

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Neoadjuvante Konzepte in der
multimodalen Therapie von
gastrointestinalen Tumoren**

Badakhshi H

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2012; 10 (3), 14-19

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Neoadjuvante Konzepte in der multimodalen Therapie von gastrointestinalen Tumoren

H. Badakhshi

Kurzfassung: Maligne gastrointestinale Tumoren verursachen nach wie vor eine hohe Mortalität. Ein operativer Eingriff führt als alleinige Methode trotz kurativer Wirksamkeit zu keinen zufriedenstellenden Ergebnissen. Neoadjuvante Konzepte mit dem Einsatz von Radio- und Chemotherapie können die Ergebnisse deutlich verbessern. Aktuelle valide Daten sprechen für dieses Konzept. Es kann sowohl die lokale Kontrolle als auch die Mortalitätsraten positiv beeinflussen. Ösophaguskarzinome (Plattenepithel- und Adenokarzinom) können durch die neoadjuvante Applikation von Radiochemotherapien präoperativ verkleinert werden. Diese gilt heute als Standardtherapie vor einer kurativ intendierten Operation. Rektumkarzinome werden heute im lokal fortgeschrittenen Stadium weitgehend mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie behandelt. Die alleinige hypofraktionierte Radiotherapie stellt

eine gute Alternative dar. Diese Therapiemodalitäten führen zur signifikanten Verbesserung der Rezidivraten. Aktuelle Metaanalysen sprechen ebenso für eine Steigerung der Überlebensraten.

Schlüsselwörter: Ösophaguskarzinom, Rektumkarzinom, neoadjuvante Konzepte, neoadjuvante Therapie, Radiochemotherapie, therapeutischer Index

Abstract: Neoadjuvant Concepts in Multimodal Therapy of Gastrointestinal Tumors. Malignant tumors of the gastrointestinal tract are causing a high mortality. Surgery performed alone provides curative chances but, in general, results are not satisfying. Neoadjuvant concepts with involvement of radiation therapy and cytotoxic chemotherapy might improve results significantly. Besides good biologic rationale a quan-

tity of clinical data are available today. It influences locoregional failure rates and survival. All histologic subtypes of esophageal cancer could be efficiently controlled clinically by neoadjuvant chemoradiation. It is seen as a standard procedure applied before surgery in the treatment of locally advanced esophageal cancers. The treatment of rectal cancers at stages II and III involves neoadjuvant chemoradiation before TME-based surgery. Short-time hypofractionated radiation therapy is a good alternative. Radiation leads to a significant reduction of local recurrence and meta-analyzed to an improvement of survival rate. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2012; 10 (3): 14–9.**

Key words: esophageal cancer, rectal cancer, neoadjuvant concepts, chemoradiation, therapeutic index

■ Einleitung

Maligne gastrointestinale Tumoren haben trotz der Therapiefortschritte der vergangenen Jahre eine schlechte Prognose. Die Mortalität bei Patienten mit Ösophagus- und Kolorektalkarzinom ist nach wie vor hoch [1]. Im Jahr 2006 betrug die Mortalität beim Ösophaguskarzinom bei Männern 3624 und bei Frauen 1074 Fälle. Kolorektale Karzinome bilden mit ca. 16 % die zweithäufigste onkologische Erkrankung und mit 12–14 % auch die zweithäufigste Todesursache. Diese Tatsache stellt eine Herausforderung für die onkologische Grundlagenforschung und vor allem für die klinische Onkologie dar. Der vorliegende Artikel wird sich auf aktuelle Studien bezüglich der Malignome des Ösophagus und des Rektums konzentrieren, da wir diesbezüglich derzeit über valide Daten verfügen, die hier näher beleuchtet und kritisch reevaluiert werden sollen.

Der Stellenwert der neoadjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie für das Ösophaguskarzinom wird im Rahmen therapeutischer Konzepte kontrovers diskutiert. Im Gegensatz dazu herrscht in der Behandlung des Rektumkarzinoms eher Konsens. Die ersten experimentellen Daten über die Dynamik von klonogenen Zellen maligner Tumoren und die damit zusammenhängende potenzielle Wirksamkeit zytostatischer Therapie stammen aus den 1960er-Jahren [2]. Das Norton-Simon-Modell [3] und das Goldie-Coldman-Modell [4] haben die komplexe Kinetik der Tumorzellvernichtung und die Wirksam-

keit der Zytostatika an Tumorzellen kontextualisiert. Der Effekt der ionisierenden Strahlen wird über die Induktion des Zelltods infolge der Wirkung von reaktiven Sauerstoffradikalen und von Sekundärelektronen im Zellkern und durch die damit einhergehenden Doppelhelixbrüche und die Aktivierung der Apoptose erklärt [5]. Daten aus der Grundlagenforschung aus den 1970er-Jahren bilden die wissenschaftliche Grundlage für den Einsatz der Radiotherapie (RTx) sowie deren Kombination mit Chemotherapien (CTx) [6, 7]. Das klinische Ziel der neoadjuvanten Radiochemotherapie ist die Tumorverkleinerung, die Verbesserung der möglichen kompletten Resektionsrate und die Steigerung der histologischen Ansprechrate (pCR). Die neoadjuvante CTx ist eine In-vivo-Testung der Wirksamkeit der Therapie. Neoadjuvante Therapien gehen mit einem besseren Management der Toxizität und mit einer höheren Compliance einher.

