

30. Oktober 2006

Multimodale Therapie des Magenkarzinoms

Therapie lokal fortgeschrittener Magenkarzinome hat sich ein Paradigmenwechsel vollzogen. Eine perioperative Chemotherapie verbessert nach den Ergebnissen der sogenannten MAGIC-Studie die Prognose der Patienten signifikant. Patienten mit Magenkarzinom haben deshalb einen Anspruch darauf, an einem onkologischen Zentrum behandelt zu werden, wo hinreichend Erfahrung in der Durchführung multimodaler Therapien besteht.

Magenkarzinome werden aufgrund der spät wahrgenommenen Symptome [1] und fehlender Screening-Maßnahmen in aller Regel spät erkannt. Bei Vorliegen einer Peritonealkarzinose, lymphogener oder hämatogener Fernmetastasen ist der Verlauf fast immer letal. Die Prognose lokal fortgeschrittener Magenkarzinome (> Stadium II) ist ungünstig; das 5-Jahres-Gesamtüberleben liegt nach aktuellen Daten des Tumorzentrums München bei <50% [2]. Deshalb besteht beim Magenkarzinom einschließlich der Karzinome des gastroösophagealen Übergangs ein dringender Bedarf zur Optimierung der Therapieergebnisse. Im Folgenden werden die Ergebnisse der wichtigsten Studien der vergangenen Jahre berichtet und deren aktuelle Bedeutung für die Therapie des Magenkarzinoms diskutiert.

Perioperative Chemotherapie: MAGIC-Studie

Bei der Behandlung potenziell R0 resektabler gastro-ösophagealer Karzinome wurde die Frage untersucht, ob eine perioperative Chemotherapie zu einer Verbesserung der Prognose führt [3]. Patienten mit lokal ausgedehnten Karzinomen des Magens, der Kardia oder des distalen Ösophagus > Stadium II (Wandinfiltration jenseits der Submukosa, keine Fernmetastasen) wurden mittels Randomisation zwei Gruppen zugeteilt. Eine Gruppe (253 Patienten) erhielt eine alleinige Resektion. Die andere Gruppe (250 Patienten) wurde zusätzlich mit 3 präoperativen Zyklen und 3 postoperativen Zyklen ECF (Epirubicin, Cisplatin, Fluorouracil; Dauer eines Zyklus: 3 Wochen) chemotherapiert.

Die Häufigkeit postoperativer Komplikationen war in der Gruppe mit und ohne perioperative Chemotherapie gleich groß (46% versus 45%). Die postoperative Letalität war ebenfalls in den beiden Gruppen nicht unterschiedlich (5,6% versus 5,9% innerhalb 30 Tage nach Resektion). Die Tumoren waren signifikant kleiner (3 cm versus 5 cm, $p < 0,001$) und wiesen signifikant niedrigere T- und N-Kategorien nach Chemotherapie auf. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4 Jahren sind in der Gruppe der perioperativ Chemotherapierten 149 Patienten, in der Gruppe der nur chirurgisch Behandelten 170 Patienten verstorben. Somit besteht bei Gabe perioperativer Chemotherapie verglichen mit alleiniger Chirurgie eine signifikant höhere Überlebenschance (Hazard ratio für Tod 0,75; 95 % Konfidenzintervall 0,60-0,93; $p = 0,009$; 5-Jahres-Überlebensrate 36% versus 23%) und eine signifikant besser Chance für ein progressionsfreies Überleben (Hazard ratio für Progression 0,66; 95% Konfidenzintervall 0,53-

0,81; $p < 0,001$).

Die Autoren folgern, dass bei Patienten mit potenziell R0 resektablen Karzinomen des Magens, der Kardia oder des distalen Ösophagus eine perioperative Chemotherapie nach dem ECF-Schema zu einer Verkleinerung der Tumoren, zu einer Verminderung des postoperativen Tumorstadiums und zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens führt.

