

Interdisziplinäre Therapiestrategie

Muss jedes Rektumkarzinom bestrahlt werden?

Bei der Behandlung des Rektumkarzinoms kommt in aller Regel eine interdisziplinäre Strategie zur Anwendung bei der neben Chirurgie auch Strahlen- und Chemotherapie eine Rolle spielen.



Dr. med. Christian von Briel
Aarau



Dans le traitement du cancer du rectum généralement une stratégie interdisciplinaire est utilisée dans laquelle en complément à la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie jouent également un rôle.

Die Grundlagen dieser Therapiekombinationen wurden vor gut 30 Jahren gelegt. Wegen der hohen Rate an Lokalrezidiven nach alleiniger Resektion bei den Stadien II oder höher (T3N0 oder N+) [1, 2] wurden multiple randomisierte Multizenterstudien durchgeführt, um den Wert einer adjuvanten Radiotherapie oder Radiochemotherapie (RCT) zu prüfen [3, 4].

Studie 7175 der gastrointestinalen Study Group

Die Studie 7175 der gastrointestinalen Study Group randomisierte 227 Patienten in den Stadien II/III zwischen alleiniger Operation und Operation plus postoperativer Chemotherapie, Radiotherapie oder Radio-Chemotherapie. Obwohl im Studiendesign 520 Patienten vorgesehen waren, wurde die Studie vorzeitig geschlossen, da sich ein klarer Ueberlebensvorteil für Patienten im Arm der kombinierten Radio-Chemotherapie zeigte [3]. Die North Central Cancer Treatment Group Studie 79-47-51 bestätigte dieses Ergebnis und zeigte für die adjuvante Radiochemotherapie eine relative Lebensverlängerung von 29% [4]. In der Folge wurde 1990 an der NIH Consensus Conference die postoperative adjuvante Radio-Chemotherapie als Standardtherapie für komplett resezierte Rektumkarzinome im Stadium II und III definiert [5].

20 Jahre Fortschritt

Während den nächsten 20 Jahren entwickelten sich sowohl die diagnostischen Möglichkeiten als auch die chirurgischen Techniken, so dass die Frage gestellt werden musste, ob die Resultate dieser Studien noch gültig sind. Mit heutigen modernen CT und vor allem MRI und Endosonographie kann die lokoregionäre Ausdehnung der Krankheit viel genauer erfasst werden. Es muss davon ausgegangen werden, dass in den frühen Studien häufig die Tumorausdehnung unterschätzt wurde, da vor allem pelvine Lymphknotenmetastasen aber auch die lokale Ausdehnung des Primärtumors nicht erfasst werden konnten. Vor allem die Einführung der totalen mesorektalen Exzision (TME) und deren Standardisierung reduzierte die Lokalrezidivrate auch ohne postoperative Radio-Chemotherapie, so dass der Benefit einer zusätzlichen Bestrahlung in Frage

gestellt werden musste [6, 7]. In verschiedenen retrospektiven sowie Subgruppenanalysen der grossen prospektiven Studien wurden histopathologische Faktoren wie Ausmass der mesorektalen Fettinvasion des Tumors, lymphovaskuläre Invasion und Differenzierungsgrad gefunden. Auch der Abstand des distalen Tumorrandes zum Sphincter ani und die Ausdehnung (ganze Zirkumferenz oder nur Teile) können als prognostischer Faktor für die Entwicklung eines Lokalrezidives verwendet werden [8-10]. Willett et al. zeigten, dass sich bei 117 Patienten mit einem pT3pN0 Tumor ohne adjuvante RCT zwar in 24% ein Lokalrezidiv entwickelte. Bei Patienten ohne einen der oben erwähnten Risikofaktoren trat über 10 Jahre aber nur in 5% ein lokales Rezidiv auf [8]. Es ist daher wahrscheinlich, dass es bei T3N0 Tumoren eine „low risk“ Gruppe gibt, bei denen eine zusätzliche adjuvante RCT eine unnötige Ueberbehandlung bedeutet. Allerdings gibt es keine randomisierte, prospektive Phase III Studie, die dieses Thema abschliessend untersucht hätte.

Neue Behandlungsstrategie

In der Folge kam es nämlich zu einem Wechsel der Behandlungsstrategie. Entscheidende Studien wurden 2004 von der Deutschen Studiengruppe für das Rektumkarzinom [11] und 2009 von der National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) publiziert [12].

In der deutschen Studie wurden 823 Patienten im klinischen Stadium T3/T4 oder positiven Lymphknoten randomisiert und erhielten entweder post- oder präoperative Radiochemotherapie und in allen Fällen eine TME. Innerhalb 5 Jahren entwickelten 13% der Patienten mit postoperativer gegenüber 6% mit präoperativer Radiochemotherapie ein Lokalrezidiv. Allerdings hatten auch 24% im präoperativen Arm vs. 14% im postoperativen Grad 3 oder 4 Spätkomplikationen. In 30% der nodal positiven Patienten waren bei der Operation keine Lymphknotenmetastasen mehr nachweisbar [11]. In der NSABP Studie R-03 bestätigte sich der Vorteil der präoperativen vs. postoperativen RCT. Sie zeigte eine signifikante Erhöhung des krankheitsspezifischen Ueberlebens im präoperativen Arm [12].

Diese Resultate führten dazu, dass der derzeitige Standard beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom eine präoperative Radiochemotherapie über 5-6 Wochen, gefolgt von einer TME 6-8 Wochen nach Abschluss der RCT ist.

