Neoadjuvante Kurzzeitbestrahlung mit anschließender Chemotherapie oder simultane Radiochemotherapie bei lokal nicht sicher kurativ resektablen Rektumkarzinomen

Originalbeitrag

Bujko K, Nasierowska-Guttmejer A, Wyrwicz L et al (2013) Neoadjuvant treatment for unresectable rectal cancer: an interim analysis of a multicentre randomized study. *Radiother Oncol* 107:171–177

Hintergrund. Bei Patienten mit nicht sicher kurativ resektablen Rektumkarzinomen untersucht die polnische Rektumkarzinom-Studiengruppe um Bujko [1] zwei neoadjuvante Therapiestrategien in einer multizentrischen Phase-III-Studie. Die aktuelle Auswertung ist eine Interimsanalyse.

Patienten und Methode. Patienten mit einem lokal nicht sicher kurativ resektablem Rektumkarzinom, definiert als palpabel fixierte Tumoren oder T4-Tumoren, wurden randomisiert zwischen einer Kurzzeitbestrahlung mit 5-mal 5 Gy (gleich gefolgt von 3 Zyklen einer Chemotherapie nach dem FOLFOX-4-Schema und der Operation 12 Wochen nach RT-Beginn) und einer simultanen Radiochemotherapie (RCT) mit 50,4 Gy und 5-FU (325 mg/m², Tage 1–5, 29–33), Leucovorin (20 mg/m², Tage 1–5, 29–33) und Oxaliplatin (50 mg/m², Tage 1, 8, 15, 22, 29) und einer Operation ebenfalls 12 Wochen nach RT-Beginn. Der primäre Studienendpunkt war die R0-Resektionsrate.

Ergebnisse. Zwischen November 2008 und Januar 2010 wurden 100 Patienten in die Studie aufgenommen, von denen 49

(5-mal 5 Gy) und 48 (RCT) ausgewertet wurden. Es konnten 73% (5-mal 5 Gy) bzw. 71% (RCT) der Patienten komplett (R0) reseziert werden. Die Rate an kompletten Remissionen lag bei 21% (5-mal 5 Gy) vs. 8% (RCT). Postoperative Komplikationen werden mit 27% (5-mal 5 Gy) bzw. 16% (RCT) angegeben.

Schlussfolgerung der Autoren. Die Kurzzeitbestrahlung mit anschließender Chemotherapie ist nicht schlechter als eine simultane Radiochemotherapie und könnte bei Logistikproblemen der Strahlentherapie, beispielsweise einer langen Warteliste oder langen Anfahrtswegen, erwogen werden.

Kommentar

Auf den ersten flüchtigen Blick passt das Ergebnis dieser Interimsanalyse in den zurzeit geltenden Argumentationsduktus, dass nämlich die Kurzzeitvorbestrahlung mit 5-mal 5 Gy der Langzeit-RCT, was die pCR-Rate, die Rezidivrate und die Prognose überhaupt betrifft, nicht unterlegen, sondern zumindest ebenbürtig ist [4]. Allerdings haben alle diese vergleichenden Studien methodische Mängel und Schwächen, von denen hier einige kurz angesprochen werden müssen:

1. Das Therapiekonzept der simultanen RCT schneidet in der polnischen Studie deshalb relativ schlecht ab, weil diese nicht dem Standard entspricht, allein schon aufgrund der Unterdosierung von 5-FU. Dieses Manko wird