Nach den Ergebnissen der Medical Research Council Studie [4] liegt nun die zweite kontrollierte Studie vor, die einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil nach prä- bzw. perioperativer Chemotherapie auf der Basis von Cisplatin und 5-Fluorouracil bei Patienten mit lokal ausgedehnten Adenokarzinomen des oberen Gastrointestinaltraktes belegt. Damit gilt dieses Therapiekonzept nach den Regeln der Evidenz-basierten Medizin als gesichert.

Kritiker der MAGIC-Studie weisen darauf hin, dass sowohl methodisch als auch in der praktischen Umsetzung der Studie einige Schwächen bestehen. Diese sind im Einzelnen

- ein langer Rekrutierungszeitraum von 8 Jahren
- heterogene Einschlusskriterien: Magen-, Kardia- und distale Ösophaguskarzinome
- ungenaue Vorgaben betreffend des Staging
- ungenaue Vorgaben betreffend des Ausmaßes der Lymphadenektomie
- eine hohe postoperative Komplikations- und Letalitätssrate
- eine ungenaue histopathologische Aufarbeitung: keine Angabe des R-Status

Trotz dieser berechtigten Einwände bleibt ein nicht nur statistisch, sondern auch klinisch relevanter Überlebensunterschied: Nach 5 Jahren leben 13% (absolut) mehr Patienten, wenn eine perioperative Chemotherapie gegeben wurde (Abb. 1). Auch wenn eine optimale Chirurgie immer das Ziel sein muss, fehlen bisher jegliche Hinweise, dass eine bessere chirurgische Therapie die prognostisch günstigen Effekte einer Chemotherapie egalisieren würde. Es wäre darüber hinaus unrealistisch zu glauben, das Konzept der MAGIC-Studie könne noch einmal überprüft werden. Das Konzept der perioperativen Chemotherapie ist seitens des Patienten jetzt einforderbar und verdient die Bezeichnung eines neuen Standards.

0

Ausgehend von diesem neuen Standard öffnen sich vielfach Fragestellungen für neue Studien. Dazu zählen die Frage nach dem zusätzlichen Stellenwert neuer biologisch wirksamer Substanzen, welche die Effekte einer Chemotherapie verstärken können, z.B. Inhibitoren am epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (Studienplanung der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie / Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie, AIO/CAO). Entscheidend wird in der Zukunft vor allem sein, diejenigen Patienten, die auf eine perioperative Chemotherapie ansprechen, so früh wie möglich zu identifizieren und für ansprechende (Responder) und nicht-ansprechende Patienten (Non-Responder) individualisierte Therapiekonzepte anzubieten (MUNICON-Studienkonzepte). Eine molekulare Definition der Tumorerkrankung vor Therapiebeginn und eine bildgebende Aufarbeitung metabolischer und molekularer Prozesse während Chemotherapie werden voraussichtlich die weitere Entwicklung bestimmen.

Postoperative Radiochemotherapie:

SWOG / INT 0116 Studie

Patienten der SWOG/Intergroup-Studie 0116, die eine adjuvante Radiochemotherapie erhielten, hatten ein signifikant besseres Gesamtüberleben als Patienten nach alleiniger Resektion [5].

Es stellt sich daher die Frage, ob es im Ermessen der Institution liegt, entweder eine

perioperative Chemotherapie oder alternativ eine postoperative Radiochemotherapie anzuwenden. In der Abwägung dieser beiden Alternativen muss berücksichtigt werden, dass eine präoperative Chemotherapie praktisch allen Patienten ohne wesentliche Einschränkung in Dosis und Zeitplan gegeben werden kann. Einzige Ausnahme stellt die endoskopisch nicht stillbare Magenblutung oder die Magenausgangsstenose mit rezidivierendem Erbrechen dar. Beide Zustände liegen selten vor. Eine postoperative Radiochemotherapie hingegen stellt ein hochtoxisches Verfahren dar mit Auftreten schwerer hämatologischer Toxizität in mehr als der Hälfte der therapierten Patienten und schwerer gastrointestinaler Toxizität bei jedem dritten Patienten [5]. Darüber hinaus kann eine postoperative Therapie aufgrund postoperativer Komplikationen, Verminderung des Allgemeinbefindens oder intestinaler Anpassungsstörungen bei ca. der Hälfte der Patienten nicht gegeben werden [3].

