alpha auf die postoperative Morbidität bei Patienten mit Colitis Ulcerosa

Originalpublikation

Kulaylat AS et al (2017) Association of preoperative anti-tumor necrosis factor therapy with adverse postoperative outcome in patients undergoing abdominal surgery for ulcerative colitis. *JAMA Surg.* 16;152(8):e171538. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.1538>. Epub

Fragestellung und Hintergrund. Obwohl Anti-Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-Antikörper zunehmend bei Patienten mit Colitis ulcerosa eingesetzt werden, bleibt unklar, wie sich eine Anti-TNF-Therapie auf das postoperative Outcome auswirkt. Bei vielen Patienten kann trotz optimaler konservativer Therapie eine Operation nicht vermieden werden. Ziel der vorliegenden Studie war es, den Zusammenhang zwischen präoperativer Anwendung von Anti-TNF-Antikörpern und unerwünschten postoperativen Outcomes zu untersuchen.

Patienten und Methodik. Anhand von Versicherungsdaten einer großen nationalen Datenbank wurden Colitis-ulcerosa-Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren ermittelt. Für die in die Analyse einbezogenen Patienten lagen stationäre und/oder ambulante Leistungsansprüche für den Zeitraum 1. Januar 2005 bis 31. Dezember 2013 vor, bei denen die CPT („current procedural

terminology“)-Codes für eine subtotale Kolektomie oder totale abdominale Kolektomie, eine totale Proktokolektomie mit endständigem Ileostoma oder eine kombinierte totale Proktokolektomie plus Ileo-Pouch-analer Anastomose verwendet wurden. Nur Daten zur ersten bzw. Index-Aufnahme in die Chirurgie in diesem Zeitraum wurden in die Analyse aufgenommen. Die Anwendung von Anti-TNF-Antikörpern, Kortikosteroiden und Immunmodulatoren im Zeitraum von 90 Tagen vor der Operation wurde anhand der „Healthcare Common Procedure Coding System“-Codes ermittelt. Einschlusskriterium für die Studie war, dass für den Patienten ein ICD-9-CM(International Classification of Diseases, 9. Revision, Clinical Modification)-Diagnose-Code für Colitis ulcerosa vorlag. Patienten wurden ausgeschlossen, falls ein ICD-9-CM-Code für M. Crohn als Nebendiagnose vorlag oder falls der Patient vor oder nach der Index-Operation nicht durchgehend krankenversichert war. Die Erhebung und Auswertung der Daten erfolgte vom 1. Februar 2015 bis zum 2. Juni 2016. Zu den Outcome-Parametern gehörten Komplikationen im Zeitraum von 90 Tagen, Vorstellungen in der Notaufnahme und stationäre Wiederaufnahme. Mithilfe multivariabler logistischer Regression wurde der Einfluss der Kovariaten, darunter die Anwendung von Anti-TNF-Antikörpern, auf die Outcome-Parameter modelliert.

Ergebnisse. Von den 2476 ermittelten Patienten waren 1379 (55,7%) männlich und das mittlere (SD) Alter betrug 42,1 (12,9) Jahre. Von diesen unterzogen sich 950 (38,4%) einer subtotalen Kolektomie oder totalen abdominalen Kolektomie, 354 (14,3%) einer totalen Proktokolektomie mit endständigem Ileostoma und bei 1172 (47,3%) wurde eine Ileo-Pouch-anale Anastomose angelegt. In den univariaten Analysen zeigten sich vermehrte postoperative Komplikationen bei Patienten der Ileum-Pouch-Kohorte, die präoperativ mit Anti-TNF-Antikörpern behandelt worden waren, im Vergleich zu Patienten ohne vorhergehende Anti-TNF-Therapie (137 [45,2%] vs. 327 [37,6%]; $p = 0,02$). Allerdings fand sich ein solcher Unterschied nicht in den Kolektomie- und Proktokolektomie-Kohorten. Multivariable Analysen ergaben außerdem eine höhere Komplikationsrate bei Patienten der Ileum-Pouch-Kohorte (Odds Ratio, 1,38; 95% KI 1,05–1,82).

Schlussfolgerung. Im Gegensatz zu Patienten, die sich nach präoperativer Anti-TNF-Therapie einer Kolektomie oder totalen Proktokolektomie unterzogen und keine vermehrten postoperativen Komplikationen entwickelten, war bei Patienten mit Anlage einer Ileo-Pouch-analen Anastomose eine Anti-TNF-Therapie im Zeitraum von 90 Tagen vor der Operation mit einer höheren postoperativen Komplikationsrate im Zeitraum von 90 Tagen nach dem Eingriff assoziiert.

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

Kommentar

Die Auswirkung einer präoperativen Therapie mit TNF- α -Antikörpern auf das chirurgische Kurz- und Langzeitergebnis bei Patienten mit Colitis ulcerosa wird in der Literatur weiterhin kontrovers bewertet. Durch die Blockierung proinflammatorischer Zytokine, wie dem TNF- α und dem damit verbundenen hemmenden Effekt auf die Wundheilung und Infektabwehr geht man von einer Erhöhung der postoperativen Morbidität aus. In der Konsequenz wird, wenn immer möglich, vor geplanten Operationen die medikamentöse Therapie frühzeitig pausiert oder eine mehrzeitige Operationsstrategie gewählt. Während eine Vielzahl von zumeist retrospektiven Studien mit geringer Fallzahl und heterogenen Patientenkollektiven keinen Einfluss der Antikörpertherapie auf das Outcome gezeigt haben, konnten einige Studien eine Zunahme von septischen Komplikationen und der Gesamtmorbidität nachweisen. Auch in Metaanalysen sind die Ergebnisse bislang widersprüchlich.

