

FORTBILDUNG

Rektumkarzinom

Mehr Licht im Tunnel

Peer
Reviewed

Das Rektumkarzinom macht circa einen Drittel aller Kolorektalkarzinome aus. Im Frühstadium sind die Chancen für eine kurative Behandlung gut. Eine optimale klinische und bildgebende Abklärung ist Voraussetzung für eine intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit von Onkologie, Radioonkologie und Chirurgie. Dabei bildet das interdisziplinäre Tumorboard das zentrale Instrument. Der folgende Artikel gibt einen Überblick über die Behandlung des Rektumkarzinoms.



Dr. med. Sara Bastian
Chur



Le cancer rectal représente environ un tiers de tous les cancers colorectaux. Dans les premiers stades, les chances de traitement curatif sont bonnes. L'examen clinique et l'imagerie optimale sont une condition préalable pour une coopération interdisciplinaire intensive entre l'oncologie, la radio-oncologie et la chirurgie. Le Tumor Board interdisciplinaire est l'instrument central. L'article suivant donne un aperçu du traitement du cancer rectal.

Is in die 90er Jahre bestand die Behandlung des Rektumkarzinoms in einer radikalen Resektion und Anlage eines definitiven Stomas. Erst mit der Entwicklung neuer chirurgischer Techniken und der präoperativen Radiochemotherapie (CRT) wurden in den letzten 15 Jahren deutliche Fortschritte erzielt.

Staging

Zur Diagnosesicherung und Histologiegewinnung ist die Endoskopie die primäre Untersuchung. Als Nächstes sollte ein systemisches Staging erfolgen. An vielen Zentren wird heutzutage das PET-CT als Standardabklärung durchgeführt, insbesondere wenn nur einzelne kurativ angehbare Metastasen vermutet werden. Ein CT Thorax-Abdomen ist gemäss Guidelines der ESMO und NCCN ausreichend (1,2). Ein besonderer Fokus sollte bei der Abklärung des lokoregionären Befalls gelegt werden. Mittels Endosonographie kann das Tumor- (T) und Lymphknoten- (N) Stadium und Infiltration in die Sphinktermuskulatur gut erhoben werden. Diese Methode hat jedoch bei der Beurteilung der Organüberschreitung und Einwachsen in die Zirkumferenz (CRM) ihre Limitationen. Hier ist das hochauflösende MRI des Rektums akkurater und mittlerweile der Goldstandard. Auch hier gilt: Die Untersuchung sollte durch ein entsprechend erfahrenes Radiologie Zentrum durchgeführt werden, am besten in Koordination mit dem später operierenden Viszeralchirurgen. Bei allen Methoden muss jedoch auf das Problem des «Under-stagings» hingewiesen werden. Vor allem die Beurteilung des lokoregionären Lymph-

knotenbefalls kann herausfordernd sein. Mindestens ein Fünftel der negativ beurteilten Lymphknoten sind retrospektiv befallen. Andererseits kann auch ein «Overstaging» problematisch sein, wenn sichtbare Lymphknoten mit unsicheren Malignitätskriterien als befallen beurteilt werden. Eine Option zur genaueren Klärung ist die endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion der suspekten Lymphknoten.

Behandlung lokalisierter Stadien

Aufgrund der Komplexität, Multidisziplinarität und hoher Morbidität sollte die Behandlung der nicht metastasierten Rektumkarzinome an einem Zentrum mit ausreichender Expertise erfolgen. Eine interdisziplinäre Behandlungsplanung im Rahmen eines Tumorboards ist für jeden Patienten Pflicht.