auch durch die Hinzunahme von Leucovorin nicht wettgemacht, zumal Leucovorin in aller Regel die Rate und das Ausmaß von Diarrhöen unter der RCT erhöht. Oxaliplatin ist überhaupt nur in Kombination mit 5-FU etabliert; es wird an den Tagen 8, 15 und 22 nicht eindeutig evidenzbasiert appliziert. Auch Oxaliplatin alleine steigert vermutlich in diesem Setting mehr die Akuttoxizität als dass es die Effektivität der RCT verbessert. Diese beiden Punkte wirkten sich schließlich auch in einer pCR-Rate aus, die mit 8% enttäuschend niedrig ist. Zum Vergleich: Die deutsche Rektumkarzinom-Studiengruppe [5] erreichte mit einer nominell zwar gleichen, aber bezüglich Dosierung standardgemäßen Chemotherapie eine pCR-Rate von 17%. Wie zu erwarten und oben bereits vermutet, musste wegen der Toxizität der in der polnischen Studie eingesetzten Chemotherapie die Strahlendosis in 13% der Fälle reduziert werden. Dies war nicht unerheblich, weil damit die Strahlentherapie beim Rektumkarzinom als unterdosiert zu bezeichnen ist [2]. In der deutschen Rektumkarzinomstudie brauchte im Vergleich dazu wegen der standardgemäßen Chemotherapie die Strahlentherapie nicht reduziert werden [5].

2. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für das enttäuschende Abschneiden der RCT betrifft das im Studiendesign unterschiedliche Intervall zwi-

schen dem Ende der RT bzw. RCT und der Operation in beiden Studienarmen. Es war zwar zwischen dem Beginn der RT/RCT und der Operation identisch, aber doch deutlich unterschiedlich zwischen dem Ende der RT bzw. RCT und der Operation: 11 Wochen (5-mal 5 Gy) gegenüber 6 Wochen (RCT). Aus allerdings retrospektiven Analysen weiß man ja, dass ein längeres Intervall als 6–8 Wochen – idealerweise 11–12 Wochen – nach dem RT-Ende (wie hier im 5-mal-5-Gy-Arm) die höchsten Remissionsraten erreicht [6]. Es überrascht also nicht, dass in der polnischen Studie der 5-mal-5-Gy-Arm bei der pCR-Rate besser abschneidet. Im scheinbaren Gegensatz dazu stehen die Berichte aus der Gruppe um Latkauskas [3], die bei annähernd gleicher Patientenzahl die Kurzzeitvorbestrahlung (allerdings ohne Chemotherapie) mit einer „Langzeit-RCT“ verglichen. Die pCR-Rate nach 5-mal 5 Gy betrug dabei nur 2,7%, wenn das Intervall bis zur Operation 6 Wochen betrug, im Vergleich zu 13% nach einer RCT mit 5-FU ($p=0,03$). Die operationsbedingten Toxizitäten lagen aber mit 40,5% vs. 26,1% im 5-mal-5-Gy-Arm deutlich höher.

Wir müssen hier aber ganz deutlich und positiv ausdrücken, dass das Design des experimentellen Arms der hier kommentierten, polnischen Studie hoch innovativ war, nämlich der Kurzzeitvorbestrahlung nicht, wie sonst üblich, sofort die Operation folgen zu lassen, sondern die Operation um 12 Wochen hinauszuschieben, um die Tumorrückbildung abzuwarten, und das verlängerte Intervall mit 3 Zyklen Chemotherapie auszufüllen. Diese Chemotherapie wird die Tumorremissionen zusätzlich befördert haben. Das Ergebnis waren dann bei der Operation die überraschenden 21% an Vollremissionen gewesen. Die neue Studie der deutschen Rektumkarzinom-Studiengruppe CAO/ARO/AIO 12 verfolgt genau dasselbe Konzept, nur mit dem Unterschied, dass statt der 5-mal 5 Gy eine „Langzeit“-RCT vorgesehen ist und die Operation ebenfalls durch 3 Chemotherapiezyklen verzögert wird.

Fazit

Man kann der Schlussfolgerung der Autoren von der Gleichwertigkeit beider präoperativer Behandlungsregime nicht ohne Weiteres folgen. Einmal, weil sich im Standardarm die Abweichungen vom Standard der Chemotherapie zu Ungunsten des Konzepts der Langzeit-Radiochemotherapie auswirkten. Zum Anderen, weil die herkömmlich etablierte Kurzzeit-Vorbestrahlung mit 5-mal 5 Gy in sinnvoller und hoch innovativer Weise durch zwei Schritte erweitert worden war: 1) Ausnutzen der Tumorregression nach der Bestrahlung durch das Verschieben des Operationszeitpunkts um 12 Wochen und 2) durch den zusätzlichen Einsatz von 3 Chemotherapiezyklen nach dem FOLFOX-4-Schema in diesem Intervall, welcher die Tumorremission nach Strahlentherapie noch befördert haben dürfte.