Die Autoren der retrospektiven Analyse zeigen, dass eine präoperative Therapie mit TNF- α -Antikörpern keinen Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate in ihrem Kollektiv hat. Untersucht wurden longitudinale Daten von Versicherungsträgern privater Krankenversicherungen von 2476 Patienten in den USA, bei denen wegen einer Colitis ulcerosa im Zeitraum von 2005 bis 2013 entweder eine Kolektomie (950 Patienten) oder eine Proktokolektomie mit terminalem Ileostoma (354 Patienten) oder eine restaurative Proktokolektomie mit Ileum-Pouch-analer Anastomose (1172 Patienten) durchgeführt wurde.

Für die Subgruppe der Patienten mit Pouchanlage konnte hingegen ein negativer Einfluss einer Antikörpertherapie auf die postoperative Komplikationsrate nachgewiesen werden. Patienten mit einer TNF- α -Antikörper-Therapie bis zu 90 Tage präoperativ hatten ein signifikant höheres Risiko für postoperative Komplikationen. Interessanterweise handelte es sich dabei nicht primär um septische Komplikationen, sondern um Adhäsionen, Wunddehiszenzen und

-heilungsstörungen. Anastomoseninsuffizienzen wurden zudem nicht als eigenständige Komplikation beschrieben. Das ist auch im Hinblick auf die Rate von 63% synchroner Medikation von TNF- α -Antikörpern und Kortikosteroiden in dem Kollektiv der IPAA bemerkenswert. Daten aus anderen retrospektiven Studien (z. B. Sahami et al. 2016) zeigen insbesondere für Patienten mit Kombinationstherapien von TNF- α -Antikörper und Kortikosteroiden eine signifikante Erhöhung der Rate an Insuffizienzen der IPAA.

Die Erfassung der Art und Dauer einer langjährigen und häufig wechselhaften medikamentösen Therapie bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ist vor dem Hintergrund der dezentralen Applikation und Dokumentation komplex und stellt insbesondere für die zumeist retrospektiven Analysen der Einflüsse auf chirurgische Ergebnisse eine große Herausforderung dar. Die in der Studie genutzten Versicherungsdaten bieten diesbezüglich den Vorteil einer longitudinalen, umfangreichen und genauen Dokumentation der Gesundheitsdaten und insbesondere der medikamentösen, der operativen Therapie und der postoperativen Ereignisse mit zeitlicher Zuordnung in einem großen Patientenkollektiv. Auch wenn es sich bei dem untersuchten Kollektiv ausschließlich um privat versicherte Angestellte handelt und somit u. a. keine Medicare-Patienten (>65 Jahre) und Patienten ohne Krankenversicherung eingeschlossen sind, bieten die Daten dennoch eine vergleichsweise gute Qualität.

Zusammenfassend zeigt diese Studie im Einklang mit weiteren Arbeiten, dass pauschal kein negativer Effekt einer TNF- α -Antikörper auf das chirurgische Outcome bei Patienten mit einer Colitis ulcerosa zu erwarten ist. Für die IPAA legen die Ergebnisse jedoch nahe, dass eine Therapie mit TNF- α -Antikörpern bei geplanter Proktokolektomie mit Pouchanlage für mindestens 90 Tage pausiert werden sollte. Dieses Intervall ist damit deutlich länger als die häufig durchgeführte Praxis von 4–8 Wochen Pause. Die Daten unterstützen damit auch das dreizeitige operative Vorgehen bei erhöhtem perioperativem Risiko, u. a. bei einer

Therapie mit Biologika. Weitere Studien werden notwendig sein, um die Auswirkungen neuer Generationen von Biologika und Kombinationstherapien auf die Operationsindikation und -strategie und die chirurgischen Ergebnisse sicher einschätzen zu können.

Korrespondenzadresse



PD Dr. J. Gröne

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

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

coloproctology 2018 · 40:377–379
<https://doi.org/10.1007/s00053-018-0287-z>
 Online publiziert: 22. August 2018
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2018

Y. Alt · J. Brandt · H. Krammer

Praxis für Gastroenterologie am Enddarm-Zentrum Mannheim, Mannheim, Deutschland

Erste placebo-kontrollierte Studie zum fäkalen Mikrobiota-Transfer (FMT) beim Reizdarmsyndrom

Originalpublikation

Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP et al (2018) Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, single-center trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 3(1):17–24. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30338-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30338-2)

Hintergrund und Ziel. Das Reizdarmsyndrom (RDS) ist ein häufiges Krankheitsbild und geht typischerweise mit Bauchschmerzen, Völlegefühl und schlechter Lebensqualität einher. Ursächlich kann eine Darmdysbiose zugrunde liegen. Unser Ziel war es, bei Patienten mit RDS die fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT) mit Placebo zu vergleichen.

Patienten und Methodik. In der vorliegenden doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, monozentrischen Parallelgruppenstudie wurden Patienten mit RDS mit Durchfall oder mit Durchfall und Obstipation (Ausschluss: vorherrschende Obstipation) gemäß den ROME-III-Kriterien und Einstufung als mittelschweres bis schweres RDS (RDS-Schweregrad-Scoring-System IBS-SSS; ein Score ≥ 175) aufgenommen. Zur Teilnahme berechtigt waren Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte vor Ort durch Hausärzte in Nord-Norwegen. Wir teilten die Teilnehmer randomisiert (2:1) in Blöcken von 6 Patienten der Verum- bzw. der Placebo-FMT-Gruppe zu.

