

Onkologische Optionen beim Rektumkarzinom

Prä- und postoperative Therapiestrategien

Im Vergleich zum Kolonkarzinom ist das Rektumkarzinom durch eine hohe Lokal- und Spätrezidivrate gekennzeichnet. Beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom gilt ab dem Stadium T3 oder bei Lymphknotenbefall die präoperative Radiochemotherapie über fünf Wochen als Standard. Die Operation sollte eine transmesorektale Exzision (TME) beinhalten. Postoperativ sollte die Therapie mit vier Monaten zusätzlicher Chemotherapie komplettiert werden.

DANIEL HELBLING



Daniel
Helbling

Dieser Übersichtsartikel soll sich im Wesentlichen auf die therapeutischen Aspekte des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms ohne Fernmetastasen beschränken; er basiert in grossen Teilen auf der «e-grandround»-Version vom 17. Dezember 2009, welche der Autor zusammen mit Prof. Bruce D. Minsky, University of Chicago Medical Center, durchgeführt hat. Diese «e-grandround»-Version kann noch bis Mitte 2010 auf www.e-eso.net angeschaut werden.

Inzidenz und Unterschiede zum Kolonkarzinom

Die Inzidenz des Rektumkarzinoms liegt bei 15 bis 25 Fällen pro Jahr pro 100 000 Einwohner. Aufgrund der anatomischen Lage ist beim Rektumkarzinom im Gegensatz zum Kolonkarzinom das Lokalrezidivrisiko höher, was zu speziellen Anforderungen an die multimodale Therapie geführt hat. Ein weiterer wichtiger Unterschied ist, dass Spätrezidive beim Rektumkarzinom häufiger sind (1).

Diagnose und Stadieneinteilung

Die Diagnose wird mittels Endoskopie inklusive Biopsie gestellt. In 90% der Fälle handelt es sich um Adenokarzinome. Muzinöse Adenokarzinome oder Siegelringkarzinome weisen eine schlechtere Prognose als andere histologische Adenokarzinome auf. Zur Festlegung des Tumorstadiums (insbesondere des Lymphknotenbefalls) sollte neben einer Computertomografie des Beckens, des Abdomens und des Thorax ein MRI des Beckens oder ein transrektaler Ultraschall durchgeführt werden. Aufgrund dieses Bildmaterials kann das TNM-Stadium festgelegt werden (Abbildung 1).

Therapie

Chirurgische Optionen

Die komplette Resektion des Tumors mit Einschluss der lokoregionären Lymphknoten ist der Hauptpfeiler des multimodalen Therapiekonzepts.

Als Standard, insbesondere bei Tumoren des oberen und mittleren Rektumdrittels, gilt die vordere Resektion (LAR). Tief sitzende Tumore mit Infiltration des Schliessmuskels oder schwachem Sphinkter werden in der Regel einer abdominoperinealen Rektumexstirpation zugeführt. Den wichtigsten Fortschritt in den letzten Jahren stellt die Einführung der totalen mesorektalen Exzision dar (TME). Der technische Unterschied zwischen TME und konventioneller Chirurgie beruht auf einer scharfen Präparation unter direkter Sicht in einer klar definierten Ebene zwischen viszeraler und parietaler Schicht der Beckenfaszie, sodass das präsakrale Fettgewebe möglichst vollständig entfernt werden kann. Durch diese Technik konnte die Lokalrezidivrate wesentlich gesenkt werden.

Die Erhaltung der Schliessmuskelfunktion ist ein weiterer zentraler Punkt und hängt im Wesentlichen von fünf Faktoren ab:

- ▲ Lokalisation des Tumors
- ▲ chirurgische Fähigkeiten des Operateurs
- ▲ Wunsch des Patienten
- ▲ Ansprechen auf die präoperative Therapie
- ▲ Habitus und Geschlecht des Patienten (eher möglich bei schlanken Patienten und bei Frauen).

