

Von der adjuvanten zur neoadjuvanten Radio-/Radiochemotherapie
De la radio-/radio-chimiothérapie adjuvante à la néoadjuvante

Multimodale Therapie des Rektumkarzinoms

Traitement multimodal du carcinome rectal

Branka Asadpour, Wolfgang Harms, Basel

- Analog zur S3-Leitlinie der DKG 2014 können stadiumabhängig Empfehlungen getroffen werden.
- Stadium I: Hier ist die alleinige totale mesorektale Exzision (TME) Standard.
- Stadium II und III: Die präoperative Radio(chemo)therapie ist Standard in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms. Diese Therapie halbiert die Lokalrezidivrate, unabhängig vom Operationsverfahren. Wenn eine Langzeittherapie als Radiochemotherapie vorgesehen ist, sollte die Chemotherapie 5-FU basiert sein.
- Die Langzeit-Radiochemotherapie führt zu einem Downsizing und Downstaging und ermöglicht damit eine bessere Operabilität.
- *De manière analogue à la directive S3 de DKG 2014, des recommandations sont proposées en fonction du stade.*
- *Stade I: le standard est ici l'excision méso-rectale (EMR) seule.*
- *Stade II et III: la radio(chimio)thérapie préopératoire est le standard dans le traitement du carcinome rectal local avancé. Ce traitement réduit de moitié le taux de récurrence locale, indépendamment de la technique opératoire. Lorsqu'un traitement de longue durée tel que la radio-chimiothérapie est prévu, la chimiothérapie doit être basée sur le 5-FU.*
- *La radio-chimiothérapie de longue durée conduit à un downsizing et à un downstaging et permet de meilleures conditions opératoires.*

■ In der multimodalen Behandlung des Rektumkarzinoms stellt die Radiochemotherapie/Kurzzeit-Strahlentherapie einen integralen Bestandteil in Stadium II und III dar. In den letzten Dekaden erfolgte ein Wechsel vom adjuvanten zum neoadjuvanten Behandlungskonzept aufgrund einer Minimierung der Nebenwirkungen und Lokalrezidivrate.

Klassifikation

Die internationale Definition lautet folgendermassen: Tumoren, die mit dem starren Endoskop gemessen 16 cm oder weniger ab Anocutanlinie lokalisiert sind, zählt man zu den Rektumkarzinomen. Man unterteilt in unteres Drittel: 0–6 cm, mittleres Drittel: 6–12 cm und oberes Drittel 12–16 cm.

Risikofaktoren

Übergewicht, mangelnde Bewegung und Rauchen gelten als Risikofaktoren für die Entstehung eines Rektumkarzinoms. Ebenfalls gibt es Hinweise, dass ballaststoffarme und fettreiche Nahrung die Inzidenz für Rektumkarzinome erhöht. Spezielle diätetische Massnahmen können bis dato nicht empfohlen werden [1,2].

Jedes histologisch gesicherte Adenom erhöht das Krebsrisiko für ein kolorektales Karzinom, insbesondere bei multipel auftretenden (≥ 3) Adenomen oder grossen (>1 cm) Adenomen.

Auch Verwandte ersten Grades mit einem kolorektales Karzinom stellen einen Risikofaktor für Angehörige dar. In diesem Fall sollen Angehörige zehn Jahre vor dem Indexpatienten eine Darmkrebsvorsorge durchführen lassen.

Eine Colitis ulcerosa führt im Vergleich zur Normalbevölkerung zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit, an einem kolorektales Karzinom zu erkranken. Entsprechende Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie liegen in einer S3-Leitlinie vor [3].

Darmkrebsvorsorge

Die Darmkrebsvorsorgeuntersuchung wird generell ab dem 50. Lebensjahr empfohlen. Die komplette Koloskopie besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für das Auffinden von Karzinomen und Adenomen und sollte daher als Standardverfahren eingesetzt werden [3]. Klare Altersbegrenzungen nach oben gibt es nicht [4]. Es sollten auch die Begleiterkrankungen berücksichtigt werden [5].

Diagnostik

Das MRT und die Endosonografie gelten als bildgebende Diagnostik der Wahl zur Beurteilung des präoperativen Nodal-Status und der Ausdehnung des Primärtumors. Ein prinzipielles Problem ist das potenzielle «Overstaging» in der präoperativen Diagnostik, insbesondere beim Beurteilen des Nodalstatus. Mittels Schnittbilddiagnostik wird eine mögliche Metastasierung abgeklärt. Die histologische Sicherung erfolgt durch eine Biopsie bei der Rektoskopie.