Operation

Der internationale Standard ist nach wie vor eine chirurgische Resektion. Je nach Lokalisation und Ausdehnung des Tumors kommen folgende chirurgische Techniken in Frage:

Totale mesorektale Exzision (TME): Diese Methode sollte als der Goldstandard betrachtet werden. Hierbei wird entlang der Mesorektalfaszie das ganze Organ freipräpariert und reseziert. Damit kann sichergestellt werden, dass sämtliche perirektalen Lymphknoten entfernt werden und keine Tumoraussaat ins kleine Becken geschieht. Ferner ist eine zuverlässige pathologische Beurteilung, welche für die Weiterbehandlung wegweisend ist, möglich. Diese Operation wird nervenschonend durchgeführt um postoperative Schäden der Sphinkter- und Blasenfunktion und eine sexuelle Dysfunktion minimieren zu können. Eine neuere Technik führt von transanal her die Mobilisation des Mesorektums durch. Unter Kontrolle des Tumorunterrandes wird der Darm durchtrennt, zugenäht und die Mobilisation durchgeführt (ta TME). Für die Anastomose wird nur eine Staplernäht gesetzt, was bezüglich Heilung vorteilhaft ist. Ob die Anastomose als Direktnäht (End zu End), Seite zu End oder mit Colonpouch durchgeführt wird, zeigt im Langzeitverlauf keine signifikanten Unterschiede. Bei tiefer Anastomose (10 cm

ano) ist eine passagere doppelläufige Ileo- oder Colostomie notwendig. Bei Tumoren im oberen Drittel kann eine partielle mesorektale Exzision (PME) erfolgen wobei das Meso nur bis 5 cm distal des Tumors reseziert wird.

Adomino-perineale Resektion (APR): Diese Methode wird vorwiegend bei Sphinkter infiltrierenden Tumoren angewandt wo keine koloanale Anastomose mit Erhalt der Sphinkterfunktion möglich ist. Hierbei wird das gesamte Rektum inklusive Sphinkterapparat reseziert und ein endständiges, definitives Stoma angelegt. Man unterscheidet extralevatorische und klassische Resektion.

Die transanale endoskopische Resektion (TAMIS) wird nur bei gut differenzierten T1 Tumoren angewandt wo eine vollständige Resektion (Vollwand) möglich ist. Dies bedingt natürlich, dass keine Infiltration der Muskulatur oder Lymphknotenbefall vorliegt. Ein besonderer Fokus sollte auf Indikatoren für einen Lymphknotenbefall wie lymphovaskuläre Invasion (LVI), G3 Anteile und high grade Tumor budding gelegt werden, um entsprechende Patienten einer ausgedehnteren Operation zuführen zu können. Ferner muss eine intensiviertere lokale Nachsorge erfolgen, da die Lokalrezidiv-Raten gegenüber den anderen Verfahren erhöht sind.

Welche Therapie in Einzelfall angewandt wird muss interdisziplinär und mit dem Patienten besprochen werden. Hierbei sind auch Komorbiditäten und das Alter, welches einen Einfluss auf die Beckenboden Muskulatur und die Sphinktermuskulatur hat, stets zu berücksichtigen. Insbesondere bei älteren Patienten mit schlechter Sphinkterfunktion wird oft eine ta TME mit Anlage eines definitiven Colostomie durchgeführt.

Neoadjuvante Therapie

Die neoadjuvante Therapie kommt vorwiegend bei Tumoren im mittleren und unteren Drittel zur Anwendung. Tumore im oberen Drittel werden häufig auch im lokal fortgeschrittenen Stadium direkt reseziert, da die Dünndarmtoxizität durch die Radiotherapie (RT) deutlich höher ist und die Resektion mittels low anterior resection (LAR) häufig gut machbar ist. Im Vergleich zur adjuvanten CRT kommt es mit einer neoadjuvanten CRT weniger häufig zu Lokalrezidiven, Anlagen von definitiven Stoma und weniger Strikturen.