■ Ösophaguskarzinom

Neoadjuvante Radiochemotherapie

Die alleinige chirurgische Therapie erreicht beim potenziell resektablen, lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom in prospektiv erfassten Daten ein 3-Jahres-Überleben von 26 % [8] und ein 5-Jahres-Überleben von 8–30 % [9–14]. In der vergangenen Dekade wurden 5 prospektive randomisierte Studien veröffentlicht. Die Studien hatten explizit nur Patienten mit Ösophaguskarzinom eingeschlossen. Es wurde bei resektablen Tumoren im Stadium II und III nach UICC die alleinige operative Therapie mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie verglichen [10–14]. Alle Studien hatten Cisplatin als Hauptzytostatikum verwendet, das entweder alleine [14] oder jeweils mit 5-Fluorouracil (5-FU) [10, 11, 13] oder 5-FU und Vinblastin [12] kombiniert appliziert wurde. Von diesen Studien schloss eine Studie nur Patienten mit Plattenepithelkarzi-

Eingelangt am 2. Mai 2011; angenommen nach Revision am 30. März 2012

Aus dem Charité Centrum für Tumormedizin, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Harun Badakhshi, Charité Centrum für Tumormedizin, Universitätsmedizin Charité, D-10117 Berlin, Charité Platz 1; E-Mail: harun.badakhshi@charite.de

nomen ein [14], eine Studie nur Patienten mit Adenokarzinomen [13] und die anderen 3 Studien analysierten beide histologische Entitäten (Tab. 1).

In einer in den frühen 1990er-Jahren von der EORTC initiierten größeren Studie wurden 297 Patienten untersucht. Es konnte nach einer medianen Nachuntersuchungszeit von 55 Monaten zwar kein Vorteil im 3-Jahres-Überleben nachgewiesen werden (18,6 Monate in beiden Gruppen), es war aber in der neoadjuvanten Therapiegruppe ein Anstieg des krankheitsfreien Überlebens (42 vs. 28 %; $p = 0,003$) sowie eine pCR von 26 % festzustellen [14]. In einer von der Patientenzahl her vergleichbaren Studie ($n = 256$) konnten die Autoren nach einer medianen Nachuntersuchungszeit von 65 Monaten keine signifikante Differenz im Gesamt- oder krankheitsfreien Überleben demonstrieren (HR: 0,82 und 0,89; beide n. s.). Die Patientengruppe mit neoadjuvanter Therapie erreichte eine pCR von 57 % [10]. Beide größeren Studien zeigten trotz besserer lokaler Kontrolle [14] und guter pCR [10, 14] keinen Anstieg des Gesamtüberlebens. In der EORTC-Studie wurde die RTx (Gesamtdosis 37 Gy) in 2 „Zyklen“ verabreicht, die durch eine 2-wöchige Pause getrennt waren (jeweils 18,5 Gy). Die mangelnde Wirksamkeit könnte am aus heutiger Sicht ungewöhnlichen Einsatz der RTx liegen, wobei eine Teilung der Therapiedosis einen deutlichen radiobiologischen Nachteil darstellt. In der anderen Studie wurden 35 Gy kontinuierlich verabreicht. In beiden Studien wurden 80 mg/m² Cisplatin pro Woche appliziert, einmal alleine, einmal mit 5-FU (800 mg/m²) kombiniert. Eine finale Beurteilung dieser Ergebnisse ist schwierig, da sich die damaligen Applikationsformen der RTx in Bezug auf Technik und Dosis deutlich von heutigen Standards unterscheiden und daran gemessen heutzutage eine Unterdosierung darstellen. Heute wird eine Gesamtdosis von 45–50 Gy als Standard angesehen.

In den folgenden Studien konnte eine Steigerung der Überlebensrate deutlich nachgewiesen werden. Die CALGB-Studie ($n = 56$) zeigte eine signifikante Differenz im 5-Jahres-Überleben von absolut 23 % (39 vs. 16 %; $p = 0,002$) zugunsten der neoadjuvanten Therapie. Die neoadjuvante Therapie führte zu einer pathologischen Ansprechrquote (pCR) von 40 % [11]. Diese Studie musste wegen Rekrutierungsproblemen früher als geplant abgebrochen werden. Eine weitere Studie mit 100 Fällen konnte nach einer medianen Nachuntersuchungszeit von 8,2 Jahren keinen Unterschied in der Überlebensrate zeigen (17,6 vs. 16,9 Monate; n. s.) [12]. Die dritte Studie mit 113 Fällen zeigte jedoch einen signifikanten Überlebensvorteil von absolut 26 % (32 vs. 6 %) nach 3 Jahren zugunsten der neoadjuvanten Therapie. Zudem führte die neoadjuvante Therapie bei 25 % der Patienten zu einer pCR. Nach Aktualisierung der Daten

