

Redaktion

G. Gerken, Essen
R. Schmid, München
H.-J. Schulz, Berlin



Punkte sammeln auf...

CME.springer.de

Teilnahmemöglichkeiten

- kostenfrei im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- individuelle Teilnahme durch den Erwerb von CME.Tickets auf CME.springer.de

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die auf CME.springer.de erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
Fachzeitschriften Medizin / Psychologie
CME-Helpdesk, Tiergartenstraße 17
69121 Heidelberg
E-Mail: cme@springer.com

CME Weiterbildung Zertifizierte Fortbildung

J. Türck · W. Schepp

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie,
Klinikum Bogenhausen, Städtisches Klinikum München GmbH, München

Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms

Die neue S3-Leitlinie

Zusammenfassung

In den letzten Jahren hat es entscheidende Fortschritte in der Therapie des Magenkarzinoms gegeben. Daher war es eine logische Konsequenz, dass 2011 in Deutschland erstmalig eine S3-Leitlinie für das Magenkarzinom erstellt wurde. Neben der neoadjuvanten bzw. perioperativen Therapie, die sich in Europa schon seit längerem etabliert haben, hat hier nun auch die adjuvante Therapie einen angemessenen Stellenwert – in asiatischen Ländern gehört sie längst zum Standard. In der palliativen Therapie des Magenkarzinoms werden vermehrt Biologicals eingesetzt. Mit diesen neuen Substanzen können inzwischen mittlere Überlebenszeiten von 16 Monaten erreicht werden. Auch in der Zweitlinientherapie kann eine weitere Überlebensverlängerung bei guter Lebensqualität erreicht werden. Durch die Vielzahl an Therapieoptionen ist nun, ähnlich wie bei anderen Tumorentitäten, eine individualisierte Therapie von Patienten mit Magenkarzinom möglich. Grundsätzlich ist ein multidisziplinäres Panel – z. B. im Rahmen eines regelmäßig tagenden Tumorboards – zur Therapieplanung zu fordern.

Schlüsselwörter

Magenkarzinom · Neoadjuvante Therapie · Adjuvante Therapie · Biologicals · S3-Leitlinie

Magenkrebs ist in Deutschland die achthäufigste Krebserkrankung bei Frauen und die fünfthäufigste bei Männern. Er macht 4% bzw. 5% aller Krebserkrankungen bei den beiden Geschlechtern aus und verursacht 6% aller Krebssterbefälle [13]. Frauen erkranken im Mittel erst mit 75, Männer mit 71 Jahren an Magenkrebs. Da die Symptomatik unspezifisch ist, wird die Diagnose häufig erst zu einem späten Zeitpunkt gestellt, so dass das Magenkarzinom weltweit an zweiter, in Deutschland an fünfter Stelle aller krebsbedingten Todesfälle steht [19].

In den letzten Jahren hat es beim Magenkarzinom entscheidende Neuerungen in Diagnostik und Therapie gegeben. Nach der Lektüre dieses Beitrags

- **sind Sie sensibilisiert für die häufigsten Risikofaktoren dieses Tumors;**
- **können Sie zwischen den verschiedenen Formen des Magenkarzinoms differenzieren;**
- **kennen Sie die wichtigsten Staginguntersuchungen;**
- **werden Ihnen wesentliche Empfehlungen der neuen S3-Leitlinie bekannt sein;**
- **sind Sie mit den therapeutischen Möglichkeiten einschließlich perioperativer und adjuvanter Therapie sowie mit den Prinzipien der Palliation vertraut.**

Metastasierungswege und Risikofaktoren

Magenkarzinome entwickeln sich in der Schleimhaut und sind zu 95% Adenokarzinome. Tumoren, die diffus in die Tiefe wachsen, führen zur **Linitis plastica**, meist ohne Ulzerationen. Die Metastasierung erfolgt in die regionalen und entfernten Lymphknoten. Ein klinisch wichtiger, entfernt gelegener Lymphknoten (Virchow-Lymphknoten) findet sich links supraclavikulär. Es kann zu einer peritonealen Aussaat kommen; Nachbarorgane (Leber, Pankreas, Milz) können direkt infiltriert werden. Eine häufiger vorkommende peritoneale Abtropfmetastase am Ovar wird als **Krukenberg-Tumor** bezeichnet. Erste Fernmetastasen finden sich meist in Leber und Lungen. Häufig befallen werden zudem Skelettsystem, Nebennieren und Gehirn.

