

FORTBILDUNG COLOPROCTOLOGY

Therapie des frühen und lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms

Frank B. Zimmermann, Alexandros Papachristofilou¹

Kasuistik Teil 1

Vor 5 Jahren wurde bei einem männlichen 39-jährigen Patienten ein frühes Rektumkarzinom diagnostiziert, das mittels anteriorer Rektumresektion behandelt wurde. Aufgrund des lokal begrenzten Stadiums ohne Befall lokoregionärer Lymphknoten (pT2 pN0 cM0 R0) wurde keine adjuvante Therapie durchgeführt. Hinweise auf eine genetische Disposition zur Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms hatten sich nicht gefunden. Die Kontrolluntersuchungen und die letzte Rektoskopie vor 3 Monaten hatten bislang keinen Hinweis auf ein Rezidiv der Erkrankung ergeben.

Jetzt stellt sich der Patient mit Schmerzen bei der Defäkation bei seinem Hausarzt vor. Der rektale Tastbefund ist unauffällig, die Untersuchung wird allerdings vom Patienten als sehr schmerzhaft empfunden.

Der Hausarzt überweist den Patienten zu einem niedergelassenen Gastroenterologen. Dieser führt eine Rektoskopie und eine Koloskopie durch, die keinen pathologischen Befund erbringen. In der Endosonographie zeigt sich allerdings eine rechtsseitige extraluminale Raumforderung in Höhe der Anastomose. Unter endosonographischer Kontrolle wird die Raumforderung punktiert. In der zytologischen Aufarbeitung finden sich Zellen eines Adenokarzinoms, passend zu einem Rezidiv des bekannten Rektumkarzinoms. Der Patient wird in ein onkologisches Zentrum zum Staging und zur Klärung des therapeutischen Vorgehens eingewiesen.

Im Rahmen der Staginguntersuchungen wird eine [18F]-2-Fluoro-2-desoxy-D-Glucose-Positronenemissionstomographie/Computertomographie (FDG-PET/CT) durchgeführt, bei der sich keine Hinweise auf eine

coloproctology 2007;29:273–92

DOI 10.1007/s00053-007-7025-2

¹ Klinik für Radiologische Onkologie, Universitätsspital Basel, Schweiz.

Nachdruck, modifiziert, aus: In|Fo|Onkologie 2007;10:213–25



IN KOOPERATION MIT
DER BAYERISCHEN
LANDESÄRZTEKAMMER

Dieser Heftteil der Zeitschrift dient der persönlichen fachspezifischen Fortbildung der Kolo-proktologen in Klinik und Praxis. Außerdem lassen sich durch richtige Beantwortung von über 70% der Fragen am Schluss des Fortbildungsmoduls **bis zu drei Punkte** für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammer erwerben. Nähere Einzelheiten dazu finden Sie am Schluss (S. 291). Die Fortbildungspunkte, die Sie hier erwerben können, sind inzwischen bundesweit anerkannt.

BEIRAT

T. Hager, Kronach
A. Herold, Mannheim
H.-J. Krammer,
Mannheim
B. Teleky, Wien
V. Wienert, Aachen



URBAN & VOGEL
MEDIEN UND MEDIZIN VERLAGSGESSELLSCHAFT

regionale und eine distante Metastasierung ergeben (Abbildung 1). Der Rezidivtumor zeigt hingegen einen deutlich erhöhten FDG-Uptake. Es finden sich keine Hinweise auf eine Infiltration des Beckenbodens bzw. des knöchernen Beckens. Somit liegt ein lokal begrenztes und damit prinzipiell resektables Karzinomrezidiv vor (rcT3 cN0 cM0). Der Empfehlung der interdisziplinären Tumorkonferenz zur präoperativen Radiochemotherapie (RCT) mit nachfolgender abdominoperinealer Resektion stimmt der Patient in Kenntnis der kurativen Intention zu.

Aufgrund des extraluminale Rezidivs und des geringen Alters des Patienten wird eine kombinierte RCT (3D-geplante Strahlentherapie des Beckens mit $5 \times 1,8$ Gy pro Woche bis 45 Gy Gesamtdosis; Oxaliplatin mit $85 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ an den Tagen 1, 15, 29; 5-Fluorouracil $300 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ an den Tagen 1–5, 8–12, 15–19, 22–26, 29–33) durchgeführt.

Fortsetzung Seite 281

Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren ist die operative Entfernung des Rektumkarzinoms „en bloc“ mit dem Lymphabflussgewebe der zentrale Baustein des kurativen therapeutischen Vorgehens.

Das Therapiekonzept beim Rektumkarzinom richtet sich nach dem Stadium der Erkrankung. Kommen bei frühen Stadien lokale operative Verfahren in Frage, werden bei tieferer Infiltration in die Rektumwand radikale operative Verfahren empfohlen. Bei weiter fortgeschrittenen Tumoren werden die Resektionsverfahren durch neoadjuvante bzw. adjuvante RTn oder RCTn ergänzt. Auch wenn bereits Metastasen vorliegen, kommt den operativen Verfahren wesentliche Bedeutung zu, in der Regel kombiniert mit einer systemischen Therapie.

Frühe und lokal fortgeschrittene Tumoren Operative Verfahren

Lokal eingeschränkte Therapieverfahren wie endoskopische Polypektomien oder perianale endoskopische Resektionen soll-

ten ausschließlich beim „Lowrisk“-Karzinom (uT1, uN0, < 3cm, G1–2, R0, L0, V0) durchgeführt werden. In jedem Fall ist eine vollständige Resektion des Tumors anzustreben, da diese die beste Aussicht auf dauerhafte Heilung bietet [7, 20, 30].

Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren ist die operative Entfernung des Rektumkarzinoms „en bloc“ mit dem Lymphabflussgewebe entweder als sphinktererhaltende anteriore bzw. tiefe anteriore Resektion oder als abdominoperineale Exstirpation der zentrale Baustein des kurativen therapeutischen Vorgehens.

Rektumkarzinome im oralen und mittleren Rektumdrittel werden durch kontinenserhaltende anteriore bzw. tiefe anteriore Resektion behandelt. Ausschlaggebend ist dabei, dass auch das Mesorektum in den anatomischen Trennschichten entfernt wird.

Die operative Entfernung des Rektumkarzinoms des unteren Drittels wird stadiengerecht durchgeführt. „High-risk“-uT1-Tumoren und uT2/3-Tumoren mit einem Mindestabstand von 2 cm oberhalb der Puborektalis-schleife werden entweder durch tiefe anteriore Resektion oder durch den

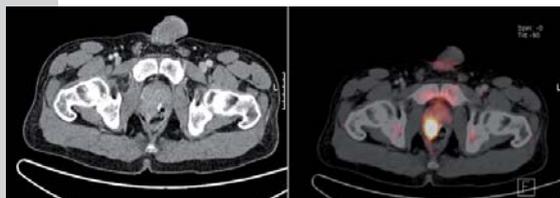


Abbildung 1. FDG-PET-CT vor Radiochemotherapie: pathologische Raumforderung im Bereich der rechten Rektumwand in Höhe der Anastomose. Hoher FDG-uptake in der PET in diesem Bereich.

Einsatz von Analanastomosen entfernt. uT2-Tumoren mit geringerem Tumorabstand zur Puborektalisschleife und guter Sphinkterfunktion können durch intersphinktere Resektion entfernt werden, unter Anlage eines Kolon-Pouches, ggf. auch mit protektivem Ileostoma.

Alle übrigen Tumorkategorien, die näher als 1 cm an der Puborektalisschleife liegen, werden mittels abdomino-perinealer Rektumexstirpation behandelt [20, 25].

Laparoskopische Verfahren können aufgrund bislang fehlender randomisierter Studien mit ausreichend langer Nachbeobachtung noch nicht uneingeschränkt empfohlen werden.

Die perioperative Mortalität der chirurgischen Eingriffe konnte durch verbesserte allgemeine Operationsvorbereitungen (orthograde Darmspülung, perioperative Antibiotika- und Thromboembolieprophylaxe), durch bessere chirurgische Techniken sowie durch die postoperative Frühmobilisation auf unter 3% gesenkt werden, ohne dass für alle Maßnahmen eine durch Studien gesicherte Evidenz vorliegt. Während des offenen operativen Eingriffes werden eine bimanuelle Palpation und eine intraoperative Ultraschalluntersuchung beider Leberlappen durchgeführt [20, 23].

Ergebnisse nach konventioneller Tumorresektion

Nach herkömmlichen, eingeschränkt radikalen Resektionsverfahren erleiden 15–50% der Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren eine Progression der Erkrankung im Bereich des Beckens trotz vermeintlich kompletter Resektion. Die relativ hohe Rezidivrate wird durch eine inadäquate Resektion von Primärtumor bzw. Lymphbahnen sowie die intraoperative Tumorzellverschleppung erklärt.

Die Lokalrezidive stellen aufgrund der damit verbundenen beträchtlichen Morbidität eines der Hauptprobleme in der Behandlung des Rektumkarzinoms dar. Sie führen zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität. Präskral gelegen sind sie oft nicht mehr resektabel. Als Risikofaktoren für solche Rezidive werden lokal fortgeschrittenere Tumorstadien mit Darmwandpenetration, die analkanale Lage im Rektum, die Infiltration in laterale Beckenanteile, eine größere Anzahl befallener Lymphknoten und die DNA-Polyploidie sowie das höhere Alter des Patienten genannt.

Aufgrund beträchtlicher Fortschritte in der apparativen Diagnostik (transrektaler Ultraschall und Kernspintomographie) und Therapie (konformale Strahlentherapie), der Einführung der totalen mesorektalen Resektionsverfahren und neuer chemotherapeutischer Substanzen und Verfahren (Capecitabin, Irinotecan und Oxaliplatin, kontinuierliche Applikation von 5-FU) hat sich die Effektivität der Therapie des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms in den letzten Jahren jedoch weiter verbessert. Der Einsatz herkömmlicher operativer Verfahren ohne vollständige mesorektale Resektion ist daher nicht gerechtfertigt [20, 23].

