

# Die Rolle der Radiotherapie und Operation bei T<sub>3</sub>- und resezierbarem T<sub>4</sub>-Rektumkarzinom

## Evidenz aus randomisierten Studien

Ortholan C, Francois E, Thomas O, et al. Role of radiotherapy with surgery for T<sub>3</sub> and resectable T<sub>4</sub> rectal cancer: Evidence from randomized trials. *Dis Colon Rectum* 2006;49:302–10.

**Fragestellung und Hintergrund:** Die vorherrschende Behandlungsmethode beim resezierbaren Rektumkarzinom T<sub>2</sub>–T<sub>4</sub> N<sub>0</sub>–N<sub>2</sub> M<sub>0</sub> ist die Operation. Der Vorteil präoperativer oder postoperativer Bestrahlungstherapie kann hinsichtlich der Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle, dem Sphinktererhalt und der Abwägung zwischen Überleben und zunehmender Toxizität analysiert werden.

**Patienten und Methodik:** Nur randomisierte Studien können einen sicheren Nachweis einer positiven Kosten-Nutzen-Abwägung eines solchen kombinierten Ansatzes erbringen. Es wurden die aktuellsten Studien beurteilt.

**Ergebnisse:** Drei randomisierte Studien, einschließlich der neuesten deutschen CAO-AIO-ARO-Studie, haben die Überlegenheit von präoperativer Bestrahlung mit oder ohne Chemotherapie (vs. postoperativer) im Hinblick auf die lokale Tumorkontrolle und Toxizität gezeigt. Die niederländische TME-Stu-

die zeigte, dass sogar bei modernen Standardoperationen eine präoperative Radiotherapie die lokale Kontrolle verbessert. Präoperative Bestrahlung mit einer hohen Dosis in einem kleinen Volumen und langem Intervall vor der Operation kann den Sphinktererhalt verbessern (Lyon-Studien). Gleichzeitige Chemo-Radiotherapie (FFCD 9203, EORTC 22921) verbesserte den Sphinktererhalt oder das Überleben nicht signifikant, brachte aber eine signifikante Reduzierung der lokalen Rezidivrate.

**Schlussfolgerung:** Im Jahr 2005 ergibt die Beurteilung randomisierter Studien den Nachweis für den Nutzen präoperativer Chemo-Radiotherapie bei der Verbesserung lokaler Tumorkontrolle und wahrscheinlich auch des Sphinktererhalts beim Rektumkarzinom. Randomisierte Studien sollten so angelegt sein, dass sie einen verbesserten Sphinktererhalt weiter aufzeigen und das Überleben mit adjuvanter medizinischer Behandlung verbessern können.

### Kommentar

Nur bei wenigen soliden Tumoren wurden in den letzten Jahren derart grundlegende Veränderungen der Therapieempfehlung ausgesprochen wie beim Rektumkarzinom. Beigetragen hierzu

haben verschiedene, große randomisierte Studien, die – erfreulicherweise auch einmal aus Deutschland – wesentlich zur Klärung strittiger Fragen in der onkologischen Behandlung von soliden Tumoren beitragen konnten [1]. Aufgrund dieser Tatsache werden

aktuell verschiedene Übersichtsarbeiten publiziert, wobei die Arbeitsgruppe aus Nizza den Schwerpunkt auf die Strahlentherapie der lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinome (T3, T4) gelegt hat.