*Gunther Klautke, Chemnitz, und
Rolf Sauer, Erlangen*

Korrespondenzadresse

PD Dr. G. Klautke

Klinik für Radioonkologie, Klinikum Chemnitz
Flemmingstr. 2, 09116 Chemnitz
g.klautke@skc.de

Prof. Dr. R. Sauer

Universitätsklinikum Erlangen
Universitätsstr. 27, 91054 Erlangen

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G. Klautke und R. Sauer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Bujko K, Nasierowska-Guttmejer A, Wyrwicz L et al (2013) Neoadjuvant treatment for unresectable rectal cancer: an interim analysis of a multicentre randomized study. *Radiother Oncol* 107:171–177
2. Fietkau R, Rödel C, Hohenberger W 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. 29

3. Latkauskas T, Pauzas H, Gineikiene I et al (2012) Initial results of a randomized controlled trial comparing clinical and pathological downstaging of rectal cancer after preoperative short-course radiotherapy or long-term chemoradiotherapy, both with delayed surgery. *Colorectal Dis* 14:294–298
4. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ et al (2012) Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: trans-tasman radiation oncology group trial 01.04. *J Clin Oncol* 30:3827–3833
5. Rödel C, Liersch T, Becker H et al (2012) Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13:679–687
6. Sloothaak DA, Geijssen DE, Leersum NJ van et al (2013) Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg* 100:933–999

Gemcitabin- oder Capecitabin-basierte Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom (SCALOP)

Originalbeitrag

Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J (2013) Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 14:317–326

Fragestellung. Die hier zu kommentierende, randomisierte Studie [1] aus Großbritannien (ISRCTN 96169987) stellte sich die Frage nach Wirksamkeit, Sicherheit und Durchführbarkeit einer simultanen Radiochemotherapie mit Capecitabin oder Gemcitabin nach Erhalt einer Induktionschemotherapie mit beiden Substanzen. Als früher Surrogatmarker für das Gesamtüberleben wurde das progressionsfreie Überleben nach 9 Monaten als primärer Endpunkt gewählt. Sekundäre Endpunkte waren u. a. das mediane Gesamtüberleben, das mediane progressionsfreie Überleben sowie das Auftreten von Toxizitäten > Grad 3.

Patienten und Methode. Zwischen Dezember 2009 und Oktober 2011 wurden in 28 Zentren in Großbritannien 114 Patienten mit histologisch gesichertem inoperablem Pankreaskarzinom und einem maximalen Tumordurchmesser <7 cm in die Studie eingeschlossen. Nach Erhalt einer 12-wöchigen Induktionschemotherapie mit je 3 Zyklen an 28 Tagen mit Gemcitabin (1000 mg/m² Körperoberfläche i. v. an Tag 1, 8, 15) und Capecitabin (830 mg/m² Körperoberfläche 2-mal tgl. p. o. an Tagen 1–21) erfolgte nach Evaluation des An-

sprechens auf die Induktionschemotherapie mittels CT für Patienten mit mindestens einer „stable disease“ nach RECIST, einem Tumordurchmesser <6 cm und einem WHO-Performance-Status nicht schlechter als 1 die Randomisierung (1:1, stratifiziert mithilfe der Minimierungsmethode). Diese Kriterien erfüllten 74/114 Patienten; sie erhielten zunächst einen weiteren Zyklus der o. g. Chemotherapie, gefolgt von einer RCT mit 50,4 Gy in 28 Fraktionen, kombiniert entweder mit Gemcitabin (300 mg/m² Körperoberfläche i. v. wöchentlich) oder Capecitabin (830 mg/m² Körperoberfläche 2-mal tgl. an den Bestrahlungstagen).

