

Update Magenkarzinom

Dieter Köberle^a, Jürg Metzger^b, Ralph Winterhalder^b

^a St. Claraspital, Basel

^b Kantonsspital Luzern

Quintessenz

- Das Magenkarzinom ist eine klinisch inhomogene Entität.
- Lokalisierte Tumorstadien werden multimodal behandelt, wodurch die Heilungsrate steigt.
- Im fortgeschrittenen Stadium verlängert eine Chemotherapie die Überlebenszeit.
- Der HER2-Status sollte routinemässig untersucht werden. Bei HER2-Überexpression wird die palliative Chemotherapie mit Trastuzumab kombiniert.
- Eine optimale unterstützende Therapie sollte frühzeitig eingesetzt werden.



Dieter Köberle



Jürg Metzger



Ralph Winterhalder

Das Magenkarzinom ist mit 9,7% die zweithäufigste Krebstodesursache weltweit (über 700 000 Todesfälle). In Europa werden jährlich über 160 000 neue Fälle diagnostiziert, über 130 000 Patienten sterben an dieser Krankheit. In der Schweiz werden jährlich rund 800 Patienten neu mit Magenkarzinom diagnostiziert, über 500 sterben daran. Inzidenz und Mortalität (Rate pro 100 000 pro Jahr) des Magenkarzinoms in der Schweiz betragen 5,6 resp. 3,3 bei den Frauen sowie 10,7 resp. 6,9 bei den Männern.

Die Gesamtzahl der Neuerkrankungen an Magenkrebs ist in den letzten Jahrzehnten stetig gesunken. Allerdings zeigt sich in den letzten zwei Jahrzehnten eine Zunahme der Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs und der gastrischen Kardialien bei abnehmender Zahl der distalen Magenkarzinome.

Weltweit bestehen auffallende geographische Unterschiede mit den höchsten Inzidenzraten in Ostasien und Osteuropa sowie deutlich tieferen Zahlen in Westeuropa oder den USA. Mehr als 70% aller Neudiagnosen weltweit finden sich in Entwicklungsländern und die Hälfte der Fälle in Ostasien, vor allem in China.

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Ätiologie und Risikofaktoren

Ungefähr 10–15% aller Magenkrebsfälle treten familiär gehäuft auf. Das Risiko für Magenkrebs wird bei bekannten erstgradigen Verwandten verdoppelt bis verdreifacht. Erhöht ist das Risiko insbesondere beim Lynch-Syndrom (hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC), der FAP (familial adenomatous polyposis) und dem Peutz-Jeghers-Syndrom.

Migranten aus Hochrisikoländern zeigen eine eindrucksvolle Risikoabnahme bei Auswanderung. Dabei scheinen Ernährung und körperliche Aktivität einen erheblichen Einfluss zu haben, eigentliche Risikofaktoren sind aber männliches Geschlecht, Rauchen, Helicobacter-pylori-Infektion und atrophe Gastritis.

Klinik und Diagnostik

Viele Patienten, bei denen ein Magenkarzinom diagnostiziert wird, kommen wegen unspezifischer Beschwerden zum Arzt: Sie leiden unter früh einsetzendem Völlegefühl, Appetitlosigkeit, Unwohlsein, Gewichtsabnahme, empfinden einen Widerwillen gegen Fleisch oder fühlen sich nicht mehr voll leistungsfähig. Insgesamt ist die Entwicklung der Beschwerden schleichend, auch fehlen charakteristische Symptome. Magenschmerzen können, müssen aber nicht vorhanden sein. Indikativ kann ferner eine asymptomatische Eisenmangelanämie oder eine stattgehabte gastrointestinale Blutung sein. Bei anhaltenden Magenbeschwerden, die binnen weniger Wochen nicht auf eine empirische Therapie ansprechen, ist zur Klärung der Ursache eine endoskopische Untersuchung mit Entnahme von multiplen Biopsien auffälliger Befunde indiziert. Im Fall einer negativen Histologie bei makroskopisch tumorverdächtiger Läsion oder Verdacht auf eine Linitis plastica, eine Sonderform des Magenkarzinoms mit diffuser Infiltration aller Wandschichten mit malignen Siegelringzellen und fibrösem Stroma, sollten kurzfristig erneut multiple Biopsien aus dem Rand und dem Zentrum der Läsion entnommen werden.

