

# Bewertung und praktische Umsetzung des kompletten klinischen Ansprechens von Rektumkarzinomen auf Radiochemotherapie

Habr-Gama A. Assessment and management of the complete clinical response of rectal cancer to chemoradiotherapy. *Colorectal Dis* 2006;8(Suppl.3):21–4.

**Fragestellung und Hintergrund:** Die präoperative Radiochemotherapie halten viele für den bevorzugten Behandlungsansatz bei einem distalen Rektumkarzinom. Die Beobachtung, dass die Tumoren völlig zurückgehen, hat zum Vorschlag nicht-operativer Therapien bei ausgewählten Patienten mit komplettem klinischen Ansprechen (cCR) nach einer Behandlung geführt. Der Autor präsentiert Ergebnisse der Behandlung von distalen Rektumkarzinomen im Zeitraum von 1991–2005. Er skizziert die Fragestellungen hinsichtlich einer adäquaten Tumorbeurteilung, die Definition eines kompletten Ansprechens, sowie Vor- und Nachteile von konservativer oder operativer Resektion bei Patienten mit klinischer und radiologischer Evidenz von cCR.

**Patienten und Methodik:** Im Zeitraum von 1991–2005 wurden 360 Patienten mit tiefsitzendem Rektumkarzinom der klinischen Stadien cT4 und cT3 sowie ultratiefsitzend cT2 nach komplettem Staging und Ausschluss von Fernmetastasen radiochemotherapiert. Es handelte sich dabei um ein fraktioniertes Bestrahlungsschema über 6 Wochen mit der Gesamtdosis von 50,4 cGy in Kombination mit 5 FU und Leukovorin während der ersten und der letzten 3 Behandlungstage. 8 Wochen nach Bestrahlung erfolgte die Evaluation der Tumorresponse. Anschließend wurde das therapeutische Splitting vorgenommen. Patienten mit kompletter Remission wurden in ein engmaschiges Nachsorgeschema eingeschleust, alle anderen Patienten der sofortigen Operation zugeführt. Das Nachsorgeschema setzte sich

aus einer vollständigen körperlichen und digitalen, sowie endoskopischen rektalen Untersuchung zusammen und erfolgte alle 1–2 Monate während des ersten Jahres. Ein Abdomen-CT sowie Thoraxröntgenaufnahmen wurden alle 3 Monate während des ersten Jahres und einmalig während des Folgejahres durchgeführt. Im Falle anhaltender Tumorfreiheit wurden die Patienten ein Jahr nach Therapiebeginn als „Complete Response“ klassifiziert. Diese Patienten blieben in einem strikten Nachsorgeschema und wurden nicht operiert.

**Ergebnisse:** 99 Patienten, 27,5% der ursprünglich angegebenen Gesamtgruppe, bildeten die Gruppe der „Complete Response“. Hiervon wurde bei 5 Patienten ein Lokalrezidiv angegeben, das sich durch eine Salvage-Operation beherrschen ließ. Von einem weiteren Patienten wurden ein simultanes lokales Rezidiv und eine Fernmetastasierung beschrieben. Zusätzlich wurde ein Trend zum Spätrezidiv bei den Patienten der konservativ therapierten Gruppe berichtet; dieses wurde 3–4 Jahre nach Initiierung der Therapie beobachtet. Abschließend wurden die erkrankungsspezifischen Mortalitätsraten der konservativen und der operativen Gruppen verglichen. Es wurden hier 2% Mortalität in der reinen Radiochemotherapie-Gruppe und 8% in der Gruppe der mit Resektion behandelten Patienten genannt. In absoluten Zahlen wurden hierzu jeweils 2 Patienten angegeben. In der Gesamtsicht wurde letztlich kein signifikanter Unterschied des erkrankungsfreien Intervalls zwischen beiden Gruppen gesehen.

**Schlussfolgerung:** Die Autoren sind aufgrund dieser Daten der Ansicht, dass durch eine subtile Reevaluation mindestens acht Wochen nach neoadjuvanter Therapie eine Subgruppe von Patienten identifiziert werden kann, bei denen auf eine operative Therapie des Rektumkarzinoms

verzichtet werden kann. Eine Verschlechterung des Gesamt- und erkrankungsfreien Überlebens sei nicht zu erwarten bei gleichzeitiger Vermeidung der operativen Morbidität und einer gegebenenfalls notwendigen Stomaanlage.

### Kommentar

Der vorgestellte Artikel greift ein weiterhin nicht gelöstes Problem auf. Bislang gibt es keine harten Evaluationskriterien, wann ein Patient nach neoadjuvanter Radiochemotherapie bei tiefem Rektumkarzinom tatsächlich der operativen Therapie zugeführt werden muss, wie das bisher üblich ist. Diese Frage wirft sich immer spätestens dann auf, wenn nach Vorbehandlung im Operationspräparat keine vitalen Tumorzellen mehr nachweisbar sind.