Ergebnisse. Der primäre Endpunkt konnte bei 70 der 74 Patienten erhoben werden. Es zeigte sich zwar ein besseres progressionsfreies 9-Monats-Überleben in der Capecitabin-Gruppe (62,9%, 22 von 35 Patienten) im Vergleich zur Gemcitabin-Gruppe (51,4%, 18 von 35 Patienten), jedoch war der Unterschied nicht statistisch signifikant. Ebenso erzielte der Capecitabin-Therapiearm mit 79,2% vs. 64,2% für das Ein-Jahres-Überleben sowie 12,0 Monate vs. 10,4 Monate für das mediane progressionsfreie Überleben jeweils geringfügig bessere Ergebnisse. Auch das mediane Gesamtüberleben zeigte sich mit 15,2 Monaten in der Capecitabin-Gruppe gegenüber 13,4 Monaten in der Gemcitabin-Gruppe überlegen (Adjusted Hazard Ratio [HR] 0,39; 95%-KI 0,18–0,81; p=0,012). Hinsichtlich des Auftretens von höhergradigen hämatologischen Toxizitäten >

Grad 3 gemäß CTCAE waren signifikante Unterschiede zu Gunsten der Capecitabin-Gruppe zu verzeichnen (7 Patienten [18%] in der Gemcitabin-Gruppe vs. keine im Capecitabin-Arm). Weniger ausgeprägt fiel der Unterschied bei nichthämatologischen Nebenwirkungen aus (10 Patienten [26%] vs. 4 Patienten [12%]; p=0,12). Die Lebensqualität, ermittelt mit Fragebögen, erbrachte keinen wesentlichen Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Schlussfolgerung der Autoren. Eine Induktionschemotherapie, gefolgt von einer simultanen RCT entweder mit Capecitabin oder Gemcitabin, ist bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom mit Capecitabin wirksamer und besser verträglich als mit Gemcitabin.

Kommentar

Die Prognose für das lokal fortgeschrittene Pankreaskarzinom bleibt trotz intensiver Therapiebemühungen ungünstig. Die Notwendigkeit weiterführender Forschung und Anpassung der derzeit etablierten Therapien mit dem Ziel einer Verbesserung des Gesamt- sowie progressionsfreien Überlebens bei gleichzeitiger Minimierung therapieassoziierter Nebenwirkungen oder Einschränkungen der Lebensqualität steht außer Frage. Randomisierte, kontrollierte Studien bilden hierfür die wichtigste Grundlage. Gerade zur Validierung der neoadjuvanten Radiochemotherapie bei lokal inoperablen Tumoren ist die Datenlage derzeit noch nicht

überzeugend. Während einige Zentren dieses Konzept verfolgen und bei ca. 30% der Patienten eine sekundäre Resektabilität erreichen können, behandeln andere streng nach der existierenden Leitlinie und empfehlen eine palliative Chemotherapie [2]. Ebenso kontrovers ist die Diskussion hinsichtlich der chemotherapeutischen Substanzen, wobei in etwa gleiche Resultate für Gemcitabin und 5-FU aufgezeigt wurden. Die vorliegende Studie adressiert somit eine wichtige Frage zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms.

Voraussetzung für jede überzeugende Studie ist u. a. aber eine präzise Definition der Studienpopulation. In der vorliegenden Studie war dies nicht der Fall, wie beispielsweise die Kriterien für Inoperabilität. Es stellt sich daher die Frage – gerade auch aufgrund der großen Anzahl an teilnehmenden Zentren –, ob die Entscheidungen einheitlich getroffen wurden oder ob es nicht doch Unterschiede bei der Beurteilung der Resektabilität in den einzelnen Einrichtungen gab [3]. Aufgrund der immensen prognostischen Bedeutung einer Resektion ist dies ein zentraler Prozess bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms [4].

