

Präoperative Radiochemotherapie und postoperative Chemotherapie mit 5-FU und Oxaliplatin bei Rektumkarzinom

Erste Ergebnisse der CAO/ARO/AIO-04-Studie

Originalpublikation

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

Hintergrund und Fragestellung

Die präoperative Langzeitradiochemotherapie und total-mesorektale Exzision (TME) gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie mit ebenfalls 5-Fluorouracil (5-FU) stellen die leitliniengerechte kombinierte Standardtherapie des Rektumkarzinoms im UICC-Stadium II und III dar. Im Hinblick auf eine mögliche Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (DFS, „disease free survival“) wurde in der vorliegenden CAO/ARO/AIO-04-Studie Oxaliplatin (Ox) prä- und postoperativ in den Behandlungsarm integriert.

Methode

In dieser multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie wurde Patienten mit histologisch gesichertem Rektumkarzinom (≤ 12 cm ab ano, uT3/4 und/oder N+) randomisiert in eine Behandlungsgruppe (präoperativ: 50,4 Gy, infusionales 5-FU + Oxaliplatin \rightarrow TME \rightarrow postoperativ: 8 Zyklen Oxaliplatin + infusionales 5-FU + Leukovorin) oder Kontrollgruppe (präoperativ: 50,4 Gy, infusionales 5-FU \rightarrow TME \rightarrow postoperativ: 4 Zyklen Bolus 5-FU). Primärer Endpunkt war das DFS. Sekundäre Endpunkte – diese werden in

der Arbeit berichtet – beinhalten Toxizität, chirurgische Qualität, Morbidität, Behandlungcompliance und initiale Ergebnisse zur Effektivität der Therapie.

Ergebnisse

Zwischen Juli 2006 und Februar 2010 wurden in 88 deutschen Zentren insgesamt 1265 Patienten rekrutiert, von denen 1236 in die CAO/ARO/AIO-04-Studie eingeschlossen werden konnten: 613 Patienten in die FU-Ox-Gruppe und 623 in die FU-Gruppe. Beide Kollektive waren vergleichbar hinsichtlich demographischer Daten und des präoperativen Tumorstagings. Die Rate an therapiebedingten Grad-3/4-Toxizitäten war mit 23% bzw. 20% für Patienten der FU-Ox- bzw. FU-Gruppe ebenfalls nicht unterschiedlich. Bei 85% der Patienten der FU-Ox-Gruppe und 79% der Patienten der FU-Gruppe konnte die präoperative Chemotherapie ohne Dosisreduktion appliziert werden, 96% bzw. 97% der Patienten beider Kollektive wurden 42 Tagen (Median) nach Abschluss der Neoadjuvanz reseziert. Die Art des durchgeführten Eingriffs, die chirurgische Gesamtkomplikationsrate (47% vs. 44%), die Qualität der TME-Präparate (gut: 76% vs. 77%) und die R0-Resektionsrate (94% vs. 95%) unterschied sich nicht zwischen Patienten der FU-Ox- oder FU-Gruppe. Die Rate an histopathologischer Komplettremission war mit 17% vs. 13% signifikant höher in der FU-Ox-Gruppe (Odds Ratio 1,40; 95%-Konfidenzintervall: 1,02–1,92; $p=0,038$). Bei 22% der Patienten beider Gruppen erfolgte keine postoperative Chemotherapie.

Diskussion und Fazit

Die vorliegende randomisierte Studie konnte an einer großen Patientenzahl belegen, dass die Hinzunahme von Oxaliplatin in das perioperative (radio-)chemotherapeutische Behandlungsprotokoll beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom sicher durchführbar und von einer exzellenten Behandlungcompliance begleitet ist. Entgegen vorangegangener Studien zur 5-FU-basierenden Kombinationstherapie mit Oxaliplatin (STAR-1, ACCORD 12/0405-Prodige 2, NSAPB R-04) zeigen die aktuellen Ergebnisse keine höheren Akuttoxizitäten durch die zusätzliche Oxaliplatingabe. Darüber hinaus führt die Kombinationstherapie, im Vergleich zur Monotherapie mit 5-FU, zu einem höheren Anteil an Patienten mit histopathologischer Komplettremission. Dies mag etwas verwundern, da die Rationale für die Kombinationstherapie mit Oxaliplatin weniger die bessere lokale Tumorkontrolle als vielmehr die Vermeidung von Fernmetastasen ist. Ob allerdings dieses primäre Ziel erreicht werden kann, müssen die noch ausstehenden Ergebnisse zum DFS zeigen, die für Ende 2013 erwartet werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. C.-T. Germer
 Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie, Universitätsklinikum Würzburg, Oberdürrbacher Str. 6, 97080 Würzburg
 germer_c@klinik.uni-wuerzburg.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seinen Koautor an, dass kein Interessenkonflikt besteht.