Therapiekonzepte

Die multimodale Therapie des Rektumkarzinoms erfolgt interdisziplinär. Einen Einfluss hat die Tumorlage. Die Therapie des Rektumkarzinoms im unteren und mittleren Drittel ist weitgehend standardisiert [3], wohingegen die Therapie des Rektumkarzinoms des oberen Drittels entweder wie die des Rektumkarzinoms im mittleren und unteren Drittel erfolgt oder auch analog zum Kolonkarzinom [3]. Letzteres wird durch die Ergebnisse in der TME-Studie unterstützt, die keinen signifikanten Benefit durch die Radiotherapie im oberen Drittel (10–15 cm ab anokutan) im Vergleich zur alleinigen OP gezeigt hatte [6]. Die deutsche CAO/ARO/AIO-94-Studie zeigte hingegen keine Unterschiede in Bezug auf die Lokalrezidivrate in den jeweiligen Dritteln, so dass analog hierzu die Behandlung aller Rektumkarzinome gleich wäre [7].

Neoadjuvante Radio-/Radiochemotherapie

Die Indikation zur Strahlentherapie sollte ab dem präoperativen Stadium uT3 oder ab jedem N+ Stadium gestellt werden (UICC Stadium II und III). Grundsätzlich ist in dieser Situation jedem Patienten eine *neoadjuvante* Radiochemotherapie, ggf. eine alleinige Kurzzeit-Bestrahlung, zu empfehlen [3]. Eine 2011 veröffentlichte Cochrane-Analyse, welche 9410 Patienten und zwölf randomisierte Studien einschloss, zeigte eine Reduktion des relativen Lokalrezidivrisikos von 50% durch eine neoadjuvante Kurzzeitbestrahlung und auch durch eine neoadjuvante Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen totalen mesorektalen Exzision (TME) im Stadium II und III nach UICC [8].

Kurzzeit- vs. Langzeitbestrahlung

Das Kurzzeit-Schema 5x 5 Gy führt zu keiner Tumerverkleinerung. Die Spättoxizität ist eher erhöht gegenüber einer alleinigen Operation oder einer Langzeitbehandlung. Die Operation erfolgt nach Kurzzeit-Strahlentherapie eine Woche nach Abschluss der Strahlentherapie. Diese Behandlungsoption verkürzt somit das Vorbehandlungsintervall. Bei geplanter intensiver Chemotherapie, z.B. bei Vorliegen von ausgedehnten Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen, führt dieses Konzept somit zu keiner Verzögerung der systemischen Therapie [3]. Die Kurzzeit-Strahlentherapie kommt auch in Frage, wenn kein Downstaging erwünscht oder notwendig ist, z.B. bei gut operablen T3 N0 Tumoren [3,9,10].

Eine polnische Studie hatte im Vergleich präoperative Langzeitbestrahlung vs. Kurzzeitbestrahlung ein signifikant besseres Ansprechen bei der Langzeit-