betrug das mediane Überleben nach 5 Jahren 17 vs. 12 Monate ($p = 0,002$) zugunsten der neoadjuvanten Therapie [13]. Der Vorteil von absolut 23–26 % für das Überleben durch den Einsatz einer neoadjuvanten Radiochemotherapie ist ein Indikator für die Potenziale dieser Methode im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Therapie [11, 13]. Dennoch sind die Daten der letzten 3 erwähnten Analysen aufgrund der insgesamt geringen Stichprobengröße mit Vorsicht zu interpretieren.

Aufgrund dieser Schwierigkeiten einer konklusiven Interpretation der Einzelstudien stellen Metaanalysen hierbei eine Hilfe dar. Im Folgenden sollen 2 aktuelle Publikationen vorgestellt werden [18, 19].

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2007 schloss 10 prospektive randomisierte Studien ($n = 1209$) ein. Sie zeigte, dass durch die neoadjuvante Radiochemotherapie das relative Mortalitätsrisiko um 19 % gesenkt werden kann (HR: 0,81; 95%-CI: 0,70–0,93; $p = 0,002$). Dies korrespondierte mit einer absoluten Differenz von 13 % im 2-Jahres-Überleben. Dieses positive Ergebnis zeigte sich für beide histologische Entitäten gültig: Die Differenz in der Reduktion des relativen Risikos für Plattenepithelkarzinome betrug 16 % (HR: 0,84 [0,71–0,99]; $p = 0,04$) und für Adenokarzinome 25 % (HR: 0,75 [0,59–0,95]; $p = 0,02$). Die Schlussfolgerung wäre hier ein eindeutiger Vorteil der neoadjuvanten Radiochemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen chirurgischen Therapie [18]. Die letzte publizierte Metaanalyse schloss 1308 Fälle ein. Sie bestätigt diese Aussage. Die neoadjuvante Radiochemotherapie verbessert das Überleben nach einem Jahr (OR: 1,28; $p = 0,05$), nach 3 Jahren (OR: 1,78; $p = 0,004$) und nach 5 Jahren (OR: 1,46; $p = 0,02$) [19]. Diese Metaanalysen indizieren als „Evidenzlevel I“ eine sichere Grundlage für klinische Entscheidungen für eine neoadjuvante Radiochemotherapie beim Ösophaguskarzinom im Stadium II und III.

Alleinige neoadjuvante (plus adjuvante) Chemotherapie

Zum Stellenwert der alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie gibt es wenig valide Daten. Es liegen derzeit 3 Studien dazu vor, die eine relativ große Zahl an Patienten analysiert haben [20–23]. Die Studien haben sowohl Karzinome des distalen Ösophagus als auch Magenkarzinome untersucht. Die US-amerikanische Inter-group-Studie schloss Patienten im Stadium I–III mit beiden histologischen Entitäten ein. Sie erhielten 3 Zyklen CTx (Cisplatin und 5-FU) als neoadjuvante und 2 Zyklen adjuvante Therapie. Das 3-Jahres-Überleben war 26 % vs. 23 % zugunsten der neoadjuvanten CTx, wobei keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden konnte. Die komplette Resektionsrate war in beiden Gruppen gleich (62 vs. 59 %). Nur bei 2,5 % konnte eine pCR beobachtet werden. Postopera-

Tabelle 1: Rolle der Histologie bei der Entscheidungsfindung Radiochemotherapie versus Chemotherapie allein. Eine Metaanalyse von Metaanalysen (Level of Evidence Ia).

	Entitäten	Zeitraum	Kommentar zu Ergebnissen
Urschel und Vasan, 2003 [15]	PECA, ACA	–	PECA haben schlechtere Ergebnisse
Kaklamanos et al., 2003 [16]	PECA, ACA	1960–2002	Kein Unterschied in Effektivität zwischen den Entitäten
Fiorica et al., 2004 [17]	PECA, ACA	1970–2002	Überleben besser für ACA
Gebbski et al., 2007 [18]	PECA, ACA	1980–2007	Kein Unterschied in Effektivität zwischen den Entitäten

PECA: Plattenepithelkarzinom; ACA: Adenokarzinom

tiv konnten nur 38 % der Patienten die geplante CTx erhalten [20]. Die britische Studie von MRC konnte bei 802 Patienten nach 2 Zyklen CTx (Cisplatin und 5-FU) eine Steigerung der Überlebensrate durch den Einsatz präoperativer CTx zeigen. Hierbei war das mediane Überleben im CTx-Arm besser (16,8 vs. 13,3 Monate; $p = 0,004$). Das 2-Jahres-Überleben war um 9 % (absolut) besser (43 vs. 34 %), sowie die kompletten Resektionsraten (60 vs. 54 %; $p < 0,0001$). Diese Ergebnisse betreffen beide histologischen Entitäten. Der Unterschied im Outcome der beiden Studien könnte an der höheren Fallzahl der MRC-Studie und der damit besseren Distinktion liegen [21]. Zudem waren mehr komplette Resektionen im CTx-Arm zu beobachten, was den Gesamteffekt auf das Überleben erklären würde.