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

Mithilfe einer Randomisierungswebsite erstellte Personal, das nicht an der klinischen Durchführung der Studie beteiligt war, die Randomisierungssequenz. Nicht an der Studie beteiligtes Personal nahm die endgültige Gruppenzuweisung vor und standardisierte das Verum- und Placebo-Transplantat in einer Weise, dass kein Unterschied hinsichtlich Aussehen und Temperatur bestand. Der Stuhl wurde frisch verarbeitet und am selben Tag verwendet (frisches Transplantat) oder in einem Gefrierschrank für die spätere Verwendung aufbewahrt (gefrorenes Transplantat); als Placebo diente der eigene Stuhl der Teilnehmer. Ein Dosis von 8 mg Loperamid wurde oral 2 h vor der Endoskopie verabreicht, um den Verbleib des Transplantats im Darm zu gewährleisten. Das Transplantat (50–80 g Stuhl gemischt mit 200 ml isotoner Kochsalzlösung und 50 ml 85%igem Glycerin) wurde mithilfe eines Koloskops in das Zökum appliziert. Der primäre Endpunkt war die Verbesserung der Symptome um mehr als 75 Punkte im IBS-SSS 3 Monate nach FMT. Die primäre Analyse erfolgte in der modifizierten Intention-to-treat-Population unter Ausschluss von Patienten, die sich der Behandlung nicht unterzogen oder bei denen mittels während des therapeutischen Eingriffs gewonnener Knipsbiopsien eine andere Krankheit diagnostiziert wurde. Bei der Sicherheitsanalyse wurden nur Teilnehmer ausgeschlossen, die sich keiner Behandlung unterzogen. Die Studie ist bei [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) unter der Nummer NCT02154867 registriert. Die Studie wird als offene Studie weitergeführt, wobei Patienten der Placebogruppe mit gefrorenem FMT im Rahmen weiterer

explorativer Untersuchungen behandelt werden.

Ergebnisse. Zwischen dem 1. Januar und dem 30. Oktober 2015 nahmen wir 90 Patienten in die Studie auf und teilten sie randomisiert entweder der Verum- ($n=60$) oder der Placebo-Gruppe ($n=30$) zu. Drei Patienten unterzogen sich nicht einer FMT und 4 wurden ausgeschlossen, nachdem bei ihnen die Diagnose mikroskopische Kolitis gestellt worden war. Somit verblieben 83 Patienten für die endgültige modifizierte Intention-to-treat-Analyse (55 in der Verum- und 28 in Intention-to-treat-Analyse). Von den 55 Patienten der Verum-Gruppe zeigten 36 (65%) ein Ansprechen nach 3 Monaten im Vergleich zu 12 (43%) der 28 Patienten der Placebogruppe ($p=0,049$). Ein Teilnehmer klagte über vorübergehende Übelkeit und Schwindel (Verum-Gruppe) und wurde im Krankenhaus über einige Stunden nach dem Eingriff beobachtet. Zwei Teilnehmer setzten das Transplantat auf ihrem Weg nach Hause ab (jeweils einer pro Gruppe) und 3 klagten über selbstlimitierte, intermittierende Bauchschmerzen (einer in der Verum- und 2 in der Placebo-Gruppe). Schwerwiegenden Nebenwirkungen ließen sich der FMT nicht zuschreiben.

Schlussfolgerung. FMT führte bei Patienten mit RDS zu einer deutlichen Besserung der Beschwerden. Allerdings sollten die Ergebnisse in größeren Multizenterstudien bestätigt werden.

Kommentar

Weltweit leiden etwa 11 % der adulten Bevölkerung am Reizdarmsyndrom (RDS). Diagnostiziert wird das RDS durch symptomatische Kriterien, v. a. durch die ROM-Kriterien. Menschen mit Reizdarmsyndrom (RDS) beschreiben ihren Zustand zumeist mit Bauchschmerzen, Blähungen und einer allgemeinen schlechten Lebensqualität. RDS kann in 3 Phänotypen unterteilt werden: RDS mit Diarrhoe, RDS mit Obstipation und RDS mit wechselndem Stuhlgang (Diarrhoe und Obstipation). Pharmakologische Behandlungsmethoden sind limitiert und eine Behandlung in Form einer Ernährungsumstellung kann sich für manch einen als schwierig erweisen, gerade wenn es darum geht, diese aufrechtzuerhalten. Was seit geraumer Zeit immer mehr an Interesse gewinnt, sind Änderungen der intestinalen Mikrobiota als Ursache für RDS. Eine Dysbiose der Darmflora gilt als Teil der Pathophysiologie bei RDS. Probiotika und Antibiotika, die Einfluss auf die Mikrobiota nehmen, haben bereits zu Linderungen der Beschwerden geführt [1]. Das Prinzip dieser Normalisierung der dysbiotischen Mikrobiota durch eine Stuhltransplantation (FMT) könnte ebenfalls zu einer Verbesserung der Symptome bei RDS führen.

