Das operable Magenkarzinom: neue multimodale Therapieansätze

Florian Otto, Gregor Fürstenberger

Tumorzentrum ZeTuP, St. Gallen und Chur



Quintessenz

- Das lokal fortgeschrittene Magenkarzinom ist durch eine Tumorpenetration der Serosa oder das Vorliegen von regionären Lymphknotenmetastasen gekennzeichnet.
- Die alleinige Operation des lokal fortgeschrittenen Magenkarzinoms ist heute nicht mehr Therapiestandard.
- Die Prognose des lokal fortgeschrittenen Magenkarzinoms kann durch eine perioperative Chemotherapie deutlich verbessert werden.
- Entscheidend für eine bestmögliche Behandlung ist die enge Kooperation zwischen Hausarzt, Gastroenterologe, Chirurg und medizinischem Onkologen.

Summary

Operable stomach cancer: new multimodal approaches to treatment

- Locally advanced stomach cancer is characterised by tumour infiltration of the serosa or the presence of regional lymph node metastases.
- Today surgery alone is no longer the standard treatment for locally advanced stomach cancer.
- The prognosis of locally advanced stomach cancer can be markedly improved by perioperative chemotherapy.
- The decisive factor for optimum treatment is close cooperation between family doctor, gastroenterologist, surgeon and medical oncologist.

Einleitung

Das Magenkarzinom gehörte lange Zeit zu denjenigen malignen Erkrankungen, bei denen nur in den allerseltensten Fälle eine dauerhafte Heilung erreicht werden konnte. Dies begründet sich im wesentlichen im Fehlen von Frühsymptomen der Krankheit. Der Dichter Theodor Storm hat dieses Problem im Jahre 1864 trefflich beschrieben, bevor er selbst – allerdings 24 Jahre später – an einem Magenkarzinom verstarb (siehe Kasten). In den letzten Jahren hat es nun einige bedeutende Entwicklungen in Bezug auf das Magenkarzinom gegeben. Erfreulicherweise hat die Inzidenz des gastralen Adenokarzinoms in den westlichen Ländern - so auch in der Schweiz - deutlich abgenommen [1]. Die Grundlagenforschung hat die Rolle von Helicobacter pylori als wichtigstes Karzinogen beim Magenkarzinom etablieren und uns einen Einblick in die molekulare Pathogenese der

Erkrankung verschaffen können [2, 3]. Für die chirurgische Behandlung des lokal begrenzten Magenkarzinoms wurden Qualitätsstandards etabliert, vor allem in Bezug auf die systematische Lymphadenektomie, die sich in weiten Teilen Europas bereits durchgesetzt haben, auch wenn das optimale Ausmass der Lymphknotendissektion noch diskutiert wird [4]. Neben den chirurgischen waren auch andere Fächer involviert. Fortschritte in der palliativen Chemotherapie durch Integration neuerer Zytostatika in bewährte Kombinationen ermöglichen eine wirksamere und auch nebenwirkungsärmere Behandlung der Patienten [5].

Die Therapie des lokal fortgeschrittenen Magenkarzinoms war jedoch lange Zeit mit enttäuschenden Ergebnissen behaftet. Die allein operative Therapie in den Tumorstadien UICC II bis IVM0 führt auch unter Anwendung moderner chirurgischer Verfahren bei lediglich knapp einem Viertel der Patienten zu einer dauerhaften Krankheitsfreiheit. Hier konnten multimodale Therapieansätze in den letzten Jahren eine deutliche Verbesserung der Überlebensraten erreichen. Im folgenden sollen zwei solche Behandlungsansätze vorgestellt und verglichen werden: die adjuvante Radiochemotherapie und die perioperative Chemotherapie. Trotz überraschend guter Ergebnisse für diese Behandlungsmodalitäten in ersten gross angelegten Studien bleiben noch einige Fragen offen. Wir möchten auch für solche Situationen mög-

Beginn des Endes

Ein Punkt nur ist es, kaum ein Schmerz, Nur ein Gefühl, empfunden eben; Und dennoch spricht es stets darein, Und dennoch stört es dich zu leben.