Die weitere Ausbreitungsdiagnostik umfasst eine thorakoabdominale Computertomographie (CT) mit intravenösem Kontrastmittel, bevorzugt mit Distension des Magens mit oralem Kontrastmittel oder Wasser, zur Suche nach Fernmetastasen sowie eine obere Endosonographie (EUS) zur Beurteilung der lokalen Infiltrationstiefe [1]. Zum Ausschluss von Peritonealmetastasen wird bei lokal-fortgeschrittenen Tumoren (T3/4-Tumore) eine Staging-Laparoskopie, meist mit Peritoneallavage, durch-

geführt. In der Primärdiagnostik gibt es keine Evidenz für die Bestimmung von Tumormarkern oder molekularen Prognoseparametern. Breischluckuntersuchungen sind beim Staging von Magentumoren entbehrlich, da die Frage der Höhenlokalisierung durch die Endoskopie und CT-Untersuchung beantwortet wird. Das Tumorstadium wird nach der TNM-Klassifikation eingeteilt (Version 7, gültig seit 2010) [2].

Basierend auf dem Resultat der Staginguntersuchungen werden grundsätzlich drei onkologische Situationen unterschieden:

1. Magenfrühkarzinom, das auf die Mukosa begrenzt ist und mittels Mukosaresektion in kurativer Intention lokal behandelt wird.
2. Lokalisiertes Magenkarzinom ohne Fernmetastasen, das entweder allein chirurgisch oder mittels multimodalen Therapien in kurativer Intention behandelt wird.
3. Metastasiertes Magenkarzinom, das palliativ behandelt wird.

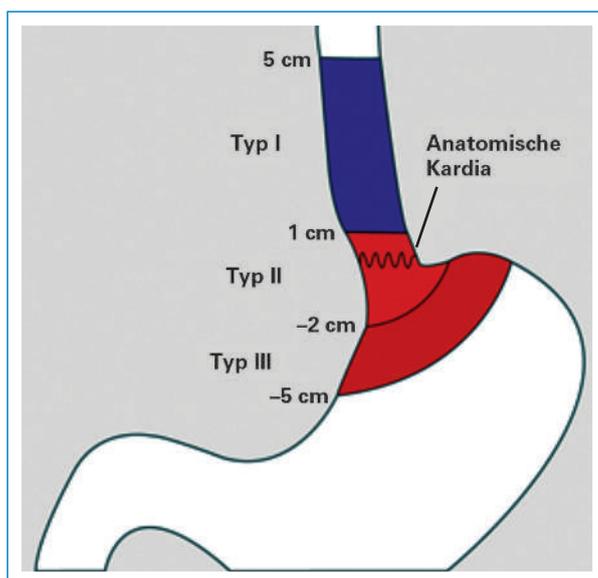


Abbildung 1
Endoskopische Klassifikation der Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (AEG-Tumore).

In der aktuellen TNM-Klassifikation werden die Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs, die auch als AEG-Tumore bezeichnet werden, dem Ösophaguskarzinom zugeordnet. AEG-Tumore können bis maximal 5 cm von der Kardia entfernt wachsen (Abb. 1 [6]). Zur Erinnerung: Die Kardia ist die enge Grenze zwischen dem oberen Ende der Magenfalten und dem unteren Ende der ösophagealen Plattenepithelmukosa. Da diese Grenze öfters eine Zickzackkonfiguration hat, heisst sie auch Z-Linie. Die neue Einteilung begründet sich in erster Linie auf dem Umstand, dass die AEG-Tumore, wie auch alle anderen Ösophaguskarzinome, eine deutlich schlechtere Prognose haben als das «klassische» Magenkorpuskarzinom.

Eine Entität oder mehrere Subtypen?

Der klinische Verlauf beim Magenkarzinom ist variabel. Hierzu zählt, dass proximale Tumore eine schlechtere Prognose haben als distale Tumore. Ferner hat der diffuse Typ nach Lauren ein anderes Ausbreitungs- und Metastasierungsmuster als der intestinale Typ; auch spricht diese Variante schlechter auf eine Chemotherapie an. Diese Beobachtungen, unterstützt durch molekulare Untersuchungen, lassen vermuten, dass man beim Magenkarzinom drei Subtypen unterscheiden kann (Tab. 1 [6]).