Das Ziel dieser Studie war es, die Effektivität des fäkalen Mikrobiota-Transfers (FMT, Stuhltransplantation) bei mittelschwerem bis schwerem RDS zu testen. Potenzielle Spender wurden nach ihrer medizinischen Historie befragt und ausgeschlossen, wenn sie z. B. Antibiotika in den letzten 3 Monaten verwendet hatten, unter Diarrhoe, Obstipation, RDS, kolorektalen Polypen oder Krebs oder anderen Krankheiten litten, die sie als Spender ungeeignet machten. Ein bisher eher ungewöhnliches Ausschlusskriterium in dieser Studie waren zudem neue Tattoos oder Piercings in den letzten 3 Monaten. In dieser Studie wollte man so wenig Spender wie möglich verwenden, um das Transplantat zu standardisieren. Sie entschieden sich anfangs, 2 Spender zu nehmen, aber mehr zu rekrutieren, wenn sie den Stuhl nicht in der entsprechenden Zeit abgeben oder nicht die Menge

liefern konnten, die nötig war. Das jeweilige Transplantat (Stuhl der Spender als aktive Behandlung oder eigener Stuhl als Placebo) wurde mit Hilfe des Koloskops in das Zökum der Teilnehmer appliziert. Das Ergebnis dieser Studie war ein signifikanter Effekt der aktiven Behandlung mit einer Abnahme von mehr als 75 Punkten im „Irritable bowel syndrome severity scoring system“ (IBS-SSS) nach 3 Monaten, allerdings nicht nach 12 Monaten. In einer Post-hoc-Analyse wurden die Ergebnisse der Stuhltransplantationen noch an zusätzliche Faktoren und potentielle Störfaktoren angepasst, welche dafür bekannt sind, die Symptom schwere zu beeinflussen. Für die Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung wurden funktionelle Begleiterkrankungen, wie Weichteilrheumatismus, chronisches Erschöpfungssyndrom, Kiefer- und Beckenschmerzen berücksichtigt. Nach dieser Anpassung zeigte sich, dass die frischen und gefrorenen Transplantate ähnliche Effekte im IBS-SSS zeigten. Was man allerdings nicht vernachlässigen sollte, ist, dass alle Teilnehmer eine Darmspülung vor der Stuhltransplantation durchführten. Es wäre auch möglich, dass Verbesserungen der Symptome allein schon durch diese Darmreinigung entstanden.

Im Folgenden werden noch einmal konkret Stärken und Schwächen der Studie aufgezeigt. Die 4 Hauptstärken sind:

1. Die Teilnehmer wurden in allgemeinärztlichen Praxen angeworben. Daher war die Probe repräsentativ für den Durchschnittspatienten mit RDS.
2. Die potenziellen Teilnehmer wurden mittels eines validierten Fragebogens beurteilt, was vor allem bei einer funktionellen Erkrankung ohne objektive Definitionskriterien wichtig ist.
3. Die Gruppen waren gut ausgeglichen und ziemlich ähnlich zu denen in epidemiologischen Studien.
4. Die lange Nachuntersuchung war wichtig, um die bekannten Placebo-Effekte in dieser Patientengruppe zu kompensieren.

Allerdings hat diese Studie auch Schwächen:

1. Der aufgezeigte Effekt ist sehr wahrscheinlich vom Spender abhängig. Da die Stühle von 2 Spendern gemischt wurden, konnte nicht ermittelt werden, ob ein Spender ein besseres Ergebnis erzielt hätte als der andere.
2. Da in dieser Studie zunächst geplant war, die frischen Transplantate als aktive Behandlung zu nutzen und die gefrorenen Stühle als Back-up, falls die Spender nicht genug liefern konnten, wurden die aktiven Transplantate den Teilnehmern nicht zufällig und separat zugewiesen. Es wurden erst gefrorene Transplantate verwendet als schon 30 frische und 15 Placebo-Transplantate benutzt wurden. Daher konnte man Unterschiede in der Effektivität zwischen beiden Transplantaten nicht in der Art vergleichen, wie es wünschenswert gewesen wäre. Auf ein ausgeglichenes Verhältnis von frischem, gefrorenem und Placebo-Transplantat von 1:1:1 wurde allerdings geachtet. Für weitere Studien wäre es von Vorteil, gleich zu Beginn festzulegen, welcher Teilnehmer welches Transplantat bekommen soll, um eine gute Verteilung zu gewährleisten.
3. Der primäre Endpunkt stimmt nicht mit den Empfehlungen der Europäischen Arzneimittelagentur und der US Lebensmittel- und Arzneimittel-Überwachungsbehörde überein. Diese weisen darauf hin, dass die Unterleibsschmerzintensität als primärer Endpunkt und die Stuhlfrequenz als sekundärer Endpunkt genutzt werden sollte. Aber diese Maßnahmen reflektieren nur eine Untergruppe der Rom-III-Kriterien, welche in dieser Studie genutzt wurden. Wenn diese Empfehlungen eingehalten worden wären, wäre die Beurteilung der Beschwerden suboptimal gewesen. Daher hatten sie sich für die globale Bewertung des IBS-SSS als Endpunkt entschieden. Die nachträgliche Analyse zeigte, dass die Stuhltransplantation einen Effekt auf die beiden Hauptbeschwerdepunkte bei RDS hatte, nämlich Schmerzintensität und Blähungen.

Fazit

Eine Stuhltransplantation mit aktiven Transplantaten (Stuhl des Spenders) zeigte eine signifikante Symptomlinderung bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem RDS mit prädominanter Diarrhoe bzw. wechselnder Stuhlkonsistenz nach 3 Monaten, allerdings nicht nach 12 Monaten. Die Ergebnisse bestätigen das Konzept, dass die Pathophysiologie von RDS eng mit der Darm-Mikrobiota verknüpft ist. Trotz allem müssen diese Erkenntnisse in weite-

ren, größeren multizentrischen Studien bestätigt werden.