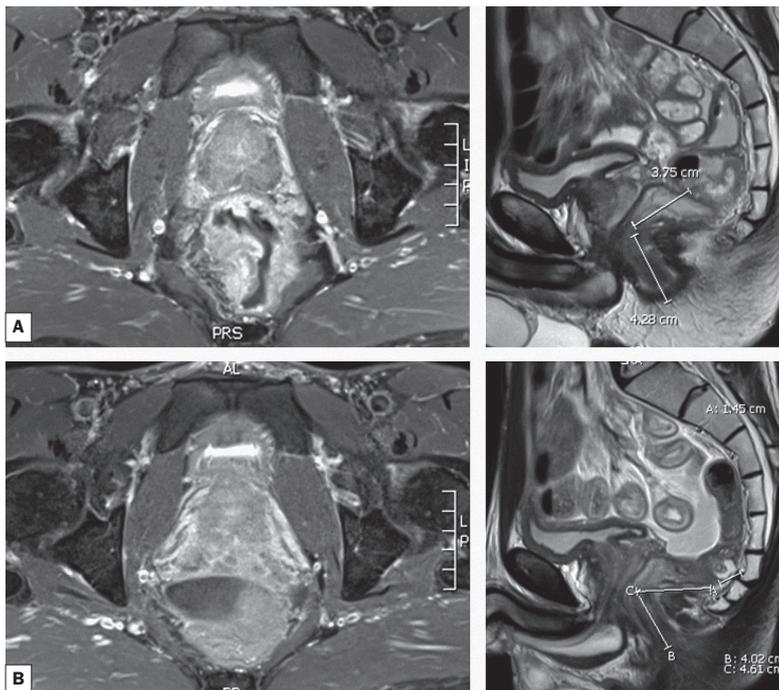


Abb. 1: Diagnostik. Bilder zum Staging und nach erfolgter Vorbehandlung: MRT Rektumkarzinom uT3 cN+ (vor und nach Radiochemotherapie). Zirkulärer Tumor: **A)** rechtsseitig betont, **B)** nahezu komplette Rückbildung

Abbildungen: St. Claraspital

Behandlung gezeigt, sowohl im Hinblick auf Downstaging und Downsizing als auch in Bezug auf einen Sphinktererhalt und eine R0-Resektion [11].

Die präoperative Langzeit-Radiochemotherapie über fünf bis fünfeinhalb Wochen hat somit eine Tumorreduktion (**Abb. 1 und 2**) und damit eine bessere Operabilität zum Ziel; bei tief sitzenden Rektumtumoren hat sie zudem auch das Ziel des Sphinktererhalts [3]. Die Operation erfolgt hier dann im Intervall von sechs bis acht Wochen. Auch längere Intervalle nach präoperativer Behandlung erscheinen sinnvoll.

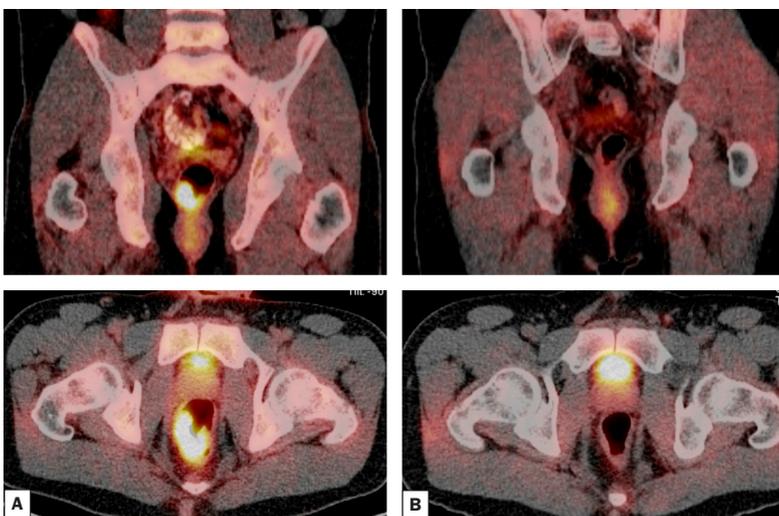


Abb. 2: Fusioniertes PET-CT, **A)** Vor und **B)** nach Radiochemotherapie. Deutliche «Tumorregredienz» nach Langzeit-Radiochemotherapie

Abbildungen: St. Claraspital



Abb. 3: Lochbrett zur Lagerung in Bauchlage mit dem Ziel der Dünndarmschonung

Die neoadjuvante Radiochemotherapie sollte 5-FU basiert sein [3]. Zwei grosse Studien untersuchten den zusätzlichen Nutzen der Chemotherapie zur neoadjuvanten Bestrahlung, beide mit 5-FU. Neuere Studien kombinierten Capecitabin mit Oxaliplatin und/oder Irinotecan und wiesen bei erhöhter Toxizität keinen zusätzlichen Benefit nach [12–14].

Adjuvante Radio-/Radiochemotherapie

Die über lange Jahre empfohlene *postoperative* Radiochemotherapie weist im Vergleich zu den präoperativen Methoden eine höhere Toxizität und geringere Effektivität auf [15]. Sie kommt in der Regel nur dann in Frage, wenn durch die primäre Operation ein höheres Tumorstadium nachgewiesen wird mit der Indikation zur Strahlenchemotherapie [3].

Eine alleinige postoperative Bestrahlung reduziert

die Lokalrezidivrate, hat aber keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben [16].

Auch die alleinige postoperative Chemotherapie, bei Kontraindikationen gegen eine Bestrahlung (z.B. vorangegangene Bestrahlung der Prostata oder bei St.n. Bestrahlung von gynäkologischen Tumoren), senkt das Rezidivrisiko, ist aber der postoperativen kombinierten Radiochemotherapie unterlegen [17].

