

# Rektumkarzinom kurativ (Erstdiagnose)

(Dr. med. H. Simon)

## Primär operatives Vorgehen

Tumoren im Stadium I nach UICC (cT1-2 cN0) werden primär operiert. Zur Festlegung des lokalen Stadiums ist eine Endosonografie und/oder ein MRT-Becken notwendig. Bei cT1-2-Tumoren und lediglich fraglichem Lymphknotenbefall kann auch primär operiert werden mit ggfs. adjuvanter Radiochemotherapie im Falle pN+.

## Neoadjuvante Situation

Lokal fortgeschrittene Karzinome (cT3 und/oder cN+, insbesondere jedoch lokal infiltrierende cT4-Karzinome) sollten dagegen primär einer neoadjuvanten Radiochemotherapie zugeführt werden. Bei Rektumkarzinomen im oberen Drittel ist noch unklar, ob diese wie die tiefer gelegenen Tumoren von einer Radiochemotherapie profitieren oder aber primär wie ein Kolonkarzinom behandelt werden sollen.

Bei Tumoren im unteren Drittel und einem realistischen Wunsch nach Sphinktererhalt sowie T4-Tumoren sollte dann stets eine konventionell fraktionierte Radiochemotherapie durchgeführt werden mit dem Ziel einer maximalen Tumorregression. uT3- oder uN+-Karzinome können in Einzelfällen auch einer alleinigen präoperativen Kurzzeitbestrahlung (5x 5 Gy) unterzogen werden, gefolgt von einer postoperativen Chemotherapie. Die Kurzzeitbestrahlung ist jedoch aufgrund einer potenziell erhöhten Spättoxizität bei den Strahlentherapeuten noch sehr umstritten.

Die neoadjuvante Radiochemotherapie geht mit einer geringeren Akut- und Spättoxizität einher als die postoperative Behandlung, die Anlage eines protektiven Ileostoma ist dennoch wünschenswert.

Die Operation sollte erst 6 Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie erfolgen mit dem Ziel der maximalen Tumorregression.

Im Rahmen einer konventionell fraktionierten neoadjuvanten Radiochemotherapie sollten 2 Zyklen 5-FU simultan zur Radiotherapie verabreicht werden, möglichst analog der CAO/ARO/AIO-94-Studie (Sauer et al. 2004) mit 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup> pro Tag als 120-Stunden-Dauerinfusion in der ersten und fünften Bestrahlungswoche. Postoperativ sollten weitere 4 Zyklen 5-FU verabreicht werden, dann jedoch als Bolusgabe von 500 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1-5 eines 4-wöchigen Zyklus (Alternative: 5 Zyklen Capecitabin).

## Adjuvante Radiochemotherapie nach primärer Operation

Im Stadium I nach UICC (pT1-2 pN0) ist keine adjuvante Radiochemotherapie indiziert, dagegen jedoch bei pT3-4- und/oder nodal-pos. Tumoren sowie nach R1-Resektion. Beginn einer Radiochemotherapie 4-6 Wochen postop.. Hierbei nicht mehr Vorgehen nach dem NCI-Protokoll sondern simultaner Beginn von Radiatio und

Chemotherapie. Die Radiochemotherapie erbringt eine Senkung der Lokalrezidivrate sowie einen Überlebensvorteil.

5-FU sollte hierbei als Dauerinfusion verabreicht werden. Möglich ist dabei eine 5-FU-basierte Dauerinfusion basierend auf dem O'Connell-Schema (O'Connell et al. 1994) mit 5-FU 225 mg/m<sup>2</sup> als 24-stündige Dauerinfusion tgl. (7 Tage pro Wo.) während der gesamten Bestrahlungsphase, gefolgt von 4 Zyklen einer 5-FU-Bolusgabe (Alternative: 5 Zyklen Capecitabin).

Alternativ hierzu kann auch analog der CAO/ARO/AIO-94-Studie (Sauer et al. 2004) 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup> pro Tag als 120-Stunden-Dauerinfusion in der ersten und fünften Bestrahlungswoche verabreicht werden, gefolgt von 4 Zyklen einer 5-FU-Bolusgabe (Alternative: 5 Zyklen Capecitabin).