Die MAGIC-Studie [22] schloss 503 Patienten mit Adenokarzinomen im ösophagogastralen Übergang (AEG) ein. Hierbei wurde die präoperative CTx mit der alleinigen operativen Therapie verglichen. Es konnte eine Differenz im 5-Jahres-Überleben zugunsten der CTx nachgewiesen werden (36 vs. 23 %; Hazard Ratio [HR] für Mortalität: 0,75; 95%-CI: 0,60–0,93; $p = 0,009$). Es wurde keine Information über die pCR angegeben. Die komplette Resektionsrate war in beiden Armen der Studie gleich. Die nachfolgende ACCORD-Studie bestätigte diese Ergebnisse. Auch hier zeigte sich eine Verbesserung des Gesamtüberlebens nach 5 Jahren (38 vs. 24 %; HR für Mortalität: 0,69; 95%-CI: 0,50–0,95; $p = 0,02$) zugunsten der neoadjuvanten CTx.

Die Ergebnisse wurden in der bereits erwähnten Gebiski-Metaanalyse aus dem Jahr 2007 [18] bestätigt. Sie analysierte 8 prospektive randomisierte Studien ($n = 1724$), die die neoadjuvante (+ postoperative) Chemotherapie mit der alleinigen operativen Therapie verglichen. Das relative Risiko für die Mortalität konnte durch neoadjuvante Chemotherapie um 9 % gesenkt werden (HR: 0,90; 95%-CI: 0,81–1,00; $p = 0,05$). Die Überlebensraten nach 2 Jahren konnten um 7 % absolut erhöht werden. Die Patienten mit Plattenepithelkarzinomen hatten jedoch keinen Benefit bezüglich des Überlebens (HR: 0,88; 95%-CI: 0,75–1,03; $p = 0,12$) im Gegensatz zu den Patienten mit Adenokarzinomen (HR: 0,78; 95%-CI: 0,64–0,95; $p = 0,014$). Zusammenfassend kann sowohl anhand von Einzelstudien als auch aktuellen Metaanalysen der Einsatz der prä-/perioperativen CTx empfohlen werden. Zur Therapie von Adenokarzinomen im ösophagogastralen Übergang (AEG) liegt aktuell eine Studie vor, die die alleinige neoadjuvante CTx mit der neoadjuvanten Radiochemotherapie verglich [24]. Sie ist die bisher einzige veröffentlichte Studie zu dieser Fragestellung. Die Patienten (T3/T4, Nx) erhielten 2,5 Zyklen CTx (Cisplatin, 5-FU und Leucovorin) mit oder ohne RTx (30 Gy). Nach median 4 Jahren zeigte die Nachuntersuchung, dass das 3-Jahres-Überleben im trimodalen Studienarm um 20 % verbessert werden konnte, eine statistische Signifikanz konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Das Ansprechen war im trimodalen Arm besser (15,6 vs. 2 %; $p = 0,03$), die komplette Resektionsrate war jedoch in beiden Therapiearmen gleich.

Schlussfolgerungen und offene Fragen

Die neoadjuvante Radiochemotherapie stellt nach UNICC bei Ösophaguskarzinomen in den Stadien II und III die Standardtherapie dar. Dies gilt insbesondere für Tumoren im mittleren und oberen Drittel des Organs. Die Dosis der RTx sollte 45–50 Gy

betragen, die simultane CTx besteht meistens aus Cisplatin und 5-FU, alternativ können Carboplatin und ein Taxan appliziert werden. Das Ansprechen auf die neoadjuvante Radiochemotherapie scheint beim Plattenepithelkarzinom besser zu sein als beim Adenokarzinom. Deswegen werden Adenokarzinome im ösophagogastralen Übergang zunehmend wie das Magenkarzinom mit alleiniger perioperativer CTx therapiert. Der Stellenwert von Biologicals (Tyrosinkinasehemmer, Antikörper) ist bisher nicht geklärt. Die vorläufigen Ergebnisse sind jedoch sehr kontrovers. Eine prospektive multizentrische Phase-I/-II-Studie konnte eine Steigerung der pathologischen Ansprechrate durch den Zusatz von Cetuximab zeigen. Die Therapie wies ebenso eine gute Verträglichkeit auf [25]. Eine der wichtigsten Fragen in diesem Kontext ist das unmittelbare Ansprechen der Tumoren auf die neoadjuvante Therapie und dessen adäquate Messung sowie Interpretation. Aktuelle Daten konnten zeigen, dass nur Patienten mit einem guten Ansprechen einen signifikanten Überlebensvorteil aufweisen, während die Prognose von „Non-Respondern“ eher schlechter zu sein scheint. Damit wird die Notwendigkeit der Erforschung von zuverlässigen Prädiktivfaktoren zur Beurteilung der Therapie sowie zur Beurteilung strategischer therapeutischer Entscheidungen deutlich. In Bezug auf die Rolle von FDG-PET scheint sich die Datenlage zu verdichten, die einen gewissen Vorteil des PET-Einsatzes in diesem Szenario aufzeigt [26]. Auf der molekularen Ebene sind die experimentellen Ergebnisse für Prädiktivfaktoren vielversprechend [27]. Sie bedürfen jedoch einer weiteren Verifizierung im prospektiven klinischen Kontext.

