

Perioperative Therapie des Magenkarzinoms

Dr. med. Salah-Eddin Al-Batran

Krankenhaus Nordwest in Frankfurt am Main, II. Medizinische Klinik

Einführung

In Deutschland erkranken jährlich circa 24.150 Menschen an einem Magen- oder einem Ösophaguskarzinom (Magenkarzinom 19.700; Ösophaguskarzinom 4.750) [1]. Dabei hat sich die Demographie des Magen- und Ösophaguskarzinoms in den letzten 30 Jahren stark verändert. Während die Inzidenzraten des ösophagealen Plattenepithelkarzinoms und des distalen Magenkarzinoms stetig zurückgehen, steigen die Inzidenzraten des ösophagealen Adenokarzinoms und des proximalen Magenkarzinoms rapide an [2,3].

Patienten im Stadium uT1, N-, M0 haben eine relativ gute Prognose. In diesen Fällen stellt die sofortige chirurgische Resektion eine adäquate therapeutische Alternative dar. Die Erkrankung wird jedoch in der westlichen Hemisphäre meistens in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Bei einem Großteil der Patienten liegt bei Diagnosestellung ein sogenanntes lokal fortgeschrittenes oder nodal positives Stadium (uT2-4 und/oder N+, M0) vor. Zudem erleiden selbst Patienten, die initial in kurativer Intention operiert wurden, in bis zu 60% der Fälle lokoregionäre Rezidive oder Fernmetastasen. Deshalb ist die Prognose nach primärer chirurgischer Resektion mit einer 5-Jahresüberlebensrate von circa 25% [5] sehr ungünstig. Es gibt inzwischen eine starke Evidenz dafür, dass Patienten mit lokal fortgeschrittenen, potentiell operablen Tumoren von multimodalen Therapiestrategien stark profitieren. Im Fokus dieses Beitrages steht die neoadjuvante bzw. perioperative Chemo- bzw. Radiochemotherapie

Neoadjuvante bzw. perioperative Chemotherapie

Inzwischen liegen die Ergebnisse von 3 randomisierten Studien vor, welche die Wirksamkeit einer prä- bzw. perioperativen Chemotherapie beim Magenkarzinom bzw. Adenokarzinom des ÖGÜ belegen.

Die wichtigste Studie zum Magenkarzinom ist die englische MAGIC-Studie [6]. In dieser Studie wurden Patienten mit Magenkarzinomen (74%) und Adenokarzinomen des ösophagogastralen Überganges (26%) entweder vor oder nach der Operation

mit jeweils 3 Zyklen Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluorouracil (ECF-Schema) behandelt oder primär operiert. Patienten im Chemotherapiearm hatten gegenüber den Patienten ohne Chemotherapie ein hoch signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben. Der Vorteil im 5-Jahresüberleben betrug 13% (36% mit perioperativer Chemotherapie versus 23% mit alleiniger Chirurgie) (HR 0.75; 0.60 – 0.93, $p=0.009$). Patienten im Chemotherapiearm hatten bedingt durch den Effekt der neoadjuvanten Therapie kleinere Primärtumoren und günstigere postoperative Stadien. Es gab keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der perioperativen Morbidität, der Komplikationsraten oder der Dauer der Krankenhausaufenthalte. Eine dritte bestätigende Studie wurde 2008 auf dem ASCO Kongress in Abstraktform präsentiert [7]. In dieser französischen ACCORD 07-FFCD 9703-Studie wurden Patienten mit Adenokarzinomen des ösophagogastralen Überganges und Magenkarzinomen behandelt; im Gegensatz zur MAGIC-Studie überwog hier allerdings der Anteil der Karzinome des ösophagogastralen Überganges (75%). Die Patienten erhielten 2 bis 3 Zyklen Cisplatin/5-FU gefolgt von der Operation oder wurden sofort operiert. Postoperativ erhielten die Patienten weitere 3 bis 4 Zyklen Chemotherapie. Die Endanalyse der Studie bestätigte die Ergebnisse der MAGIC-Studie mit einem Überlebensvorteil nach 5 Jahren von insgesamt 14%. Die beiden zuletzt genannten Studien zeigten allerdings übereinstimmend, dass lediglich circa 50% der Patienten die postoperative Chemotherapie erhalten konnten.

Unterstützt werden diese Daten von der "Medical Research Council"(MRC)-Studie, der bisher größten Studie ($n=802$) zur neoadjuvanten Chemotherapie auf dem Gebiet. Diese für das Ösophaguskarzinom konzipierte Studie wurde 2002 [8] und 2009 [9] publiziert. Sie schloss Patienten mit Plattenepithelkarzinom (44%) und Adenokarzinom (66%) des Ösophagus ein. Die letzteren dürften nach heutigen Kriterien dem ÖGÜ zugeordnet werden. Die insgesamt 802 Patienten erhielten entweder 2 Zyklen einer Kombination aus Cisplatin und 5-FU gefolgt von der Resektion oder wurden sofort operiert. In beiden Therapiearmen erhielten 9% der Patienten zusätzlich eine Strahlentherapie. Die Studie zeigte eine signifikante Verbesserung des 2-Jahresüberlebens von 34% bei den Patienten mit alleiniger Chirurgie auf 43% in der Chemotherapiegruppe. Eine erneute Analyse [9] mit längerem Follow-up (median 6 Jahre) bestätigte die Ergebnisse der ersten Analyse. Der Vorteil in Bezug die Überlebenszeit blieb, wenn auch in geringem Maße, erhalten (HR 0.84; 95% CI, 0.72 to 0.98; $P=.03$).