Ergebnisse nach alleiniger totaler mesorektaler Tumorresektion

Neben der Tiefe der Darmwandpenetration und der Infiltration regionärer Lymphknoten ist die optimale chirurgische Technik im Sinne einer sorgfältigen und vollständigen Dissektion des Mesorektums der wichtigste prognostische Faktor für das Erreichen einer dauerhaften lokalen Tumorkontrolle. Allein hierdurch konnte in einigen Zentren die Lokalrezidivrate auf unter 8% gesenkt werden. Heald et al. berichten sogar über Rezidivraten von 4% für die tiefe anteriore Resektion [19]. Diese Ergebnisse werden durch andere Operateure nach Anpassung der operativen Technik nur

Lokalrezidive stellen aufgrund der damit verbundenen beträchtlichen Morbidität eines der Hauptprobleme in der Behandlung des Rektumkarzinoms dar und führen zu einer eingeschränkten Lebensqualität.

teilweise bestätigt. In multizentrischen Studien wurden Rezidivraten nach zwei Jahren von ca. 8% und von über 10% nach fünf Jahren ohne den Einsatz einer adjuvanten Radiotherapie (RT) erreicht [25, 40].

Betrachtet man jedoch die Ergebnisse der alleinigen abdominoperinealen Resektion ausschließlich für sehr tief gelegene Tumoren (unteres Rektumdrittel), so sind diese nach wie vor ernüchternd. Die Rezidivraten liegen weiterhin bei 10–25%. Ursache ist zumeist die knappe oder sogar inkomplette Tumorresektion, so dass die Rezidivrate von unter 10% auf über 20% bei Resektionsrändern unter 1 mm ansteigt. Dies wird auch durch die Ergebnisse der holländischen Studie bestätigt: Bei tiefliegendem Tumor kommt es bei 25,9% der Patienten zu positiven Schnitträndern gegenüber 13–17% für Tumoren im mittleren bzw. proximalen Rektumdrittel [25]. War aufgrund der Tumorlage und -größe eine abdominoperineale Resektion erforderlich, wurden 28% R1-Resektionen beobachtet, im Gegensatz zu lediglich 13,5% nach anteriorer Resektion. Der knappe Resektionsrand hat dabei prognostische Bedeutung: bei einem tumorfreien Resektionsrand von weniger als 2 mm waren die Raten lokaler Rezidive und Fernmetastasierungen (37,6% vs. 12,7%, $p < 0,001$) sowie das 2-Jahres-Überleben ungünstiger (67,9% vs. 90,0%; $p < 0,0001$) [25].

Multimodale Therapien

In den letzten Jahren konnte die lokoregionäre Rezidivrate vor allem durch den Einsatz multimodaler Therapieverfahren beträchtlich gesenkt werden. Sie liegt auch bei T_{3/4}-Tumoren noch fünf Jahre nach Therapie unter 10%. Die RT (wurde dabei als adjuvantes Verfahren prä- oder postoperativ sowie im Sandwich-Verfahren (prä- und postoperativ) mit oder ohne begleitende Chemotherapie in zahlreichen Studien untersucht.

Schon 1964 wurde die erste Studie zum Stellenwert der präoperativen Strahlentherapie in der Behandlung des Rektumkarzinoms publiziert [34]. Seither wird die Diskussion um den optimalen Einsatz multimodaler Konzepte geführt. Dabei spielen Überlegungen zur optimalen Fraktionierung der RT ebenso eine Rolle wie die Wahl der geeigneten Chemotherapie. Ein Augenmerk der klinischen Studien liegt auch auf einer Beeinflussung der derzeit noch hohen systemischen Metastasierung mit neuen chemotherapeutischen Substanzen.

Präoperative RT

In den Studien zur präoperativen RT wurde die Lokalrezidivrate zumeist signifikant gesenkt (Tabelle 1) [27]. Eine Metaanalyse der vor 1986 publizierten Studien zur Frage des Einflusses der präoperativen RT auf die Überlebensrate zeigte einen grenzwertig positiven Effekt der zusätzlichen Strahlentherapie. In einer randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass die präoperative RT trotz geringerer Gesamtdosis effektiver ist als die postoperative RT (signifikante Reduktion der Lokalrezidivrate: präoperative RT [5 × 5,1 Gy] 13%, postoperative RT [30 × 2,0 Gy] 22%) [13]. Trotz dieser höheren Dosiseffektivität hat sich die präoperative Behandlung bislang nicht weltweit als Standardtherapie durchsetzen können. In den USA haben immer noch die Entscheidungen der Konsensuskonferenzen von 1990 (National Institute of Health) Gültigkeit, während in Deutschland die präoperative RCT etabliert ist und in anderen Teilen Europas die präoperative Kurzzeitbestrahlung (hypofraktionierte alleinige RT) durchgeführt wird [25, 31, 40].

Es gibt eine Vielzahl theoretischer Überlegungen, die den Einsatz einer präoperativen RT begründen können:

- Durch Tötung der bestrahlten Tumorzellen wird das Risiko des lokoregio-

Vor allem durch den Einsatz multimodaler Therapieverfahren konnte die lokoregionäre Rezidivrate beträchtlich gesenkt werden. Sie liegt auch bei T_{3/4}-Tumoren noch fünf Jahre nach Therapie unter 10%.

Tabelle 1. Randomisierte Studien zur präoperativen RT des Rektumkarzinoms.

Autor (et al.)	Jahr	Pat.	GD (Gy)	ED (Gy)	LR Op	RT/Op	p	5-JÜL Op	RT/Op	p
Roswit	1975	613	20–25	2	40	29	sig.	29	35	n.s.
Rider	1977	125	5	5	X	X		35	35	n.s.
Duncan	1985	824	5	5	43	45	n.s.	57	55	n.s.
			20	2	43	47		57	53	
Higgins	1986	263	31,5	1,75	n.a.	n.a.	n.a.	50	50	n.s.
Gerard	1988	341	34,5	2,3	30	15	0,003	59	69	0,08
Reis Neto	1989	68	40	2	23,5	2,9	sig.	34	80	sig.
Horn	1990	260	31,5	1,75	21	14	n.s.	64	64	n.s.
Frykholm	1993	471	25,5 (prä)	5,1			0,02			
			60 (post)	2						
Goldberg	1994	467	15	5	24	17	< 0,05	40	39	n.s.
Marsh	1994	284	20	5	36,5	12,8	< 0,001	n.a.	n.a.	
Cedermark	1995	849	25	5	28	14	< 0,01	31	30	n.s.
Holm	1996	1168	25	5	24	9	< 0,001	n.a.	n.a.	
Pählman	1997	1147	25	5	27	11	< 0,01	48	58	0,004
Kapitejin	2003	1861	25	5	8,4	2,4	< 0,001	n.a.	n.a.	

GD = Gesamtdosis; ED = Einzeldosis; LR = Lokalrezidiv; Op = Operation; RT/Op = neoadjuvante RT und Operation; 5-JÜL = 5-Jahres-Überleben; n.a. = nicht angegeben; n.s. = nicht signifikant; sig. = signifikant

nären Rezidives als Folge einer intraoperativen Verschleppung vitaler Tumorzellen reduziert.

- Präoperativ wird bei normaler Oxygenierung ein besseres Ansprechen des Tumors auf die RT erwartet als bei postoperativen hypoxischen Verhältnissen.
- Bei präoperativer Strahlenbehandlung ist bei größerer Strahlenempfindlichkeit (vergleichsweise geringeres Maß an Hypoxie) eine geringere Gesamtdosis erforderlich, um eine deutliche Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle zu erreichen.
- Aufgrund der präoperativ geringeren Dünndarmadhärenz an den Beckenwänden und des geringeren Volumens von Dünndarm im nicht operierten Becken werden geringere Nebenwirkungen vonseiten des Darmes erwartet.
- Bis zu 30% der Patienten erhalten aufgrund der verzögerten Wundheilung und Erholung nach einer Resektion nicht die empfohlene und erforderliche adjuvante Therapie [40].

Eine Reihe nicht-randomisierter Studien konnte zeigen, dass die Häufigkeit

lokoregionärer Tumorrezidive nach präoperativer RT bei unterschiedlichen Dosierungsschemata und wechselnden Gesamtdosen sinkt (in [40]). Komplette und partielle Tumorremissionen im histopathologischen Sinne wurden bei bis zu 25% der Patienten beobachtet. Die Lokalrezidivrate und das Überleben zeigten keine Abhängigkeit vom gewählten Fraktionierungsschema. Ebenso scheint die Rate an schweren Nebenwirkungen hiervon unbeeinflusst, wobei ein Vergleich aufgrund der unterschiedlichen Gesamtdosen kaum sinnvoll möglich ist.

Nahezu einheitlich sind die Ergebnisse der moderneren randomisierten Studien zur präoperativen RT. In allen Fällen kam es zu einer Senkung der Lokalrezidivrate gegenüber der alleinigen Operation. In sieben Studien war dies signifikant. In Schweden wurden die größten klinischen Studien der 90-er Jahre zur präoperativen hypofraktionierten RT des Rektumkarzinoms durchgeführt [6, 29]. Durch die präoperative RT ließ sich eine höhere Rate an R0-Resektionen und eine Verringerung der Lokalrezidivrate erreichen (11% vs. 27%, $p < 0,001$).

Ein wesentlicher Einfluss auf die Überlebensrate fand sich bislang jedoch nur in der Studie von Reis-Neto an einem sehr kleinen Studienkollektiv und in einer multizentrischen Studie aus Schweden, mit immerhin 1147 randomisierten Patienten [29]. In diesen beiden Studien lag der Überlebensgewinn bei 10–12%.

