

## Literatur kommentiert

Strahlenther Onkol 2014 · 190:772–773  
 DOI 10.1007/s00066-014-0699-9  
 Online publiziert: 21. Juni 2014  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Matthias Guckenberger

Department of Radiation Oncology, University Hospital Zurich (USZ), Zurich, Schweiz

# Stellenwert der 5-FU-basierten adjuvanten Chemotherapie nach präoperativer Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom

## 10-Jahresergebnisse der EORTC-22921-Studie

### Originalbeitrag

Jean-François Bosset et al for the EORTC Radiation Oncology Group (2014) Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 15:184–190

**Hintergrund.** Die CAO/ARO/AIO-94 etablierte den Standard der neoadjuvanten Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom. Die präoperative statt postoperative Radiochemotherapie verbessert die lokale Tumorkontrolle ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben [1, 2]. Sowohl im präoperativen als auch im postoperativen Arm der CAO/ARO/AIO-94-Studie wurde die Therapie durch vier adjuvante Zyklen einer 5-FU-haltigen Chemotherapie abgeschlossen. Diese Praxis der adjuvanten Chemotherapie nach präoperativer Radio- oder Radiochemotherapie wurde in der EORTC-22921-Studie überprüft. Die aktuelle Arbeit berichtet von den Langzeitergebnissen nach 10-jähriger Nachbeobachtungszeit.

**Methode.** Insgesamt 1011 Patienten mit histologisch gesichertem Rektumkarzinom der Kategorie T3 und T4, lokalisiert im oberen bis unteren Rektumdrittel, wurden mittels eines 2×2-Studiendesigns

in vier Arme randomisiert: 1) präoperative Strahlentherapie (45 Gy á 1,8 Gy); 2) präoperative Radiochemotherapie (45 Gy und simultan 5-FU [350 mg/m<sup>2</sup> Bolusinfusion] und Leukovorin [20 mg/m<sup>2</sup>] in Woche 1 und 5); 3) präoperative Radiotherapie und 4 Zyklen adjuvante 5-FU-haltige Chemotherapie; 4) präoperative Radiochemotherapie sowie 4 Zyklen adjuvante Chemotherapie. Stratifiziert wurde nach Institution, Geschlecht, T-Kategorie und Tumorklassifikation. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben.

**Ergebnisse.** Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10,4 Jahren wurden bezüglich des primären Endpunkts des Gesamtüberlebens keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier Therapiearmen sowie zwischen den Armen mit und ohne adjuvante Chemotherapie gefunden. Das 10-Jahres-Überleben betrug 51,8 % nach adjuvanter Chemotherapie und 48,4 % ohne adjuvante Chemotherapie (HR 0,91; p = 0,32).

**Schlussfolgerung der Autoren.** Das Gesamtüberleben wird beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom nicht durch eine adjuvante Chemotherapie beeinflusst. Eine Chemotherapie verbesserte allerdings unabhängig vom Timing die lokale Tumorkontrolle im Vergleich zur

alleinigen neoadjuvanten Radiotherapie, hatte aber keinen Einfluss auf die Fernmetastasierung. Bei den späten gastrointestinalen Nebenwirkungen waren zwischen den vier Studienarmen keine Unterschiede festzustellen.

### Kommentar

Bezüglich des primären Endpunkts des Gesamtüberlebens ist das Ergebnis der EORTC-22921-Studie negativ. Eine adjuvante Chemotherapie nach neoadjuvanter Radio(chemo)therapie sowie Operation verbessert das Gesamtüberleben der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom (T3/T4) nämlich nicht. Bei der Interpretation der Studienergebnisse ist Folgendes zu berücksichtigen:

1. Beim Kolonkarzinom erzielt bereits eine adjuvante Therapie mit 5-FU allein eine hochsignifikante und klinisch relevante Verbesserung des Gesamtüberlebens [3], und eine zusätzliche Gabe von Oxaliplatin in Form von FolFox führt zu einer weiteren Verbesserung des Gesamtüberlebens [4]. Die negativen Ergebnisse der EORTC-22921-Studie beim Rektumkarzinom erinnern uns wieder daran, dass ein direkter Analogieschluss zwischen Kolon- und Rektumkarzinomen nicht möglich ist. Obwohl in der

metastasierten Situation die Unterschiede zwischen Kolon- und Rektumkarzinom klein oder sogar vernachlässigbar sind [5], scheinen in der Primärsituation relevante molekularbiologische Unterschiede zu bestehen [6].

