# Vollständiges klinisches Ansprechen nach präoperativer Radio-Chemotherapie beim Rektumkarzinom: Ist ein „Wait-and-see“ zu rechtfertigen?

Glynne-Jones R, Wallace M, Livingstone J, et al. Complete clinical response after preoperative chemoradiation in rectal cancer: is a “wait and see” policy justified? Dis Colon Rectum 2008;51:10–20.

**Fragestellung:** Ziel dieses Reviews war die Untersuchung mittels Literaturrecherche, wie oft ein vollständiges klinisches Ansprechen nach Einsatz einer neoadjuvanten Radiochemotherapie erreicht werden kann. Zudem sollte die Übereinstimmung dieser Ergebnisse mit dem vollständigen pathologischen Ansprechen festgestellt sowie eine Festlegung in der Frage erreicht werden, ob man Patienten mit einem vollständigen klinischen Ansprechen nur beobachten kann, statt sie weiter zu operieren.

**Hintergrund:** Bei einem Teil der Patienten mit präoperativer Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenem (T3, T4, Nx) Rektumkarzinom wird zu etwa 15–30% ein vollständiges klinisches (cCR) sowie ein vollständiges pathologisches Ansprechen (pCR) erzielt. Es gibt in Großbritannien eine wachsende Unterstützung für ein „Wait-and-see“-Konzept anstelle einer sofortigen Radikaloperation im Falle eines vollständigen klinischen Ansprechens.

**Patienten und Methodik:** Insgesamt wurden 218 Studien der Phase I/II oder retrospektive Studien sowie 28 Studien der Phase III mit alleiniger präoperativer Bestrahlung oder Radiochemotherapie ausgewählt: 96% der Studien dokumentierten ein komplettes pathologisches Ansprechen, aber nur 38 Studien präsentierten Daten, die das Erzielen eines kompletten klinischen bzw. partiellen klinischen Ansprechens belegten. Es wurden nur fünf Studien gefunden, in denen Patienten mit klinisch eingestuften T2/T3-Tumoren mit Radiotherapie/Radiochemotherapie behandelt und nicht routinemäßig operiert worden waren und die zudem auch über die Langzeitergebnisse eines abwartenden Vorgehens berichteten.

**Ergebnisse:** Es bleibt unsicher, ob der Grad des Ansprechens auf eine Radiochemotherapie bezüglich eines vollständigen klinischen oder eines vollständigen pathologischen Ansprechens einen brauchbaren klinischen Endpunkt darstellt. Studien, die T3-Rektumkarzinome einschließen, sind assoziiert mit hohen lokalen Rezidivraten nach der nicht operativen Behandlung. Wenige Studien berichten über Langzeitergebnisse nach Erzielen eines vollständigen klinischen Ansprechens.

**Schlussfolgerung:** Der Endpunkt des vollständigen klinischen Ansprechens ist widersprüchlich definiert und scheint bei nur teilweiser Übereinstimmung mit dem pathologischen vollständigen Ansprechen unzureichend gesichert. Die Begründung für ein „Wait-and-see“-Vorgehen im Falle eines vollständigen klinischen Ansprechens basiert auf retrospektiven Beobachtungen, die zum gegenwärtigen Zeitpunkt zur Absicherung eines solchen Ansatzes unzureichend sind, ausgenommen Patienten, die für eine Radikaloperation ungeeignet sind oder diese ablehnen.

## Kommentar

Einige Patienten mit Karzinomen des mittleren und unteren Rektumdrittels können durch eine neoadjuvante Radiochemotherapie kurativ behandelt werden. Die Autoren der Studie gehen vor diesem Hintergrund mit einem Review der interessanten Frage nach, ob es in bestimmten Fällen eine Evidenz für eine „Wait-and-see"-Strategie gibt.

Bei der Beurteilung stellen sich zunächst drei systematische Fragen:
1. Welche Tumorstadien kommen infrage? 2. Wie sicher kann man nach der Therapie einen „clinical complete response (cCR)" feststellen? 3. Ist ein cCR auch ein „pathological complete response (pCR)"? Die Antwort auf die letzte Frage ist klar: ganz offensichtlich nicht immer. In einer retrospektiven Studie an 488 Patienten mit einem neoadjuvant behandelten Rektumkarzinom betrug die cCR 19%, die pCR jedoch nur 10% [1].

Im eigenen Patientenkollektiv wurden von 2004–2008 insgesamt 151 Patienten mit einem Rektumkarzinom operativ behandelt. Davon erhielten 35 im Stadium T3, N+ eine neoadjuvante Radiochemotherapie, und acht davon (25%) hatten eine pCR, d.h. ein postoperatives Tumorstadium ypT0, ypN0. Diese Daten stimmen gut mit verschiedenen Studien überein [2–4]. Doch selbst die pCR ist kein Garant dafür, das nicht einzelne Tumorzellnester unerkannt doch überleben und zu einem Lokalrezidiv und/oder Fernmetastasen führen. Es gibt mehrere Berichte über sehr aggressive Verlaufsformen im Falle eines Rezidives.

Theoretisch ist die Wirksamkeit der Behandlung bei kleinen Tumoren am höchsten. Gerade multimorbide und ältere Patienten mit selektionierten T1- oder T2-Tumoren könnten daher von der Therapie profitieren. Es liegen Berichte von niedrigen Lokalrezidivraten von T2–T3-Karzinomen vor, die eine lokale Exzision nach neoadjuvanter Radiochemotherapie erhielten [5]. Von 53 Patienten mit dem Status ypT0 hatte keiner ein Lokalrezidiv, bei 45 ypT1-Tumoren lag die Lokalrezidivrate bei 2%. Auch wenn dies vielversprechende Daten sind, ist die Beurteilung mit Vorsicht vorzunehmen, denn sie alle sind an retrospektiven Kollektiven erhoben worden. Prospektiv randomisierte Studien fehlen noch. Eine solche prospektive Untersuchung wird gerade am Royal Marsden Hospital durchgeführt [6].

Die Autoren sind angesichts der Datenlage sehr zurückhaltend in ihrer Aussage. Ihre zusammenfassende Empfehlung am Ende ist folgerichtig und zu unterstützen: Es gibt im Augenblick keine Evidenz für eine alleinige neoadjuvante Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms bei operationsfähigen Patienten. Nur für einzelne ältere Patienten, die eine Operation und/oder ggf. ein Stoma nicht wollen, stellt die neoadjuvante Radiochemotherapie eine Therapieoption dar – jedoch nur bei entsprechend engmaschiger Nachsorge.

### Literatur


1. Hiotis SP, Weber SM, Cohen AM, et al. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. J Am Coll Surg 2002;194:131–5.
2. Chau I, Brown G, Cunningham D, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. J Clin Oncol 2006;24:668–74.
3. Rodel C, Martus P, Papadoupolos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. J Clin Oncol 2005;23:8688–96.

4. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage of distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. Ann Surg 2004;240:711–7.
5. Borschitz T, Wachtlin D, Mohler M, et al. Neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2-3 rectal cancer. Ann Surg Oncol 2008;15:2628–9.
6. O'Neill BD, Brown G, Heald RJ, et al. Nonoperative treatment after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. Lancet Oncol 2007;8:625–33.

*Prof. Dr. Hendrik Schimmelpenning, Neustadt i. H., Deutschland*