

04. Februar 2006

---

## Rektumkarzinom: Wissenschaftlicher Hintergrund und Diskussion

### **Warum sollten Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom neoadjuvant behandelt werden?**

Die Deutsche Rektumkarzinomstudie CAO/ARO/ AIO-94, welche die prä- mit der postoperativen adjuvanten 5-FU-basierten Radiochemotherapie bei Patienten mit resektablem Rektumkarzinom verglichen hat, hat klar nachgewiesen, dass eine neoadjuvante Therapie die Lokalrezidivrate signifikant senkt (13% versus 6%) (2). Das Toxizitätsprofil der neoadjuvanten Therapie ist zudem günstiger. Subgruppenanalysen der Studie legen des Weiteren nahe, dass durch präoperative Radiochemotherapie bei tiefsitzenden Tumoren häufiger ein Sphinktererhalt möglich ist. Die präoperative Radiochemotherapie wurde daher in der 2004 erstellten S3-Leitlinie zum neuen Standard für die Behandlung des Rektumkarzinoms der lokal fortgeschrittenen klinischen Stadien II und III erhoben (3).

Das Timing der Radiochemotherapie (prä- oder postoperativ) hatte in der CAO/ARO/AIO-94 Studie jedoch keinen Einfluss auf die Entwicklung von Fernmetastasen; in beiden Behandlungsarmen traten Fernmetastasen gleich häufig auf. Insofern ist eine Optimierung der systemischen Therapie geboten.

In den letzten Jahren wurden daher verschiedene Radiochemotherapie-Regime entwickelt, die Kombinationen aus 5-FU oder oralen 5-FU-Derivaten und neueren Chemotherapeutika wie Irinotecan (4,5) oder Oxaliplatin (6) etabliert haben. Fasst man die Ergebnisse dieser Studien zusammen, so zeigt sich zwar eine Steigerung der Akuttoxizität während der Radiochemotherapie, jedoch auch eine annähernde Verdopplung der Rate an pathologisch kompletten Remissionen (pCR) durch die Kombinationstherapie. Mit 5-FU-basierten Radiochemotherapie-Regimen sind – exakte pathologische Aufarbeitung der Resektate voraussetzend – pCR Raten zwischen 5% und 10% erreichbar, während „Kombinationstherapien“ über pCR-Raten in der Größenordnung von 15-20% berichten (7,8).

### **Welche prognostische Bedeutung hat die pathologische komplette Remission (pCR) nach neoadjuvater Radiochemotherapie ?**

Claus Rödel und Mitarbeiter publizierten kürzlich die Daten einer exploratorischen Analyse von 385 Patienten des neoadjuvanten Arms der CAO/ ARO/AIO-94 Studie (7). In dieser Analyse wurde neben der Prognoserelevanz bekannter Parameter wie des TNM-Stadiums der Einfluss der Tumorregression auf die Prognose untersucht. In dieser Untersuchung zeigten Patienten, die eine pCR erreicht hatten, ein 5-Jahres-krankheitsfreies Überleben (DFS) von 86%. Patienten mit histologisch noch nachweisbarem Tumor, jedoch mindestens 25%iger Fibrosierung im Tumorgewebe wiesen ein DFS von 75% auf, während Patienten mit geringerem oder fehlendem Ansprechen ein DFS von nur 63% hatten.

Die Autoren weisen darauf hin, dass diese Daten mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

Sicherlich beinhaltet die pCR-Gruppe Patienten mit kleineren Tumoren, so dass hier lediglich das strahlenbiologische Paradigma zum Tragen kommt, dass bei gleicher Strahlendosis kleinere Tumoren mit größerer Wahrscheinlichkeit eradiziert werden können. Auf der anderen Seite ist die pCR – insbesondere von großen Tumoren wie in der oben geschilderten Kasuistik 2 – ein nicht monokausal zu erklärendes Phänomen, das verschiedene Erklärungsmodelle zulässt. Spannend scheint des Weiteren die von Rödel und Mitarbeitern gemachte Beobachtung bzw. Hypothese, dass durch eine Verbesserung des Ansprechens des Primärtumors lokal auch eine Verbesserung der Tumorkontrolle systemisch möglich erscheint. Diese Untersuchung stützt somit die Konzeption der primären Kombinations-Radiochemotherapie zur Verbesserung der pCR-Raten mit zwei Zytostatika, beispielsweise mit Capecitabin und Irinotecan wie in den vorgestellten Kasuistiken.