Inwieweit zwischen Abschluss der Radiotherapie und TME und nach der TME noch zusätzliche Chemotherapien gegeben werden

| TAB. 1 Wichtigste Resultate der Phase III Studien präoperative vs. postoperative Radiochemotherapie | | | | | | | | | | |
|---|------|----------|-------------------|------------------|-------------|-------|-------------|------|------------|-------|
| Studie | Pat. | Stadien | Studien Arm | RT Dose/Fx | 5 J. LF (%) | p | 5 J DFS (%) | p | 5 J OS (%) | p |
| Deutsche Rektumkarzinom Studiengruppe | 823 | cT3-4 N+ | Präoperative RCT | 50.4Gy 28 Fx | 6 | 0.006 | 68 | 0.32 | 76 | 0.8 |
| | | | Postoperative RCT | 55.4 Gy 31Fx | 13 | | 65 | | 74 | |
| NSABP R-03 | 267 | cT3-4 N+ | Präoperative RCT | 50.4 Gy 28 Fx | 10.7 | 0.69 | 64.7 | 0.01 | 74.5 | 0.065 |
| | | | Postoperative RCT | 50.4 Gy 28 Fx | 10.7 | | 53.4 | | 65.6 | |

LF Lokalrezidiv, DFS krankheitsfreies Ueberleben, OS Gesamtüberleben, Fx Fraktionen

Für Deutsche Rektumkarzinom Studiengruppe (11) und NSABP-03 (12)

sollen, ist unklar. Hierzu gibt es je nach örtlicher Präferenz des Behandlungsteams verschiedene Konzepte.

Mit Einführung der präoperativen RCT ist die Bestimmung der histopathologischen Risikofaktoren zur Abschätzung des Lokalrezidivrisikos nicht mehr möglich. Von immer grösserer Bedeutung wird jetzt ein optimales Staging bei dem das Tumorstadium bei Diagnosestellung korrekt definiert werden kann. Die sichere Unterscheidung von Tumoren im Stadium I, welche keine adjuvante Therapie brauchen und den anderen, wird immer wichtiger. Trotz modernsten bildgebenden Verfahren wie MRI, high resolution CT, PET/CT und Endosonographie kann vor allem das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen nach wie vor schwer beurteilt werden. Zwei neuere Studien zeigten, dass diese in rund 20% nicht erkannt werden [13, 14].

Um im Zeitalter der präoperativen Radiochemotherapie Tumorsituationen erfassen zu können, die ausser der Operation keine zusätzliche Behandlung brauchen, muss einerseits das präoperative Staging weiter verbessert werden. Andererseits braucht es wahrscheinlich auch ganz neue Ansätze, da die bekannten Risikofaktoren im präoperativen Setting nicht mehr gebraucht werden können. Eventuell bietet die genetische Bestimmung des Tumors (Molecular profiling) einen Ansatz, um Risikogruppen besser unterscheiden zu können. Bis diese Daten aber vorliegen und gesichert sind, sollten alle Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom einer präoperativen Radiochemotherapie (auch im Stadium cT3) unterzogen werden.

Dr. med. Christian von Briel

Radiotherapie Hirslanden, Rain 34, 5000 Aarau
christian.vonbriel@hirslanden.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Lokal fortgeschrittene Rektumkarzinome (T3/4, N+) sollten zusätzlich zur Operation einer Radiochemotherapie unterzogen werden.
- ◆ Die präoperative Radiochemotherapie gilt heute als Standard.
- ◆ Bei Tumoren im Stadium T3N0 gibt es wahrscheinlich eine „low risk“ Gruppe, die mit einer Operation alleine behandelt werden kann.
- ◆ Die sichere Bestimmung dieser Gruppe ist zur Zeit nicht möglich, da bei einer präoperativen Behandlung die bekannten histopathologischen Risikofaktoren nicht bestimmt werden können.
- ◆ Zur weiteren Differenzierung von Risikogruppen braucht es einerseits eine Verbesserung der diagnostischen Stagingmethoden, andererseits auch neue Ansätze wie Molecular Profiling des Tumors.

Literatur:

1. McDermott, F.T., et al., Local recurrence after potentially curative resection for rectal cancer in a series of 1008 patients. *The British journal of surgery*, 1985. 72(1): p. 34-7.
2. Minsky, B.D., et al., Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. II. The influence of blood vessel invasion. *Cancer*, 1988. 61(7): p. 1417-24.
3. Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. Gastrointestinal Tumor Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 1992. 10(4): p. 549-57.
4. Krook, J.E., et al., Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *The New England journal of medicine*, 1991. 324(11): p. 709-15.
5. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 1990. 264(11): p. 1444-50.
6. Kapiteijn, E., et al., Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *The New England journal of medicine*, 2001. 345(9): p. 638-46.
7. Enker, W.E., et al., Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg*, 1995. 181(4): p. 335-46.
8. Willett, C.G., et al., Prognostic factors in stage T3N0 rectal cancer: do all patients require postoperative pelvic irradiation and chemotherapy? *Dis Colon Rectum*, 1999. 42(2): p. 167-73.
9. Merchant, N.B., et al., T3N0 rectal cancer: results following sharp mesorectal excision and no adjuvant therapy. *J Gastrointest Surg*, 1999. 3(6): p. 642-7.
10. Kim, J.S., et al., Adjuvant radiotherapy following total mesorectal excision for stage IIA rectal cancer: is it beneficial? *Int J Colorectal Dis*, 2010. 25(9): p. 1103-10.
11. Sauer, R., et al., Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *The New England journal of medicine*, 2004. 351(17): p. 1731-40.
12. Roh, M.S., et al., Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2009. 27(31): p. 5124-30.
13. Guillem, J.G., et al., cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2008. 26(3): p. 368-73.
14. Lombardi, R., et al., Clinically-staged T3N0 rectal cancer: is preoperative chemoradiotherapy the optimal treatment? *Ann Surg Oncol*, 2010. 17(3): p. 838-45.