Wenn du es andern klagen willst, So kannst du's nicht in Worte fassen. Du sagst dir selber: «Es ist nichts!» Und dennoch will es dich nicht lassen.

So seltsam fremd wird dir die Welt, Und leis verläßt dich alles Hoffen, Bist du es endlich, endlich weißt, Daß dich des Todes Pfeil getroffen.

Theodor Storm (1817–1888)

liche Vorgehensweisen darstellen, wohlwissend, dass diese eher Plausibilitätserwägungen und erfahrungsbezogenen Vorlieben entspringen, als dass sie auf harter Evidenz basieren, die eben in manchen Bereichen noch nicht vorliegt.

Adjuvante Radiochemotherapie

Im Jahre 2001 erregte eine von John Macdonald et al. im New England Journal of Medicine publizierte Untersuchung weltweit grosses Aufsehen [6]. Die von der amerikanischen Southwest Oncology Group durchgeführte Studie untersuchte den Stellenwert einer postoperativen Radiochemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom. Voraussetzung für eine Studienteilnahme war das Vorhandensein eines Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs im Stadium IB bis IVMO nach vollständiger Resektion des Primärtumors. Eine systematische Lymphknotenentfernung, wie sie aufgrund der besseren Behandlungsergebnisse in Europa und Japan Standard geworden ist, war nicht Bedingung für eine Studienteilnahme. Die über 500 eingeschlossenen Patienten wurden nach der Tumoroperation entweder lediglich nachbeobachtet oder aber mit einer adjuvanten Radiochemotherapie behandelt. Die Chemotherapie wurde mit 5-Fluorouracil und Leukovorin durchgeführt, die perkutane Bestrahlung des Tumorbettes, der Resektionsränder sowie der regionären Lymphknoten wurde in 25 Fraktionen zu 1,8 Gy (insgesamt 45 Gy) appliziert (Abb. 1 o). Der Unterschied zwischen beiden Patientengruppen bezüglich des Gesamt- und rezidivfreien Überlebens war erst nach etwa einem Jahr nachweisbar, dann aber deutlich und statistisch hochsignifikant. So waren nach drei Jahren 48% Prozent der Patienten nach Radiochemotherapie am Leben und ohne Krankheitsrezidiv, während dies nur bei 31% der ausschliesslich operierten Patienten der Fall war.

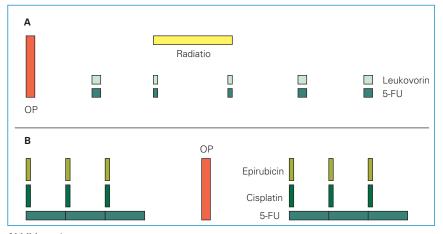


Abbildung 1

Zeitverlauf (A) der Radiochemotherapie nach Macdonald et al. [6] und (B) der perioperativen Chemotherapie nach Cunningham et al. [7].

Im Anschluss an die Publikation dieser klinischen Studie wurde diskutiert, ob möglicherweise nur diejenigen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom einen Nutzen von einer adjuvanten Radiochemotherapie haben, welche keine systematische Lymphadenektomie erhalten hatten – mit anderen Worten, ob die Radiochemotherapie lediglich eine suboptimale chirurgische Qualität kompensiert.

Während die adjuvante Radiochemotherapie nach Publikation der «Macdonald-Studie» in den USA klinischer Standard geworden ist, konnte sich diese Behandlungsmodalität in Europa wegen der Infragestellung ihres Nutzens nach adäquat durchgeführter Operation und der nicht unerheblichen Toxizität nicht durchsetzen.

