



## Radioonkologie beim Rektumkarzinom

# Weniger Lokalrezidive dank neoadjuvanter Strahlenchemotherapie

Bei einem Rektumkarzinom Stadium II und III ist die neoadjuvante Strahlenchemotherapie mit nachfolgender Operation heute Goldstandard aufgrund der Resultate der CAO-94-Studie von Sauer et al. 2004. Gegenüber dem adjuvanten Ansatz treten bei diesem Vorgehen weniger Lokalrezidive auf, zudem ist das Nebenwirkungsprofil günstiger.

Die kombinierte Strahlenchemotherapie hat ihren festen Platz bei der Behandlung von Patienten mit einem Rektumkarzinom. Dies gilt auch in der Ära einer qualitätskontrollierten totalen mesorektalen Resektion, die für sich genommen einen entscheidenden Beitrag zur besseren Heilungsaussicht der Patienten leistet. Allerdings ist die Definition, was aus onkologischer Sicht ein Rektumkarzinom ist, nicht einheitlich. Nach den aktuellen UICC/TNM-Kriterien liegt ein Rektumkarzinom vor, wenn der aborale Rand weniger als 16 cm von der Anokutanlinie entfernt ist (Höhenlokalisierung mittels starrem Rektoskop). In den USA hingegen wird die Grenze bei 12 cm gesetzt. Ein Adenokarzinom des Analkanals sollte ebenfalls wie ein Rektumkarzinom behandelt werden.

Im deutschsprachigen Raum und mehrheitlich im Rest der Welt wird die kombinierte Strahlenchemotherapie nur bei Tumoren im Stadium II und III durchgeführt. Seit der Publikation der Ergebnisse der randomisierten CAO-94-Studie (Sauer et al. 2004) hat sich weltweit das neoadjuvante (präoperative) Vorgehen gegenüber dem adjuvanten (postoperativen) Therapieansatz durchgesetzt. Die genannte Studie hat beide Vorgehensweisen direkt miteinander verglichen und kommt zu folgenden Ergebnissen: Das Gesamtüberleben als wichtigster Endpunkt onkologischer Studien ist nicht unterschiedlich. Nach 5 Jahren leben noch ca. 75% der Patienten. Signifikant besser ist die neoadjuvante Therapie hinsichtlich lokaler Kontrolle (94% vs. 87% nach 5 Jahren). Die meist präsakral gelegenen Lokalrezidive,

(Fortsetzung von Seite 13)

## Ras-Onkogenstatus entscheidend

Der Einsatz des Antikörpers Bevacizumab wird zwar als «targeted therapy» angepriesen, aber in der Routine ist kein prädiktiver Marker bekannt, der es uns erlaubt, Patienten auszulesen, die eine hohe Chance auf einen Nutzen hätten. Ein anderer Antikörper illustriert, welche Stossrichtung zu verfolgen wäre. Cetuximab (Erbitux) richtet sich gegen ein transmembran-positioniertes Eiweiss auf Tumorzellen (und normalen Zellen), den «epidermal growth factor receptor (EGFR)». Durch Blockierung dieses Rezeptors wird ein molekularer Pfad (neudeutsch «pathway») lahmgelegt, der für Krebszellen wichtig sein kann (Abb. 3A). Wenn der gesamte EGFR-Pfad in seiner Regulation vom Rezeptor abhängt, so kann der Zusatz von Cetuximab (Erbitux) zu einer Chemotherapie klinisch interessante Zusatzresultate zeitigen. Es gibt jedoch kolorektale Karzinome, die eine Mutation des Ras-Onkogens aufweisen (Abb. 3B). In diesen Fällen läuft die Aktivierung der EGFR-Zielgene unabhängig vom Rezeptor. Eine Blockade desselben durch Erbitux wäre demnach wirkungslos, da die Zellen von ihrer Ras-Aktivität und nicht von ihrer EGFR-Aktivität abhän-