Lediglich eine Studie vergleicht die präoperative mit einer postoperativen Strahlentherapie. Hier fand sich eine signifikante Reduktion der Lokalrezidive für die präoperativ bestrahlten Patienten, jedoch kein verbessertes Überleben [13].

Eine aktuelle niederländische Multizenterstudie hat jetzt den Stellenwert der präoperativen hypofraktionierten RT gegenüber einer alleinigen totalen mesorektalen Resektion geklärt [25]. Sie bestätigte die guten Ergebnisse nach totaler mesorektaler Resektion mit einer lokalen Rezidivrate von lediglich 8,4% im alleinigen Operationsarm. Mit dieser Operationstechnik ließ sich eine Reduktion der Rezidivrate im Becken um ca. 50% gegenüber historischen Kontrollen mit konventionellen Operationsverfahren erzielen. Dennoch konnte durch die präoperative RT eine höhere Rate an R0-Resektionen und eine weitere Verringerung der Lokalrezidivrate (nach zwei Jahren: 2,4% vs. 8,4%, $p < 0,001$; nach fünf Jahren: 5,8% vs. 11,4%, $p < 0,001$) erzielt werden. Dieser Effekt ist besonders ausgeprägt bei Tumoren des mittleren Rektumdrittels, während für die anderen Abschnitte kein signifikanter Vorteil besteht. Eine nennenswerte Remission des Tumors durch die RT war aufgrund der zeitnah folgenden Resektion (innerhalb von drei Tagen) nicht zu beobachten. Einen Einfluss auf das Überleben und die Rate der Fernmetastasierungen hatte die zusätzliche RT in der holländischen Studie im Gegensatz zur schwedischen nicht. Hierbei könnte die derzeit noch kurze Nachbeobach-

tungszeit eine wesentliche Rolle spielen, da die höhere Lokalrezidivrate durchaus zu einer Verschlechterung des Überlebens führen kann, wie für andere Tumorentitäten im Rahmen radioonkologischer Studien gezeigt wurde (in [40]).

Nebenwirkungen der RT minimieren

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen hängt sicher in hohem Maße von der gewählten Behandlungstechnik ab. Bessere Ergebnisse werden bei der Verwendung von Mehrfeldertechniken erzielt (3- bis 4-Feldertechnik). Wichtig ist auch die Lagerung des Patienten (obligat: in Bauchlage auf einem Lochbrett mit Verlagerung des Dünndarmes vor die ventrale Feldgrenze der seitlichen Bestrahlungsfelder). Aufgrund der Fraktionierung (Einzeldosen von 5 Gy) besteht allerdings prinzipiell die Gefahr einer erhöhten späten Toxizität, weshalb von anderen Arbeitsgruppen konventionelle Fraktionierungen getestet wurden.

In einer aktuellen europäischen Studie zeigte sich kein Nachteil für eine präoperative, konventionell fraktionierte alleinige RT im Vergleich zur präoperativen RCT, wenn sich postoperativ eine Chemotherapie anschloss. Abschließende Ergebnisse zur späten Toxizität stehen noch aus [4].

Grundsätzlich weisen alle Studien auf eine gute Effizienz der Vorbehandlung hin, so dass die lokale Tumorkontrolle gegenüber einer alleinigen Resektion verbessert wird. Somit kann man für ein Rektumkarzinom des mittleren Drittels im Stadium uT3 mit möglicher Schonung des Sphinkterapparates bei der RT aus der derzeitigen Datenlage den Einsatz einer hypofraktionierten RT (5×5 Gy) ohne begleitende Chemotherapie rechtfertigen.

Aus den bis hier diskutierten Studien lassen sich folgende Rückschlüsse ziehen:

In einer aktuellen Studie konnte mit einer präoperativen hypofraktionierten RT gegenüber einer alleinigen totalen mesorektalen Resektion eine höhere Rate an R0-Resektionen und eine signifikante Verringerung der Lokalrezidivrate nach fünf Jahren mit 5,8% vs. 11,4% erzielt werden.

- Eine komplette totale mesorektale Resektion (R0-Operation) reduziert die lokale Rezidivrate nach zwei Jahren auf unter 10%.
- Eine zusätzliche RT verringert die Rezidivrate im Becken auf unter 5%.
- Tiefsitzende, lokal fortgeschrittene Rektumkarzinome (mittleres, vor allem unteres Rektumdrittel) benötigen aufgrund des hohen Risikos der lokalen Rezidivierung eine präoperative Therapie mit dem Ziel der Reduktion des Tumolvolumens.
- Aufgrund der guten lokalen Ergebnisse rückt die Beeinflussung der Fernmetastasierung noch stärker in den Vordergrund (2,4% lokale Tumorrezidive nach präoperativer RT und Resektion vs. 15% Fernmetastasen).
- Eine weitere Verbesserung der lokalen Stagingverfahren ist erforderlich, um die schwer R0 zu resezierenden Tumoren vor Therapiebeginn besser zu erkennen (ca. 20% der vermeintlich resektablen Tumoren weisen einen positiven Schnittrand auf!).
- Durch die zusätzliche Chemotherapie in Kombination mit der Strahlentherapie wird der Remissionsgrad des Tumors verbessert und damit die Resektabilität gegenüber der alleinigen perkutanen RT erhöht. Hierdurch kann möglicherweise die Rate an sphinktererhaltenden Operationen erhöht werden. Grundsätzlich ist hierbei im Auge zu behalten, dass bei soliden Tumoren die Strahlentherapie in der quantitativen Vernichtung von Tumorzellen deutlich effizienter ist als chemotherapeutische Substanzen.
- Die Patienten tolerieren präoperativ höhere Dosen an Chemotherapeutika.
- Es gibt keine Verzögerung der systemischen Therapie. Daher besteht theoretisch ein geringeres Risiko, dass der nachgewiesene positive Effekt der systemischen Therapie auf das Überleben über der Zeitachse mit zunehmender Zellvermehrung der Mikrometastasen nicht verloren geht.
- Präoperativ liegen regelrechte Durchblutungsverhältnisse im Becken vor, so dass eine bessere biologische Verfügbarkeit des Chemotherapeutikums zu erwarten ist.

Bei diesem Kenntnisstand verspricht die präoperative simultane RCT mit dem Ziel der deutlichen Tumorremission eine weitere Verbesserung der Ergebnisse.

Präoperative RCT

In Protokollen zur postoperativen systemischen Therapie konnte nachgewiesen werden, dass die Chemotherapie einen positiven Effekt auf das Überleben von Patienten mit Rektumkarzinomen besitzt. Sichere Daten, die eine optimale neoadjuvante, die RT begleitende systemische Therapie charakterisieren (Substanzen, Applikationsmodus der Substanzen, zeitliche Zuordnung der Substanzen zur Strahlentherapie), fehlen derzeit noch.

Verschiedene theoretische Überlegungen favorisieren die präoperative Anwendung einer zusätzlichen Chemotherapie:

In einer Reihe nicht randomisierter Phase-I/II-Studien konnte die kombinierte präoperative RCT komplette Tumorremissionen bei 10–30% der behandelten Patienten erzielen (in [40]). Die Tumorresektion ohne makroskopischen oder mikroskopischen Tumorrest am Schnittrand gelang nach der multimodalen Therapie trotz zumeist sehr weit fortgeschrittener Tumoren in bis über 90% der Fälle. Es ließen sich langfristige lokale Tumorkontrollen zwischen 50% bei Tumorrezidiven und 93% bei Primärtumoren erzielen. Dieses führte zu 3- bzw. 4-Jahres-Überlebensraten zwischen 50% und 90% [23, 32, 40]. Zumeist wurde 5-FU eingesetzt, entweder in Kombination mit Leukovorin, Levamisol oder Nitrosoaminen.

In Protokollen zur postoperativen systemischen Therapie konnte nachgewiesen werden, dass die Chemotherapie einen positiven Effekt auf das Überleben von Patienten mit Rektumkarzinom besitzt.

Die erste Phase-III-Studie der EORTC zum Vergleich einer präoperativen RT vs. RCT konnte für die Kombinationsbehandlung eine allerdings nicht signifikante Reduktion der Lebermetastasen zeigen [3]. Bei geringer Dosis der Chemotherapie und veralteter, in dieser Form verlassener Strahlentherapie (großes Zielvolumen, einfache Bestrahlungstechnik) resultierte jedoch keine Verbesserung der Überlebensrate. Eine aktuellere 4-armige Studie zeigte keine Nachteile einer alleinigen präoperativen, konventionell fraktionierten RT, wenn zumindest postoperativ eine systemische Therapie durchgeführt werden konnte, hinsichtlich der lokalen Rezidivrate wie auch des Überlebens (Tabelle 2) [4].

Die Ergebnisse der deutschen CAO/ARO/AIO-Studie (prä- vs. postoperative RCT, Tabelle 3) mit 628 eingeschlossenen Patienten zeigen hinsichtlich der perioperativen Nebenwirkungen (Diarrhoe 12% vs. 10%, Anastomoseninsuffizienzen 12% vs. 13% und verzögerte Wundheilung 6%

vs. 5% für post- vs. präoperative RCT) keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Es kam durch die präoperative RCT zu einer signifikanten Senkung der lokalen Rezidivrate (6% vs. 13%) und Erhöhung der sphinktererhaltenden Resektion (39% vs. 19%), ohne dass Unterschiede beim rezidivfreien oder Gesamt-Überleben auftraten. Aus diesem Grund wurde in einer Konsensuskonferenz 2004 die neoadjuvante RCT als Standardtherapie lokal fortgeschrittener Rektumkarzinome empfohlen [10].