In dieser Diskussion helfen die vorgelegten Daten allerdings nur begrenzt weiter. Es werden leider keine klaren Bezugsgrößen für das präoperative und postoperative bzw. präinterventionelle und postinterventionelle Stadium erarbeitet. Zusätzlich schwanken die Beobachtungszeiträume von 1982 bzw. 1991 bis jeweils 2005. Die prozentualen Angaben zur Darstellung der erkrankungsspezifischen Mortalität beider Gruppen sind rechnerisch nicht nachvollziehbar, Beobachtungsendpunkte sind nicht festgelegt und es findet sich kein Hinweis auf die Beobachtungsintervalle. Die kumulativen Überlebensraten werden schematisch ohne nähere Erläuterung dargestellt. Von einem Trend zum Spätrezidiv bei den allein radiochemotherapierten Patienten wird gesprochen, wenn hier ein Tumorrezidiv nach 3–4 Jahren auftrat. Die hier vorgelegten Daten lassen den Schluss, dass das erkrankungsfreie Intervall der Patienten mit „Complete Clinical Response“ nach nur Radiochemotherapie dem der Pati-

enten nach operativer Intervention bei geringerer erkrankungsspezifischer Mortalität ebenbürtig sei, nicht zu.

Mit den europäischen Daten ist die hier vorgelegte Studie kaum vergleichbar. In dieser wurde in einem Zeitraum von über 14 Jahren mit einer Kombinationsradiochemotherapie aus 5-FU und Leukovorin gearbeitet. Dagegen berichten mehrere kürzlich erschienene Studien über die Langzeit-Radiochemotherapie auf 5-FU-Basis, angewandt auf die Stadien II und III [1]. Dabei finden sich auch in diesen nachhaltige Hinweise auf die Reduktion der Lokalrezidivrate durch neoadjuvante Radiochemotherapie [2].

In der vorgelegten Studie finden sich keine Hinweise auf eine Modulation des Operationsverfahrens aufgrund der angewandten neoadjuvanten Radiochemotherapie wegen eines Downstaging oder Downsizing des Tumors. In der Literatur gibt es nach wie vor das Statement, das Ausmaß des chirurgischen Verfahrens weiterhin an der initialen Tumorausbreitung zu orientieren und nicht an der nach Restaging [3].

Die dargestellten Behandlungszeiträume einer 6-wöchigen Radiochemotherapie und eines Restaging erst 8 Wochen später sind in Anbetracht der Tatsache, dass eine zeitnahe Reevaluation der Effektivität der Radiochemotherapie zu fordern ist, zu lang. Interessante Hinweise, wie Patienten mit einem nachhaltigen Ansprechen auf Radio-

chemotherapie zeitnah klassifiziert werden können, finden sich in der von Cascini und Avallone vorgelegten Studie, die hierzu eine 18F-FDG-PET-Untersuchung durchführen [4].

Zusammenfassend handelt es sich bei dem vorgelegten Artikel um eine langfristig angelegte klinische Verlaufsstudie, die das bislang ungelöste Problem des Vorgehens bei komplettem Ansprechen auf neoadjuvante Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom in den Fokus nimmt. Wegen Unschärfen in der Darstellung und Aufarbeitung können hieraus jedoch keine Handlungsempfehlungen abgeleitet werden. Die operative Entfernung des ursprünglichen Tumorbettes ist nach wie vor Standard; ein Verzicht darf nur als Einzelfallentscheidung stattfinden.

#### Literatur

1. Vini L. Neoadjuvant radiochemotherapy for rectal cancer. *Dig Dis* 2007;25:56–66.
2. Valero Navarro G, Luján Mompeán JA, Hernández Agüera O, Pérez Flores D, Frutos Bernal D, Gil Martínez J, Parrilla Paricio P. Influence of the neo-adjuvant radiochemotherapy as a factor in the surgical treatment of rectal cancer by expert surgeon. A comparative study. *Int J Colorectal Dis* 2007; (Epub ahead of print).
3. Jonas J, Moroni E, Cavallaro M, MC, Sautter-Bihl ML, et al. T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative long-term radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. *G Chir* 2007;28:65–71.
4. Cascini GL, Avallone A, Delrio P, Guida C, Tatangelo F, Marone P, Aloj L, De Martinis F, Comella P, Parisi V, Lastoria S. 18F-FDG PET is an early predictor of pathologic tumor response to preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. *J Nucl Med* 2006;47:1241–8.

*Priv.-Doz. Dr. Martin W. Strik, Berlin*  
*Dr. Claudia Benecke, Berlin*