gen. Eine klinische Studie zeigt elegant, dass dieses Konzept nicht nur im experimentellen Labor, sondern auch in der Klinik seine Bedeutung hat (Abb. 4). So lassen wir denn Biopsien unserer Patienten mit kolorektalem Karzinom auf den Ras-Onkogenstatus hin untersuchen. Ist Ras unmutiert («wild type»), darf ein intakter EGFR-Pfad angenommen werden – in diesen Fällen ist Cetuximab wirksam. Ist Ras mutiert, so lohnt sich der Einsatz des Antikörpers nicht. Ein eindrückliches Beispiel eines prädiktiven Markers, der im Sinne der gezielten Therapie («targeted therapy») einen kosteneffektiven Einsatz dieses Antikörpers gestattet.

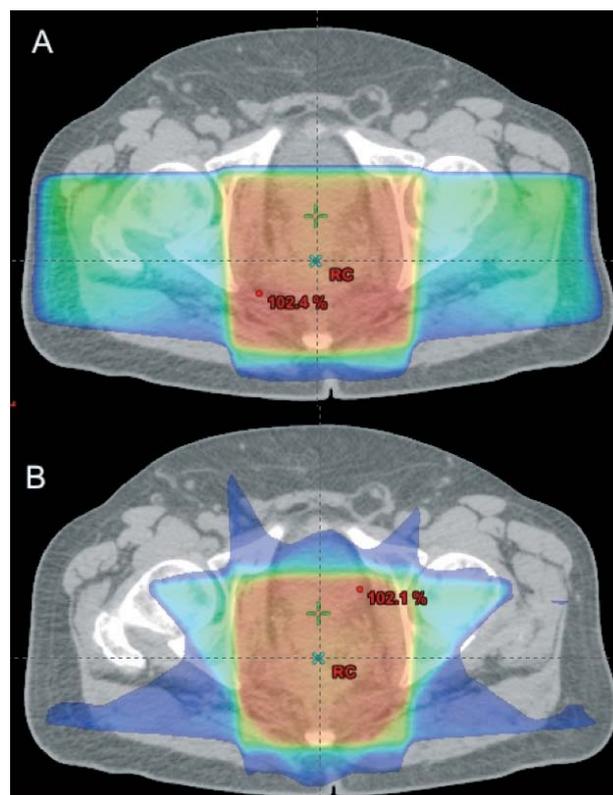
Die Literatur der Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms ist aktuell etwas ins Stocken geraten. Grundsätzlich neue Substanzen sind momentan wenige am Horizont. Wie das Beispiel der kolorektalen Karzinome jedoch zeigt, stellt sich der medizinische Fortschritt oftmals in Schüben ein, und es besteht kein Zweifel, dass experimentelle und klinische Forschung weiterhin, vor allem wenn sie koordiniert läuft, Resultate zeitigt, die die Prognose unserer Patienten laufend verbessern.

die eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität nach sich ziehen, sind somit beim neoadjuvanten Therapieansatz seltener. Ausserdem zeigt die Studie ein signifikant günstigeres Nebenwirkungsprofil: Bezüglich der Akuttoxizität kommt es bei der neoadjuvanten Strahlenchemotherapie seltener zu einer Grad 3 Diarrhö (12% vs.18%,  $p=0,04$ ) und bezüglich Spätfolgen seltener zu Strikturen im Anastomosenbereich (4% vs.12%,  $p=0,003$ ). Bei Verwendung der modernen intensitätsmodulierten Technik (IMRT) ist sogar eine noch geringere Nebenwirkungsrate als in der CAO-94-Studie zu erwarten.