2. Bezüglich der neoadjuvanten Radio(chemo)therapie wurde in der EORTC-22921-Studie eine exzellente Therapiecompliance erzielt. Eine adjuvante Chemotherapie wurde dagegen bei fast 30% der Patienten gar nicht begonnen und nur bei ca. 40% in voller Dosierung verabreicht. Es erstaunt daher nicht, wenn sich in der "Intention-to-treat"-Analyse kein Vorteil für die adjuvante Chemotherapie zeigte. Dennoch wissen wir ja um den Vorteil einer adjuvanten Radiochemotherapie im Vergleich zur Operation allein: In der CAO/AIO/ARO-94-Studie konnte die postoperative Radiotherapie bei fast 85% der Patienten in adäquater Intensität durchgeführt werden [7]. Insbesondere eine mehrere Monate dauernde adjuvante Systemtherapie scheint folglich der limitierende Faktor bezüglich Patientencompliance zu sein. Ob eine weitere Intensivierung der adjuvanten Systemtherapie ein vielversprechender Weg ist, muss daher bezweifelt werden. Vermutlich muss dann eine weitere Verschlechterung der Compliance erwartet werden.
3. Aktuelle Studienkonzepte versuchen daher, über eine Intensivierung der präoperativen Systemtherapie erfolgreicher zu sein und damit die Fernmetastasierung beim Rektumkarzinom zu verringern. Die Zugabe von Oxaliplatin zur 5-FU-haltigen neoadjuvanten Radiochemotherapie hat bisher uneinheitliche Ergebnisse erzielt [8], so dass neuere Studien eine Systemtherapie der neoadjuvanten Radiochemotherapie vorschalten. Lediglich die Studie der German Rectal Cancer Study Group CAO/ARO/AIO-04 verzeichnete als einzige der diesbezüglich durchgeführten vier großen Studien einen signifikanten Gewinn im krankheitsfreien Überleben nach 3 Jahren (75,9 vs. 71,2%,  $p=0,03$ ; Präsentation beim kommen-

den ASCO-Meeting). Ausschlaggebend für diesen Erfolg war, dass die Chemotherapie so gestaltet war, dass sie die wichtige radiotherapeutische Therapiekomponente nicht kompromittierte und keine Toxizitätsverstärkung gegenüber der herkömmlichen Therapie mit 5-FU hervorrief. Zusätzlich natürlich auch die strikte Qualitätskontrolle zusätzlich zu einer guten Patientenbegleitung.

## Fazit

**Trotz des negativen Studienergebnisses hinsichtlich der adjuvanten Chemotherapie wird sich vermutlich in der aktuellen klinischen Praxis nichts grundlegend ändern. Jüngeren Patienten mit wenig Komorbiditäten, welche die Operation gut vertragen haben, wird vermutlich auch in Zukunft eine adjuvante Chemotherapie großzügig angeboten werden. Aus radioonkologischer Sicht ist es aber notwendig, dass bei multimodalen Therapiekonzepten der hohe Stellenwert der lokalen Tumorkontrolle, also die strahlentherapeutische Komponente, betont, in innovativen Konzepten integriert [9, 10] und nicht gefährdet wird. Die aktuell sehr niedrige Rate an Lokalrezidiven durch konsequente Optimierung und Umsetzung einer multimodalen Therapie dürfen wir nicht leichtfertig auf Spiel setzen.**

*Matthias Guckenberger, Zürich*

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. M. Guckenberger M.D.**  
Department of Radiation Oncology  
University Hospital Zurich (USZ)  
Rämistrasse 100, 8091 Zurich  
Matthias.Guckenberger@usz.ch

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Guckenberger gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF (2004) Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 351:1731–1740
2. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Raab HR, Villanueva MT, Witzigmann H et al (2012) Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 30:1926–1933
3. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, Ungerleider JS, Emerson WA, Tormey DC, Glick JH et al (1990) Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 322:352–358
4. Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Bridgewater J, Rivera F et al (2009) Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 27:3109–3116
5. Kohne CH, Cunningham D, Di Costanzo F, Glimelius B, Blijham G, Aranda E, Scheithauer W, Rougier P, Palmer M, Wils J et al (2002) Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol* 13:308–317
6. Cancer Genome Atlas Network (2012) Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 487:330–337
7. Fietkau R, Rodel C, Hohenberger W, Raab R, Hess C, Liersch T, Becker H, Wittekind C, Hutter M, Hager E et al (2007) 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* 67:1008–1019
8. Rodel C, Liersch T, Fietkau R, Hohenberger W, Graeven U, Hothorn T, Arnold D, Raab HR, Wittekind C, Hess CF, Staib L, Becker H, Sauer R; German Rectal Cancer Study Group (2014) Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and oxaliplatin versus 5-fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomized phase III trial. *ASCO MEETING ABSTRACTS* Jun 11, 2014:3500
9. Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, Gonen M, Hollywood E, Cercak A, Reidy-Lagunes DL, Gollub MJ, Shia J, Guillem JG et al (2014) Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol* 32:513–518
10. Chua YJ, Barbachano Y, Cunningham D, Oates JR, Brown G, Wotherspoon A, Tait D, Massey A, Tebbutt NC, Chau I (2010) Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 11:241–248