Interessenkonflikt. Y. Alt und J. Brandt geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. H. Kramer
Praxis für Gastroenterologie
am Enddarm-Zentrum
Mannheim
Bismarckplatz 1, 68165 Mann-
heim, Deutschland
kramer@
magendarm-zentrum.de

Literatur

1. Rodino-Janeiro BK et al (2018) A Review of Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Future in Therapies. *Adv Ther.* <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0673-5>

coloproctology 2018 · 40:379–382
<https://doi.org/10.1007/s00053-018-0290-4>
Online publiziert: 28. August 2018
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2018

G. Möslein

Zentrum für Hereditäre Tumorerkrankungen am Chirurgischen Zentrum, HELIOS Universitätsklinikum Wuppertal, Universität Witten/Herdecke, Wuppertal, Deutschland

Kolonkarzinom Stadium II: Bedeutung der primären Tumorlokalisation und Mismatch-Reparaturstatus als Leitparameter für eine adjuvante Therapie

Originalpublikation

Lin Yang Wenzhuo He, Qiong Yang et al (2017) Combination of primary tumor location and mismatch repair status guides adjuvant chemotherapy in stage II colon cancer. *Oncotarget* 8(58):99136–99149. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21839>

Zusammenfassung der Originalarbeit

In dieser interessanten aus China stammenden Originalarbeit von Lin Yang et al. wird die kombinierte Betrachtung der primären Tumorlokalisation und des Mikrosatellitenstabilitätsstatus für die optimierte Indikationsstellung einer adjuvanten Chemotherapie untersucht.

Hintergrund. Die aktuelle Bewertung eines Vorteils der adjuvanten Chemotherapie bei Kolonkarzinomen im Stadium II ist widersprüchlich. Basierend auf den NCCN-Leitlinien (<https://www.nccn.org/>) können Patienten mit einem Low-risk-Kolonkarzinom im Stadium II in eine klinische Beobachtungsstudie ohne adjuvante Therapie eingebracht oder einer Therapie mit Capecitabin oder 5-Fluoracil (FU)/Leucovorin (LV) zugeführt werden. Für Patienten in einer High-risk-Situation im Stadium II kann entweder eine Beobachtungsstudie oder eine Therapie mit Adjuvans von alternativ 5-FU/LV, Capecitabin, Folfox (5-FU + LV + Oxaliplatin), CapeOX (Oxaliplatin + Capecitabin) oder FLOX erwogen werden. Somit bleibt es weiterhin eine klinische Herausforderung,

die beste und präziseste Therapieoption Patienten nahezulegen.

Mehrere Risikofaktoren sind allgemein als Schlüsselparameter für diese Entscheidung wegweisend – unter anderem die Mikrosatelliteninstabilität (MSI) im Tumorgewebe. Der allgemeine Konsensus ist, dass MSI-Tumore eine bessere Prognose haben und einen Prädiktor für einen stadienabhängigen geringeren Benefit (nachteilige Wirkung) der adjuvanten Chemotherapie mit sich bringen [1, 2]. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen zeigen die Ergebnisse der Quasar-Studie für das gleiche Kollektiv zwar einen prognostisch günstigen Effekt, der aber durch Gabe oder Aussetzen einer adjuvanten Therapie nicht beeinflusst wird [3]. Ähnliche Ergebnisse werden bei der Verabreichung von Iri-

Tab. 1 Die klinisch pathologischen Charakteristika der RKK- und LKK- sowie der dMMR- und pMMR-Gruppe (adaptiert nach [7])

Charakteristika	Alle, Anzahl (%)	LKK, Anzahl (%)	RKK, Anzahl (%)	P	dMMR, Anzahl (%)	pMMR, Anzahl (%)	P
Alter, Jahre	–	–	–	0,080	–	–	0,032
<59	357 (53,0 %)	185 (51,8 %)	172 (48,2 %)	–	72 (20,2 %)	285 (79,8 %)	–
≥59	316 (47,0 %)	185 (58,5 %)	131 (41,5 %)	–	44 (13,9 %)	272 (86,1 %)	–
Geschlecht	–	–	–	0,077	–	–	0,076
Männlich	409 (60,8 %)	236 (57,7 %)	173 (42,3 %)	–	62 (15,2 %)	347 (84,8 %)	–
Weiblich	264 (39,2 %)	134 (50,8 %)	130 (49,2 %)	–	54 (20,5 %)	210 (79,5 %)	–
Pathologie	–	–	–	<0,001	–	–	0,010
Adenokarzinom	579 (86,0 %)	340 (50,7 %)	239 (41,3 %)	–	25 (26,6 %)	69 (73,4 %)	–
Muzinöses oder Siegelringzell-Ca	94 (14,05 %)	30 (31,9 %)	64 (68,1 %)	–	91 (15,7 %)	488 (84,3 %)	–
Tumorlokalisation	–	–	–	–	–	–	<0,001
LKK	370 (55,0 %)	–	–	–	36 (9,7 %)	334 (90,3 %)	–
RKK	303 (44,9 %)	–	–	–	80 (26,4 %)	223 (73,6 %)	–
MMR	–	–	–	<0,001	–	–	–
dMMR	116 (17,2 %)	36 (31,0 %)	80 (69,0 %)	–	–	–	–
pMMR	557 (82,8 %)	334 (60,0 %)	223 (73,6 %)	–	–	–	–
T-Stadium	–	–	–	0,350	–	–	0,004
Ila	539 (80,1 %)	302 (56,0 %)	237 (44,0 %)	–	81 (15,0 %)	458 (85,0 %)	–
IIb	106 (15,8 %)	56 (51,8 %)	50 (47,2 %)	–	30 (28,3 %)	76 (71,7 %)	–
IIc	28 (4,2 %)	12 (42,9 %)	16 (57,1 %)	–	5 (17,9 %)	23 (82,1 %)	–