In der Strahlentherapieabteilung muss der Patient zunächst ein spezielles CT zur Planung bekommen. Eine Woche später kann die ambulante Therapie beginnen. In der Regel erfolgt die Bestrahlung mit 3D-konformaler Bestrahlungstechnik oder mit der IMRT. Es wird nicht nur die Tumoregion, sondern das gesamte Lymphabflussgebiet des Beckens bestrahlt. Üblicherweise werden pro Tag 1,8 Gray bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gray appliziert, insgesamt muss der Patient also 28 Werkstage in die Strahlentherapieabteilung kommen. Eine Sitzung mit allen Vorbereitungen dauert 10 bis 15 Minuten. Die parallel zur Strahlentherapie laufende Chemotherapie wird von den Kollegen der medizinischen Onkologie durchgeführt und überwacht. Hier existieren mehrere gleichwertige Applikationsformen. Meistens wird 5-FU intravenös über einen Port und eine mobile Pumpe kontinuierlich gegeben. Die Mehrzahl der Patienten kommt jeden Tag allein und ohne Hilfe mit öffentlichen Verkehrsmitteln oder ihrem Auto zur Strahlentherapie und ist im Alltag wenig eingeschränkt. Die Operation sollte ca. 6 Wochen nach Therapieabschluss erfolgen.

In Einzelfällen ist ein adjuvantes Therapiekonzept sinnvoll. Dies gilt beispielsweise bei Patienten mit symptomatischem

Tumor (Stenose, Ileus, Blutung, Fistel usw.) oder bei Patienten mit Lebermetastasen, die in kurativer Absicht therapiert werden. Hier ist die lange neoadjuvante Vorbehandlung nicht zu rechtfertigen und die etwas bessere lokale Kontrolle tritt gegenüber dem hohen systemischen Risiko in den Hintergrund.



**Abbildung: Vergleich der 3D-konformalen RT-Technik (A) mit einer modernen IMRT-Technik (B).**

Alle farbigen Bezirke bekommen mindestens 50% der Dosis von 50,4 Gray. Man erkennt die besser auf das Tumortumorenvolumen ausgerichtete Bestrahlung bei der IMRT-Technik.

(Fortsetzung von Seite 2)

### Publikationen

Angst E, Hiatt JR, Gloor B, Reber HA, Hines OJ. Laparoscopic surgery for cancer: a systematic review and a way forward. *J Am Coll Surg*. 2010 Sep  
 Dufour JF. Vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis: ready for prime time? *Hepatology*. 2010 Aug  
 Balmer ML, Joneli J, Schoepfer A, Stickel F, Thormann W, Dufour JF. Significance of serum adiponectin levels in patients with chronic liver disease. *Clin Sci (Lond)*. 2010 Aug  
 Beldi G, Wagner M, Bruegger LE, Kurmann A, Candinas D. Mesh shrinkage and pain in laparoscopic ventral hernia repair: a randomized clinical trial comparing suture versus tack mesh fixation. *Surg Endosc*. 2010 Jul  
 Banz VM, Sperisen O, de Moya M, Zimmermann H, Candinas D, Mouggiakou SG, Exadaktylos AK. A 5-year follow-up of patients discharged with non-specific abdominal pain: out of sight, out of mind? *Intern Med J*. 2010 Jun  
 Hapfelmeier S, Lawson MA, Slack E, Kirundi JK, Stoel M, Heikenwalder M, Cahenzli J, Velykoredko Y, Balmer ML, Endt K, Geuking MB, Curtis

R 3rd, McCoy KD, Macpherson AJ. Reversible microbial colonization of germ-free mice reveals the dynamics of IgA immune responses. *Science*. 2010 Jun  
 Businger A, Guller U, Oertli D. Effect of the 50-hour workweek limitation on training of surgical residents in Switzerland. *Arch Surg*. 2010 Jun  
 Banz VM, Christen B, Paul K, Martinolli L, Candinas D, Zimmermann H, Exadaktylos AK. Gender, age and ethnic aspects of analgesia in acute abdominal pain: is analgesia even across the groups? *Intern Med J*. 2010 May  
 Reubi JC, Waser B, Cescato R, Gloor B, Stettler C, Christ E. Internalized somatostatin receptor subtype 2 in neuroendocrine tumors of octreotide-treated patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 May  
 Zingg U, Rosella L, Guller U. Population-based trend analysis of laparoscopic Nissen and Toupet funduplications for gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc*. 2010 May