Zielvolumen und Dosierung

Die Bestrahlungsposition in Bauchlage bietet häufig Vorteile gegenüber der Bestrahlung in Rückenlage aufgrund einer besseren Schonung des Dünndarms bei «Ventroposition»/Verlagerung des Dünndarms in die Aussparung des Lochbretts (**Abb. 3**). Ebenfalls sollte auf eine gute Füllung der Blase geachtet werden, da diese zusätzlich eine Verlagerung des Dünndarms nach cranial ermöglichen kann.

Das Zielvolumen schliesst den gesamten Tumor inklusive Mesorektum mit den präsakralen und iliakalen Lymphknoten ein (Zielvolumendefinition **Abb. 4**). Bei Tumoren des oberen und mittleren Rektums soll der Sphinkter ausgespart werden, um posttherapeutische Insuffizienzen und Inkontinenz zu vermeiden [3]. Bei tief sitzenden Tumoren und bei Infiltration der Haut sollte die Bestrahlung der inguinalen Lymphknoten erwogen werden, da in diesem Fall Lymphknoteninfiltrationen inguinal auftreten können.

Zur Bestrahlungsplanung dient die Computertomografie. Anhand dieser erfolgen die Dosisberechnungen sowie das Festlegen des zu bestrahlenden Bereichs («Zielvolumendefinition»). Die Dosis bei der Langzeitbestrahlung beträgt 45–50,4 Gy mit Einzeldosen von 1,8 Gy, postoperativ ebenfalls 45–50,4 Gy (**Abb. 5**). Ein «Boost-Konzept» und eine Aussparung von Risikostrukturen nach 45 Gy bieten die Möglichkeit, die Toxizität zu verringern.

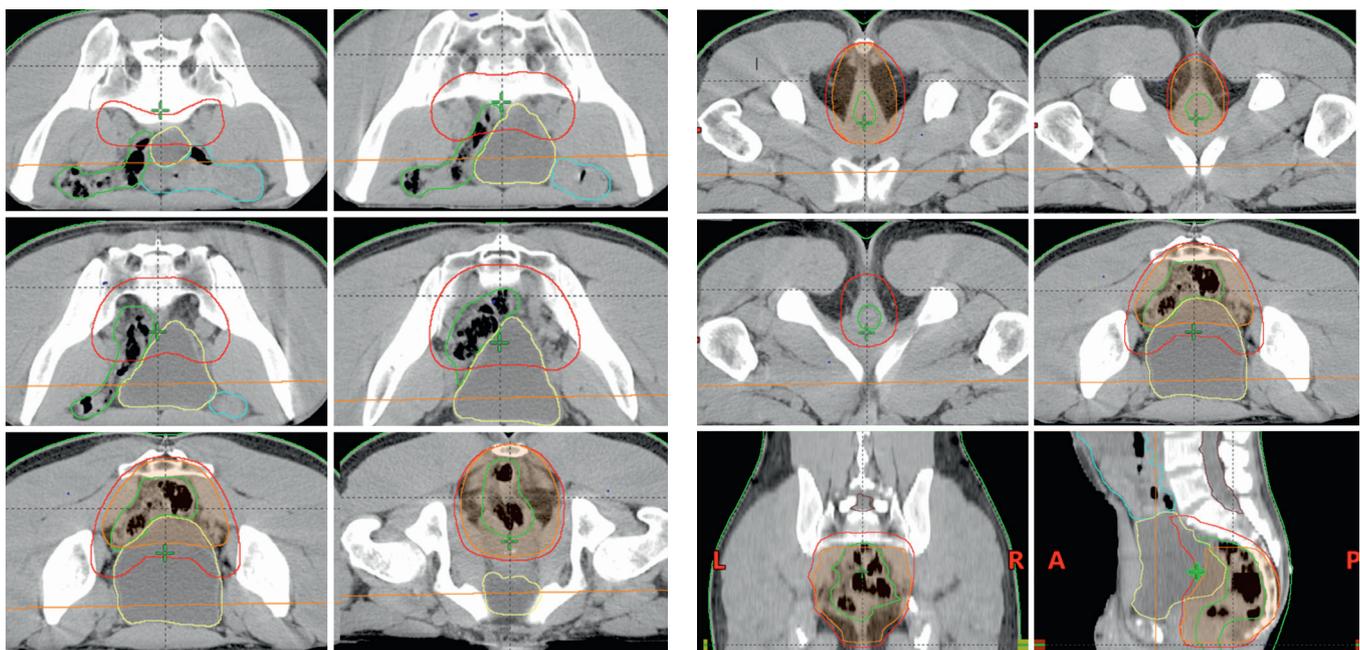


Abb. 4: Beispiel Zielvolumendefinition: Rektumkarzinom 5–9 cm ab ano uT3 cN+. Exemplarische Schichten.