### ***Welche Rolle spielt die Überexpression der epidermalen Wachstumsfaktor (EGFR) im Kontext der Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms?***

Mehrere Untersuchungen bei Patienten mit kolorektalem Karzinom weisen darauf hin, dass eine Überexpression des epidermalen Wachstumsfaktors (EGFR) mit einer schlechteren Prognose einhergeht. Eine retrospektive Analyse zeigte jüngst, dass Patienten mit EGFR-positivem Rektumkarzinom, welche eine neoadjuvante Strahlen(chemo)therapie erhielten, weniger gut auf diese Therapie ansprachen (9): Nur zwei von 52 EGFR-positiven Rektumkarzinomen wiesen eine pCR auf, während acht von 35 EGFR-negativen Tumoren durch eine präoperative Strahlen(chemo)therapie in eine komplette pathologische Remission kamen. Des Weiteren war das krankheitsfreie Überleben der Patienten mit EGFR-positivem Tumor signifikant kürzer. Der chimäre monoklonale Antikörper Cetuximab (Erbix®) ist in Deutschland seit 2004 zur Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms für EGFR-überexprimierende Tumoren zugelassen. In der Monotherapie werden nach Irinotecan-Vorbehandlung Ansprechraten von etwa 10% erreicht, in Kombination mit Irinotecan – nach Irinotecan Vorbehandlung – liegt die Ansprechrate etwa doppelt so hoch (10). Erste Daten weisen jedoch darauf hin, dass für die Wirksamkeit von Cetuximab der Nachweis einer EGFR-Überexpression nicht unbedingt erforderlich ist, da die Sensitivität des EGFR-Tests eingeschränkt ist (11). Cetuximab ist ein potenter Strahlensensitizer (12). In einer randomisierten Phase-III-Studie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zeigte sich eine verbesserte Lokalkontrolle und ein längeres Gesamtüberleben bei Patienten, die zusätzlich zu einer hochdosierten Strahlentherapie Cetuximab erhalten hatten (13). Für die synergistische Wirkung von Cetuximab mit der Strahlentherapie sind mehrere Mechanismen in Diskussion. Die Wirksamkeit einer Strahlentherapie ist im hypoxischen Milieu schlechter, und verschiedene biologische Phänomene wie die Tumorzell-Repopulation verhindern eine verbesserte lokale Tumoreradikation bzw. -kontrolle. Für Cetuximab wurde im Nacktmausmodell nachgewiesen, dass die Repopulation unter fraktionierter Bestrahlung gesenkt werden und die Reoxygenierung verbessert werden kann (14). Die Rationale, Cetuximab im Rahmen der Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms einzusetzen, ergibt sich somit aus der relativen Strahlenresistenz EGFR-überexprimierender Tumoren, dem bei anderen Tumoren bereits klinisch nachgewiesenen Strahlensensitizing, sowie der guten Aktivität selbst bei Patienten mit mehrfach chemotherapeutisch vorbehandelten kolorektalen Karzinomen.

## Offene Fragen

Die neoadjuvante Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms gilt als neuer Standard in der Behandlung lokal fortgeschrittener Tumoren. Durch die neoadjuvante Therapie wird jedoch die Rate an Fernmetastasen im Vergleich mit der adjuvanten Therapie nicht verbessert, so dass eine Optimierung der 5-FU-haltigen perioperativen Therapie geboten ist. Eine Strategie besteht in einer Therapieintensivierung der neoadjuvanten Radiochemotherapieprotokolle, wie sie auch in den vorgestellten Kasuistiken zum Tragen kommt. Hintergrund dieses Vorgehens ist es, über eine Verbesserung des Tumoransprechens (u.a. Erhöhung der pCR-Raten) eine Verbesserung der Prognose zu erzielen, wie es retrospektive Analysen wie z.B. von Claus Rödel (7) nahe legen. Alternativ oder zusätzlich dazu sind möglicherweise Kombinationstherapien – z.B analog zur Mosaic-Studie – im postoperativen Setting geeignet, eine weitere Prognoseverbesserung zu erzielen. Prospektive Studien, die eine intensivierte neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie versus 5-FU-Monotherapie als den gegenwärtigen Standard prüfen stehen kurz vor der Initiierung. Das Hauptaugenmerk bei diesen Studien muss zum Einen auf der durch intensivierte Therapien erhöhten Toxizität liegen, zum Anderen ist erst durch prospektive Studien zu klären, wie die intensivierte neoadjuvante Radiochemotherapie die chirurgischen Komplikationsraten beeinflusst.