Als Risikofaktor für das Magenkarzinom gilt die Infektion mit *Helicobacter pylori* (WHO-Kanzerogen 1. Ordnung), auf die wahrscheinlich 70% der Nichtkardiakarzinome zurückzuführen sind. Dieses Risiko kann auch in fortgeschrittenen Stadien der Infektion durch antibiotische Eradikation des Erregers signifikant reduziert werden. Die S3-Leitlinie empfiehlt die **Helicobacter-pylori-Eradikation** bei Verwandten 1. Grades von Patienten mit Magenkarzinom. Wegen der niedrigen Prävalenz und Inzidenz wird dagegen eine generelle „Screen-and-eradicate-Strategie“ zur Prävention des Magenkarzinoms nicht empfohlen.

Weitere Risikofaktoren sind Alter, niedriger sozioökonomischer Status, Rauchen, Alkoholkonsum, vorangegangene Magenresektion (Resektionsfolgekarcinom) und die perniziöse Anämie. Mög-

Diagnosis and therapy of gastric cancer · The new S3 guideline

Abstract

In recent years significant progress has been made in the therapy of gastric cancer. Consequently, in 2011 S3 guidelines for diagnosis and treatment of this disease were issued in Germany for the first time. Apart from neoadjuvant perioperative treatment, which has already been an established therapy in Europe for several years, adjuvant therapy is now recognized in the new guidelines, an option that has long been standard practice in Asian countries. In addition, molecular targeted agents are being acknowledged even for palliative treatment of gastric cancer. With these new options an average overall survival of 16 months can now be achieved. Moreover, additional improvement of overall survival can be achieved by second-line therapies with good quality of life. The multitude of therapeutic options now allows individualized therapy of gastric cancer patients, similar to other malignant entities. As a matter of principle, a multidisciplinary panel, e.g. a regularly held tumor board, is mandatory for correct treatment planning.

Keywords

Neoplasms, gastric · Targeted therapy · Neoadjuvant therapy · Adjuvant therapy · S3 Guidelines

licherweise erhöht auch ein zu hoher Verzehr von geräuchertem oder gepökeltem Fleisch das Risiko für ein Magenkarzinom. Dies gilt ebenso für einige Viruserkrankungen: So liegt die Prävalenz einer Infektion mit dem **Epstein-Barr-Virus** bei Magenkarzinompatienten bei 8,7% [10].

Daneben weisen Verwandte I. Grades bei diesem Tumor ein um das 2- bis 3-Fache erhöhtes Risiko auf. Für die Diagnose des **hereditären diffusen Magenkarzinoms** sind folgende Kriterien etabliert:

- histologisch bestätigtes diffuses Magenkarzinom bei einem weiteren Familienmitglied,
- diffuses Magenkarzinom vor dem 40. Lebensjahr ohne Familienanamnese,
- Auftreten eines diffusen Magenkarzinoms und eines lobulären Mammakarzinoms (eines davon vor dem 50. Lebensjahr) in derselben Patientin oder je eines dieser Tumoren in zwei Familienmitgliedern.

Bei ca. 25% der Familien mit den genannten Kriterien zeigt sich ätiologisch eine Keimbahnmutation im CDH1(E-Cadherin)-Gen, dessen Produkt für die Zelladhäsion von Bedeutung ist [7]. Hieraus ergibt sich eine Vorsorgeempfehlung für Frauen ab dem 35. Lebensjahr (Mammographien und Mamma-MRT jährlich). Bei Nachweis der Mutation bei Angehörigen wird die prophylaktische Gastrektomie empfohlen. Über den Zeitpunkt herrscht jedoch noch Uneinigkeit. Auch Patienten mit **Lynch-Syndrom** (HNPCC, „hereditary non-polyposis colorectal cancer“) haben mit 6% ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms.

S3-Leitlinie

Hierunter ist eine **Entscheidungshilfe** zu verstehen, keine zwingend zu befolgende Richtlinie. Individuelle Abweichungen sind möglich, sollen aber begründet und dokumentiert werden. Die S3-Leitlinie *Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs* wurde im Februar 2011 publiziert [9] und hat 3 Jahre Gültigkeit. Sie wurde von 105 Mitgliedern einer interdisziplinären Arbeitsgruppe aus 31 Fachgesellschaften und Verbänden erarbeitet.