Im Weiteren geht es jetzt darum, die Durchführung der präoperativen RCT (Sequenz, Art und Applikation der Chemotherapie) zu optimieren. Hierzu hat die Studiengruppe der CAO/ARO/AIO eine weitere randomisierte Studie begonnen, in der der Stellenwert von Oxaliplatin und Capecitabin untersucht wird.

Außerhalb klinischer Studien wird zur Zeit zumeist 5-FU alleine appliziert, entweder als Kurzinfusion (Bolus: innerhalb von 3–5 Minuten; 500–1000 mg/m²) oder als kontinuierliche Infusion (250 mg/m²/Tag an sieben Tagen pro Woche bzw. 350 mg/m²/Tag an fünf Tagen pro Woche in der 1. bis 5. Woche; 1000 mg/m²/Tag bei fünf Tagen pro Woche in der 1. und 5. Woche) (Tabelle 4).

Optimaler Abstand zwischen RCT und Operation

In den bisherigen Studien zur neoadjuvanten RT wurden die Abstände zwischen RT und Operation aufgrund unterschiedlicher Zielsetzungen variiert: In den Studien mit kurzem Zeitfenster (Operation innerhalb einer Woche nach RT), in denen zumeist hypofraktionierte strahlentherapeutische Schemata eingesetzt wurden (5 x 5 Gy), sollte eine Devitalisierung der Tumorzellen erreicht werden, so dass eine Verschleppung während der Operation zu keinen pelvinen oder peritonealen Abtropfmetasta-

Tabelle 2. Ergebnisse zur 4-armigen Studie der EORTC – nur signifikanter Nachteil für die alleinige präoperative RT [4].

Therapie	Präoperative RCT		Präoperative RT		p
	- CTx	+ CTx	- CTx	+ CTx	
Sphinktererhalt	52,8%	50,5%	0,47		
5-Jahres-Überleben	65,6%	64,8%	0,798		
5-Jahres-PFS	56,0%	54,4%	0,545		
Lokale Rezidivrate	8,7%	7,6%	17,1%	9,6%	0,002

5-Jahres-PFS = 5-Jahres-progressionsfreies Überleben

Tabelle 3. Randomisierte CAO/ARO/AIO-Studie zur prä- vs. postoperativen RCT des Rektumkarzinoms [10].

	RCT präoperativ	RCT postoperativ	p
RCT	28 x 1,8 Gy 5-FU 1000 mg cont. 120 h Woche 1 + 5	28 x 1,8 Gy 5-FU 1000 mg cont. 120 h week 1 + 5	
CT postoperativ	4 x 5 Tage 500 mg/m ²	4 x 5 Tage 500 mg/m ²	
5-Jahres-LR	6%	13%	0,006
5-Jahres-ÜL	76%	74%	0,8
A/Chr.-NW	27/14%	40/24%	<0,01
Sphinktererhalt	39%	19%	0,004

cont. = kontinuierlich; CT = Chemotherapie; LR = Lokalrezidiv; ÜL = Überleben; A/Chr.-NW = akute/chronische Nebenwirkungen

sen führt. Wurde dagegen das zeitliche Fenster groß gewählt (≥ 4 Wochen zwischen RCT und Operation), war das Ziel eine Tumorremission mit verbesserter Resektabilität.

Die Studie R01-91 aus Lyon mit dem Ziel eines Sphinktererhaltes zeigte in einem randomisierten Vergleich signifikant bessere Remissionen, wenn zwischen Strahlentherapie und Operation ein größerer zeitlicher Abstand (sechs bis acht Wochen vs. zwei Wochen) gewählt wurde [12]. Die Rate an kontinenz-erhaltenden Operationen war in dieser Gruppe aber nur tendenziell besser (Sphinktererhalt: 76% vs. 68%; $p = 0,27$); die Rate an Nebenwirkungen differierte nicht.

Präoperative RT/RCT tiefer Rektumkarzinome zum Sphinktererhalt

Bei Tumoren des unteren Rektumdrittels wird die präoperative RT oder RCT auch eingesetzt, um durch eine ausreichende Reduktion des Tumolvolumens eine kontinenz-erhaltende Resektion zu ermöglichen. Bislang wurden nur drei randomisierte Studien publiziert, die gezielt dieser Fragestellung nachgingen [12]. In der ältesten Studie wurde der zeitliche Abstand der RT zur Resektion variiert, in den aktuelleren die präoperative Kurzzeit-RT mit einer simultanen RCT bzw. eine präoperative mit einer postoperativen RCT verglichen (Tabelle 5) [5]. In den ersten beiden Studien konnte sich die Hoffnung auf eine signifikante Erhöhung des Sphinktererhalts durch eine präoperative Therapie nicht bestätigen.

Lediglich in der Studie der ARO zum Vergleich der prä- mit der postoperativen RCT wurde durch die neoadjuvante Therapie eine höhere Rate an sphinktererhaltender Resektion erzielt, als initial vom Operateur eingestuft [10]. Dies führte gegenüber dem Vergleichs-arm, einer postoperativen RCT, zu einer

signifikanten Erhöhung der kontinenz-erhaltenden Resektionen.

Da die Funktion der erhaltenen Sphinkteren aber nicht durch systematische manometrische Untersuchungen oder Analysen zur Lebensqualität begleitet wurde und dieser Aspekt auch nicht primäres Studienziel war, bleibt unklar, ob bei tiefsitzenden und lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen unter Einhaltung ausreichender Sicherheitsabstände die Rate an sphinktererhaltenden Operationen durch präoperative Therapien erhöht werden kann.

Der klinischen Erfahrung entspricht, dass im Einzelfall die präoperative RT oder RCT die Chance auf einen Sphinktererhalt eröffnet. Unklar bleibt allerdings auch, ob bei Sphinktererhalt als Folge präoperativer Therapien langfristig wirklich eine befriedigende Kontinenz erhalten werden kann.

Präoperative RT/RCT primär nicht-resektabler Rektumkarzinome

Im Unterschied zu den Zielsetzungen einer multimodalen Therapie bei primär

Tabelle 4. Mögliche Therapieschemata der präoperativen RCT mit 5-FU alleine.

Applikationsart	Kont. Inf.	Kont. Inf.	Kont. Inf.	Bolus
Dosis (mg/m ² 24 h)	250	350	1000	750–1000
Tage/Woche	7	5	5	5
Woche	1–5	1–5	1. und 5.	1. und 5.

Kont. Inf. = kontinuierliche Infusion über 24 h/Tag; Bolus = Infusion innerhalb von 3–5 Minuten

Tabelle 5. Ergebnisse der randomisierten polnischen Studie zum Vergleich der präoperativen RT mit der RCT – kein signifikanter Unterschied in den Behandlungsergebnissen hinsichtlich lokaler Tumorkontrolle und Überleben [5].

	312 Patienten, resektable Rektumkarzinome cT 3–4, Ziel: Sphinktererhalt		
	RT präoperativ	RCT präoperativ	p
4-Jahres-Überleben	67,2%	66,2%	0,960
4-Jahres-DFS	58,4%	55,6%	0,820
Lokale Rezidivrate	9,0%	14,2%	0,170
Späte Toxizität	10,1%	7,1%	0,360

4-Jahres-DFS = 4-Jahres-krankheitsfreies Überleben

Bei ca. 10% aller neu diagnostizierten Patienten mit Rektumkarzinom liegt ein T4-Tumor vor, der in umliegende Organe einwächst. Damit ist er prognostisch nicht sinnvoll primär resektabel, da die R1- bzw. R2-Resektion und damit das lokoregionäre Rezidiv vorprogrammiert sind.

sinnvoll resektablen Rektumkarzinomen, in denen die präoperative alleinige RT oder kombinierte RCT mit dem Ziel der Reduktion der Lokalrezidivrate durchgeführt wird, zielt die multimodale Therapie bei Patienten mit T4-Karzinomen und extraluminalem lokalem Rezidiv darauf, überhaupt eine sinnvolle Resektabilität zu erreichen.

Bei ca. 10% aller neu diagnostizierten Patienten mit Rektumkarzinom liegt ein T4-Tumor vor, der in umliegende Organe (Beckenwand, Harnblase) einwächst. Damit ist er prognostisch nicht sinnvoll primär resektabel, da die R1- bzw. R2-Resektion und damit das lokoregionäre Rezidiv vorprogrammiert sind. Bei der lokalen Tumorprogression nach unvollständiger Resektion ergeben sich häufig beträchtliche Beschwerden mit Schmerzen, Blutungen, Ulzerationen und Fisteln mit Superinfektionen. Ziel der präoperativen RT oder RCT muss es sein, die Rate an R0-Resektionen durch Reduktion des Tumorumfanges bei geringer Morbidität der Therapie zu erhöhen.

Es existieren keine randomisierten Studien, in denen eine präoperative RT oder RCT mit anderen Therapiekonzepten (z.B. radikale Operationen wie Exenteratio pelvis) verglichen wurde. In zahlreichen Untersuchungen konnte allerdings eine Rückbildung eines weit fortgeschrittenen Tumors und eine Resektion bei 40–80% der Patienten mit einem 5-Jahres-Überleben von über 20% erzielt werden.

In vier randomisierten Studien wurden eine alleinige präoperative RT mit einer präoperativen RCT bei irresektablen Tumoren verglichen (Tabelle 6) (in [40]).

Die Studien konnten den Vorteil einer simultanen RCT gegenüber einer alleinigen RT nicht einheitlich belegen. Vergleichbares gilt auch für hier nicht

zitierte Phase-II-Studien. Dennoch scheint es gerechtfertigt, bei lokal fortgeschrittenen, nicht-resektablen Tumoren die präoperative kombinierte, 5-FU-basierte RCT zu empfehlen. Diese bietet im individuellen Fall, vor allem auch für Patienten in gutem Allgemeinzustand, eine relativ hohe Chance auf eine länger dauernde Kontrolle der Tumorerkrankung, eventuell sogar Heilung.