Neoadjuvante und adjuvante Therapieansätze

Bei lokal fortgeschrittenen, nicht-metastasierten Tumoren sind die Ergebnisse mit alleiniger Chirurgie unbefriedigend, insbesondere falls diese nicht den heutigen Qualitätsansprüchen genügt. In mehreren randomisierten Studien wurde daher der Nutzen einer ergänzenden Chemotherapie oder auch einer Radiochemotherapie geprüft und eine Prognoseverbesserung durch diese Massnahmen gezeigt. Zur Vertiefung dieses Themas wird auf einen auch heute noch aktuellen Übersichtsartikel in dieser Zeitschrift verwiesen [3].

Grundsätzlich wird in Europa der Therapieansatz einer perioperativen Chemotherapie favorisiert. Dabei wird sowohl vor als auch nach der Operation eine Polyche-

Tabelle 1

Ein Klassifikationsmodell verschiedener Subtypen des Magenkarzinoms anhand klinischer und pathologischer Faktoren.

Typ 1 Das proximale Magenkarzinom	<ul style="list-style-type: none"> – Zumeist vom nicht-diffusen Typ nach Lauren – Ist am gastroösophagealen Übergang lokalisiert (AEG II und III) und wird gemäss aktueller TNM-Klassifikation dem Ösophaguskarzinom zugeordnet – Zeigt in ca. 30% eine Überexpression von HER2 – Die wichtigsten Risikofaktoren sind Übergewicht und Refluxerkrankung
Typ 2 Das diffuse Magenkarzinom	<ul style="list-style-type: none"> – Umfasst den diffusen Typ nach Lauren; häufig mit Siegelringzellen durchsetzt – Zeigt vielfach eine «Linitis plastica»-Ausbreitung sowie eine Tendenz zur frühen peritonealen Metastasierung – Es findet sich nur in seltenen Fällen eine Überexpression von HER2 (<5%) – Ist assoziiert mit einer familiär auftretenden Form des Magenkarzinoms (E-Cadherin positiv) – Risikofaktoren sind ungewiss; häufiger bei Frauen und bei Patienten mit südosteuropäischer Herkunft
Typ 3 Das distale Magenkarzinom	<ul style="list-style-type: none"> – Zumeist vom intestinalen Typ nach Lauren (Mischformen können auftreten) – In der Regel findet sich eine chronische Gastritis und eine Helicobacter-pylori-Infektion

Tabelle 2

Lokal fortgeschrittene und metastasierte Stadien nach der UJCC-Klassifikation.

UJCC-Stadium	TNM-Stadium		
	T	N	M
Stadium IIIb	T3	N2	M0
Stadium IV	T4	N1–3	M0
	T1–3	N3	M0
	Any T	Any N	M1

motherapie durchgeführt. Es hat sich gezeigt, dass die präoperative Therapie überlegen ist, da besser verträglich. Die 5-Jahres-Überlebensrate, meist Surrogat für eine Heilung, wird um absolut 13% verbessert [4]. Postoperative Behandlungen stehen hingegen in den USA (Radiochemotherapie) und im asiatischen Raum (Chemotherapie) an erster Stelle und kommen in Europa zum Einsatz, falls eine präoperative Therapie wegen Tumorobstruktion, Blutung oder «Understaging» nicht durchgeführt wurde.

Chirurgie und Nachsorge

Die Chirurgie bleibt beim nicht metastasierten Magenkarzinom der Goldstandard. Vom Resektionsausmass her wird, wenn immer möglich, eine subtotale Gastrektomie durchgeführt. Die subtotale Resektion zeigt gegenüber einer totalen Gastrektomie funktionell deutlich bessere Resultate. Die D2-Lymphadenektomie (Lymphknotenstationen 1–12) ist einer D1-Kompartiment-Resektion (Lymphknotenstationen 1–6) im onkologischen Langzeitverlauf überlegen. Die häufigste verwendete Rekonstruktion nach einer totalen Gastrektomie ist die Roux-Y-Technik. Nach sub- und totaler Gastrektomie wird lebenslänglich eine Vitamin-B₁₂-Substitution alle drei Monate verabreicht.

Es gibt keinen wissenschaftlichen Beleg dafür, dass eine strukturierte Tumornachsorge mit bildgebenden Untersuchungen oder der Bestimmung von Tumormarkern zu einer Verbesserung des Überlebens führt. Der Schwerpunkt liegt somit in einer symptomorientierten Nachsorge mit speziellem Fokus auf Funktionsstörungen und Ernährungszustand.