■ Rektumkarzinom

Neoadjuvante Radiochemotherapie

Die Rate der Rezidive und Metastasen nimmt mit fortschreitendem Stadium der Erkrankung zu, was mit einer deutlichen Verringerung der Überlebenschancen einhergeht. Das primäre Ziel der RTx ist die Senkung des Risikos für das lokoregionale Rezidiv und die Erhöhung der kompletten Resektionsrate. Die alleine eingesetzte, standardisierte TME-basierte Chirurgie führt in prospektiv gewonnenen Langzeitdaten bei 1861 Patienten zu lokalen Rezidivraten von 11 % nach 5 Jahren [28] und von 13,3 % nach 10 Jahren [29]. Sie führt unter gleichen Konditionen zu einem 5-Jahres-Überleben von 63,5 % [2] und einem 10-Jahres-Überleben von 41 % selbst bei negativen zirkumferenziellen Rändern [30]. Vor diesem Hintergrund ist die Notwendigkeit einer effizienten neoadjuvanten Therapie offensichtlich. Derzeit verfügen wir über 2 neoadjuvante Konzepte zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms in den Stadien II und III nach UICC. Die neoadjuvante Radiochemotherapie (normofraktionierte RTx mit 45–50 Gy, CTx mit 5-FU und einer adjuvanten CTx) mit nach 4 Wochen anschließender TME-basierter Operation ist international sowie in Deutschland der Standard. In einigen Regionen, vor allem in Skandinavien, wird eine alleinige RTx (hypofraktioniert, mit 5×5 Gy) und anschließende TME-basierte Operation favorisiert. Die Datenlage für beide Konzepte ist hinsichtlich der akkuraten Methodologie und der vorliegenden Langzeitergebnisse robust.

Bezüglich der Überprüfung des Einsatzes einer Radiochemotherapie in der neoadjuvanten gegenüber der adjuvanten Vor-

gehensweise liegen derzeit 3 große Studien vor [31–33]. Die deutsche Studie von Sauer et al. verglich neoadjuvante und adjuvante Radiochemotherapie [31]. Die TME-basierte Operationstechnik war obligatorisch, die RTx (Gesamtdosis von 50 Gy) wurde mit einer 5-FU-basierten CTx kombiniert. Sechs Wochen später folgte die Operation, anschließend wurden 4 Zyklen CTx ebenfalls mit 5-FU verabreicht. Die Studie zeigte eine klare und eindeutige Reduktion der lokalen Rezidive durch die neoadjuvante Therapie (6 vs. 13 %; $p = 0,006$). Im 5-Jahres-Überleben zeigte sich kein Unterschied (76 vs. 74 %; $p = 0,80$). Die neoadjuvante Applikation führte häufiger zu „downstaging“ sowie zu histologischen pCR (8 vs. 0 %; $p < 0,001$). Die Compliance war in der neoadjuvanten Gruppe signifikant besser (92 vs. 50 %). Es traten weniger Grad-3- und -4-Toxizität in der akuten Phase und eine geringere Spät morbidity auf. Die Rate des Sphinktererhaltes war identisch. Die EORTC-Studie [32] mit 1011 Patienten hatte ein 4-armiges Design. Darin wurden die neoadjuvante RTx, neoadjuvante RTx + CTx, neoadjuvante RTx mit adjuvanter CTx und neoadjuvante RTx + CTx mit adjuvanter CTx verglichen. Die CTx bestand aus 5-FU und Leucovorin, die an 5 aufeinanderfolgenden Tagen appliziert wurden. Das Überleben war in allen 4 Therapiearmen der Studie gleich. Das lokale Rezidiv trat signifikant seltener in den Gruppen mit dem Zusatz der CTx (prä- und postoperativ) zur RTx im Vergleich zu der Gruppe mit alleiniger RTx (8–10 vs. 17 %) auf. Die Compliance der Patienten mit der neoadjuvanten CTx war besser (82 vs. 42,9 %). Die neoadjuvante CTx mit RTx führte im Vergleich zur alleinigen RTx zu einer Verkleinerung der Tumoren, niedrigeren T- und N-Stadien und zu einem geringeren Befall von neuralen und vaskulären Strukturen. Die französische FFCD-Studie rekrutierte 733 Patienten (T3/T4, Nx) zum Vergleich einer neoadjuvanten RTx mit 45 Gy und CTx mit 5-FU und Leucovorin, in der ersten und fünften Woche mit einer RTx alleine in gleicher Dosis. Der Zusatz der CTx führt zur Zunahme der pCR (11,4 vs. 3,6 %; $p < 0,05$) und Abnahme der lokalen Rezidivrate (8,1 vs. 16,5 %; $p < 0,05$). Die Überlebensrate war in beiden Gruppen gleich. Schlussfolgernd ist festzustellen, dass alle 3 Studien klar und eindeutig die Vorteile einer neoadjuvanten Radiochemotherapie im Vergleich zur adjuvanten Verabreichung aufzeigen. Die „Sauer-Studie“ [30] hat aufgrund der robusten Methodologie, standardisierten Chirurgie, strengen Qualitätssicherung der Strahlentherapie und geringsten Verzerrungsrisiken den Standard der Therapie des Rektumkarzinoms in den Stadien II und III geprägt und konsequent verändert.