Rot = Primärvolumen; Orange = «Boostvolumen»

Abbildungen: St. Claraspital

Eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) kann unter Umständen im Vergleich zur 3-Feldertechnik die Toxizität am Dünndarm und anderen Risikostrukturen und -organen senken und sollte in dieser Situation angewendet werden [18,19].

Operation

Beim mittleren und distalen Rektumkarzinom wird als radikale Operation die TME empfohlen [3]. Diese verringert die Rezidivrate gegenüber anderen nicht-radikalen Operationsverfahren [20,21]. Die partielle TME mit ausreichendem Sicherheitsabstand nach distal von 5 cm ist aufgrund der geringeren Morbidität eine Möglichkeit bei Karzinomen des oberen Drittels (ESMO-Konsensus 2011) [3]. In jüngster Zeit werden auch TEM (transanale endoskopische Mikroserektionen) evaluiert bei kleinen Tumoren im Stadium T1–2 N0 [22,23].

Adjuvante Chemotherapie

Postoperativ sollte die Empfehlung zur Chemotherapie nach dem präoperativen Staging erfolgen [3]. Gestützt wird diese Empfehlung durch die deutsche CAO/ARO/AIO-94-Studie und die EORTC-Studie 22921: Hier zeigte sich ein Überlebensbenefit von 6% absolut und 4% für das progressionsfreie Überleben [15]. Eine holländische Phase III-Studie untersucht derzeit nach 5 × 5 Gy Kurzzeit-Bestrahlung und Operation eine adjuvante Chemotherapie mit Capecitabin vs. Beobachtung. Intensivere Chemotherapieschemata, z.B. die Kombination mit Oxaliplatin, werden noch evaluiert.

Nebenwirkungen

Diese treten bei der Bestrahlung lokal auf: Durchfälle, Obstipationen, proktitische Beschwerden bei Dosen ab 20–30 Gy, Dysurie, Blutungen, Schleimhautabgänge sowie bei tief liegenden Tumoren Epitheliolysen und auf längere Zeit selten Inkontinenz und Impotenz, neben Verwachsungen und Fibrosen anderer Organe sowie Beeinträchtigung des Hormonhaushalts (insbesondere des Östrogens der Frau). Die Risikorate für Grad III-Toxizitäten (CTC) liegt bei der Verwendung von modernen Radiotherapietechniken bei 3–11%. Durch die Kombination mit einer Chemotherapie kommen evtl. noch systemische Nebenwirkungen wie Blutbildveränderungen und Erhöhung der Infektionsrate, allergische Reaktionen, Übelkeit sowie Erbrechen hinzu. Viele der Symptome können durch Medikamente gegen Übelkeit/Erbrechen, Durchfall und zur Hautpflege gemindert werden.