Seit der Veröffentlichung der deutschen CAO/ARO / AIO94 Studie ist für die lokal fortgeschrittenen T3 und T4 Tumore die neoadjuvante Radiochemotherapie der international empfohlene Standard (3). Die ESMO unterscheidet verschiedene Risikogruppen bei T3 Tumoren. Bei einem extramuralen Wachstum von >5mm wird eine neoadjuvante Behandlung empfohlen (Tab.1) (1). Auch bei T1/T2 Tumoren ist der Befall der lokoregionären Lymphknoten eine relative Indikation für eine neoadjuvante CRT vor allem bei tiefer Lage und Invasion des CRM (Tab.2). Die NCCN Empfehlungen sind generell grosszügiger betreffend CRT auch für T3N0 sowie T1/2 N1-2 (2). Eine klassische long course Radiochemotherapie (LC CRT) mit 28 x 1.8 Gy (50,4 Gy) kombiniert mit 5-Fu haltiger Chemotherapie war über Jahre der Standard für lokal fortgeschrittene Stadien. Es wurden verschiedene Verabreichungsformen des 5-FU untersucht wobei das Bolusschema dem kontinuierlichen hinsichtlich Toxizität, PFS und OS unterlegen war (4). Capecitabine ist dem infusionalen 5-FU nicht unterlegen und hat sich in der Schweiz als Standard durchgesetzt. (5).

Die verkürzte Bestrahlung von jeweils 5 Gy in 5 Fraktionen (5X5), wie im Swedish Rectal Trial untersucht, wird vor allem in den Skandinavischen Ländern häufig angewendet. Gegenüber der klassischen LC CRT ist diese Methode hinsichtlich der Lokal- und Fernrezidiven nicht unterlegen (6). Durch das kurze Intervall bis zur Resektion kommt es zu keiner Regression des Tumors. Die 5X5 Bestrahlung kommt im übrigen Europa bei Tumoren ohne Organüberschreitung und komorbiden Patienten zum Einsatz, welche eine LC CRT nicht tolerieren würden. Tumoren, bei denen eine Regression erwünscht ist, wie bei Organüberschreitung, Infiltration des CRM oder Sphinkterapparates, sollte wenn immer möglich eine LC CRT verabreicht werden. Vor allem bei tiefsitzenden Tumoren im unteren Drittel kann mit einer LC CRT das Risiko für ein definitives Stoma halbiert werden. Die Zugabe von Oxaliplatin in der Neoadjuvanz wurde in den letzten Jahren ausgiebig diskutiert. Es konnte keine Verbesserung der R0 Resektionen oder des Überlebens gezeigt werden. Nur eine von 6 Phase III Studien hat einen PFS

TAB. 1 Subklassifikation T3 Tumore mittels MRI (1)	
T Stadium	Invasionstiefe über Muscularis propria in mm
T3a	< 1
T3b	1-5
T3c	6-15
T3d	> 15

TAB. 2 Indikation für neoadjuvante Radiochemotherapie (1)	
Indikation	Eigenschaften
Absolut	<ul style="list-style-type: none"> • cT4 • cT3 >5 mm (mrT3c und d) • Infiltration CRM • Befall laterale Lymphknoten • Extranodales Wachstum Lymphknoten • EMVI + • cT3 tiefe Lage • cTx tiefe Lage mit möglicher Infiltration Levator
Relativ	<ul style="list-style-type: none"> • cT1-3ab cN0-2 mittlere und hohe Lage, nicht extranodal, CRM negativ, EMVI negativ
Keine Indikation	<ul style="list-style-type: none"> • cT1-2 cN0

Schema adaptiert und stark vereinfacht von ESMO 2017

TAB. 2 Indikation für adjuvante Radiochemotherapie (falls keine präoperative Therapie) (1)	
Indikation	Eigenschaften
Absolut	<ul style="list-style-type: none"> • CRM ≤ 1 mm • pT4b • pN2 extrakapsulär nahe CRM • pN2 bei schlechter Resektionsqualität • pN2 tiefe Lage < 4cm • EMVI nahe CRM
Relativ	<ul style="list-style-type: none"> • pN2 mittlere und hohe Lage bei guter Resektionsqualität • CRM 1-2 mm
Keine Indikation	<ul style="list-style-type: none"> • pT1-3 pN0-1 (falls gute Resektionsqualität) • CRM > 2 mm • pT4a oberhalb Peritonealfalte

Schema adaptiert von ESMO 2017

Vorteil für Oxaliplatin postuliert (7). Oxaliplatin erhöht die Rate schwerwiegender Nebenwirkungen und sollte in Kombination mit CRT ausserhalb von klinischen Studien nicht angewendet werden.