Neoadjuvante alleinige Radiotherapie

Für die Überprüfung der Vorteile des Einsatzes einer alleinigen hypofraktionierten RTx mit 5 × 5 Gy ohne CTx im Vergleich zur alleinigen Operation wurden bereits zu Beginn der 1990er-Jahre 19 Studien durchgeführt. Da der größte Teil aus der Zeit der „konventionellen“ Prä-TME-Chirurgie stammt, ist deren Validität heute eher zweifelhaft. Zwei Pionierstudien aus Schweden und Holland haben Patienten in den Stadien I–III in einem Protokoll mit standardisierter TME-Chirurgie hinsichtlich der möglichen Wirksamkeit einer alleinigen RTx untersucht [28, 34]. Es liegen Langzeitdaten aus beiden Studien vor.

Das „Swedish Rectal Cancer Trial“ ($n = 1168$) zeigte nach 5 Jahren eine Optimierung der lokalen Kontrolle durch die RTx von 11 % auf 27 % ($p = 0,001$) und des Überlebens um 10 %

(58 vs. 48 %; $p = 0,004$) [28]. Nicht bei allen Patienten wurde protokollgemäß eine TME-basierte Operation durchgeführt. Die Angaben über die akute und späte Spättoxizität sind vage und nicht valide. Nach 13 Jahren medianer Nachuntersuchungszeit zeigte die Studie den gleichen Trend. Die lokale Kontrolle konnte durch die RTx von 26 % auf 9 % ($p < 0,001$) reduziert und das Überleben um 8 % gesteigert werden (38 vs. 30 %; $p = 0,008$). Diese Vorteile der RTx waren für Tumoren in allen 3 Teilhöhen des Rektums nachweisbar, wobei es an statistischer Signifikanz bei Tumoren mit Sitz im oberen Drittel fehlte. Die Angaben über die Spät morbidity sind hier rudimentär [34].

Das „Dutch TME Trial“ ($n = 1861$) wies nach 2 Jahren eine Optimierung der lokalen Kontrolle durch die RTx von 2,4 % auf 8,2 % nach. Das Überleben war nach 2 Jahren in beiden Therapiearmen gleich (82 vs. 81,8 %; n. s.). Die Qualität der Studie wurde durch eine zentrale Qualitätssicherung der TME-basierten Chirurgie gewährleistet. Es konnte bei 1748 Patienten eine komplette Resektion erreicht werden. Die Studienpopulation war im gleichen Verhältnis von je $\frac{1}{3}$ auf die Stadien I, II und III verteilt. Die Angaben über die Toxizität zu diesem Zeitpunkt sind nicht valide [35]. Nach 6,1 Jahren medianer Nachuntersuchungszeit zeigte die Studie den gleichen Trend. Die lokale Kontrolle verbesserte sich nach 5 Jahren um 5,6 % im RTx-OP-Arm und um 10,9 % im OP-Arm ($p < 0,001$), das 5-Jahres-Überleben zeigte keinen Unterschied (64,2 vs. 63,5 %; $p = 0,9$). Die letzte Aktualisierung der Daten bestätigte den Gewinn in der lokalen Kontrolle durch die RTx (28,8 vs. 33,6 %; $p = 0,042$), speziell bei Stadium-III-Patienten (8,9 vs. 19,2 %; $p = 0,001$). Tumoren von 5–10 cm weisen ein besseres Ergebnis auf (3,9 vs. 13,8 %; $p < 0,001$). Das Überleben scheint zumindest in der Gruppe mit negativen zirkumferenziellen Rändern besser zu sein [29]. Die aktuellste, große multizentrische Studie [36] verglich bei 1350 Patienten die Wirksamkeit einer neoadjuvanten RTx mit 5 × 5 Gy mit einer selektiven adjuvanten Radiochemotherapie. Das Selektionskriterium für die Indikation einer adjuvanten Therapie war der positive zirkumferenzielle Rand. Die lokale Rezidivrate war nach einer medianen Nachuntersuchungszeit von 4 Jahren im RTx-Arm geringer als im Therapiearm mit selektiver Radiochemotherapie (HR: 0,39; $p < 0,0001$). Es ergab sich nach 3 Jahren eine absolute Differenz von 6,2 % (4,4 vs. 10,6 %) in der lokalen Kontrolle. Folgernd ist festzustellen, dass die alleinige RTx eine gute Alternative in der Behandlung des Rektumkarzinoms in den Stadien II und III darstellt. Es konnte eine Steigerung der Überlebensrate nachgewiesen werden [34]. Das Fehlen der CTx in diesem Konzept ist jedoch bei einer Erkrankung mit hoher Tendenz zur Metastasierung bedenklich. Valide Daten bezüglich der späten Toxizität fehlen. Zur weiteren Klärung könnten Metaanalysen herangezogen werden [37–39]. Die aktuellste Metaanalyse zeigte, dass der neoadjuvante Zusatz der CTx zur RTx die lokale Kontrolle verbessert, aber keinen Einfluss auf das Überleben und die Metastasierung hat. Bei einem adjuvanten Zusatz der CTx gibt es weder einen Einfluss auf die lokale Kontrolle noch auf das Überleben und die Metastasierung [37].