Neue neoadjuvante Kombinations-therapien

Um über eine Verbesserung der lokalen Resektion hinaus auch einen Einfluss auf die Häufigkeit von Fernmetastasen zu gewinnen, wurden in den letzten Jahren neue Substanzen in Phase-I-/II-Studien getestet, die ihre Effektivität zuvor im palliativen Einsatz bei hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinomen bewiesen hatten: Irinotecan, Oxaliplatin und Capecitabin.

Irinotecan

Irinotecan wurde im Rahmen einer Phase-I/II-Dosiseskaltungsstudie (Tabelle 7) präoperativ mit einer akzelebrierten hyperfraktionierten RT kombiniert [37]. 5-FU wurde nicht appliziert. Die Autoren ermittelten eine tolerable Dosis von 90 mg/m² simultan zur Strahlentherapie bzw. von 350 mg/m² postoperativ. Dosislimitierende Nebenwirkungen waren Abszesse und postoperative Dehiscenzen; die lokale Tumorkontrolle war hoch.

Capecitabin

Capecitabin wurde im Rahmen einer präoperativen Phase-I-Dosiseskaltungsstudie (Tabelle 8) mit einer konventionell fraktionierten RT kombiniert [9]. Die Autoren ermittelten eine maximal tolerable Dosis von 2 × 1000 mg/m²/Tag simultan zur Strahlentherapie. Dosislimitierende Nebenwirkung war das Hand-Fuß-Syndrom. Bei 10% der Patienten fand sich im Anschluss an die Vorbe-

handlung eine histopathologisch komplette Remission. In einer zweiten klinischen Studie (Tabelle 9) wurde Capecitabin in Kombination mit Leukovorin und einer konventionell fraktionierten RT untersucht [22]. Die Patienten erhielten 2 x 825 mg/m² Capecitabin und 1 x 20 mg/m² Leukovorin an allen Bestrahlungstagen. Die häufigste Nebenwirkung war wiederum das Hand-Fuß-Syndrom. Klinisch komplette Remissionen wurden bei 35% der Patienten gefunden. Angaben zur histopathologischen Remission fehlen.

Platinderivate (Cisplatin, Oxaliplatin)

Seit Anfang der 1990er Jahre wurden zunehmend Therapien mit Platinderivaten bei gastrointestinalen Tumoren durchgeführt. Auch beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom wurde Cisplatin, später auch Oxaliplatin, untersucht.

Valentini et al. beschrieben 1999 mit einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie bis 50,4 Gy Gesamtdosis und 2 Zyklen einer simultanen Chemotherapie mit 5-FU und Cisplatin 23% histopathologisch komplette Remissionen [36].

Die Erlanger Arbeitsgruppe untersuchte nach ihrer Studie zu Capecitabin den Einsatz von Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin (Tabelle 10). Um schwere Nebenwirkungen zu vermeiden, wurde dabei auf die Gabe von Capecitabin und Oxaliplatin in der dritten Therapiewoche verzichtet. Bei 103 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren konnten die Autoren 16% komplette und 50% partielle Remissionen erzielen. Trotz tiefsitzender Tumoren wurde bei 77% der Patienten ein Sphinktererhalt möglich, wenn die initiale Tumorausdehnung 4 cm nicht überschritt [32, 33].

Diese Daten werden durch Aschele et al. bestätigt, die im Rahmen einer prä-

Tabelle 6. Randomisierte Studien zur präoperativen RT vs. RCT primär irresektabler Rektumkarzinome (in [40]).

Autor	Jahr	Pat.	Randomisiert	Ergebnis
Moertel	1969	65	RT (35–40 Gy) + Placebo RT (35–40 Gy) + 5-FU	Mittleres Überleben: 17 vs. 25 Monate (p < 0,05)
Rominger	1985	129	RT (45–51 Gy + Boost)	2-Jahres-Überleben: 36% vs. 44% (n.s.)
Overgaard	1993	59	50 Gy + Boost	3-Jahres-Überleben: 7% vs. 16% (n.s.)
Frykholm	2001	70	50 Gy + Boost + 5-FU 46 Gy RT 40 Gy RT + MTX, 5-FU, Leu	Lokalrezidivfreies 5-Jahres-Überleben: 38% vs. 66% (p=0,03)

MTX = Methotrexat; Leu = Leukovorin

Tabelle 7. Irinotecan plus hyperfraktionierte RT [37].

Strahlen-therapie	Präop. Chemoth.	Postop. Chemoth.	Pat.	Ergebnisse	Empfehlung
2 x 1,6 Gy pro Tag bis 41,6 Gy	30–105 mg/m ² Tag 1, 8, 15	250–350 g/m ²	20+33	Abszesse Dehiszenzen	90 mg/m ² präoperativ
			T 3/4 oder N 1	24% Diarrhoe Grad 3 100% lokale Kontrolle	350 mg/m ² postoperativ

Tabelle 8. Capecitabin plus konventionell fraktionierte RT [9].

Strahlen-therapie	Simultane Chemotherapie	Pat.	Ergebnisse	Empfehlung
1 x 1,8 Gy pro Tag bis 50,4 Gy	2 x 250–1250 mg/m ² Tag 1–5 Woche 1–5	36 T 3–4 M0	Hand-Fuß-Syndrom dosislimitierend, 10% pathol. komplette Remissionen	2 x 825 mg/m ² präoperativ

Tabelle 9. Capecitabin plus Leukovorin plus konventionell fraktionierte RT (CR = komplette Remission) [22].

Strahlen-Simultane therapie Chemotherapie	Pat.	Verlauf	Remission	Nebenwirkungen
1 x 1,8 Gy pro Tag bis 50,4 Gy Capecitabin: 2 x 250–1250 mg/m ² Tag 1–5, Leukovorin: 1 x 20 mg/m ² Tag 1–5, Woche 1–5	40 T 3–4 N 2	32 Pat. rad. operiert 2 Pat. lokal operiert 5 Pat. Op. verweigert	31% CR 100% CR 40% CR	2,5% tox. Hepatitis, 8% Hand-Fuß-Syndrom, 3% Fatigue, Diarrhoe, Dermatitis

Tabelle 10. Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin [32].

Strahlen- therapie	Simultane Chemotherapie	Pat.	Ergebnisse
1 x 1,8 Gy pro Tag bis	Capecitabin: 2 x 825 mg/m ² Tag 1–14, und 22–35	104 T 3–4 oder N+	16% pathol. komplette Remissionen 50% pathol. partielle Remissionen 77% Sphinktererhalt, wenn Tumor < 4 cm
50,4 Gy	Oxaliplatin: 1 x 50 mg/m ² Tag 1, Woche 1,2,4,5		

Tabelle 11. Simultane RCT in konventioneller Fraktionierung mit Oxaliplatin, Folin-säure und 5-Fluorouracil [15].

Strahlen- therapie	Simultane Chemotherapie	Pat.	Nebenwirkungen
1 x 2,0 Gy Gy pro Tag bis	Oxaliplatin: 130 mg/m ² Tag 1 + 29 Folinsäure: 100 mg/m ² Tag 1 + 29	40 (T3–4)	2,5% Grad IV: intestinal, Hand-Fuß-Syndrom 2,5% Grad III: Neutropenie
50,0 Gy	5-FU: 350 mg/m ² kont. Tag 1–5,29–33		2,5% Grad III: intestinal

operativen Dosisesskalationsstudie (Oxaliplatin 25–60 mg/m² wöchentlich; 5-FU 200–225 mg/m² täglich) keine Grad-IV- und lediglich 15% Grad-III-Nebenwirkungen sowie eine komplette Remission bei 29% der 39 eingeschlossenen Patienten beobachteten [2].

Die Arbeitsgruppe um Gerard (Lyon R0-04) setzte bei 40 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen eine simultane RCT in konventioneller Fraktionierung mit Oxaliplatin, Folin-säure und 5-Fluorouracil ein (Tabelle 11) [15]. Sie beobachteten 14% komplette und 29% partielle Remissionen im Resektat. Mit lediglich einer Grad-IV- und zwei Grad-III-Nebenwirkungen ohne perioperative Mortalität war das Therapie-schema gut verträglich.

Aktuelle Studien untersuchen derzeit den Effekt einer Kombination von Strahlentherapie, Oxaliplatin und Raltitrexed im Rahmen multimodaler Therapieprotokolle bei lokal weit fortgeschrittenen Rektumkarzinomen.

Zusammenfassend bieten die neuen Kombinationen bei insgesamt guter Verträglichkeit hohe pathologisch komplette und partielle Remissionsraten, die in einer Größenordnung von ca. 20% bzw. 30% liegen. Den Stellenwert der RCT mit diesen neuen Substanzen können allerdings nur randomisierte Phase-III-Studien zeigen [32].

Nebenwirkungen der präoperativen RT und RCT

Die Vorteile einer besseren Tumorkontrolle und möglicherweise auch einer verbesserten Überlebensrate müssen gegenüber möglichen akuten wie chronischen Nebenwirkungen sorgfältig abgewogen werden. Typische akute Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Zystitis und Hautreizungen bis hin zu feuchten Epitheliolysen. Zumeist sind diese Nebenwirkungen vorübergehender Natur und bedürfen keiner Therapie.

In den Studien, in denen eine konventionell fraktionierte RT oder eine geringe kumulative Dosis von 5,0 Gy eingesetzt wurde, kam es zu keinem Anstieg der postoperativen Mortalität [17, in 40].