Perioperative Chemotherapie

2006 erschien nun eine Arbeit von David Cunningham et al. zur multimodalen Behandlung des lokal fortgeschrittenen Magenkarzinoms, die von vielen onkologisch Interessierten mit Spannung erwartet worden war [7]. Die in Grossbritannien und den Niederlanden durchgeführte Untersuchung hatte an etwa 500 Patienten den eventuellen Nutzen einer perioperativen Chemotherapie geprüft. Die eine Hälfte der Patienten war - wie in der «Macdonald-Studie» – ausschliesslich operiert worden. Allerdings wurde bei der Mehrzahl der Patienten eine systematische Lymphadenektomie durchgeführt. Die andere Hälfte der Patienten sollte vor und nach der Operation zusätzlich je drei Zyklen einer Chemotherapie mit Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluorouracil (ECF-Protokoll) erhalten (Abb. 1). Der Erfolg dieser perioperativen Chemotherapie war eindrücklich. Während von den lediglich operativ behandelten Patienten nach fünf Jahren nur noch 23% am Leben waren, überlebten 36% der Patienten im Studienarm mit perioperativer Chemotherapie diese Zeitspanne. Die Sorge, dass eine Operation nach vorangegangener Chemotherapie mit vermehrten Komplikationen behaftet sein könnte, wurde durch die Studienergebnisse zerstreut. Die perioperative Chemotherapie konnte natürlich nicht bei allen Patienten wie geplant durchgeführt werden. Bei manchen Patienten kam es wegen fehlenden Ansprechens auf die präoperativen Chemotherapiezyklen oder wegen postoperativer Komplikationen dazu, dass die im Anschluss an die Operation vorgesehenen drei Zyklen Chemotherapie nur teilweise oder gar nicht gegeben werden konnten. Es kann nun spekuliert werden, ob der deutliche Benefit der kombinierten Behandlung möglicherweise vor allem auf den präoperativen Therapieteil zurückzuführen ist. Entsprechend wäre dann zu erwägen, generell auf die postoperativen Zyklen zu verzichten. Das Design der «Cunningham-Studie» erlaubt jedoch keine verlässliche Aussage zu dieser Fragestellung.

Die beeindruckenden Daten der «Cunningham-Studie», deren Validität aufgrund des unerwartet grossen Nutzens der perioperativen Chemotherapie mancherorts in Frage gestellt wurde, konnten vor kurzem von einer französischen Arbeitsgruppe bestätigt werden. Auf der diesjährigen Jahrestagung der Amerikanischen Gesellschaft für Klinische Onkologie (ASCO) wurden von Valérie Boige die Ergebnisse einer Studie der FFCD (Fédération Francophone de la Cancérologie Digestive) präsentiert, bei der ebenfalls zwischen zwei Therapiearmen mit bzw. ohne perioperative Chemotherapie randomisiert worden war [8]. Die Chemotherapie war ähnlich gewählt (Cisplatin, 5-Fluorouracil) wie in der britischen Studie und das Studienergebnis fast identisch.

Die perioperative Chemotherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms ist also wirksam, sicher und recht gut verträglich. Diese Form der multimodalen Behandlung wurde folglich an vielen Zentren in Europa zum Therapiestandard erhoben. Es ist daher ganz entscheidend, schon bei Diagnosestellung die Behandlung richtig zu bahnen. Während es in einigen Zentren heute schon üblich ist, Patienten mit gastrointestinalen Tumoren wegen der zunehmenden Anwendung neoadjuvanter Therapiekonzepte bereits nach Erstdiagnose und vor einer Operation in interdisziplinären Fallkonferenzen zu besprechen, so ist es derzeit zumeist noch gängige Praxis, die nichtchirurgischen Disziplinen erst postoperativ in den Behandlungsplan einzubeziehen. Für eine perioperative Chemotherapie ist es dann zu spät. Hier kommt dem Hausarzt bzw. dem Gastroenterologen, der die Therapie in die Wege leitet, eine Schlüsselrolle zu.

Indikation zur multimodalen Therapie

Die Indikation zur perioperativen Chemotherapie sind Magenkarzinome, die keine Fernmetastasen verursacht haben und mindestens ein T3-Stadium (Penetration der Serosa) und/oder einen Lymphknotenbefall aufweisen (Tab. 1 🚭 und 2 🚭). Für diese Stadien liegen uns derzeit Studienergebnisse vor. Wegweisende Untersuchungen als Voraussetzung für eine präoperative Stadieneinteilung sind hier die Endosonographie (vor allem T-Stadium) und die Computertomographie (N-Stadium). Ob die aggressiven Magenkarzinome des diffusen histologischen Subtyps bzw. mit Vorhandensein einer Siegelringkomponente aufgrund der schlechten Prognose auch in früheren Stadien multimodal behandelt werden sollten, ist bisher nicht durch Studien untersucht. In der klinischen Praxis werden Patienten mit Magenkarzinom im Stadium T2N0 mit den genannten histologischen Charakteristika jedoch häufig ebenfalls perioperativ chemotherapiert.