Insgesamt bleibt auch offen, inwiefern eine oral applizierbare Chemotherapie bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren, die ohnehin während einer solchen Behandlung mit Übelkeit und Unwohlsein zu kämpfen haben, verträglicher ist. Die intravenöse Applikation von Gemcitabin während der Bestrahlung hat sich ja eigentlich als gut verträglich und auch teilstationär oder ambulant applizierbar erwiesen, was gegenüber der oralen Therapie, die 2-mal täglich eingenommen werden muss, den Vorteil hat, dass sie eben dann auch sicher appliziert ist.

Auch die Patientenzahl pro Studienzentrum ist gerade aus strahlentherapeutischer Sicht von besonderer Bedeutung. So kann das klinische Ergebnis durchaus durch Faktoren wie ein Abweichen von der Leitlinienempfehlung bei der Definition des Zielvolumens oder technischen Unterschieden bei der Bestrahlungsplanung beeinflusst werden. Wie u. a. durch die EORTC gezeigt wurde, wird eine hochqualitative Behandlungsplanung von konstanter Güte üblicher-

weise durch einen hohen Patientendurchsatz erreicht. Inwiefern dafür eine durchschnittliche Zahl von 3–4 Patienten pro Zentrum ausreicht, darf in Frage gestellt werden. Leider liefern die Autoren auch keinerlei Informationen über die Anwendung der 3-D-Technik oder der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT). Eine getrennte Auswertung der so behandelten Patienten wäre wünschenswert gewesen, gerade auch vor dem Hintergrund, dass Toxizität und Lebensqualität zu den sekundären Endpunkten zählten.

Einige Autoren konnten in der Vergangenheit eine Reduktion von gastrointestinalen Nebenwirkungen nach IMRT im Vergleich zur 3-D-geplanten Strahlentherapie aufzeigen [5]. Obgleich dies nicht in allen Serien mit gleicher Zielvolumendosis nachgewiesen werden kann, sollte zukünftig doch die Bestrahlungstechnik in einer randomisierten Studie als prädiktiver Faktor gezielt analysiert werden. Denn in Zukunft wird mit der IMRT wegen der optimierten Dosisverteilung eine höhere Zielvolumendosis möglich sein bei gleichzeitig größtmöglicher Schonung der umgebenden Risikoorgane.

Fazit

Bislang galt eine Gemcitabin-basierte Kombinationstherapie des inoperablen Pankreaskarzinoms als Standard, auch bei der RCT [6]. Werden die hier kommentierten Studienergebnisse unseren klinischen Alltag verändern? Zunächst sicher noch nicht! Zwar haben zahlreiche Arbeiten eine vergleichbare Wirkung von Gemcitabin und Capecitabin gezeigt, jedoch zeichnet sich in Metaanalysen ein Überlebensvorteil durch Gemcitabin ab, wobei allerdings auch die Toxizität ansteigt. Die interessanten britischen Ergebnisse müssen sicher mit einer deutlich größeren Studienpopulation bestätigt werden. Letztlich bestanden, wie die Autoren auch selbst anmerken, ja auch bezüglich des primären Endpunkts keine signifikanten Unterschiede.

Semi B. Harrabi, Markus W. Büchler, Jens Werner und Stephanie E. Combs, Heidelberg

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. S.E. Combs
Abteilung RadioOnkologie und
Strahlentherapie, Universitätsklinikum
Heidelberg
69120 Heidelberg
stephanie.combs@med.uni-heidelberg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S.B. Harrabi, M.W. Büchler, J. Werner und S.E. Combs geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J et al (2013) Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 14:317–326
2. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C et al (2010) Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med* 7:e1000267
3. Diener M, Combs SE, Büchler MW (2013) Chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Lancet Oncol* 14:269–270
4. Adler G, Seufferlein T, Bischoff SC et al (2007) S3-Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“ 2007. *Z Gastroenterol* 45:487–523
5. Yovino S, Poppe M, Jabbour S et al (2011) Intensity-modulated radiation therapy significantly improves acute gastrointestinal toxicity in pancreatic and ampullary cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79:158–162
6. Habermehl D, Kessel K, Welzel T et al (2012) Neoadjuvant chemoradiation with Gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Radiat Oncol* 7:28