## **Intensivierung der Chemotherapie i.R. der Radiochemotherapie**

Die Rolle der 5-FU-basierten Chemotherapie simultan zu einer präoperativen Bestrahlung (FDCD 9203) sowie die Rolle der adjuvanten Chemotherapie nach präoperativer Bestrahlung (EORTC 22921) wurde in zwei randomisierten Studien untersucht. Resultat beider Studien ist die signifikante Senkung der Lokalrezidivrate durch die kombinierte präoperative Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie, jedoch ohne Überlebensvorteil (Gérard et al. 2006 und Bosset et al. 2006). Hieraus kann gefolgert werden, dass die Intensivierung der Chemotherapie notwendig ist, um die Fernmetastasierungsrate zu vermindern und das Überleben zu verlängern.

Die Hinzunahme von Folinsäure erbrachte keinen Vorteil (Tepper et al. 2002, Gérard et al. 2006) und erhöht lediglich die Toxizität.

Der Einsatz von Capecitabin anstelle von 5-FU i.R. der Radiochemotherapie führte in Phase II-Studien zu einer Zunahme der histopathologischen Komplettremissionen (pCR) auf 12-31% (Kim et al. 2002, Kim et al. 2005, Krishnan et al. 2006). In retrospektiven Vergleichen mit 5-FU-basierten Protokollen konnte bisher kein signifikanter Vorteil durch Capecitabin festgemacht werden. Derzeit läuft u.a. eine deutsche Phase III-Studie ((Neo)adjuvante Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms, 5-FU vs. Capecitabin plus Bestrahlung („Mannheimer Studie“)), welche i.R. eines neoadjuvanten Vorgehens das 5-FU-basierte Sauer-Regime (s.o.) mit Capecitabin 1650 mg/m<sup>2</sup> täglich während RT vergleicht, postoperativ gefolgt von 4 Zyklen 5-FU-Bolus vs. 5 Zyklen Capecitabin 2500 mg/m<sup>2</sup> d1-14.

Die Kombination von Irinotecan mit einer kontinuierlichen Gabe von 5-FU 225 mg/m<sup>2</sup> oder Capecitabin täglich führte in Phase II-Studien ebenfalls zu vielversprechenden pCR-Raten von 14-37%. In der Phase II-Studie von Mohiuddin et al. 2006 führte die zusätzliche Gabe von Irinotecan jedoch zu keiner weiteren Zunahme an histopathologischen Komplettremissionen von jeweils 26%.

Die zusätzliche Gabe von Oxaliplatin zur Radiochemotherapie mit 5-FU ± LV oder Capecitabin führt zu einer nahezu Verdopplung der histopathologischen Komplettremissionen auf bis zu 29% (Aschele et al. 2005, Gérard et al. 2003, Rödel et al. 2003, Rödel et al. 2007, Ryan 2006, Sauer et al. 2006 u.a.m.). Ob dieser frühe Surrogatendpunkt auch in eine Verlängerung des Gesamtüberlebens mündet bleibt abzuwarten!

Es läuft derzeit eine weitere deutsche Phase III-Studie (CAO/ARO/AIO-04-Studie): Neoadjuvante Radiochemotherapie mit FOLFOX-Regime gefolgt von einer postop. Chemotherapie mit 8 Zyklen eines modifizierten FOLFOX-6-Protokolls. Primäres Studienziel: Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens.

Eine EGFR-Überexpression ist mit einer schlechteren Prognose verbunden, möglicherweise auf dem Boden einer erhöhten Strahlenresistenz. Phase I/II-Studien haben bisher keinen Vorteil einer zusätzlichen Gabe des EGFR-Inhibitors Cetuximab zeigen können. Zudem laufen erste Phase I-Studien bezüglich des Einsatzes des anti-VEGF-Antikörpers Bevacizumab im Rahmen einer Radiochemotherapie.

Nach einer präoperativen Radiochemotherapie und nachfolgenden Operation wird bei einem Großteil der Patienten (20-40%) keine komplette adjuvante Chemotherapie durchgeführt. Vor allem nach erfolgreichem down-staging und -sizing wird die Komplettierung oftmals nicht mehr für notwendig gehalten. Aus diesem Grund wurde in mehreren Studien die Chemotherapie als Induktionstherapie vor Beginn der Radiochemotherapie durchgeführt. Der Nutzen sowie die Akzeptanz eines solchen Vorgehens bleibt abzuwarten (Selektion radioresistenter Klone, fehlende Compliance während der nachfolgenden RCT, Verzögerung der OP etc.).

## **Literatur beim Verfasser**