Problematisch scheint der Einsatz hoher Einzeldosen (5 Gy). Goldberg et al. (1994) berichten über eine Zunahme der perioperativen Mortalität von 7% auf 12% durch eine präoperative RT mit 3 x 5,0 Gy [18]. Auch in der Stockholmer Studie kam es zu einem signifikanten Anstieg der perioperativen Mortalität von 2% bei Operation allein auf 8% bei präoperativer RT [6]. Eine Metaanalyse mit Einschluss individueller Daten von über 8500 Patienten aus Studien, die vor 1987 begonnen wurden, zeigt eine signifikante Zunahme der nicht-tumorbedingten Todesraten, sobald eine Gesamtdosis verwendet wurde, die die lokale Tumorkontrolle und die tumorbedingte Mortalität signifikant günstig beeinflusste (> 30 Gy biologische ef-

fektive Dosis) [8]. Ursächlich hierfür scheint vor allem die einfache Bestrahlungstechnik (ventrodorsale Gegenfelder, großvolumige Erfassung des strahlenempfindlichen Dünndarms).

Spätere Protokolle mit identischer Hypofraktionierung waren aufgrund modernerer Bestrahlungstechniken besser verträglich. Sogar bei 80-jährigen Patienten fand sich keine signifikante Zunahme an schweren Nebenwirkungen. Auffällig blieb generell jedoch eine ca. zweifache Erhöhung der perinealen Dehiszenzen und verzögerten Wundheilung durch eine präoperative RT oder RCT. In den beiden bislang publizierten Studien, in denen eine prä- mit einer postoperativen RT bzw. RCT randomisiert verglichen wurde, zeigte die präoperative Therapie jedoch keine Zunahme der Toxizität [13, 40].

Postoperative RT

Die alleinige postoperative Strahlentherapie zählt nicht zu den Standardtherapien. Die Studien, in denen die alleinige chirurgische Therapie mit der operativen Therapie und einer zusätzlichen postoperativen Strahlentherapie randomisiert verglichen wurde, zeigten beträchtliche Mängel bei der Durchführung der Strahlentherapie und bei der Methodik der Studien. Lediglich eine Studie konnte eine Senkung der Lokalrezidivrate am Rande des Signifikanzniveaus beobachten. In einer kontrollierten Studie der Medical Research Council Rectal Cancer Working Party von 1996 konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einem mobilen Stadium II oder III nach Mason die postoperative Strahlentherapie die Wahrscheinlichkeit des Lokalrezidives in bis zu 46% zu senken vermag [26].

Postoperative RCT

Nach alleiniger, kurativ intendierter Resektion wurden inkomplette Resektions-

raten bei bis zu 20% der Patienten, Lokalrezidive in 5–27% und Fernmetastasen in bis zu 50% als erster Rezidivort angegeben (Leber: 15–50%; Lymphknoten: ca. 5%; Lunge: 5–23%; Skelett: ca. 6%). Dies führte zu den Studien der RTOG, SWOG und Intergroup [11, 27, 28, 35]. Die Studien konnten die Überlegenheit einer adjuvanten RCT mit kontinuierlicher 5-FU-Applikation gegenüber der alleinigen Resektion, einer alleinigen adjuvanten RT oder Chemotherapie bzw. einer kombinierten RCT mit 5-FU und Leukovorin, Levamisol oder CCNU belegen. Sowohl die Lokalrezidivrate als auch die Häufigkeit von Fernmetastasen und das rezidivfreie Überleben wurden durch die simultane RCT verbessert. Dabei ist entsprechend den Ergebnissen der NSABP beim R0-resezierten Rektumkarzinom mit einem T3/T4-Primärtumor bzw. Lymphknotenbefall die alleinige adjuvante Chemotherapie der simultanen RCT hinsichtlich des Überlebens gleich zu setzen [39]. Die Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie konnte die 5-Jahres-Überlebensrate um 10% steigern, während die alleinige Strahlentherapie lediglich die Häufigkeit der Lokalrezidive von 25% auf 16% senken, nicht aber das Leben verlängern konnte. In der Studie von Krook et al. wurden neben Lymphknoten-positiven Patienten auch Patienten behandelt, in denen T3/T4-Tumoren unter Umständen auch Lymphknoten-negativ sein konnten [24]. Mit dem Studienprotokoll von Krook et al. wurden letztlich Patienten mit einem Rektumkarzinom mit 14 verschiedenen TN-Kombinationen behandelt. Daher ist es weiter unklar, ob wirklich alle Patienten gleichermaßen von der adjuvanten Therapie profitieren können, d.h. ob z.B. der mögliche Lebensgewinn für Patienten mit T1/N1-Tumoren ein anderer ist als für T4/N2-Tumoren. In einer randomisierten Studie der GITSG konnte gezeigt werden, dass die RCT auch ohne Methyl-CCNU effektiv ist [14].

Tabelle 12. Adjuvante RCT des Rektumkarzinoms nach dem NCI-Protokoll (1990).

Woche 1 und 5	Chemotherapie: 5-Fluorouracil 500 mg/m ² /Tag i.v. Tag 1–5
Woche 9	RCT: Strahlentherapie mit 45 Gy auf die Tumorregion und regionale LK-Stationen, 5,4 Gy Boost auf das Tumorbett, Einzeldosis 1,8 Gy, Gesamtdauer ca. sechs Wochen 5-Fluorouracil 500 mg/m ² /d i.v. Tag 1–3 während der ersten und letzten Woche der Strahlentherapie
Woche 18 und 22	Chemotherapie: 5-Fluorouracil 450 mg/m ² /d i.v. Tag 1–5

Die Ergebnisse der bisherigen Studien veranlassten die „Consensus development conference“ des National Institute of Health 1990, die postoperative RCT mit 5-FU für das Rektumkarzinom mit dem TNM-Stadium T3–4, N0, M0 und T1–4, N1–3 (UICC 1997) zu empfehlen (Tabelle 12). Zur Verringerung von Nebenwirkungen sollte die Bestrahlung mit modernen Mehrfeldertechniken (3- bis 4-Felder-Box-Techniken), CT-gestützter Bestrahlungsplanung sowie unter Ausnutzung sinnvoller Lagerungen (Bauchlage auf einem Lochbrett zur Darmschonung) erfolgen. Ob geänderte Applikationsformen (Dauerinfusion statt Bolusgabe von 5-FU) und Kombinationen des 5-FU mit Folinsäure die Ergebnisse der RCT verbessern können, kann derzeit nicht entschieden werden [23], obwohl eine Studie für die Dauerinfusion spricht [28].

Ähnlich wie beim Kolonkarzinom, muss auch beim Rektumkarzinom die Indikation zur adjuvanten Therapie mit

dem Patienten im Einzelfall besprochen werden. In den Vereinigten Staaten ist die adjuvante RCT für alle Patienten mit T3/T4-Tumoren oder mit Lymphknotenbefall Standard. Eine Mehrzahl der deutschen Onkologen schließt sich diesem Vorgehen an. Wir persönlich glauben aber, dass außerhalb von Studien immer individuell entschieden werden muss. In den lokal fortgeschrittenen Fällen mit T3/T4-Tumoren und N2-Lymphknoten streben wir heute im Allgemeinen die adjuvante RCT an. Bei einem älteren Patienten mit T1/N1-Rektumkarzinom, der insgesamt eine recht günstige Prognose hat, ist aber durchaus zu überlegen, ob wirklich eine adjuvante Therapie eingeleitet werden muss. Sprechen internistische Gründe gegen eine Chemotherapie, kann im Einzelfall bei Patienten mit T3/T4-Tumoren auch die alleinige Strahlentherapie indiziert sein.

Additive postoperative Therapie

Marijnen et al. publizierten eine Subgruppenanalyse von Patienten der oben bereits angeführten holländischen Studie, bei denen nach TME $\pm 5 \times 5$ Gy neoadjuvanter RT nur eine R1-Resektion erreicht werden konnte [25]. Die Lokalrezidivrate nach neoadjuvanter RT + TME mit knappen Resektionsrändern (RR = 1–2 mm) war signifikant geringer als nach alleiniger TME. Im Gegensatz dazu war jedoch bei nachgewiesener R1-Resektion die neoadjuvante RT ohne Effekt auf die spätere Lokalrezidivrate. Bemerkenswerterweise hatte eine postoperative RT, die unsystematisch bei vielen Patienten mit R1-Resektion durchgeführt wurde, die präoperativ keine RT erhalten hatten, ebenfalls keine Wirkung auf die Lokalrezidivrate. Es muss allerdings betont werden, dass es sich bei den Untersuchungen zur R1-Resektion nicht um die primären Ziele der Studie handelte und die postoperative RT unsystematisch durchgeführt wurde. Die Ergebnisse sind daher wahrscheinlich einem erheblichen Bias unterworfen. Ob-

Abbildung 2. Enterostoma. Bisher ließ sich die Hoffnung auf eine signifikante Erhöhung des Sphinktererhalts durch eine neoadjuvante RCT nicht bestätigen. Lediglich in einer von drei Studien wurde durch die neoadjuvante Therapie eine höhere Rate an sphinktererhaltenden Resektionen möglich.

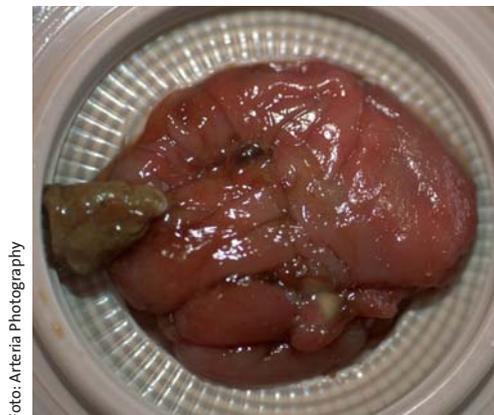


Foto: Arteria Photography

wohl durch Studien somit letztendlich nicht abgesichert, wird von der Konsensuskonferenz für die Leitlinien Kolorektales Karzinom im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) nach R1-Resektion eine postoperative RCT aufgrund der hohen lokalen Progressionsgefahr empfohlen.