Diagnostik

Bildgebung und Histologie

Die Auswahl einer differenzierten onkologischen und endoskopischen Behandlungsstrategie setzt ein **adäquates Staging** voraus. Neben der Gastroskopie mit Histologiegewinnung sollten weitere Staginguntersuchungen durchgeführt werden. Die Domäne der Endosonographie liegt im T-Staging. Allerdings ist das Overstaging von T2- als T3-Stadien ein häufigeres Problem, ebenso die Differenzierung zwischen T1 und T2 und die akkurate Diagnose von T4. Des Weiteren wird die Aussagekraft der Endosonographie durch Tumorkalisation im oberen Magendrittel ebenso beeinträchtigt wie durch große Tumordurchmesser, Ulzeration oder bestimmte histologische Kriterien (geringe Differenzierung, diffuser Typ).

Weitere Techniken zum Staging sind Sonographie, Computertomographie und PET im N- und M-Staging. Die Minilaparoskopie bei T3/T4-Stadien dient zur Diagnose einer schnittbildgebend oder sonographisch nicht erfassten Peritonealkarzinose. Die endosonographisch geführte Feinnadelaspiration aus suspekten perigastralen Lymphknoten verbessert die Differenzierung zwischen entzündlich und tumorös vergrößerten Lymphknoten, muss jedoch unbedingt die Nadelpassage durch den Primärtumor vermeiden. Die Laparoskopie führt in immerhin ca. 20% der Fälle zu einer Änderung der Behandlungsstrategie, dennoch bleibt es in der Leitlinie nur bei einer „Kann-Bestimmung“. Beim Magenfrühkarzinom (Einteilung nach Murakami) muss die Infiltration der Mukosa bzw. Submukosa beachtet werden, da hier eine Lymphknotenmetastasierung in 2 bzw. 20% der Fälle vorliegt. Hier ergeben sich Möglichkeiten zur lokalen endoskopischen Therapie des Magenfrühkarzinoms. Das PET-CT wird zur Primärdiagnostik nicht empfohlen, insbesondere kann es bei distalen Karzinomen sowie bei diffuser oder siegelringzelliger Histologie zu falsch-negativen Befunden kommen. Die Eignung des PET als Prognosemarker oder als Parameter zum Monitoring des Ansprechens auf eine neoadjuvante Therapie ist Gegenstand aktueller Studien.

Bei 25% der Familien zeigt sich ätiologisch eine Keimbahnmutation im E-Cadherin-Gen

Bei der Feinnadelaspiration muss die Nadelpassage durch den Primärtumor unbedingt vermieden werden

Das PET-CT wird zur Primärdiagnostik nicht empfohlen

Die Karzinome des gastroösophagealen Übergangs sind als eigenständige Entität entfallen

Oberflächliche Magenfrühkarzinome, die auf die Mukosa begrenzt sind, können endoskopisch reseziert werden

In der Nachsorge sind die Patienten engmaschig zu betreuen

Tab. 1 Neue T- und N-Kategorie beim Magenkarzinom und Stadieneinteilung. (Nach [20])

| | | |
|-----|--------------------------------------|--|
| T1a | Lamina propria | Endoskopische Resektion |
| T1b | Lamina submucosa | Primäre operative Resektion |
| T2 | Submukosa | Neoadj. Chemotherapie (Kann-Empfehlung) |
| T3 | Subserosa (früher T2b) | Neoadjuvante Chemotherapie |
| T4a | Perforierte Serosa (früher T3) | (Sollte/Soll-Empfehlung) |
| T4b | Infiltration benachbarter Strukturen | |
| N1 | 1–2 Lymphknoten | |
| N2 | 3–6 Lymphknoten | |
| N3a | 7–15 Lymphknoten | |
| N3b | >15 Lymphknoten | |
| M0 | Keine Fernmetastasen | |
| M1 | Fernmetastasen | HER2/neu-Bestimmung, palliative Therapie |

Neue TNM-Klassifikation

Durch die Einführung einer neuen TNM-Klassifikation im Jahr 2010 haben sich Änderungen für das Magenkarzinom und die Karzinome des gastroösophagealen Übergangs ergeben (■ **Tab. 1**). Letztere sind als eigenständige Entität entfallen. Sie werden nun zu den Ösophaguskarzinomen gezählt, wenn sich ihr Zentrum innerhalb von 5 cm aboral des gastroösophagealen Übergangs befindet und wenn der orale Tumorrand über das Ende der Fundusschleimhautfalten hinweg in den Ösophagus hineinreicht. Als Magenkarzinome werden dagegen Tumoren bezeichnet, die mit ihrem Zentrum zwar ebenfalls innerhalb des 5-cm-Bereichs liegen, jedoch nicht über ihn hinweg in die Speiseröhre reichen. Tumoren, deren Zentrum mehr als 5 cm vom gastroösophagealen Übergang entfernt ist, werden ohnedies als Magenkarzinome klassifiziert.