Watch and wait

Je nach Tumorstadium kann mit einer neoadjuvanten CRT in 15-25% eine pathologisch komplette Remission (pCR) des Tumors erreicht werden. Hier stellt sich die Frage ob anstelle einer Resektion engmaschige Verlaufskontrollen durchgeführt werden können. Die brasilianischen Kollegen waren Pioniere dieser watch and wait Strategie (8). Eine holländische Studiengruppe hat diese Strategie perfektioniert indem sie zum Festlegen der CR Endoskopie mit Biopsien sowie MRI angewandt haben (9). Patienten mit kleinem Restbefund (nearCR) wurden zudem mittels TEM (transanaler endoskopischer Mikroschirurgie) behandelt. Diese retrospektiven PFS und OS Daten können sich sehen lassen. Diese Strategie bedingt eine gute Compliance seitens der Patienten mit 3 monatlicher Bildgebung, Endoskopie, um bei lokalen Rezidiven eine Salvage Chirurgie anbieten zu können. Es muss jedoch das erhöhte Risiko von Wundheilungsstörungen nach längerer Latenz zur CRT berücksichtigt werden.

Adjuvante Therapie

Falls keine neoadjuvante CRT verabreicht wurde wird bei positivem CRM (≤ 1 mm), Perforation im Tumorbereich, inkompletter TME, pT4a, pN1c und extrakapsulärem Nodalbefall in der Nähe der Mesorektalfaszie eine adjuvante CRT empfohlen (Tab. 3) (1). Die Behandlung im adjuvanten Setting nach neoadjuvanter CRT ist weiterhin schlecht untersucht und wird oft notgedrungen analog dem Kolonkarzinom für Hochrisiko Stadium II und Stadium III gehandhabt. Die Datenlage für die Zugabe von Oxaliplatin ist ebenfalls dünn, wird aber bei Stadium III häufig verabreicht. Die NCCN empfiehlt für ypT3/4 und/oder ypNx eine 6-monatige perioperative Chemotherapie. Das bedeutet, dass nach neoadjuvanter CRT eine adjuvante 5-FU basierte respektive bei Hochrisiko eine 5-FU und Oxaliplatin-basierte Therapie für 4 Monate erfolgen sollte (2). Ob bei gutem Ansprechen auf die neoadjuvante CRT (ypT1/2ypN0) eine adjuvante Therapie erfolgen soll, wird kontrovers diskutiert und die Daten sind widersprüchlich. Die Faustregel, dass das präoperative Stadium über die adjuvante Therapie bestimmt wird, wird zunehmend in Frage gestellt. Auch die IDEA Studie beantwortet diese Frage nicht. Fünf der 6 randomisierten Studien in der IDEA Studie zusammengefasst haben nur Kolonkarzinome eingeschlossen (10). Einzig die darin enthaltene SCOT Studie schloss 18% Rektumkarzinome ein (11). Für die Subgruppe der Rektumkarzinome scheint eine 3-monatige 5-FU und Oxaliplatin-haltige

Chemotherapie ausreichend zu sein, wobei unklar ist ob zuvor eine neoadjuvante Therapie erfolgt ist. Bis solide Daten vorliegen muss im Einzelfall das Sicherheitsbedürfnis und die Toleranz der Therapie berücksichtigt werden.

Metastasiertes Stadium

Falls Fernmetastasen vorliegen wird das Vorgehen wie beim Kolonkarzinom unter Berücksichtigung der prädiktiven Marker (mindestens RAS, BRAF, MSI) empfohlen. Rektumkarzinome sind im Vergleich zum Kolonkarzinom seltener BRAF mutiert und häufiger Her-2 mutiert. Diese Targets sind derzeit jedoch nur im off label use oder innerhalb von Studien behandelbar.