Noch schwieriger ist die Situation nach vorangegangener neoadjuvanter Radio(chemo)therapie. Hier muss eine Entscheidung getroffen werden, die auf der individuellen Abschätzung des lokalen Progressionsrisikos einerseits und den Möglichkeiten einer nebenwirkungsarmen Applikation einer erneuten suffizienten Strahlendosis andererseits beruht [40].

Intraoperative RT

Die intraoperative Strahlentherapie mit schnellen Elektronen oder mit der Flap-Methode (Afterloading-Verfahren) konnte bislang nicht in randomisierten kli-

nischen Studien getestet werden und ist daher nicht als Standardverfahren anzusehen. Bei kritischer Indikationsstellung und adäquater Bestrahlungstechnik ist eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle durch eine insgesamt höhere kumulative Strahlendosis denkbar. Daher scheint im Einzelfall, vor allem bei lokal weit fortgeschrittenem Tumor oder ausgedehntem extraluminalen Rezidiv, der Einsatz einer intraoperativen Strahlenbehandlung, kombiniert mit einer prä- oder postoperativen RT, gerechtfertigt [23, 38].

Adjuvante Chemotherapie

Nach neoadjuvanter RTn und RCTn im Stadium UICC II oder III ist die adjuvante Chemotherapie mit 4–6 Zyklen fester Bestandteil der postoperativen Therapie im Rahmen publizierter Studien. Die 5-FU-basierte Chemotherapie ist ebenfalls fester Bestandteil der adjuvanten RCT mit geplanten 6 Zyklen (Tabelle 12). Es wird die Kombination von 5-FU und Leukovorin empfohlen, wenn keine simultane RCT erfolgt.



Abbildung 3. FDG-PET-CT nach Radiochemotherapie: Kein Hinweis auf pathologische Raumforderung im CT. Diskreter FDG-uptake als Zeichen einer lokalen radiogenen Reaktion, kein Hinweis auf Resttumor.

Kasuistik Teil 2 (Fortsetzung von S. 274)

Die Therapie wird insgesamt bis auf leichte Pollakisurie gut vertragen. Nennenswerte hämatologische und intestinale Toxizitäten werden nicht beobachtet.

Eine in der 4. Therapiewoche durchgeführte FDG-PET/CT-Untersuchung des Beckens zeigt bereits einen rückläufigen Tumor im Sinne eines guten, frühen Ansprechens auf die Therapie. 4 Wochen nach Ende der RCT stellt sich der Patient zum Restaging und zur Planung der Operation erneut vor. In der FDG-PET/CT finden sich weder in der Computertomographie noch in der FDG-PET Hinweise auf einen makroskopischen Tumorrest. Es liegt bildgebend eine komplette Remission vor (Abbildung 3).

Aufgrund der vorausgegangenen anterioren Rektumresektion wird eine perineale Rektumamputation (Operation nach Miles) durchgeführt. Der postoperative Verlauf ist weitgehend komplikationslos. Der Patient erhält intraoperativ ein Descendostoma.

In der histopathologischen Aufarbeitung findet sich ein Typ T3 pN0 extraluminales Rektumkarzinomrezidiv mit deutlichen regressiven Veränderungen nach neoadjuvanter RCT (vitalen Tumorgewebe in 3% des gesamten resezierten Tumors). Der Tumor ist mit ausreichendem Sicherheitssaum operiert.

Die bisherigen Verlaufskontrollen über 2 Jahre nach Therapie des Rezidivtumors zeigen keinen Hinweis auf ein erneutes Tumorrezidiv oder Fernmetastasen.

Fazit für die Praxis

Das therapeutische Vorgehen beim Rektumkarzinom richtet sich nach der Lokalisation und Ausdehnung des Primärtumors sowie dem möglichen oder bildgebend vermuteten Befall der lokoregionären Lymphbahnen.

In frühen Tumorstadien (uT1 N0 ohne Risikofaktoren) können lokale operative Verfahren durchgeführt werden (lokale Exzision, endoskopische Vollwandresektionen, endoskopische Polypektomien), bei denen neben einer guten lokalen Tumorkontrolle und Heilung auch eine uneingeschränkte Funktion des Sphinkterapparates Ziel der Therapie sein sollte. Der Resektionsrand und das Wachstumsmuster des Tumors (Gefäßinfiltration oder lokale Lymphangiome) sind ebenso zuverlässig durch den Pathologen zu beurteilen wie der Differenzierungsgrad (G3 vs. G1-2), um Risikofaktoren auszuschließen, die eine höhere Radikalität des operativen Vorgehens verlangen würden. Adjuvante Verfahren sind in dieser Situation nicht erforderlich.

Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (ab uT2) sollten radikale operative Verfahren (anteriore Rektumresektion oder abdomino-perineale Rektumexstirpation jeweils mit totaler mesorektaler Exzision) durchgeführt werden. Bei einem Stadium uT3 bzw. cN+ wird eine zusätzliche neoadjuvante Therapie empfohlen (präoperative Radio- oder RCT). Bei allen Tumoren, bei denen für eine Remission die vollständige Resektion und damit Reduktion des lokalen Rezidivrisikos erforderlich erscheint (uT4 oder extraluminales Lokalrezidiv), sollte eine simultane präoperative RCT durchgeführt werden. Wird das lokal fortgeschrittene Tumorstadium erst bei der Resektion entdeckt, wird eine postoperative RCT bei pT3-4 bzw. pN+-Tumoren empfohlen.

Literatur

1. Abir F, Alva S, Longo WE, Audiso R, Virgo KS, Johnson FE. The postoperative surveillance of patients with colon cancer and rectal cancer. *Am J Surg* 2006;192:100–8.
2. Aschele C, Friso MI, Pucciarelli S, Lora O, Perin A, Lonardi S, Sotti G, Lise M, Monfardini S. A phase I study of weekly Oxaliplatin + 5-Fluorouracil continuous infusion in combination with preoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer. 1st Multidisciplinary Colorectal Cancer Congress. Noordwijk; 2001; Suppl.1:79.
3. Boulis-Wassif S, Gerard A, Loygue J, Camelot D, Buyse M, Duez N. Final results of a randomized trial on the treatment of rectal cancer with preoperative radiotherapy alone or in combination with 5-fluorouracil, followed by radical surgery. *Cancer* 1984;53:1811–8.
4. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC; EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114–23.
5. Bujko K, Nowacki MP, Oldzki J, Sopyo R, Skoczylas J, Chwaliski M. Sphincter preservation after short-term preoperative radiotherapy for low rectal cancer – presentation of own data and a literature review. *Acta Oncol* 2001;40:593–601.
6. Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Wilking N. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal cancer: A prospective randomised controlled trial. *Cancer* 1995;75:2269–75.
7. Chok KS, Law WL. Prognostic factors affecting survival and recurrence of patients with pT1 and pT2 colorectal cancer. *World J Surg* 2007;31:1485–90.
8. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 358, 2001: 1291–1304.
9. Dunst J, Reese T, Sutter T, Zühlke H, Hinke A, Kölling-Schlebusch K, Frings S. Phase I trial evaluating the concurrent combination of radiotherapy and capecitabine in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3983–91.
10. Fietkau R, Rödel C, Hohenberger W, Raab R, Hess C, Liersch T, Becker H, Wittekind C, Hutter M, Hager E, Karstens J, Ewald H, Christen N, Jagoditsch M, Martus P, Sauer R; German Rectal Cancer Study Group. Rectal cancer delivery of radiotherapy in adequate time and with adequate dose is influenced by treatment center, treatment schedule, and gender and is prognostic parameter for local control: results of study CAO/ARO/AIO-94. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1008–19.
11. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL, Fisher ER, Caplan R, Jones J, Lerner H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: Results from NSABP Protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:21–9.
12. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, Souquet JC, Adeleine P, Gerard JP. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *JCO* 1999;17:2396–402.
13. Frykholm G, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomised trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993;36:564–72.
14. Gastrointestinal Tumor Study Group. Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum *J Clin Oncol* 1992;10:549–57.
15. Gérard JP, Chapet O, Nemoz C, Romestaing P, Mornex F, Coquard R, Barbet N, Atlan D, Adeleine P, Freyer G. Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high-dose radiation and oxaliplatin-containing regimen: the Lyon RO-04 phase II trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1119–24.
16. Gerard JP, Romestaing P, Chapet O, Baulieux J. Overview of the role of preoperative radiotherapy to increase sphincter preservation for rectal cancer. *Front Radiat Ther Oncol* 2004;38:24–7.
17. Glimelius BL. Radiotherapy in rectal cancer. *Br Med Bull* 2002;64:141–57.
18. Goldberg PA, Nicholls RJ, Porter NH, Love S, Grimsey JE: Long-term results of a randomised trial of short-course low-dose adjuvant preoperative radiotherapy for rectal cancer: reduction in local treatment failure. *Eur J Cancer* 1994;30:1602–6.
19. Heald RJ, Karanija MD. Results of radical surgery for rectal cancer. *World J Surg* 1992;16:848–57.
20. Hohenberger W. Open surgery of the rectum. *Chirurg* 2007;78:739–47.
21. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJT, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken HJM, Leer JWH, van de Velde CJH for the Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638–46.
22. Kim J-S; Kim J-S; Cho M-J; Song K-S; Yoon W-H. Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:403–8.
23. Kreis ME, Siebeck M, Adam M, Gross M, Tympner C, Zimmermann F, Jauch KW. Rektumkarzinom. In: Sandler A (Hrsg.): Tumormanual