Variationen der Chemotherapeutika-Kombination

Die Wahl des besten Chemotherapieregimes zur perioperativen Behandlung ist derzeit noch Gegenstand von Untersuchungen. Die bisher vorliegenden Ergebnisse stützen sich auf die Substanzen Cisplatin, 5-Fluorouracil und Epirubicin. Bei der Zytostatika-Behandlung des metastasierten Magenkarzinoms haben sich inzwischen modernere Protokolle unter Einbeziehung von Taxanen, Oxaliplatin und Capecitabin etabliert. Könnten diese Therapien für die perioperative Behandlung übernommen werden, so wäre eine Wirkungssteigerung vorstellbar. Darüber hinaus könnte eine Umstellung von 5-Fluorouracil als Dauerinfusion auf das orale Fluoropyrimidin Capecitabin die Anwendung für die Patienten angenehmer machen, der Austausch von Cisplatin gegen Oxaliplatin die Verträglichkeit erhöhen und das Infusionsvolumen reduzieren. Ob die sogenannten «targeted therapies», also z.B. monoklonale Antikörper oder Kinaseinhibitoren, den Patienten einen zusätzlichen Gewinn bringen könnten, ist noch offen.

Häufig stellt sich die Frage der perioperativen Therapie bei Patienten, die nicht wie die Teilnehmer an klinischen Studien frei von anderen Erkrankungen sind, sondern vielleicht Funktionseinschränkungen der Nieren oder des Herzens haben. Bei

Tabelle 1. Stadieneinteilung des Magenkarzinoms nach dem TNM-System.

Definition
kain Anhalt für Drimsärtunger
kein Anhalt für Primärtumor
Intraepithelialer Tumor ohne Infiltration der L. propria
Tumor infiltriert Lamina propria oder Submukosa
Tumor infiltriert Muscularis propria (T2a) oder Subserosa (T2b)
Tumor penetriert Serosa
Tumor infiltriert benachbarte Strukturen
keine regionären LK-Metastasen
1–6 regionäre LK
7–15 regionäre LK
>15 regionäre LK
keine Fernmetastasen
Fernmetastasen

Tabelle 2. Zuordnung der TNM-Stadien zu den Tumorstadien nach UICC. Die kursiv dargestellten Stadien stellen eine Indikation zur multimodalen Therapie dar.

M0	Tis	T1	T2	T3	T4
N0	0	IA	IB	11	IIIA
N1	-	IB	11	IIIA	IV
N2	-	11	IIIA	IIIB	IV
N3	-	IV	IV	IV	IV

Niereninsuffizienz kann Cisplatin nicht zum Einsatz kommen. Hier wäre ein Austausch gegen Oxaliplatin unserer Meinung nach gerechtfertigt. Bei Herzinsuffizienz ist die Gabe von Epirubicin wegen dessen Kardiotoxizität kontraindiziert, die Administration von Cisplatin aufgrund damit verbundener Volumenbelastung kritisch. In dieser Situation kann eine Behandlung mit Oxaliplatin und Fluoropyrimidin erwogen werden. Sollte eine Portanlage nicht möglich oder vom Patienten nicht gewünscht sein, ist ein Austausch von 5-Fluorouracil gegen Capecitabin sicher gerechtfertigt. Eine Einschränkung der Organfunktion ist also per se keine definitive Kontraindikation für eine perioperative Chemotherapie.

Bei Patienten in vorgerücktem Lebensalter wird man die Indikation zur perioperativen Chemotherapie eher vom Allgemeinzustand abhängig machen, als ein kalendarisches Alter als Cut-off definieren.