Insgesamt werden dadurch jetzt mehr Tumoren als Ösophagus- und weniger als Magenkarzinome klassifiziert. Die zöliakalen Lymphknotenstationen gelten künftig nicht mehr als Fernmetastasen, sondern als regionale Lymphknotenmetastasen. Damit entfällt auch die frühere Klassifikation in M1a und M1b.

Therapie

Endoskopische Resektion von Magenfrühkarzinomen

Indikation

Oberflächliche Magenfrühkarzinome, die auf die Mukosa begrenzt sind (T1aN0M0), können endoskopisch reseziert werden, da das Risiko für Lymphknotenfiliae hier bei 0–2% liegt. Im Stadium sm1, also bei Infiltration des oberflächlichen Anteils der Submukosa, steigt die Rate der Lymphknotenmetastasierung dagegen dramatisch auf 25% an.

Die endoskopische Therapie sollte in der Hand erfahrener Endoskopiker liegen und ist gemäß der japanischen Klassifikation der Magenkarzinome an bestimmte Voraussetzungen gebunden:

- Läsionen <2 cm vom erhabenen Typ,
- Läsionen <1 cm vom flachen Typ,
- keine Ulzeration,
- histologischer Differenzierungsgrad gut bis mäßig (G1–G2).

Es ist immer eine **En-bloc-R0-Resektion** anzustreben. Danach sollten die Patienten engmaschig in einem Nachsorgeprogramm überwacht werden – zunächst alle 3 Monate im 1. Jahr, anschließend alle 6 Monate im 2. Jahr und dann jährlich. Helicobacter-pylori-positive Patienten sollten zur Prävention metachroner Zweitumoren eine Eradikationstherapie erhalten.

Endoskopische Mukosaresektion vs. endoskopische Submukosadisektion

Von den für die kurative endoskopische Resektion zur Verfügung stehenden Techniken ermöglicht die endoskopische Submukosadisektion (ESD) eine höhere Rate von En-bloc-R0-Resektionen mit histologischer Beurteilbarkeit des basalen und des lateralen R-Status als die endoskopische Muko-

saresektion (EMR; Kappenresektion). Deren Resektate ermöglichen keine Beurteilung des lateralen R-Status, wenn sie aufgrund des Tumordurchmessers in Piecemeal-Technik durchgeführt werden müssen; der R-Status der basalen Resektionsfläche ist dagegen auch in EMR-Resektaten möglich. Personeller und zeitlicher Aufwand sowie Komplikationsraten sind bei der ESD deutlich höher als bei der EMR. Bei basaler R1- oder bei L1- oder V1-Situation steigt das Risiko für Lymphknotenfiliae auf 25–30%, so dass eine chirurgische Nachresektion mit Lymphknotendissektion geboten ist. Dagegen ist bei lateraler R1-Situation eine endoskopische Nachresektion mit gleich gutem onkologischem Langzeitergebnis wie nach initialer R0-Resektion möglich. Die ESD ist auf das Magenfrühkarzinom beschränkt.