- Gastrointestinale Tumoren. W. Zuckschwerdt Verlag GmbH München, Wien, New York 2006;7:161–82.
24. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, Kubista TP, Poon MA, Meyers WC, Mailliard JA, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal cancer. *N Engl J Med* 1991;324:709–15.
 25. Marijnen CA, Nagtegaal ID; Kapiteijn E, Kraneberg EK, Noordijk EM, van Krieken JH, van der Velde CJ, Leer JW; Cooperative investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group. Radiotherapy does not compensate for positive resection margins in rectal cancer patients: report of a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1311–20.
 26. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. *Lancet* 1996;348:1605–10.
 27. Molls M, Fink U. Perioperative radiotherapy +/- chemotherapy in rectal cancer. *Ann Oncol* 1994;5:5105–13.
 28. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Gunderson LL, Rich TA. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *New Engl J Med* 1994;331:502–7.
 29. Pählman L for the Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *New Engl J Med* 1997;336:980–7.
 30. Ptok H, Marusch F; Meyer F; Schubert D, Koeckerling F, Gastinger I, Lippert H; Colon/Rectal Cancer (Primary Tumor) Study Group. Oncological outcome of local vs radical resection of low-risk pT1 rectal cancer. *Arch Surg* 2007;142:649–55.
 31. Roedel C, Hohenberger W, Sauer R. Adjuvant and neoadjuvant therapy of rectal cancer. The current status. *Strahlenther Onkol* 1998;174:497–504.
 32. Rödel C, Liersch T, Hermann RM, Arnold D, Reese T, Hipp M, Fürst A, Schwella N, Bieker M, Hellmich G, Ewald H, Haier J, Lordick F, Flentje M, Sülberg H, Hohenberger W, Sauer R. Multi-center phase II trial of chemoradiation with oxaliplatin for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:110–7.
 33. Rödel C, Sauer R. Integration of novel agents into combined-modality treatment for rectal cancer patients. *Strahlenther Onkol* 2007;183:227–35.
 34. Stearns MW Jr. Preoperative radiation in carcinoma of the rectum. *Proc Natl Cancer Conf* 1964;5:489–93.
 35. Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR, Hollis D, Cooke E, Benson 3rd AB, Cummings B, Gunderson LL, Macdonald JS, Martenson JA. Adjuvant postoperative fluorouracil modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 1997;15:2030–9.
 36. Valentini V, Coco C, Cellini N, Picciocchi A, Rossetto ME, Mantini G, Marmiroli L, Barbaro B, Cogliandolo S, Nuzzo G, Tedesco M, Ambesi-Impiombato F, Cosimelli M, Rotman M. Preoperative chemoradiation with cisplatin and 5-fluorouracil for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, sphincter preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:1175–84.
 37. Voelter V, Zouhair A, Vuilleumier H, Matter M, Bouzourene H, Leyvraz S, Bauer J, Coucke P, Stupp R. CPT-11 and concomitant hyperfractionated accelerated radiotherapy induce efficient local control in rectal cancer patients: results from a phase II. *Br J Cancer* 2006;95:710–6.
 38. Willet CG, Czito BG, Tyler DS. Intraoperative radiation therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:971–7.
 39. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, Colangelo L, Dimitrov NV, Romond EH, Wexler M, Prager D, Cruz AB, Jr., Gordon PH, Petrelli NJ, Deutsch M, Mamounas E, Wickerham DL, Fisher ER, Rockette H, Fisher B. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:388–96.
 40. Zimmermann F, Molls M. Indications for neoadjuvant therapy in rectal cancer. *Chirurg* 2003;74:887–94.

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. Frank B. Zimmermann
 Klinik für Radiologische Onkologie
 Universitätsspital Basel
 Spitalstraße 21
 4031 Basel
 E-Mail: Frank.Zimmermann@
 lrz.tu-muenchen.de

Praxis

FRAGEN ZUR ZERTIFIZIERUNG



**Multiple-Choice-Fragen zum Thema „Therapie des Rektumkarzinoms“
Kreuzen Sie bitte die Ihrer Meinung nach korrekte Antwort an (jeweils nur eine).**

*Bearbeitung des Fragebogens und Erwerb von CME-Punkten
nur über www.cme-punkt.de möglich*

Frage 1

Die optionale Behandlungsmethode eines Adenokarzinoms des Rektums im Stadium cT1 cN0 G1–2 ist:

- a) die RT.
- b) die RCT.
- c) die präoperative RCT.
- d) die Thermochemotherapie.
- e) die lokale Resektion.

Frage 2

Bei lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen des unteren und mittleren Rektumdrittels ist folgende Therapie nicht sinnvoll:

- a) Lokale Exzision.
- b) Totale mesorektale Resektion.
- c) Präoperative RT.
- d) Präoperative RCT.
- e) Postoperative Chemotherapie.

Frage 3

Im Rahmen einer präoperativen RCT lokal fortgeschrittener Rektumkarzinome wird zu meist folgende Strahlendosis eingesetzt:

- a) 10–15 Gy.
- b) 25 Gy.
- c) 30,6 Gy.
- d) 45,0–50,4 Gy.
- e) 59,4 Gy.

Frage 4

Als adjuvante Therapie eines komplett resezierten lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms wird empfohlen:

- a) Die alleinige RT.
- b) Die RCT mit Bevacizumab und Leukovorin.
- c) Eine alleinige Chemotherapie mit Oxaliplatin.
- d) Eine RCT mit 5-FU.
- e) Keine Therapie.

Frage 5

Die Rezidivrate bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen des unteren Rektumdrittels nach alleiniger mesorektaler Resektion liegt bei ca.

- a) 2%.
- b) 5%.
- c) 15%.
- d) 30%.
- e) 50%.

Frage 6

Bei tiefer Infiltration der Rektumwand (uT2–3) durch ein Rektumkarzinom sollte erfolgen:

- a) Eine lokale Exzision.
- b) Eine Rektumresektion mit totaler mesorektaler Exzision.
- c) Eine endoskopische Vollwandresektion.
- d) Eine endoskopische Mukosaresektion.
- e) Eine endoluminale Strahlentherapie.

FORTBILDUNGSZERTIFIKAT

(Hinweise zum Erwerb von CME-Punkten s. S. 292)

Laut Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 20. Dezember 2005 unterliegen nun auch die an Kliniken tätigen Fachärzte seit dem 01. Januar 2006 der Fortbildungspflicht. Für Vertragsärzte gilt weiterhin der ab dem 01. Juli 2004 laufende, verbindlich vorgeschriebene Nachweis der Fortbildung.

Innerhalb von fünf Jahren sind für das Fortbildungszertifikat insgesamt 250 CME-Punkte zu erwerben. Im Krankenhaus tätige Fachärzte müssen von den 250 Punkten mindestens 150 Punkte in fachspezifischer Fortbildung erwerben. Unter fachspezifischer Fortbildung sind Fortbildungsinhalte zu verstehen, die dem Erhalt und der Weiterentwicklung der fachärztlichen Kompetenz dienen.

Ihre Zeitschrift bietet Ihnen die Möglichkeit, an fachspezifischer Fortbildung teilzunehmen und innerhalb von fünf Jahren bis zu 90 Punkte zu erwerben.

Bei erfolgreicher Teilnahme (mindestens 70% richtig beantwortete Fragen) vergibt die BLÄK, mit der diese Zeitschrift kooperiert, zwei Punkte, bei richtiger Beantwortung aller Fragen drei Punkte. Die Punkte werden online dem Punktekonto der erfolgreichen Teilnehmer gutgeschrieben.



**FREIWILLIGES
FORTBILDUNGSZERTIFIKAT**

**VORSCHLAG ZUR
BEANTRAGUNG**

- 1 Bitte arbeiten Sie das Fortbildungsmodul und den am Schluss abgedruckten Fragebogen sorgfältig durch.
- 2 Die Fragen beantworten Sie über www.cme-punkt.de. Dort können Sie sich für die zertifizierte Fortbildung der BLÄK kostenlos akkreditieren. Sie können online unter dem Namen dieser Zeitschrift das Fortbildungsmodul sowie den Fragebogen aufrufen und bearbeiten. **Online-Teilnahmeabschluss ist der 22.4.2008**
- 3 Wenn Sie 70% der Fragen richtig beantwortet haben, werden Ihnen **zwei** CME-Punkte gutgeschrieben, bei Lösung aller Fragen **drei** Punkte.
- 4 Die Bestätigung Ihres Lernerfolgs mit Angabe der erworbenen Punktzahl erhalten Sie online.
- 5 Das Fortbildungszertifikat Ihrer Landesärztekammer erlangen Sie durch Einreichung Ihrer Punkte, **sobald Sie die erforderliche Gesamtpunktzahl erreicht haben.**
- 6 **Per Briefpost eingesandte Fragebögen können nicht bearbeitet werden.**

Frage 7

Im Rahmen einer präoperativen Radiochemotherapie ist auf der Basis von Phase-II-Studien der Einsatz folgender Substanzen nicht gerechtfertigt:

- a) Capecitabin.
- b) Oxaliplatin.
- c) BCNU.
- d) Irinotecan.
- e) 5-FU.

Frage 8

Für die Therapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms gilt:

- a) Standard ist nur die alleinige Radiotherapie.
- b) Standard ist nur die alleinige Radiochemotherapie.
- c) Die alleinige Resektion erzielt die besten Ergebnisse.
- d) Die postoperative Radiochemotherapie darf nicht mehr eingesetzt werden.
- e) Die präoperative Radiotherapie verbessert die lokale Tumorkontrolle.

Frage 9

Bei der simultanen adjuvanten Radiochemotherapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms (pT3-4 oder pN) sollte verwendet werden:

- a) 5-FU.
- b) Cisplatin.
- c) nur Irinotecan.
- d) nur Oxaliplatin.
- e) Mitomycin C.

Frage 10

Mit den modernen Schemata der präoperativen Radiochemotherapie können folgende histopathologisch kompletten Remissionsraten erzielt werden:

- a) 1-9%.
- b) 10-30%.
- c) 31-45%.
- d) ca. 50%.
- e) über 60%.