■ Schlussfolgerungen und offene Fragen

Die neoadjuvante Radiochemotherapie mit 50 Gy und 5-FU, gefolgt von TME-Chirurgie und der adjuvanten CTx mit FU,

ist heute Standard im klinischen Management des Rektumkarzinoms in den Stadien II und III. Es gibt jedoch immer noch offene Fragen bezüglich der rechtfertigenden Indikationsstellung. Für die Situation der T3-N0-Tumoren gibt es bisher keine prospektiv erfassten Daten, die einen Verzicht auf die RTx oder Radiochemotherapie rechtfertigen könnten. In der ARO-Studie [27] ist es bei 18 % der Patienten mit vermeintlich T3-N0 zu einer Überschätzung des Stadiums gekommen, wie sich postoperativ zeigte. Andererseits haben Guillem et al. in einer Analyse gezeigt, dass 22 % der N0-Fälle doch nodalpositiv waren, das Stadium somit also unterschätzt wurde [37]. Der Gewinn der lokalen Kontrolle in der ARO-Studie [31] galt für alle Tumoren unabhängig von der Sitzhöhe. Die schwedische Studie zeigte einen Gewinn an lokaler Kontrolle für das obere Drittel, was aber statistisch nicht signifikant war. Der Stellenwert der Behandlung mit Biologika beim neoadjuvanten Vorgehen ist unklar [40]. Die Gabe von zusätzlichen zytostatischen Präparaten zu 5-FU verbessert das Outcome nicht. Zwei prospektive, kontrollierte randomisierte Studien konnten keinen Vorteil für die zusätzliche Gabe von Oxaliplatin zeigen [41, 42].

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Die Analyse der Daten aus der Literatur soll fokussiert die klinische Bedeutung und den praktischen Stellenwert der neoadjuvanten Therapiekonzepte inklusive Radiochemotherapie betonen. Neoadjuvante Konzepte haben sich bei vielen soliden Malignomen als sinnvolle, effektive und sichere Therapiemethoden erwiesen und, wie im Text dargelegt, zeigen sie ebenfalls einen klaren Vorteil im klinischen Management gastrointestinaler Tumoren. In jedem klinischen Fall sollte das neoadjuvante Konzept diskutiert und als therapeutische Option empfohlen werden.

1. Welche sind die tumorbiologischen Faktoren, die für eine simultane Applikation von Radiotherapie und Chemotherapie bei soliden Tumoren sprechen?

- a) Komplette Remission aller Tumormanifestationen
- b) Synergieeffekte
- c) Rückgang des Metastasierungsrisikos
- d) Partielle Remission
- e) Rückgang des Rezidivrisikos

2. Warum ist die alleinige Chirurgie in der Behandlung von lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen nicht ausreichend?

- a) Eine komplette Entfernung der Tumoren ist oft nicht möglich.
- b) Befall von Nachbarstrukturen verhindert die kurative Chirurgie.
- c) Hohes Risiko für Rezidive und Metastasierung.
- d) Eine Sanierung aller potenziell befallenen Lymphknoten ist schwierig.
- e) Die Technik der Operation ist entscheidend.

3. Welche Effekte haben wir von der Applikation einer simultanen Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom in den Stadien II und III zu erwarten?