Operative Therapie

Die chirurgische R0-Resektion als Standardtherapie des potenziell resektablen Magenkarzinoms stellt die einzige Option für eine kurative Behandlung dar. Eine Ausnahme machen die mukosalen Karzinome (T1aN0M0), die auch endoskopisch resektabel sind (s. oben). Die Anforderungen an die chirurgische Therapie beinhalten neben einer **R0-Resektion** des Primarius auch **Sicherheitsabstände** in Abhängigkeit von der Tumorhistologie (intestinaler Typ: 5 cm, diffuser Typ: 8 cm). Gleichzeitig ist immer auch die Resektion sämtlicher lokoregionärer Lymphknotenstationen im Sinne einer D2-Lymphadenektomie anzustreben. Hierfür ist die Resektion von ≥ 25 Lymphknoten entlang den Aa. gastrica sinistra, lienalis, hepatica communis sowie in Mizhilus und Lig. hepatoduodenale erforderlich. Der histologische pN0-Status kann nur bei Resektion von ≥ 16 tumorfreien Lymphknoten bestätigt werden. Splenektomie und Pankreaslinksresektion sind kein chirurgischer Standard, da sie die postoperative Morbidität und Mortalität erhöhen. Für T4b-Tumoren, die nichtresektable Strukturen betreffen, besteht keine Indikation mehr zur radikalen Operation. Sekundäre Resektabilität nach Regression primär inoperabler Tumoren unter neoadjuvanter Therapie ist nicht gesichert, Einzelfallentscheidungen sind jedoch möglich. Nach R1- oder R2-Resektion ist ein Benefit durch kurativ intendierte Nachresektion nicht gesichert; Einzelfallentscheidungen müssen gegen die Möglichkeit der Radiochemotherapie abgewogen werden. Beim isolierten Lokalrezidiv ist die erneute Resektion als „Kann-Entscheidung“ akzeptiert. Bei funktioneller Inoperabilität oder bei Irresektabilität eines lokal begrenzten Tumors kann eine definitive Radiochemotherapie (55–59 Gy) mit 5-FU/Platin durchgeführt werden. Beim metastasierten Magenkarzinom ist die Resektion des asymptomatischen Primarius nicht indiziert.

Für die operative Versorgung von Patienten mit Magenkarzinom werden „High-Volume-Zentren“ empfohlen, weil sich der Prognosevorteil durch die D2-Lymphknoten-Dissektion nur realisieren lässt, wenn dieser Eingriff nicht komplikationsträchtiger als eine D1-Resektion ist.

Adjuvante Therapie

Beim lokal fortgeschrittenen und kurativ operierten Magenkarzinom unterscheiden sich weltweit die Vorgehensweisen bezüglich einer adjuvanten Therapie ganz erheblich. Es gilt daher, einige landestypische Besonderheiten und methodische Schwächen zu beachten.

Radiochemotherapie

In den USA gehört die adjuvante Radiochemotherapie (RCTx) mit 5-FU aufgrund der Ergebnisse der Intergroup-Studie (INT-0116) zum Standard nach Operation eines Magenkarzinoms: Zum einen konnte gegenüber der alleinigen Operation eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens bzw. des Gesamtüberlebens durch adjuvante RCTx von 19 auf 30 Monate bzw. von 26 auf 35 Monate gezeigt werden [8]. In der Studie war jedoch kein einheitlicher chirurgischer Standard eingehalten worden (54% < D1-, 10% D2-Resektion). Des Weiteren wurde keine adäquate Chemotherapie (5-FU-Bolus) und keine modernen Standards genügende Radiotherapie durchgeführt. Man muss daher vermuten, dass die Studie lediglich den Ausgleich der genannten Schwächen durch die adjuvante Therapie belegt. Außerhalb der USA hat die adjuvante RCTx keine Bedeutung.

Chemotherapie

In Japan stellt die alleinige adjuvante Chemotherapie den Standard dar. Im Rahmen einer großen randomisierten Studie an 1059 Patienten bewirkte die Gabe von S1, einem 5-FU-Prodrug, gegen-

Personeller und zeitlicher Aufwand sowie Komplikationsraten sind bei der ESD deutlich höher als bei der EMR

Gleichzeitig ist die Resektion sämtlicher lokoregionärer Lymphknotenstationen im Sinne einer D2-Lymphadenektomie anzustreben

Splenektomie und Pankreaslinksresektion erhöhen die postoperative Morbidität und Mortalität

Beim metastasierten Magenkarzinom ist die Resektion des asymptomatischen Primarius nicht indiziert

In Japan stellt die alleinige adjuvante Chemotherapie den Standard dar

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom ist eine adjuvante Chemotherapie zu erwägen

Biologicals werden von der S3-Leitlinie im adjuvanten Setting nicht empfohlen

Die perioperative Chemotherapie ist in Europa das Standardverfahren

über Best Supportive Care (BSC) bei D2-Resezierten eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens nach 3 Jahren von 59,6 auf 72,7% sowie im 3-Jahres-Gesamtüberleben von 70,1 auf 80,1% [14].

Diese Daten konnten jedoch für nichtasiatische Patienten nicht bestätigt werden. Aus Metaanalysen ergibt sich bezüglich einer alleinigen adjuvanten Chemotherapie hier kein entscheidender Benefit. Es konnte lediglich in einigen Studien, die teilweise methodische Schwächen hatten, eine mögliche Verbesserung des Gesamtüberlebens um 3–4% erzielt werden. Dies hat jedoch nicht zu einer allgemeinen Empfehlung für die adjuvante Chemotherapie in Europa geführt.