CRC „colon cancer“, LCC „left-sided colon cancer“, RCC „right-sided colon cancer“, CRP „C-reactive protein“, WBCs „white blood cells“, ALB „albumin“, CA199 „carbohydrate antigen 19–9“, CEA „carcinoembryonic antigen“, MMR „mismatch repair“, dMMR „mismatch-repair deficient“, pMMR „mismatch-repair proficient“, TLN „total lymph node cleared in surgery“

notecan + 5FU/LV (IFL) im Stadium II beobachtet [4]. Allerdings konnte ein Benefit für die 5-FU-basierte Chemotherapie für MSI-Tumore im Stadium II nicht nachgewiesen werden, auch wenn der prognostische Vorteil der Entität evidenzbasiert nachgewiesen wurde [5, 6].

Das rechte und das linke Kolonkarzinom unterscheiden sich sowohl in der klinischen Manifestation als auch auf molekularem Level. Diese prognostische Relevanz drückt sich in einer deutlich schlechteren stadienbezogenen Prognose der rechtsseitigen versus der linksseitigen Lokalisation aus. Bislang fehlt die Einbeziehung der Tumorlokalisation in der Empfehlung zu einer adjuvanten Therapie, sowohl mit oder ohne Berücksichtigung des MSI-Status. Das Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob eine entsprechende Relevanz in dem untersuchten Kollektiv festgestellt werden kann.

Material und Methoden. Es wurden alle Patienten eingeschlossen, die an dem

Krebszentrum der Sun-Yat-sen-Universität zwischen Oktober 2004 und März 2014 chirurgisch an einem Kolonkarzinom (KK) therapiert wurden, die zusätzlich folgende Kriterien erfüllten:

- radikale chirurgische Resektion,
- pathologische Verifikation des KK,
- vollständige klinische Basisinformationen und Laborparameter,
- UICC-Stadium II (7. Fassung),
- vollständige Follow-up-Informationen.

Ausgeschlossen wurden:

- Patienten mit einem Rektumkarzinom,
- vorbekannter MSI-Status,
- Patienten mit synchronen Karzinomen,
- nichtkarzinombedingte verstorbene Patienten.

Als rechtsseitige Kolonkarzinome (RKK) wurden diejenigen gewertet, die sich im Caecum, Colon ascendens oder Colon transversum befanden, während alle im Colon descendens oder sigmoideum als

linksseitig (LKK) bezeichnet wurden. Die mediane Follow-up-Zeit betrug 105 bzw. 111 Monate für rezidivfreies Überleben (DFS) und Gesamtüberleben (OS).

Ergebnisse. Insgesamt konnten 673 Patienten in die Studie eingebracht werden – 370 mit LKK und 303 mit RKK. Zum Ende des Beobachtungszeitraums (März 2017) waren 74 Patienten (11 %) an einer malignomassoziierten Ursache verstorben und 105 (15,6 %) an Fernmetastasen oder einem Rezidiv. Die 5-Jahres-Überlebensrate für LKK betrug 82,5 % im Vergleich zu 77,3 % für RKK ($P=0,001$). Auch war das rezidivfreie Überleben (DFS) für das RKK signifikant schlechter ($P=0,050$). Darüber hinaus wies die MSI-Kohorte ein verbessertes Überleben im Vergleich zu MSS (mikrosatellitenstabil) auf. Die 5-Jahres-Überlebensrate war für MSI-Patienten 87 % und für die MSS-Patienten 79,0 %.

■ **Tab. 1** zeigt den relevanten Ausschnitt zu diesen Parametern.

Tab. 2 Vergleich der Leitlinien von Onkologiefachgesellschaften zur adjuvanten Chemotherapie beim Kolonkarzinom im Stadium II (adaptiert nach [8])

Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie aufgrund von Zeichen eines erhöhten Risikos	ASCO	NCCN	ASCRS	NCI	ESMO	JSCCR	NHMRC
Allgemeine Aussage: „Für Patienten mit kolorektalem Karzinom im Stadium II bei hohem Rezidivrisiko“	–	–	–	X	–	X	–
Unzureichende Gewinnung von Lymphknoten	X	X	–	X	X	–	–
Anzahl der Lymphknoten <12	–	X	–	–	X	–	–
T4-Tumore	X	–	X	X	X	–	X
Tumorperforation	X	X	X	–	X	–	X
Darmverschluss	–	X	–	–	X	–	X
Wenig differenzierte Histologie	X	X	X	X	X	–	X
Lymphgefäßinvasion	–	X	X	–	X	–	–
Blutgefäßinvasion	–	X	X	–	X	–	–
Perineurale Invasion	–	X	X	–	X	–	–
Resektionsrand nah, nicht beurteilbar oder positiv	–	X	–	–	–	–	–
Nichtdiploidie bestimmt mittels Durchflusszytometrie	–	–	X	–	–	–	X
Weitere Erwägungen	–	–	–	–	–	–	–
Beurteilung weiterer Komorbiditäten	–	X	–	–	–	–	–
Beurteilung der voraussichtlichen Lebenserwartung	–	X	–	–	–	–	–
Mismatch-Repair-Statusbestimmung	–	X	–	–	–	–	–
Durchgeführt im Rahmen einer klinischen Prüfung	–	–	X	–	–	–	–
Einverständniserklärung einholen	–	–	–	–	–	X	–

ASCO American Society of Clinical Oncology (in Zusammenarbeit mit der Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative); ASCRS American Society of Colon and Rectal Surgeons; ESMO European Society for Medical Oncology; JSCCR Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum; NCCN National Comprehensive Cancer Network; NCI National Cancer Institute; NHMRC Cancer Council Australia/Australian Cancer Network, National Health and Medical Research Council

Kombinierte Ergebnisse bei Berücksichtigung der Tumorlokalisation und des MMR-Status.