Therapie im fortgeschrittenen Stadium

Als fortgeschrittenes Stadium versteht man sowohl lokal fortgeschrittene als auch metastasierte Situationen, gemäss der UJCC-Klassifikation die Stadien IIIb und IV (Tab. 2 ↻). Das Magenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium hat trotz erheblichen Fortschritten in der Therapie weiterhin eine schlechte Prognose mit einem 5-Jahres-Überleben von weniger als 10%.

Chemotherapie versus «best supportive care»

Das mediane Überleben im metastasierten Stadium ohne Chemotherapie beträgt 3–5 Monate. Verschiedene Studien und eine Metaanalyse zeigten eine Verbesserung

des Gesamtüberlebens auf 7–10 Monate mit Chemotherapie (HR 0,37; 95% CI: 0,24–0,55).

Monotherapie versus Kombinationstherapie

In der erwähnten Metaanalyse zeigte sich eine Kombinationschemotherapie der Monotherapie überlegen. Daten zur Lebensqualität (QoL) stehen nur aus einer Studie zur Verfügung, zeigen aber verbesserte QoL-Scores unter der Kombination.

Diverse Zytostatika haben eine nachgewiesene Wirksamkeit beim Magenkarzinom, aber international besteht kein einheitlicher Konsensus über die optimale Kombination. Eine weitgehend akzeptierte Variante ist der Einsatz eines Platinderivats (klassischerweise Cisplatin) mit einem Fluoropyrimidin (CF). Da eine Kombination der Monotherapie überlegen ist, stellte sich die Frage, ob eine Dreierkombination eine weitere Verbesserung darstellt. In Europa und den USA wird sehr häufig eine dritte Substanz eingesetzt, entweder Epirubicin oder Docetaxel. In zwei randomisierten Studien sowie einer Metaanalyse konnte ein Vorteil einer Anthrazyklin-basierten Triplet-Therapie gegenüber dem CF-Douplet gezeigt werden. In der V325-Studie wurde Cisplatin/Fluorouracil mit zusätzlich Docetaxel verglichen, und es zeigten sich ein verbessertes Gesamtüberleben (9,2 vs. 8,6 Monate, $p = 0,02$) und verbessertes progressionsfreies Überleben (5,6 vs. 3,7 Monate, $p \leq 0,001$), dies allerdings um den Preis einer deutlich erhöhten Toxizität, vor allem einer hohen Rate an febriler Neutropenie (29 vs. 12%).

In der Weiterentwicklung der Chemotherapie wurden Studien durchgeführt, die Cisplatin (hoch emetogen, nephro- und neurotoxisch) durch das weniger toxische Oxaliplatin ersetzen und das kontinuierlich intravenös applizierte 5-FU durch das oral verabreichte Capecitabine. Dabei konnte eine Non-Inferiority in mehreren Studien und einer Metaanalyse sowohl für Capecitabine als auch Oxaliplatin gezeigt werden. Man kann heute also das ambulant zu verabreichende Oxaliplatin und ebenso das orale Capecitabine bei guter Datenlage einsetzen und benötigt so keinen zentralen Venenzugang. Allerdings muss stets bedacht werden, dass bei Patienten mit Magenkarzinom die orale Aufnahme von Medikamenten durch extensiven Befall des Magens, Obstruktion oder Nausea und Erbrechen behindert oder gar unmöglich sein kann.

Gibt es also eine empfohlene Erstlinientherapie? Aus den diskutierten Studienresultaten kann man eine Zweierkombination empfehlen, bestehend aus einem Fluoropyrimidin und einem Platinderivat. Für die Wahl der Zytostatika sollte man den Allgemeinzustand, die Komorbiditäten und die Patientenpräferenz beachten. Wenn ein aggressives therapeutisches Vorgehen sinnvoll erscheint, sollte man mit dem Patienten die Vor- und Nachteile einer Dreierkombination besprechen.

Zweitlinientherapie

Die allermeisten Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Magenkarzinom entwickeln eine Tumoreprogression nach der Erstlinientherapie. In einer Vielzahl von Phase-II-Studien konnte Aktivität für verschiedene Substanzen und Kombinationen gezeigt werden,

allerdings ohne dass sich ein überlegenes Regime herauskristallisierte. In einer Studie der AIO-Gruppe konnte erstmalig ein Überlebensvorteil einer Zweitlinientherapie gegenüber «best supportive care» (BSC) gezeigt werden, trotz vorzeitiger Schliessung bei schlechter Rekrutierung. Eine zweite, grössere Phase-III-Studie mit Docetaxel oder Irinotecan mit BSC bestätigte eine Verbesserung des medianen Überlebens von 3,8 auf 5,3 Monate (HR 0,65, $p = 0,007$) versus BSC allein. Im klinischen Alltag sollte eine Zweitlinientherapie bei Patienten mit Therapiewunsch und erhaltenem Allgemeinzustand erwogen werden.