Eine Übertragung der Ergebnisse aus der SWOG/INT 0116 Studie auf die aktuelle Situation im deutschsprachigen Raum ist auch deshalb schwierig, da die Studienpatienten nach heutigem Kenntnisstand unzureichend reseziert worden waren: 54% erhielten weniger als eine standardisierte D1-Lymphadenektomie. Die deutlich unter Standard erfolgte chirurgische Therapie der Patienten aus der SWOG/INT0116-Studie könnte zu einer Überbewertung der Effekte einer weiteren lokalen Therapiemodalität (Strahlentherapie) beitragen.

Nach Ansicht international tätiger Investigatoren und Studiengruppen ist deshalb die präoperative Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen als Standard anzusehen. Innerhalb eines solchen Vorgehens müssen die möglichen Vorteile einer adjuvanten Radiochemotherapie in einer Studie mit adäquater chirurgischer Resektion und Qualitätskontrolle untersucht werden (Studienkonzeption der Holländischen Magenkarzinomstudiengruppe in Zusammenarbeit mit der Southwest Oncology Group: CRITICS Studie). Im Augenblick ist eine adjuvante Radiochemotherapie nur nach unzureichender chirurgischer Therapie als belegt anzusehen.

Alleinige adjuvante Chemotherapie

Mittlerweile liegen eine Vielzahl von Einzelstudien und vier Metaanalysen zur adjuvanten Chemotherapie des Magenkarzinoms vor. In einer jüngst publizierten Metaanalyse über 21 Studien zeigte sich ein grenzwertig signifikanter Überlebensvorteil bei chemotherapierten Patienten. In dieser, wie auch in anderen Analysen war der Vorteil allerdings im Wesentlichen beschränkt auf asiatische Studien. Nur zwei kleinere und methodisch umstrittene Studien, die in der westlichen Welt durchgeführt wurden, zeigten bislang statistische Vorteile zugunsten einer adjuvanten Chemotherapie. Die Autoren schlussfolgern deshalb, dass eine adjuvante Chemotherapie nicht als Routine außerhalb klinischer Studien anzusehen ist [6-9]. Nach den Daten einiger Einzelstudien und der Metanalysen ist der Effekt einer adjuvanten Chemotherapie für nodal metastasierte Tumoren etwas stärker. Insofern ist eine adjuvante Chemotherapie als individuelles Angebot bei Patienten zu erwägen, die eine nodale Hochrisikosituation aufweisen (N2). An der Technischen Universität München folgen wir derzeit hinsichtlich einer adjuvanten Therapie dem folgenden Empfehlungsalgorithmus (Abb. 2 und 3) [10].

1

2

Präoperative Radiochemotherapie

Eine präoperative Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen ist außerhalb klinischer Studien nicht etabliert. Ergebnisse erster Phase-II-Studien an spezialisierten Zentren, bei selektionierten Patienten, und unter Einsatz von Hochpräzisions-Strahlentherapie deuten darauf hin, dass neoadjuvante Radiochemotherapie antitumoral wirksam ist.

Lebensbedrohliche (Grad 4) Toxizitäten betrafen allerdings jeden fünften Patienten [11,12]. International tätige Studiengruppen greifen derzeit diese Ergebnisse auf und streben an, die Durchführbarkeit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie auf multizentrischer Basis zu reproduzieren (Studienkonzeption der European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC).

Praktisches Vorgehen

Welches Staging sollte ein Patient mit Magenkarzinom erhalten:

- Endoskopie (videodokumentiert)
- Endoskopischer Ultraschall zur Festlegung der T-Kategorie
- Hochauflösende Computertomographie (außer Frühkarzinome) von Hals / Thorax / Abdomen und Becken
- Laparoskopie (außer Frühkarzinome) zum Ausschluss einer Peritonealkarzinose

Wo sollte ein Patient mit Magenkarzinom therapiert werden?

An einem ausgewiesenen onkologischen Zentrum mit

- obligater prätherapeutischer Festlegung des Therapieplans im interdisziplinären Tumorboard nach Demonstration und Besprechung aller Befunde
- ausgewiesener onkologischer Chirurgie
- Verfügbarkeit aller weiteren Therapiedisziplinen (medizinische und radiologische Onkologie)

In welchen Stadien ist eine neoadjuvante Chemotherapie indiziert?