Die kolorektalen Karzinome (KRK) wurden in 4 Gruppen eingeteilt, entsprechend dem MMR-Status und der primären Tumorlokalisation: MSS/RKK, MSI/RKK, MSS/LKK und MSI/LKK. Die Gesamtkohorte als auch das Nonchemotherapiekollektiv wurden mit den MSS/RKK verglichen. MSI/RKK, MSI/LKK und MSS/LKK wiesen signifikant bessere Ergebnisse sowohl für OS als auch DFS auf. Die Unterschiede im OS verschwanden in der adjuvanten Chemotherapiekohorte: MSS/RKK erreicht einen signifikanten Vorteil sowohl für OS als auch für DFS, während MSS/LKK, MSI/RKK und MSI/LKK keinen Benefit erreichte.

Ein Vergleich der unterschiedlichen verwendeten Therapieschemata erbrachte keine Unterschiede mit Signifikanzen. Weitere Risikofaktoren, die einen Einfluss ausüben könnten, wie beispielsweise Anzahl der Lymphknoten, T-Stadium, Gefäßinvasion, Nerveninvasion, intesti-

nale Obstruktion und intestinale Perforation, waren gleichmäßig verteilt.

Schlussfolgerungen. Die primäre Tumorlokalisation eines Kolonkarzinoms, ohne Berücksichtigung des Tumorstadiums, erlaubt aufgrund der aktuellen Datenlage die generelle Schlussfolgerung, dass LKK-Patienten ein signifikant längeres Überleben aufweisen als RKK. In dieser Studie wurde die Fragestellung ausschließlich für Patienten in dem UICC-Stadium II analysiert und derselbe, in der Literatur dokumentierte Trend bestätigt. Sowohl ein schlechteres OS als auch DFS wurde für alle RKK-Patienten dieses Stadiums bestätigt, aber auch für alle Patienten ohne adjuvante Chemotherapie, sodass ein Therapieeffekt ausgeschlossen werden konnte. Vor allem konnten die Studiendaten die erheblich bessere Prognose bei RKK-Patienten basierend auf dem MSI-Status belegen. Diese Ergebnisse untermauern die Studien, die keinen Vorteil für RKK-MSI-Patienten im Stadium II durch eine adjuvante Chemotherapie nachweisen.

Schwierig bei diesem Thema ist die Gewichtung der Risikofaktoren, die vermutlich interagieren. Die Autoren plädieren dafür, MMR-Status, Lokalisation des Primärtumors und ggf. andere Risikofaktoren gemeinsam zu betrachten. Die einzige Patientengruppe, die von einer adjuvanten Therapie im Stadium II profitierte, war die MSS/RKK-Kohorte – dies entspricht bei beiden Subgruppen derjenigen mit der jeweils schlechteren Prognose. Nur diese Patienten profitierten von einer adjuvanten Chemotherapie.

Kommentar

Die Autoren haben sich einem klinisch hochrelevanten Thema gewidmet, das in allen Tumorboards für Bauch- und Kopfschmerzen sorgt. Wie soll bzgl. einer adjuvanten Chemotherapie entschieden werden in der Situation eines Karzinoms im Stadium II? Generell hat man sich geeinigt, dass diese noch unterschieden werden in Low-risk- und High-risk-Stadium-II-Karzinome, allerdings gibt

es weder eine konsentrierte Einteilung hierzu noch wird die Kumulation oder die Interaktion von „günstigen“ versus „ungünstigen“ Parametern gewichtet.

Diese Tabelle stellt die Leitlinien der amerikanischen onkologischen Vereinigungen vergleichend dar [8]: Man sieht, es herrscht keine Einigkeit oder Übereinstimmung. Somit bleibt offensichtlich unsere Empfehlung aus dem Tumorboard eine, die letztendlich aus einem kollektiven und konsentrierten „Bauchgefühl“ heraus und nicht auf evidenzbasierten Daten beruhend entschieden wird.

Die Parameter, die am häufigsten Berücksichtigung finden, sind in der **Tab. 2** aufgeführt. Interessant ist hierbei, dass nur die NCCN-Guidelines so wichtige Aspekte wie andere Komorbiditäten, Alter, soziale Aspekte oder geschätzte Lebenserwartung in die Liste relevanter Faktoren einpflegen. Auch fordert ebenfalls nur NCCN eine Bestimmung der Mikrosatelliteninstabilität vor einer Tumorboardscheidung als Basis für die Indikationsstellung einer adjuvanten Chemotherapie. Implizit bedeutet diese Vorgabe, dass eine rasche Aufarbeitung des Tumorgewebes am besten immunhistochemisch aller 4 Mismatch-Reparaturgene und am besten gleich mit BRAF-Färbung (wichtig bei MLH1) erfolgen sollte.