Auch wenn der Tumor nach der (neoadjuvanten/ präoperativen) Vorbehandlung vollständig verschwunden ist, sollte chirurgisch die komplette Resektion inklusive TME erfolgen. Ohne diese Resektion muss

TNM Klassifizierungssystem bei Kolorektalkarzinom	
Primärtumor (T)*	
T _{is}	Carcinoma in situ; intraepithelial (within glandular basement membrane) or invasion of lamina propria (intramucosal)
T ₁	Tumor invades submucosa
T ₂	Tumor invades muscularis propria
T ₃	Tumor invades through the muscularis propria into the subserosa, or into non-peritonealized pericolic or perirectal tissues
T ₄	Tumor directly invades other organs or structures, and/or perforates visceral peritoneum*
Regionale Lymphknoten (N)	
N ₀	Regional nodes cannot be assessed
N ₁	No regional nodal metastases
N ₁	Metastasis in 1 to 3 regional lymph nodes
N ₂	Metastasis in 4 or more regional lymph nodes
Fernmetastasen (M)	
M ₀	Distant metastasis cannot be assessed
M ₀	No distant metastases
M ₁	Distant metastases

Abbildung 1: TNM-Einteilung für kolorektale Karzinome

befürchtet werden, dass verbleibende Tumorzellen zu einem Lokalrezidiv führen. Ein solches Rezidiv würde eine therapeutische Herausforderung darstellen, da gewisse Therapieoptionen wie beispielsweise die Strahlentherapie nicht mehr eingesetzt werden können.

Nicht chirurgische Optionen

Die nicht chirurgischen Therapieoptionen sollten prinzipiell bereits vor der Operation zur Anwendung kommen, da im Vergleich zur postoperativen Behandlung die präoperative (neoadjuvante) Therapie mit weniger Nebenwirkungen durchgeführt und das Lokalrezidivrisiko stärker gesenkt werden kann (2).

Radiotherapie

Bei lokalem Lymphknotenbefall ist die Strahlentherapie immer indiziert, auch wenn die Operation mit TME durchgeführt wird, denn das Lokalrezidivrisiko ohne Strahlentherapie beträgt zirka 20%. Da die Radiotherapie wie auch die Chemotherapie besser präoperativ eingesetzt werden sollten, ist das präoperative Staging der Lymphknoten entscheidend (siehe oben).

Die präoperative Strahlentherapie in Kombination mit der Operation wurde in etlichen randomisierten Studien mit der alleinigen Operation verglichen. In allen Studien wurde gezeigt, dass durch die zusätzliche Strahlentherapie das Lokalrezidivrisiko gesenkt werden kann. Nur eine Studie aus Schweden konnte auch einen Überlebensvorteil zeigen (3). In dieser Studie wie auch in einer bedeutenden holländischen Studie wurde die Strahlentherapie über einen kurzen Zeit-

raum (5 Tage mit jeweils 5 Gy) verabreicht. Dieses Kurzzeit-Radiotherapieschema (5 x 5 Gy) kommt aber heute kaum noch zur Anwendung, da kurze Zeit später eine polnische Studie nachgewiesen hat, dass unter der präoperativen konventionell fraktionierten Radiochemotherapie mit 5-FU über fünf Wochen die komplette pathologische Remissionsrate deutlich geringer ist (4). Ein weiteres Argument gegen das radiotherapeutische Kurzschema ist, dass keine sinnvolle Chemotherapie dazu kombiniert werden kann – ein wesentlicher Aspekt, denn nur die Chemotherapie besitzt das Potenzial, das Gesamtüberleben signifikant zu verbessern.

Chemotherapie

Der Einsatz der Chemotherapie ist im Wesentlichen durch die deutsche CAO/ARO/AIO-Studie definiert worden (2) (Abbildung 3). Aufgrund dieser grossen Phase-III-Studie hat sich die präoperative Radiochemotherapie gegenüber dem postoperativen Einsatz durchgesetzt, und zwar wegen der erreichten tieferen Lokalrezidivrate (6 vs. 15% nach 5 Jahren) und der höheren Sphinktererhaltungsrate (39 vs. 20%) in der Studiengruppe. Das Gesamtüberleben war in beiden Studienarmen gleich. Gemäss der CAO/ARO/AIO-Studie gilt immer noch, dass die präoperative Radiochemotherapie und die postoperative Therapie mit einer 5-FU-haltigen Therapie erfolgen sollten. Zurzeit wird versucht, diese Therapie durch Zugabe weiterer Chemotherapeutika zu verbessern. Am weitesten fortgeschritten ist die Prüfung von zusätzlichem Oxaliplatin zur

präoperativen 5-FU-haltigen Radiochemotherapie. Bisher konnte sich diese Substanz in zwei grossen Phase-III-Studien aber nicht etablieren (STAR- und ACCORD-Studie, präsentiert am ASCO-Meeting 2009). Von drei weiteren Phase-III-Studien mit der gleichen Fragestellung sind noch keine Daten bekannt.

Auch postoperative Chemotherapie sinnvoll?