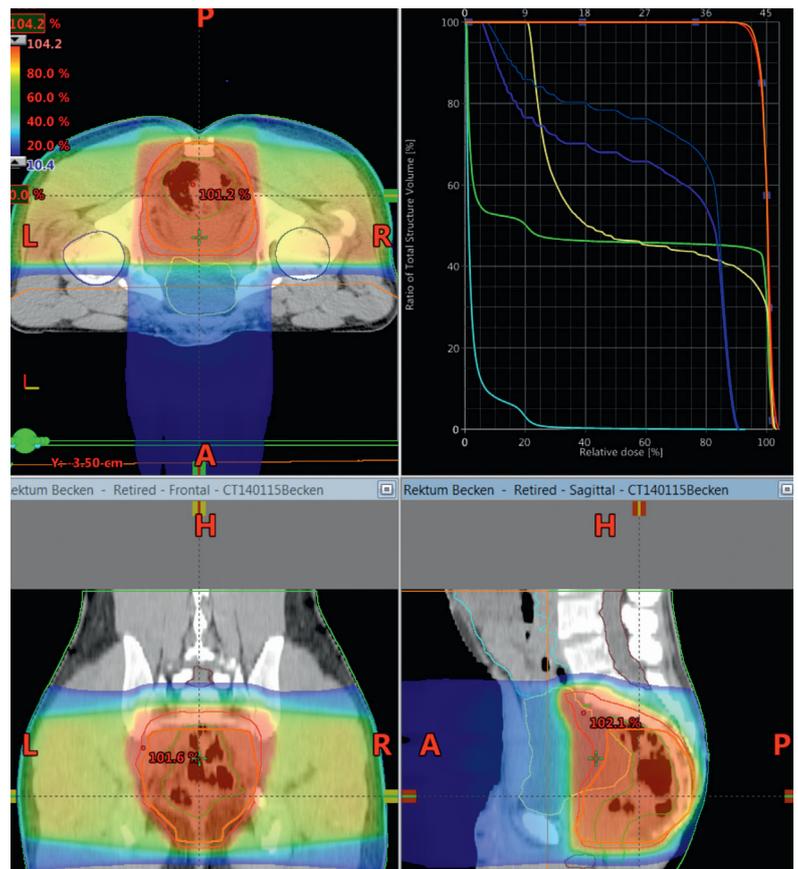


Abb. 5: Bestrahlungsplan drei Ebenen, Isodosen-Verlauf und Dosisvolumenhistogramm



Dr. med. Branka Asadpour
Leitende Ärztin Radioonkologie
St. Claraspital
Kleinriehenstrasse 30
4058 Basel
branka.asadpour@claraspital.ch



Prof. Dr. med. Wolfgang Harms
Chefarzt Radioonkologie
St. Claraspital
Kleinriehenstrasse 30
4058 Basel
wolfgang.harms@claraspital.ch

Literatur:

1. Ning Y, Wang L, Giovannucci EL: A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev* 2010; 11(1): 19–30.
2. Austin GL, et al.: Moderate alcohol consumption protects against colorectal adenomas in smokers. *Dig Dis Sci* 2008; 53(1): 116–122.
3. S3-Leitlinie der DKG: www.krebsgesellschaft.de/leitlinien-onkologie.de, Version August 2014.
4. Pox CP, et al.: Efficacy of a Nationwide Screening Colonoscopy Program for Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012.
5. Whitlock EP, et al.: Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008; 149(9): 638–658.
6. Peeters KC, et al.: The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007; 246(5): 693–701.
7. Sauer R, et al.: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1926–1933.
8. Fleming FJ, Pahlman L, Monson JR: Neoadjuvant therapy in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2011 Jul; 54(7): 901–912.
9. Junginger T, et al.: [Rectal carcinoma: is too much neoadjuvant therapy performed? Proposals for a more selective MRI based indication]. *Zentralbl Chir* 2006; 131(4): 275–284.
10. Smith N, Brown G: Preoperative staging of rectal cancer. *Acta Oncol* 2008; 47(1): 20–31.
11. Bujko K, et al.: Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004; 72(1): 15–24.
12. Bosset JF, et al.: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(11): 1114–1123.
13. Gerard JP, 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(28): 4620–4625.
14. Rödel C, Sauer R: Integration of novel agents into combined-modality treatment for rectal cancer patients. *Strahlenther Onkol* 2007; 183(5): 227–235.
15. Sauer R, et al.: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(17): 1731–1740.
16. Rödel C, Sauer R: Radiotherapy and concurrent radiochemotherapy for rectal cancer. *Surg Oncol* 2004; 13(2–3): 93–101.
17. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *Jama* 1990; 264(11): 1444–1450.
18. Parekh A, et al.: Acute gastrointestinal toxicity and tumor response with preoperative intensity modulated radiation therapy for rectal cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2013 Sep; 6(5–6): 137–143.
19. Engels B, et al.: Preoperative intensity-modulated and image-guided radiotherapy with a simultaneous integrated boost in locally advanced rectal cancer: report on late toxicity and outcome. *Radiother Oncol* 2014 Jan; 110(1): 155–159.
20. Brown CJ, Fenech DS, McLeod RS: Reconstructive techniques after rectal resection for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD006040.
21. Fazio VW, et al.: A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers. *Ann Surg* 2007; 246(3): 481–488; discussion 488–490.
22. Moore JS, et al.: Transanal endoscopic microsurgery is more effective than traditional transanal excision for resection of rectal masses. *Dis Colon Rectum* 2008; 51(7): 1026–1030; discussion 1030–1031.
23. Kuhry E, et al.: Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD003432.