Seit der Sargent-Studie aus dem N Engl J Med im Jahr 2003 ist bekannt, dass Patienten mit einem MSI-H-Tumor im UICC-Stadium II nicht von einer FU-basierten adjuvanten Chemotherapie profitieren – sie haben dennoch nicht minder Nebenwirkungen und hierdurch verursachte Morbiditäten, von den unsinnigen Kosten ganz zu schweigen. Seit 15 Jahren also sollte die Bestimmung der MSI im Tumor systematisch erfolgen, um diese bei gesicherter Evidenz als Entscheidungsgrundlage zu berücksichtigen. Tatsächlich hat es sich rumgesprochen, dass (wenn der MSI-Status dann bekannt ist) man bei MSI-H gegen ein Adjuvans entscheiden wird. Somit bekommt dieser Parameter faktenbasiert ein Alleinstellungsmerkmal. Was aber, wenn der Patient besonders jung ist oder eine Tumorperforation aufweist – ändert sich die Einschätzung? Sollte man dann doch

lieber eine Chemotherapie empfehlen? Es gibt keine Antwort auf diese Fragen!

Die Autoren dieser Arbeit stellen eine interessante Studie vor, bei der die Kombination zweier wichtiger Parameter gemeinsam analysiert wird. Jeder der Parameter hat eine gesicherte Bedeutung in der Prognoserelevanz bei univariater Analyse. Die kombinierte Beachtung sowohl der Tumorlokalisation und des MSI-Status weist relevante Aspekte auf, die genauso wie alle anderen Parameter bei einer sinnvollen Entscheidungsfindung mit in die Waagschale geworfen werden können. Diese Arbeit trägt zu einer besseren Einschätzung der Prognose bei.

Fazit

Diese Arbeit liefert Daten, die bei den Tumorboardscheidungen für Kolonkarzinompatienten im UICC-Stadium II mit bedacht werden sollten. Die kombinierte Betrachtung der Tumorlokalisation und des Mikrosatelliteninstabilitätsstadiums haben in dieser Arbeit einen eindeutigen Einfluss auf die Prognose und befürworten folgende Entscheidungsfindung:

- RKK stabil = adjuvante Therapie,
- RKK instabil = keine adjuvante 5-FU-basierte Therapie,
- LKK stabil = keine adjuvante 5-FU-basierte Therapie,
- LKK instabil = keine adjuvante 5-FU-basierte Therapie.

Noch die obligate Anmerkung: Natürlich müssen diese Ergebnisse in größeren Studien prospektiv validiert werden. Aber bei der aktuellen schlechten Datenlage, die den Tumorboards bei Stadium-II-Kolonkarzinompatienten zugrunde liegt, sollte diese Arbeit eine weitere Stütze für eine sinnvolle Entscheidungsfindung darstellen.

Last, but not least: Sollten Patienten mit einem MSI-Tumor im weiteren Verlauf dennoch zu einem inoperablen Rezidiv oder einer Metastasierung gelangen, so wissen wir, dass in dieser Situation perspektivisch die Checkpointinhibitoren sehr vielversprechende Remissionsraten erzielen können. Die Kostenübernahme ist hierbei eine noch nicht überwundene Hürde.

Korrespondenzadresse



Prof. G. Möslein

Zentrum für Hereditäre Tumorerkrankungen am Chirurgischen Zentrum, HELIOS Universitätsklinikum Wuppertal, Universität Witten/Herdecke Heusnerstr. 40, 42283 Wuppertal, Deutschland
gabriela.moeslein@helios-kliniken.de

Interessenkonflikt. G. Möslein gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, Hamilton SR, Laurent-Puig P, Gryfe R, Shepherd LE, Tu D, Redston M, Gallinger S (2003) Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 349:247–257
2. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, French AJ, Kabat B, Foster NR, Torri V, Ribic C, Grothey A, Moore M et al (2010) Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 28:3219–3226
3. Hutchins G, Southward K, Handley K, Magill L, Beaumont C, Stahlschmidt J, Richman S, Chambers P, Seymour M, Kerr D, Gray R, Quirke P (2011) Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 29:1261–1270
4. Bertagnolli MM, Redston M, Compton CC, Niedzwiecki D, Mayer RJ, Goldberg RM, Colacchio TA, Saltz LB, Warren RS (2011) Microsatellite instability and loss of heterozygosity at chromosomal location 18q: prospective evaluation of biomarkers for stages II and III colon cancer – a study of CALGB 9581 and 89803. *J Clin Oncol* 29:3153–3162
5. Gray RG, Quirke P, Handley K, Lopatin M, Magill L, Baehner FL, Beaumont C, Clark-Langone KM, Yoshizawa CN, Lee M, Watson D, Shak S, Kerr DJ (2011) Validation study of a quantitative multigene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for assessment of recurrence risk in patients with stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 29:4611–4619
6. Salazar R, Roepman P, Capella G, Moreno V, Simon I, Dreezen C, Lopez-Doriga A, Santos C, Marijnen C, Westerga J, Bruin S, Kerr D, Kuppen P et al (2011) Gene expression signature to improve prognosis prediction of stage II and III colorectal cancer. *J Clin Oncol* 29:17–24
7. Lin Yang Wenzhuo He, Qiong Yang et al (2017) Combination of primary tumor location and mismatch repair status guides adjuvant chemotherapy in stage II colon cancer. *Oncotarget* 8(58):99136–99149. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21839>
8. Fang S, Efron J, Berho M, Wexner S (2014) Dilemma of stage II colon cancer and decision making for adjuvant chemotherapy. *J Am Coll Surg* 219:1056–1069