- a) Komplette Remission aller Tumormanifestationen
- b) Vernichtung von 10 % der Tumorzellen
- c) Rückgang des Rezidivrisikos
- d) Rückgang des Metastasierungsrisikos
- e) Partielle Remission

4. Gibt es weitere Therapiemodalitäten beim Rektumkarzinom, die aufgrund valider Daten durchgeführt werden sollten?

- a) Ja
- b) Nein
- c) Ja, aber zu schwache Evidenzen
- d) Gentherapie
- e) Vakzinierung

Lösung

Literatur:

1. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2007/2008 – Häufigkeiten und Trends. 8. Ausg. Robert-Koch-Institut, 2012. http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.pdf?__blob=publicationFile [gesehen 11.06.2012].
2. Skipper HE, Schabel FM, Wilcox WS. Experimental evaluation of potential anticancer agents. XIII. On the criteria and kinetics associated with curability of experimental leukemia. *Chancer Chemotherapy Rep* 1964; 35: 1–111.
3. Norton L, Simon R. The Norton-Simon hypothesis revisited. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 163–9.
4. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 1727–33.
5. Little JB. Cellular effects of ionizing radiation. *Eng J Med* 1968; 273: 308–15, 369–76.
6. Steel GG, Peckham MJ. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5: 85–91.
7. Phillips TL. Chemical modification of radiation effects. *Cancer* 1977; 39 (Suppl): 987–98.
8. Shah MA, Kelsen DP. Combined modality therapy of esophageal cancer: changes in the standard of care. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 641–3.
9. Orringer MB, Marshall B, Chang AC, et al. Two thousand transhiatal esophagectomies: changing trends, lessons learned. *Ann Surg* 2007; 246: 363–72.
10. Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: A randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 659–68.
11. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1086–92.
12. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, et al. Randomized trial of preoperative chemotherapy versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 305–13.
13. Walsh TN, Grennell M, Mansoor S, et al. Neoadjuvant treatment of advanced stage esophageal adenocarcinoma increases survival. *Dis Esophagus* 2002; 15: 121–4.
14. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997; 337: 161–7.
15. Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003; 185: 538–43.
16. Kakkamanos IG, Walker GR, Ferry K, et al. Neoadjuvant treatment for resectable cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 754–61.
17. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004; 53: 925–30.
18. Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: A meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8: 226–34.
19. Jin HL, Zhu H, Ling TS, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5983–91.
20. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 179–84.
21. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with and without chemotherapy in oesophageal cancer. *Lancet* 2002; 359: 1727–33.
22. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11–20.

23. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1715–21.
24. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27: 851–6.
25. Ruhstaller T, Pless M, Dietrich D, et al. Cetuximab in combination with chemoradiotherapy before surgery in patients with resectable, locally advanced esophageal carcinoma: a prospective, multicenter phase I B / II trial (SAKK 75 / 06). *J Clin Oncol* 2011; 29: 626–39.
26. Groth SS, D’Cunha J. Is the predictive ability of positron emission tomography after neoadjuvant treatment for esophageal cancer ready for prime-time? *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 23: 87–8.
27. Alexander BM, Wang XZ, Niemierko A, et al. DNA repair biomarkers predict response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 164–71.
28. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *Swedish Rectal Cancer Trial*. *N Engl J Med* 1997; 336: 980–7.
29. Kusters M, Marijnen CA, van de Velde CJ, et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 470–6.
30. Marijnen CA. The TMNE trial after a median follow-up of 11 years. Abstract: ASTRO 2010, San Diego, USA.
31. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. GermanRectalCancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731–40.
32. 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: 1114–23.
33. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: Results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620–5.
34. 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: 5644–50.
35. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638–46.
36. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCI CCTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 811–20.
37. Fiorica F, Cartei F, Licata A, et al. Can chemotherapy concomitantly delivered with radiotherapy improve survival of patients with resectable rectal cancer? A meta-analysis of literature data. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 539–49.
38. Ceelen W, Fierens K, Van Nieuwenhove Y, et al. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124: 2966–72.
39. Cammà C, Giunta M, Fiorica F, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 1008–15.
40. Wadlow RC, Ryan DP. The role of targeted agents in preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer* 2010; 116: 3537–48.
41. Aschele C, Pinto C, Cordio S, et al. Preoperative fluorouracil (FU) based chemoradiation with and without weekly oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic response analysis of the Studio Terapia Adjuvante Retto (STAR)-01 randomized phase III trial. 2009 GastrointestinalCancers. Symposium. San Francisco, CA; January 15–17, 2009; 63.
42. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Randomized multicenter phase III trial comparing two neoadjuvant chemoradiotherapy (CT-RT) regimens (RT45-Cap versus RT50-Capox) in patients with locally advanced rectal cancer (LARC): results of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl): # LBA4007.

Dr. Harun Badakhshi

Medizinstudium, Beginn der beruflichen Laufbahn sowie Facharztausbildung an der Berliner Charité. Derzeit Oberarzt in der Klinik für Radio-Onkologie und Strahlentherapie (Campi CCM, CVK).

Interessenschwerpunkte: Thorakale Onkologie, solide Malignome des ZNS und des gastrointestinalen Trakts.



Richtige Lösung von S. 18: 1b; 2c; 3e; 4c

← Zurück

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)