Targeted agents

Durch weitere Optimierung der Chemotherapie in Erst- und Zweitlinientherapie können möglicherweise weitere, aber wahrscheinlich nur kleine Fortschritte im Überleben erreicht werden. Die Aufmerksamkeit in der Forschung der letzten Jahre wendet sich, wie bei vielen anderen Tumorentitäten aufgrund eines wachsenden biologischen Wissens, molekularen Therapien zu. So konnte in verschiedenen Untersuchungen gezeigt werden, dass bei ösophagogastralen Tumoren in 15–25% der Fälle eine HER2-Überexpression besteht, ähnlich wie beim Mammakarzinom. Eine höhere Rate von HER2-Positivität findet sich bei den Tumoren des ösophagogastralen Übergangs und beim intestinalen histologischen Subtyp. Anders als beim Mammakarzinom konnte kein sicherer negativer prognostischer Wert dieser Überexpression gezeigt werden. Nach präklinischen Hinweisen für eine Wirksamkeit von Trastuzumab und vielversprechenden Resultaten in Phase-II-Studien wurde 2010 die sogenannte ToGA-Studie (Phase III) mit 594 HER2-positiven metastasierten Magenkarzinompatienten publiziert [5]. Diese zeigte ein signifikant verbessertes Überleben von 13,5 versus 11 Monaten ($p = 0,0048$) beim Einsatz von Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und einem Fluoropyrimidin (5-FU oder Capecitabine) gegenüber derselben Chemotherapie allein ohne zusätzliche Toxizität. Interessanterweise zeigten Patienten mit hoher HER2-Positivität (IHC2+/FISH+ oder IHC3+) ein deutlich längeres Überleben von 16 versus 11,8 Monaten. In Anbetracht dieser Daten sollte beim HER2-positiven, metastasierten ösophagogastralen Karzinom eine Kombination von Cisplatin, einem Fluoropyrimidin und Trastuzumab als Standardoption angesehen werden.

Die Überexpression von EGFR wird in der Literatur beim Magenkarzinom mit 18–81% angegeben und teilweise mit schlechteren histologischem Differenzierungsgrad und Überleben verbunden. Die bisher durchgeführten Studien konnten jedoch keinen Vorteil einer Therapie mit anti-EGFR-Antikörpern (Cetuximab oder Panitumumab) zeigen.

Wie bei den meisten soliden Tumoren sind Wachstum und Metastasierung auch beim Magenkarzinom mit der Angiogenese verknüpft. Bevacizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen VEGF-A, zeigte in einer grossen randomisierten Phase-III-Studie (AVAGAST) keinen Vorteil im Gesamtüberleben durch die Kombination mit Chemotherapie und kann deshalb nicht als Standardtherapie empfohlen werden.

Magenkarzinom-Patienten leiden häufig unter Ernährungsproblemen, Übelkeit, Erbrechen, Kachexie und rascher Verschlechterung des Allgemeinzustands. Daher sollte von Anfang an auf eine optimale Betreuung (BSC) neben einer Systemtherapie geachtet werden. Eine interdisziplinäre palliativmedizinische Betreuung dieser Patienten mit weiterhin sehr schlechter Prognose ist dringend zu empfehlen.

Danksagung

Dr. Reto Müller, Luzern, danken wir für seine Bereitschaft, den Text gegenzulesen, wie auch für seine hilfreichen Verbesserungsvorschläge.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Dieter Köberle
St. Claraspital
Kleinriedenstrasse 30
CH-4016 Basel
[Dieter.Koerberle\[at\]claraspital.ch](mailto:Dieter.Koerberle[at]claraspital.ch)

Literatur

- 1 Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, et al: German S3-guideline «Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer». *Z Gastroenterol.* 2011;49(4):461–531.
- 2 Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C: *TNM classification of malignant tumours*, 7th edition, 2010.
- 3 Otto F, Fürstenberger G: Das operable Magenkarzinom: neue multimodale Therapieansätze. *Schweiz Med Forum.* 2008;8(41):773–6.
- 4 Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11–20.
- 5 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a Phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376:687–97.