Die Frage zum optimierten Zeitpunkt einer Strahlentherapie prä- oder postoperativ ist nach Ansicht der Autoren geklärt. Am überzeugendsten konnte dies durch die Studie der CAO/ARO/AIO erfolgen, die 2004 im *England Journal of Medicine* publiziert wurde [1]. Hier war hinsichtlich der Vermeidung des lokalen Rezidivs eine eindeutig bessere lokale Tumorkontrolle im präoperativen Therapiearm festzustellen. Ähnliche, wenn auch kleinere Studien aus Schweden und den USA zeigten analoge Ergebnisse. Dies ist bereits auch in die Leitlinien Kolo- rektales Karzinom 2004 aufgenommen worden [2]. Nicht entschieden dagegen ist die Frage, ob präoperativ eine neoadjuvante Radio- oder Radio-Chemotherapie mit fraktionierter Bestrahlung als Langzeittherapie oder die 5x5-Gray-Kurzzeittherapie, die speziell im skandinavischen Raum bevorzugt wird, appliziert werden sollte. In Deutschland werden die Spätfolgen der hohen Einzeldosis in der 5x5-Gray-Therapie gefürchtet; deswegen wird bundesweit die neoadjuvante Radio-Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinomen favorisiert. Ob tatsächlich funktionell die Langzeitbehandlung Vorteile hat, ist jedoch bis jetzt unklar. Gut dokumentiert ist allerdings, dass auch nach einer Kurzzeitstrahlentherapie erhebliche funktionelle Konsequenzen im Langzeitverlauf zu beobachten sind [3–5].

Ein weiterer kritischer Punkt, der von der Arbeitsgruppe Ortholan ausge- arbeitet wurde, ist der optimale Zeit-

punkt der onkologischen Resektion nach der Langzeittherapie. Hier kann nur unterstrichen werden, dass weitere Studien erforderlich sind, ob ein Operationszeitpunkt über die 6. Woche hinaus nach Abschluss der Radio-Chemotherapie vielleicht vorteilhaft sein könnte.

Im Review wird noch auf die Besonderheit einer zusätzlichen endoluminalen Boost-Bestrahlung eingegangen: Dieses nur selten praktizierte Verfahren verwischt allerdings eher die Aussagekraft der Übersichtsarbeit.

In der Abschlussempfehlung wird die generelle neoadjuvante Radio-Chemotherapie für T3- und T4-Rektumkarzinome empfohlen. Während dies für T4-Rektumkarzinome sicher unstrittig ist, sollte für die Behandlung von T3-Rektumkarzinomen im präoperativen Staging eine etwas größere Differenzierung gefordert werden. Angesichts zu erwartender erheblicher funktioneller Defizite nach multimodaler Therapie bei Rektumkarzinomen sollte die individuelle Therapiesituation mit in die Therapieentscheidung einfließen. Liegt beispielsweise ein Rektumkarzinom nach ventral beim Mann vor und zeigt sich dieses in der präoperativen Diagnostik als ein T3-Tumor, ist eine neoadjuvante Therapie sicher indiziert. Dagegen kann bei der Diagnostik eines nodal-negativen Befundes bei einer Frau mit einem T3-Tumor, im mittleren Rektumdrittel dorsal gelegen, durchaus auch die primäre Operation das Verfahren der Wahl werden.

Schließlich muss für die multimodale Behandlung des Rektumkarzinoms eine differenzierte präoperative Diagnostik gefordert werden. Ohne Frage sollte heute die Magnetresonanztomographie in die diagnostische Abklärung des Rektumkarzinoms hinein gehören.

Hierüber kann die Prädiktion des zirkumferenziell freien Absetzungsrandes wohl am besten prognostiziert werden [6, 7]. Erst auf einer validen präoperativen Diagnostik können weitreichende Therapieempfehlungen wie Applikation einer multimodalen Therapie eines Rektumkarzinoms basieren.

### Literatur

1. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731–40.
2. Schmiegel W, Pox C, Adler G, et al. Novel Guidelines Colorectal Cancer 2004 [Neue Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ 2004]. *Z Gastroenterol* 2004;42:1129–77.
3. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *J Clin Oncol* 2005;23:8697–705.
4. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients – a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 2005;23:6199–206.
5. Marijnen CAM, van de Velde CJ, Putter H, et al. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: Report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:1847–58.
6. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001; 357(9255):497–504.
7. Hünerbein M, Pegios W, Rau B, et al. Prospective comparison of endorectal ultrasound, three-dimensional endorectal ultrasound, and endorectal MRI in the preoperative evaluation of rectal tumors. Preliminary results. *Surg Endosc* 2000;14:1005–9.

*Dr. Frank Willeke, Siegen*

*Dr. Karoline Horisberger, Mannheim*