Im selben Rahmen, wenn auch ohne Signifikanz, fielen die Ergebnisse einer unter der Schirmherrschaft der EORTC durchgeführten deutschen Studie aus [10]. In dieser Studie wurden Patienten mit Magenkarzinom oder Kardiakarzinom zur einer 12-wöchigen Chemotherapie (Cisplatin, Leukovorin und 5-FU) präoperativ gefolgt von der chirurgischen Resektion oder zur alleinigen chirurgischen Resektion randomisiert. Im Gegensatz zu den o. g. Studien wurde in der deutschen Studie ein standardisiertes Staging inklusive einer diagnostischen Laparoskopie implementiert. Leider wurde die Studie aufgrund der langsamen Rekrutierung nach dem Einschluss von 114 Patienten frühzeitig beendet. Es wurde ein Trend zugunsten der präoperativen Chemotherapie beobachtet (HR 0.84; p = NS). Das negative Ergebnis könnte auf die zu geringe Zahl der Patienten zurückgeführt werden, wenn auch die vergleichsweise lange präoperative Chemotherapie von 12 Wochen auch kritisch zu hinterfragen ist.

Neoadjuvante Radiochemotherapie

Die Frage nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie stellt sich vor allem bei AEG. Die Interpretation der Literatur in dieser Hinsicht ist oft dadurch erschwert, dass die AEG zum Teil in den Ösophaguskarzinomstudien mitbehandelt wurden. In diesen Studien ist eine Abgrenzung dieser Gruppe gegen den Plattenepithelkarzinomen oder den Adenokarzinomen des höheren Ösophagus oft nicht möglich. In einer 2007 veröffentlichten Metaanalyse mit 10 randomisierten Studien (n=1209) zur Radiochemotherapie vs. alleinige Resektion bei Patienten mit Ösophaguskarzinomen zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil im 2-Jahreüberleben für die Radiochemotherapiegruppe von 13% (HR 0,81; 95% CI 0,70-0,93; p=0,002). Dieser Vorteil war in den Gruppen der Plattenepithelkarzinomen und Adenokarzinomen ähnlich statistisch signifikant ausgefallen [11]. Unklar bleibt, wie viele der Adenokarzinome im Sinne der Einteilung nach Sievert AEG darstellten. In einer kürzlich auf dem ASCO 2010 präsentierten Studie [12] erhielten 363 Patienten mit Ösophaguskarzinomen (74% Adenokarzinome) entweder eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin + 41.4 Gy in 23 Fraktionen oder wurden nur operiert. Die Studie zeigte einen deutlichen Vorteil in Bezug auf die Überlebenszeit zugunsten der neoadjuvanten Radiochemotherapie (HR 0.67; 95% CI 0.49-0.91). Die Plattenepithelkarzinome profitierten dabei besonders gut; die größere Gruppe der Adenokarzinome nur tendenziell. Grund für diese Divergenz könnte das verwendete Chemotherapieschema sein, welches für die Adenokarzinome nicht

besonders geeignet erscheint (z.B. kein Fluoropyrimidin und Carboplatin statt Cisplatin). Eine deutsche Studie evaluierte [13] den Vorteil einer präoperativen Radiochemotherapie vs. einer präoperativen Chemotherapie bei AEG-I und -II Tumoren. Die Studie wurde als Phase-III konzipiert, musste aber wegen mangelnder Rekrutierung frühzeitig abgebrochen werden (n=126 von denen n=119 in die Analyse einbezogen wurden). Es gab im 3-Jahresüberleben einen statistisch nicht signifikanten ($p=0,07$) Vorteil zugunsten der Radiochemotherapie. Die postoperative Mortalität war im Radiochemotherapiearm ebenfalls tendenziell erhöht (10,2 vs. 3,8%, $p=0,26$).

Insgesamt muss konstatiert werden, dass die kombinierte Radiochemotherapie bei Adenokarzinomen des ÖGÜ eine Option darstellt. Die aktuelle Datenlage favorisiert jedoch die alleinige perioperative Chemotherapie.

Literatur

1. Referenzen, Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends, Herausgeber Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland eingetragener Verein im Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut, 5. überarbeitete aktualisierte Ausgabe Saarbrücken 2006, Gekid-Verlag
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005 Mar-Apr;55(2):74-108.
3. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. Semin Oncol. 2004 Aug;31(4):450-64. Review.
5. Khamly K, Jefford M, Michael M, Zalcborg J. Recent developments in the systemic therapy of advanced gastroesophageal malignancies. Expert Opin Investig Drugs. 2006 Feb;15(2):131-53.
6. 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.

7. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, Lasser P, Conroy T, Bouché O, Segol P, Bedenne L, Rougier P, Ychou M. 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. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 4510
8. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002 May 18;359(9319):1727-33.
9. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 20;27(30):5062-7. Epub 2009 Sep 21.
10. Schuhmacher C., Schlag P., Lordick F., Hohenberger W., Heise J., Haag C., Gretschel S., Mauer M. E., Lutz M., Siewert J. R. Neoadjuvant chemotherapy versus surgery alone for locally advanced adenocarcinoma of the stomach and cardia: Randomized EORTC phase III trial #40954. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 4510)
11. GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM et al.: Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 8(3):226-34, 2007
12. Gaast A V, van Hagen P, Hulshof M et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric junction cancer: Results from a multicenter randomized phase III study. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4004)
13. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, Langer P, Engenhart-Cabillic R, Bitzer M, Königsrainer A, Budach W, Wilke H. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 20;27(6):851-6. Epub 2009 Jan 12.