Eine offene Frage ist, wie Patienten, die durch eine neoadjuvante Therapie eine pathologischen Komplettremission erfahren, postoperativ bezüglich der Fortsetzung der Adjuvanstherapie zu beraten sind. Leitliniengerecht müsste diesen Patienten zu einer Fortsetzung der Chemotherapie geraten werden. Auf der anderen Seite ist die Prognose dieser Patienten tatsächlich als günstig zu werten. Dieses Dilemma ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht eindeutig zu lösen und muss prospektiv geklärt werden. Ziel künftiger Strategien könnte es z.B. sein, durch intensive neoadjuvante, möglicherweise Antikörper-basierte Induktionstherapien, eine pCR zu erzielen und diesen Patienten eine mehrmonatige adjuvante Therapie zu ersparen.

Mit Cetuximab steht eine Substanz zur Verfügung, die in der Palliativtherapie des fortgeschrittenen, metastasierten kolorektalen Karzinoms zwischenzeitlich einen festen Stellenwert hat. Cetuximab ist, wie präklinische Untersuchungen zeigen, ein hervorragender Strahlensensitizer. Die Überlegenheit einer Kombination von Cetuximab mit einer Strahlentherapie über die Strahlentherapie alleine wurde in einer randomisierten Phase-III-Studie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren bereits eindrucksvoll dokumentiert. In einer ersten Dosisfindungsstudie zeigte sich, dass Cetuximab mit einer kombinierten Radiochemotherapie, bestehend aus Capecitabin und Irinotecan (CapIri-RT) gut kombinierbar ist (Hofheinz R-D, Onkologie 2005 [DGHO-Abstrakt]). Fünf von 20 in dieser Dosisfindungsstudie behandelten Patienten zeigten eine pCR. Schwerwiegende chirurgische Komplikationen traten in dieser Studie nicht auf. Die Toxizität war mit der alleinigen Radiochemotherapie mit CapIri-RT vergleichbar (8). Diese frühen Ergebnisse sind Anlass, Cetuximab in Kombination mit Radiotherapie auch beim Rektumkarzinom weiter zu untersuchen.

Es wird kommenden Studien vorbehalten sein, insbesondere anhand molekularbiologischer Faktoren weiter zu überprüfen, welche Patienten von dosisintensivierten Protokollen und/oder vom frühzeitigen (neoadjuvanten) Einsatz von Antikörpern wie Cetuximab besonders profitieren. Die Weichen für eine zielgerichtete Therapie auch in der neoadjuvanten Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms scheinen jedoch gestellt.

Quelle: Literatur:

1) O'Connell MJ et al (1994) Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion

fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994 331:502-507.

2) Sauer R et al. (2004) Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 351:1731-1740.

3) Schmiegel W (2005) [S3-guideline conference "Colorectal Cancer" 2004]. *Dtsch Med Wochenschr* 130 Suppl 1:55-53.

4) Klautke G et al. (2005) Intensified concurrent chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and irinotecan as neoadjuvant treatment in patients with locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer* 92:1215-1220.

5) Hofheinz RD et al (2005) Phase I trial of capecitabine and weekly irinotecan in combination with radiotherapy for neoadjuvant therapy of rectal cancer. *J Clin Oncol* 23:1350-1357.

6) Rödel C et al. (2003) Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin, and radiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:3098-3104.

7) Rödel C et al. (2005) Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 23:8688-8696.

8) Willeke F et al. (2005) Phase II trial of capecitabine and irinotecan in combination with concurrent radiotherapy for neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 24: abstract 3589.

9) Giralt J et al. (2005) The expression of epidermal growth factor receptor results in a worse prognosis for patients with rectal cancer treated with preoperative radiotherapy: a multicenter, retrospective analysis. *Radiother Oncol* 74:101-108.

10) Cunningham D et al. (2004) Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351:337-345.

11) Chung KY et al. (2005) Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 23:1803-1810.

12) Lammering G (2005) Molecular predictor and promising target: will EGFR now become a star in radiotherapy? *Radiother Oncol* 74:89-91.

13) Bonner JA et al (2004) Cetuximab prolongs survival in patients with locoregionally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: A phase III study of high dose radiation therapy with or without cetuximab. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: abstract 5507.

14) Krause M et al. (2005) Decreased repopulation as well as increased reoxygenation contribute to the improvement in local control after targeting of the EGFR by C225 during fractionated irradiation. *Radiother Oncol* 76:162-167.