Postoperative Chemotherapie?

Hat ein Patient nun die präoperative Chemotherapie und die Operation hinter sich gebracht, stellt sich die Frage, von welchen Umständen die Gabe der postoperativen Chemotherapiezyklen abhängig gemacht werden sollte. Wie oben bereits diskutiert, ist der präoperative Chemotherapieblock möglicherweise für das Resultat entscheidender als der postoperative. Dazu gesellt sich das aus vielen Studien gesammelte Wissen, dass eine reine postoperative (also adjuvante) Chemotherapie praktisch ohne Nutzen ist.

Auf diesem Boden wird die Entscheidung, auf eine postoperative Therapie zu verzichten, nicht nur bei Vorliegen prohibitorischer Operationsfolgen getroffen werden. Vielmehr würden wir einen Progress unter präoperativer Therapie, aber auch ein Nichtansprechen nach histologischen Krite-

rien bei der Aufarbeitung des Operationspräparates oder ungewöhnlich starke Chemotherapienebenwirkungen (wie z.B. eine Polyneuropathie) als Grund sehen, die postoperative Therapie nicht zu applizieren.

Ausblick

Zwar stellt die perioperative Chemotherapie einen deutlichen Gewinn in Bezug auf die Prognose von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom dar, wenn man das gesamte Patientenkollektiv betrachtet. Fokussiert man sich jedoch auf den einzelnen Patienten, so ist natürlich das ganze Spektrum vom Erreichen einer kompletten Remission bis hin zu einem Krankheitsprogress unter Therapie möglich. Wäre das Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie vor Behandlungsbeginn abzusehen, könnte man den Patienten, bei denen die Therapie versagen würde, die Behandlung mit ihren möglichen Nebenwirkungen ersparen. Die Hoffnung richtet sich hier auf die Entwicklung von Tests, die Wirkung und Nebenwirkung der eingesetzten Medikamente vorhersagen können, und zwar anhand von Untersuchungen des Stoffwechsels sowohl des Individuums als auch des Tumors. Dabei spielen Analysen sowohl auf Gen- bzw. Genexpressionsals auch auf Proteinebene eine Rolle. Da solche Untersuchungen heute mit vergleichsweise geringem Aufwand eine Vielzahl von Genen oder Proteinen gleichzeitig testen können, rückt eine Anwendung dieser Methoden in greifbare Nähe [9]. Die Vorhersage des individuellen Nutzens der perioperativen Chemotherapie beim Magenkarzinom ist jedoch aktuell noch nicht mit ausreichender Sicherheit möglich, so dass zurzeit alle Patienten, die die obengenannten Kriterien erfüllen, entsprechend behandelt werden sollten.

Literatur

- 1 Swiss Association of Cancer Registries. Switzerland estimated. Statistics of Cancer Incidence 1985–2004. Available from: www.asrt.ch.
- 2 Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med. 2001;345(11): 784–9.
- 3 Stock M, Otto F. Gene deregulation in gastric cancer. Gene. 2005;360(1):1-19.
- 4 McCulloch P, Niita ME, Kazi H, Gama-Rodrigues JJ. Gastrectomy with extended lymphadenectomy for primary treatment of gastric cancer. Br J Surg. 2005;92(1):5–13.
- 5 Rivera F, Vega-Villegas ME, Lopez-Brea MF. Chemotherapy of advanced gastric cancer. Cancer Treat Rev. 2007;33(4):315–24.
- 6 Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med. 2001;345(10): 725–30

- 7 Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med. 2006;355(1):11–20.
- 8 Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, Lasser P, Conroy T, Bouché O, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. J Clin Oncol. 2007; 25(18S):4510.
- 9 Höfler H, Langer R, Ott K, Keller G. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in carcinomas of the upper gastrointestinal tract. Recent Results Cancer Res. 2007;176:33–6.

Korrespondenz: Prof. Dr. med. Florian Otto Tumorzentrum ZeTuP St. Gallen und Chur Rorschacherstrasse 150 CH-9006 St. Gallen fotto@sg.zetup.ch