In der speziellen Situation mit einzelnen Metastasen (oligometastatic) kann in ausgewählten Fällen ein kurativer Ansatz mit Resektion der Metastasen und des Primärtumors angestrebt werden. Eine perioperative Chemotherapie sollte zur systemischen Kontrolle der Erkrankung durchgeführt werden. Wie in der EORTC Studie gezeigt, kann mit einer perioperativen Chemotherapie mit FOLFOX das PFS jedoch nicht das OS verbessert werden (12). Es muss darauf hingewiesen werden, dass bei dieser Studie das OS mit perioperativer Chemotherapie numerisch zwar besser war, die Studie aber für diesen sekundären Endpunkt nicht genügend gewichtet war. Die ESMO Guidelines geben für das metastasierte Setting detaillierte Hilfestellung (13).

Ausblick

Seit kurzen findet eine rege Studientätigkeit statt, welche Therapie-Deeskalationen untersucht, um damit die Funktionalität zu erhöhen als auch die Langzeittoxizitäten zu reduzieren. In der Schweiz prüft die PROSPECT Alliance Studie (NCT01515787), ob mit intensiverer Chemotherapie die Radiotherapie weggelassen werden kann. Einen anderen Ansatz verfolgt die SAKK 41/16 Studie. Darin wird die neoadjuvante CRT mit Regorafenib intensiviert und untersucht, ob die pCR Raten verbessert werden können, um allenfalls in Zukunft ohne Chirurgie auszukommen.

Dr. med. Sara Bastian

Kantonsspital Graubünden
Loestrasse 170, 7000 Chur
sara.bastian@ksgr.ch

Interessenskonflikt: Die Autorin ist Coordinating Investigator der SAKK 41/16 Studie, welche von Bayer International unterstützt wird.

<https://doi.org/10.23785/ONKO.2018.05.001>

Take-Home Message

- ◆ Das Rektumkarzinom bedarf intensiver interdisziplinärer Zusammenarbeit vor dem ersten Therapieschritt. Eine gemeinsame Behandlungsplanung im Rahmen eines Tumorboards ist obligat.
- ◆ Trotz der hohen Inzidenz sind die Daten für eine adjuvante Behandlung nach neoadjuvanter Radiochemotherapie ungenügend und der Entscheid muss weiterhin individuell gefällt werden.
- ◆ Oxaliplatin sollte bei neoadjuvanter Radiochemotherapie nicht angewandt werden.

Messages à retenir

- ◆ Le cancer rectal nécessite une coopération interdisciplinaire intensive avant la première étape thérapeutique. La planification du traitement conjoint dans le cadre d'un Tumor Board est obligatoire.
- ◆ Malgré l'incidence élevée, les données sont insuffisantes pour le traitement adjuvant après une radio-chimiothérapie néoadjuvante et la décision doit continuer à être prise individuellement.
- ◆ L'oxaliplatine ne doit pas être utilisée en radiothérapie néoadjuvante.

Literatur

1. Glynne-Jones, R., et al., Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2017. 28(suppl_4): p. iv22-iv40.
2. Members, N.R.C.P. NCCN Guidelines Version 2.2018. https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf 2018.
3. Sauer, R., et al., Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*, 2004. 351(17): p. 1731-40.
4. O'Connell, M.J., et al., Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med*, 1994. 331(8): p. 502-7.
5. Hofheinz, R.D., et al., Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2012. 13(6): p. 579-88.
6. Swedish Rectal Cancer, T., et al., Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med*, 1997. 336(14): p. 980-7.
7. Rodel, C., et al., Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16(8): p. 979-89.
8. Habr-Gama, A., et al., Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*, 2004. 240(4): p. 711-7; discussion 717-8.
9. Martens, M.H., et al., Long-term Outcome of an Organ Preservation Program After Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2016. 108(12).
10. Grothey, A., et al., Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*, 2018. 378(13): p. 1177-1188.
11. Iveson, T.J., et al., 3 versus 6 months of adjuvant oxaliplatin-fluoropyrimidine combination therapy for colorectal cancer (SCOT): an international, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 2018. 19(4): p. 562-578.
12. Nordlinger, B., et al., Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14(12): p. 1208-15.
13. Van Cutsem, E., et al., ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*, 2016. 27(8): p. 1386-422.