In der CAO/ARO/AIO-Studie wurde nach der Operation nochmals vier Monate mit einer 5-FU-haltigen Therapie behandelt, wie *Abbildung 3* zeigt. Obwohl eine andere Phase-III-Studie der EORTC (5) keinen Nutzen für die postoperative Chemotherapie nach erfolgter präoperativer Radiochemotherapie zeigen konnte, wird die postoperative Therapie immer noch als Standard angesehen, da bei der EORTC-Studie nur zirka 70% der Patienten auch effektiv die postoperative Therapie erhalten hatten. Beim kolorektalen Karzinom allgemein gilt weiterhin eine sechsmonatige adjuvante Therapie als Standard. Bis zum Vorliegen von weiteren Studienresultaten sollte also die postoperative Chemotherapie durchgeführt werden, insbesondere dann, wenn durch die präoperative Radiochemotherapie ein Tumorsprechen erreicht werden konnte.

Spezielle Situation: proximales Rektumkarzinom cT3cN0

Da eine präoperative Radiochemotherapie nur indiziert ist wenn die Lymphknoten befallen sind, stellt sich die Frage, ob

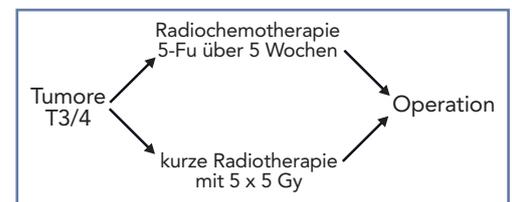


Abbildung 2: Design der polnischen Studie mit 316 Patienten (4). Die totale mesorektale Exzision (TME) erfolgte nur bei distalen Tumoren. Ausgeschlossen waren Tumoren mit Sphinkterinfiltration.

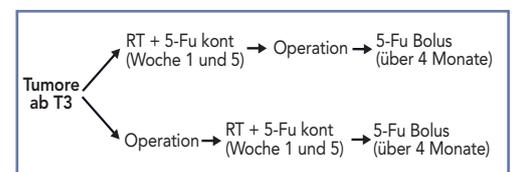


Abbildung 3: Randomisierungsschema der deutschen CAO/ARO/AIO-Studie (2).

Stadium	Fünf-Jahres-Überleben
T1N0	81,4%
T2N0	75,7%
T3N0	64,0%
T4N0	50,2%
T1-2N1	72,1%
T1-2N2	56,1%
T3N1	52,4%
T4N1	36,3%
T3N2	37,3%
T4N2	25,2%

Abbildung 4: Fünf-Jahres-Überlebenschance gemäss Tumorstadium. Die Daten stammen aus der SEER-Datenbank: 35 829 Patienten mit Rektumkarzinom im Zeitraum von 1992 bis 2004 wurden erfasst.

in einer solchen Situation nicht direkt operiert werden sollte. Obwohl in der entscheidenden deutschen Studie (2) betroffene Patienten ebenfalls eingeschlossen waren, muss für heutige Strategien unbedingt darauf geachtet werden, ob die Lymphknoten tatsächlich befallen sind oder nicht. Denn im Falle eines Lymphknotenbefalls geht die postoperative Radiochemotherapie mit einer schlechteren lokalen Kontrolle und mit einer erhöhten Behandlungstoxizität einher im Vergleich zur präoperativen Therapie. Weil das präoperative Staging in 20 bis 40% die Lymphknoten fälschlicherweise als nicht befallen einstuft, wird heute auch in dieser Situation empfohlen, eine präoperative Radiochemotherapie durchzuführen (6).

Prognose

In *Abbildung 4* ist das Fünf-Jahres-Überleben gemäss Tumorstadium dargestellt. Die Daten beruhen auf der SEER-Datenbank, in welcher alle Patienten mit Rektumkarzinom unabhängig von der Behandlung zwischen 1992 und 2004 erfasst wurden (7). Der heutige Therapiestandard wurde aber erst im Jahr 2004 publiziert, sodass die Prognose für die heuti-

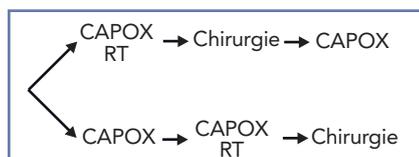


Abbildung 6: Randomisierungsschema der GCR-3-Studie, in die 108 Patienten eingeschlossen wurden. RT = Radiotherapie

