

Rektumkarzinom: Besseres Ansprechen dank Antihypertensiva

Angiotensin-converting-Enzym-Hemmer (ACEI) und Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) sind häufig verwendete Antihypertensiva. Weil Effekte auf aberante Gefäßbildung und veränderte Immunantwort beschrieben wurden, wurde geprüft, ob sie mit einem besseren Ansprechen auf die neoadjuvante Strahlentherapie des Rektumkarzinoms assoziiert sind.

Dazu werteten die Forscher retrospektiv zum einen die Daten von 115 Patienten aus, die zwischen 1999 und 2012 an der Universität von Wisconsin wegen eines Rektumkarzinoms mit oder ohne begleitende Chemotherapie neoadjuvant bestrahlt worden waren, um eine kurative Resektion zu ermöglichen. 25 von ihnen (21,7 %) nahmen zum Zeitpunkt der Strahlentherapie ACEI oder ARB ein. Unabhängig davon wurden die Daten einer Kohorte von 186 Patienten analysiert, die ebenfalls wegen eines Rektumkarzinoms zwischen 1995 und 2010 an der Universität von Hawaii neoadjuvant bestrahlt worden waren, wobei 49 von ihnen (26,3 %) ACEI/ARB einnahmen.

Den Wisconsin-Daten zufolge war die Einnahme von ACE/ARB mit einer Verdreifachung der pathologischen Komplettremissionen (pCR) assoziiert (52 vs. 17 %; $p = 0,001$). In der 2. Kohorte zeigte sich eine signifikante Verdoppelung der pCR-Rate bei ACEI/ARB-Einnahme (24 vs. 12 %, $p = 0,03$). Signifikante Unterschiede bezüglich Patientencharakteristika oder Art, Dauer und Intensität der onkologischen Therapie bestanden zwischen den Gruppen mit und ohne Einnahme von Antihypertensiva nicht. Auch zeigten sich keine Assoziationen zwischen pCR-Rate und der Einnahme von anderen Medikamenten. In der multivariaten Analyse aller Daten zusam-

men war die Einnahme von ACEI/ARB ein starker Prädiktor für eine pCR (Odds Ratio 4,02; $p < 0,001$). Damit war die ACEI/ARB-Einnahme sogar ein stärkerer Prädiktor für pCR als klinisches Stadium oder Grading in der Biopsie. Ein Effekt auf das lokalrezidiv-, metastasenfremde oder Gesamtüberleben ließ sich nicht zeigen. Das führen die Forscher auf die zu geringe Zahl der Patienten und die zu kurze Dauer der Beobachtung (4,1 bzw. 5,3 Jahre) zurück.

Fazit: Bei Patienten mit Rektumkarzinom war die Einnahme von ACEI/ARB in 2 unabhängigen Kohorten mit einer signifikanten Steigerung der pCR-Rate nach der neoadjuvanten Therapie assoziiert.

Friederike Klein

Morris ZS et al. Increased tumor response to neoadjuvant therapy among rectal cancer patients taking angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. *Cancer*. 2016;122(16):2487-95.

Intensivierung der neoadjuvanten Therapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom

Standard beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom ist die totale mesorektale Exzision mit einer Fluorouracil(FU)-basierten Radiochemotherapie vor und einer adjuvanten Chemotherapie nach der Operation. Ein deutlicher Überlebensvorteil gegenüber einer Operation alleine oder mit adjuvanter Chemotherapie konnte damit aber bisher nicht gezeigt werden.

Deshalb wurde in einer Phase-III-Studie das Überleben nach modifizierten multimodalen Therapien untersucht. 495 erwachsene chinesische Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom (Stadium II/III) erhielten randomisiert 1 von 3 Therapien: Der Standard bestand aus dem de-Gramont-Schema mit 5 2-wöchigen Zyklen mit FU-Infusionen (400 mg/m² Folsäure gefolgt von 400 mg/m² FU und 2,4 g/m² FU über 48 h) kombiniert mit einer Strahlentherapie (RT; 46,0–50,4 Gy in 23–25 Fraktionen während der Zyklen 2–4) gefolgt von der Operation, der sich 7 Zyklen FU anschlossen. Im 2. Arm erfolgte die Be-

handlung analog, aber zusätzlich mit Oxaliplatin (85 mg/m² i. v. am ersten Tag jedes Zyklus: modifiziertes [m] FOLFOX6). Im 3. Arm wurde bei der mFOLFOX6-Therapie mit 4–6 Zyklen prä- und 6–8 Zyklen postoperativ auf die RT verzichtet. Primärer Endpunkt der Studie ist das krankheitsfreie Überleben über 3 Jahre.

Aktuell liegen die pathologischen Ergebnisse nach der Operation von 475 Patienten vor: Die pathologische Komplettremissionsrate (pCR) lag in den 3 Gruppen bei 14,0, 27,5 und 6,6 %. Auch bezüglich der Rate des Downstaging (yp Stadium 0 oder 1) schnitt die Gruppe mit

mFOLFOX6-RT mit 56,4 % gegenüber 37,1 % im FU-RT-Arm und 35,5 % im mFOLFOX6-Arm besser ab. Das Ergebnis unter mFOLFOX6-RT ging aber mit mehr Toxizität einher, z. B. mit der höchsten Inzidenz von Leukopenien, Strahlendermatitis und -proktitis in diesem Arm. In beiden Armen mit RT zeigten sich zudem mehr Komplikationen (Darmverschlüsse, Fisteln, Infektionen).

Fazit: Eine mFOLFOX6-basierte präoperative RT führte zu einer höheren pCR-Rate als die FU-basierte RCT. Der Verzicht auf die RT bei perioperativem mFOLFOX6 führte zu schlechteren Resultaten, aber immerhin einer vergleichbaren Rate beim Downstaging wie FU-RT mit weniger Toxizität und postoperativen Komplikationen.

Friederike Klein

Deng Y et al. Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil and Leucovorin With Radiation in Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer: Initial Results of the Chinese FOWARC Multicenter, Open-Label, Randomized Three-Arm Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(27):3300-7.