- bei endosonographisch festgelegter uT3/4 Kategorie
- bei endosonographisch und computertomographisch hochwahrscheinlicher cN+ Kategorie
- keine Indikation: Frühkarzinome cT1 cN0
- unsichere Indikation cT2 N0 (nach Meinung des Autors: nur im Rahmen von Studien gerechtfertigt)

Welche Chemotherapie sollte präoperativ gegeben werden?

- belegt im Rahmen der MAGIC-Studie sind 3 Zyklen (9 Wochen) ECF (Epirubicin, Cisplatin, Fluorouracil)
- Abweichungen (zB. Capecitabin statt 5-Fluorouracil; Oxaliplatin statt Cisplatin; Docetaxel statt Epirubicin; Zweierkombinationen: Cisplatin-Fluoropyrimidin) sind im Einzelfall oder im Rahmen von Studien vertretbar

Wann ist eine adjuvante Therapie indiziert?

- im Rahmen des perioperativen MAGIC-Konzeptes: 3 Zyklen ECF postoperativ
- adjuvante Chemotherapie ohne vorausgegangene neoadjuvante Chemotherapie: kein Ersatz für neoadjuvante Chemotherapie! Individualentscheidung entsprechend Abb. 3
- adjuvante Radiochemotherapie: nach unzureichender Lymphadenektomie

Wird bei R1-Resektion nachbehandelt?

- R1 am oralen oder aboralen Absetzungsrand: Möglichkeit der Nachresektion prüfen
- R1 am Absetzungsrand in der Tiefe: Nachresektion in der Regel nicht möglich. Stellenwert einer additiven Radio- oder Chemotherapie nicht belegt

Resektion des Primärtumors bei Fernmetastasierung?

- palliative Resektion nur bei anderweitig nicht beherrschbaren Problemen (z.B. rezidivierende Tumorblutung, Magenausgangsstenose mit rezidivierendem Erbrechen)
- nach Ansprechen auf eine primäre Chemotherapie in Einzelfällen bei geringer systemischer

Tumorlast zu erwägen

Quelle: Literatur

1. Witzig R, Schönberger B, Fink U, Guendel H, Peschel C, Siewert JR, Lordick F. Delays in diagnosis and therapy of gastric cancer and oesophageal adenocarcinoma. *Endoscopy* 2006, in press
2. Sendler A, Prinz C, Janetschek P, Becker K, Grützner U, Lordick F, Schuhmacher C, Zimmermann F. Magenkarzinom. In: Tumorzentrum München. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Gastrointestinale Tumoren. 7. Auflage 2006, Zuckschwerdt Verlag München Wien New York
3. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:11-20.
4. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1727-1733
5. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl S, 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; 345:725-730
6. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1059-1064.
7. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM, Ohyama S, Sasako M et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1441-1447.
8. Mari E, Floriani I, Tinazzi A, Buda A, Belfiglio M, Valentini M, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: A meta-analysis of published randomised trials. *Ann Oncol* 2000; 11: 837-843.
9. Janunger KG, Hafstrom L, Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer: a review und updated meta-analysis. *Eur J Surg* 2002; 168: 597-608
10. Lordick F, Siewert JR. Multimodal treatment for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2005; 8: 78-85
11. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PW, Crane CH, Greskovich JF, Anne PR, Bradley JD, Willett C, Rich TA. Phase II Trial of Preoperative Chemoradiation in Patients With Localized Gastric Adenocarcinoma (RTOG 9904): Quality of Combined Modality Therapy and Pathologic Response. *J Clin Oncol* 2006; 24:3953-3958.
12. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PW, Crane CH, Greskovich JF, Anne PR, Bradley JD, Willett C, Rich TA. Phase II Trial of Preoperative Chemoradiation in Patients With Localized Gastric Adenocarcinoma (RTOG 9904): Quality of Combined Modality Therapy and Pathologic Response. *J Clin Oncol.* 2006 24:3953-3958.