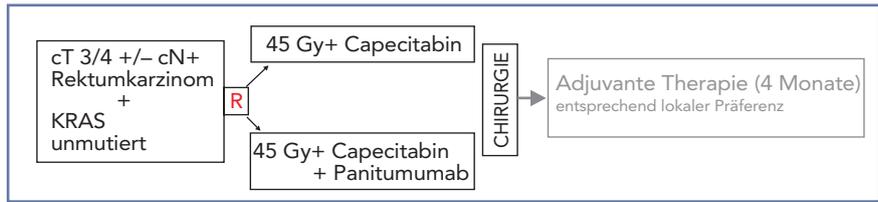


Abbildung 5: Randomisierungsschema der SAKK-41-07 Studie, in welcher nur Patienten behandelt werden, bei denen das Tumorgewebe keine KRAS-Mutation aufweist. R = Randomisierung

gen Patienten besser ist. Dies zeigt auch ein Vergleich zu gesammelten Daten aus verschiedenen Behandlungsstudien: Die Patienten weisen demnach heute ein um 7 bis 10% verbessertes Überleben pro Stadium auf.

Aussichten

Da durch die Verbesserung der Chirurgie und der Strahlentherapie keine wesentlichen Fortschritte bezüglich der Prognose erreicht werden können, laufen heute die therapeutischen Bemühungen in Richtung *verbesserter Patientenselektion* und Verlängerung der präoperativen Therapie. Die Patientenselektion wird in der SAKK-41-07-Studie untersucht: Hier werden nur Patienten, bei welchen der Tumor keine KRAS-Mutation aufweist, eingeschlossen und dann zu einer präoperativen 5-FU-haltigen Radiochemotherapie mit oder ohne den EGFR-Antikörper Panitumumab randomisiert (*Abbildung 5*).

Eine *Verlängerung der präoperativen Therapie* ist ebenfalls sinnvoll, da diese im Vergleich zur postoperativen Behandlung mit weniger Nebenwirkungen durchgeführt werden kann. Voraussetzung für eine Verlängerung der präoperativen Therapie ist aber, dass es während der Behandlung nicht zum Tumorwachstum kommt, weil dies unter Umständen die Operation verunmöglicht. Eine Gruppe aus Spanien hat die Resultate einer solchen Studie publiziert (8) (*Abbildung 6*). Zwar kam es durch die Verlängerung der präoperativen Behandlung nicht zu einer Erhöhung der kompletten Tumoransprechenrate. Es konnte aber in 93% die Behandlung komplettiert werden (vs. 51%), und zudem waren die Nebenwirkungen mit der langen präoperativen Behandlung signifikant geringer. ▲

Dr. med. Daniel Helbling
 OnkoZentrum Zürich
 Klinik im Park
 Seestrasse 259
 8038 Zürich
 E-Mail: daniel.helbling@ozh.ch
 www.ozh.ch

Quellen:

- Tepper, E., O'Connell, M., Niedzwiecki, D. et al.: Adjuvant Therapy in Rectal Cancer: Analysis of Stage, Sex, and Local Control-Final Report of Intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002; 20(7): 1744-1750.
- Sauer, R., Becker, H., Hohenberger, W. et al. (German Rectal Cancer Study Group): Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(17): 1731-1740.
- Folkesson, J., Birgisson, H., Pahlman, L. et al.: Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005; 23(24): 5644-5650.
- Bujko, K., Nowacki, MP., Nasierowska-Guttmejer, A. et al.: Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93(10): 1215-1223.
- Bosset, JF., Collette, L., Calais, G. et al. (EORTC Radiotherapy Group Trial 22921): Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(11): 1114-1123.
- Guillem, JG., Díaz-González, FA., Minsky, BD. et al.: cT3N0 Rectal Cancer: Potential Overtreatment With Preoperative Chemoradiotherapy Is Warranted. *J Clin Oncol* 2008; 26(3): 368-373.
- Gunderson, L., Jessup, JM., Sargent, DJ. et al.: Revised Tumor and Node Categorization for Rectal Cancer Based on Surveillance, Epidemiology, and End Results and Rectal Pooled Analysis Outcomes. *J Clin Oncol* 2010; 28(2): 256-263.
- Fernandez-Martos, C., et al.: Randomized Study of Concomitant Chemoradiotherapy Followed by Surgery and Adjuvant Capecitabine Plus Oxaliplatin (CAPOX) Compared With Induction CAPOX Followed by Concomitant Chemoradiotherapy and Surgery in Magnetic Resonance Imaging-Defined, Locally Advanced Rectal Cancer. *J Clin Oncol* 2010 Jan 11. [Epub ahead of print] (DOI:10.1200/JCO.2009.25.8541).