Dementsprechend positioniert sich auch die deutsche S3-Leitlinie. Dennoch sollte eine adjuvante Chemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom, hier vor allem bei nodal positiven Patienten, erwogen werden, bei denen eine primär vorgesehene neoadjuvante Therapie nicht durchgeführt werden konnte. Gründe hierfür können zum Beispiel ein unzureichendes präoperatives Staging oder eine Notfallresektion wegen Tumorblutung sein. Hierzu beinhaltet die Leitlinie ein Sondervotum der DGHO, das durch eine Metaanalyse unterstützt wird. Diese konnte an 6390 Patienten den Vorteil einer adjuvanten, 5-FU-basierten Therapie gegenüber der alleinigen Operation zeigen. Das Gesamt- und auch das krankheitsfreie Überleben konnten signifikant verbessert werden [12]. Das 5-Jahres-Überleben wurde durch adjuvante Chemotherapie von 49,6 auf 55,3% verbessert. Biologicals werden von der S3-Leitlinie nicht empfohlen; hier müssen zunächst die Ergebnisse laufender prospektiver Phase-III-Studien zum Stellenwert dieser Substanzen in der adjuvanten Situation abgewartet werden. Bislang liegen erst Ergebnisse nichtrandomisierter Phase-I- und Phase-II-Studien mit Cetuximab, Bevacizumab und Trastuzumab vor.

Perioperative Therapie

Indikation

Die perioperative Chemotherapie ist in Europa heute das Standardverfahren insbesondere bei allen T3- und T4- sowie bei nodalpositiven Tumoren. Für T2-Tumoren gibt die S3-Leitlinie dagegen nur eine „Kann-Empfehlung“ zur perioperativen Chemotherapie, da keine separaten Ergebnisse einer Phase-III-Studie für nodalnegative T2-Tumoren (UICC-Stadium Ib) vorliegen, die ca. 60% aller T2-Karzinome ausmachen. Es ist also offen, ob diese Patienten von einer perioperativen Therapie ebenso profitieren wie diejenigen mit nodalpositiven T2-Tumoren (UICC-Stadium IIa).

Magic-Trial und FFCD-9703-Studie

Die Ergebnisse der britischen Magic-Studie [4] waren entscheidend für die Etablierung dieser Therapiemodalität. Es wurden insgesamt 503 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom und Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs (UICC-Stadium Ib–III) randomisiert. In einem Studienarm erhielten die Patienten eine perioperative Therapie nach dem **ECF-Schema** (Epirubicin plus Cisplatin plus 5-FU) mit jeweils 3 Zyklen vor und nach der Magenresektion, im Vergleichsarm wurden die Patienten ohne perioperative Chemotherapie ausschließlich operiert. Neben einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens nach 5 Jahren (36% vs. 23%) wurden ein effektives Downsizing des Tumors sowie eine höhere Rate von R0-Resektionen (79 vs. 70%) im Kombinationsarm erreicht. In **Abb. 1a** wird beispielhaft das CT-morphologische, in **Abb. 1b** das endoskopische Ansprechen auf den neoadjuvanten Anteil einer solchen Therapie gezeigt.

Hinsichtlich der perioperativen Mortalität und Morbidität gab es keinen Unterschied zu der Patientengruppe, die ohne Chemotherapie operiert worden war. Aufgrund des operationsbedingt reduzierten Allgemeinzustands konnten jedoch nur ca. 40% der Patienten den postoperativen Anteil der Chemotherapie erhalten, so dass dessen Stellenwert nicht zweifelsfrei geklärt ist. Anders als in Großbritannien ist in Kontinentaleuropa das in der Magic-Studie verwendete ECF-Regime nicht gängig, weil in ihm 5-FU – wenig patientenfreundlich – jeweils über 3 Wochen kontinuierlich appliziert wird und weil die Effektivität von Epirubicin beim Magenkarzinom umstritten ist.

An der Magic-Studie ist auch Kritik geübt worden: So hatten 25% der Patienten kein eigentliches Magen-, sondern ein Ösophaguskarzinom; die Ergebnisse waren nicht separat für diese beiden Entitäten angegeben worden; 15% wiesen lediglich T1-Tumoren auf; es waren keine eindeutigen Vorgaben zum Ausmaß der Lymphknotendissektion gemacht worden; es fehlten Angaben zum R-Status des Resektats und zum präoperativen Staging.

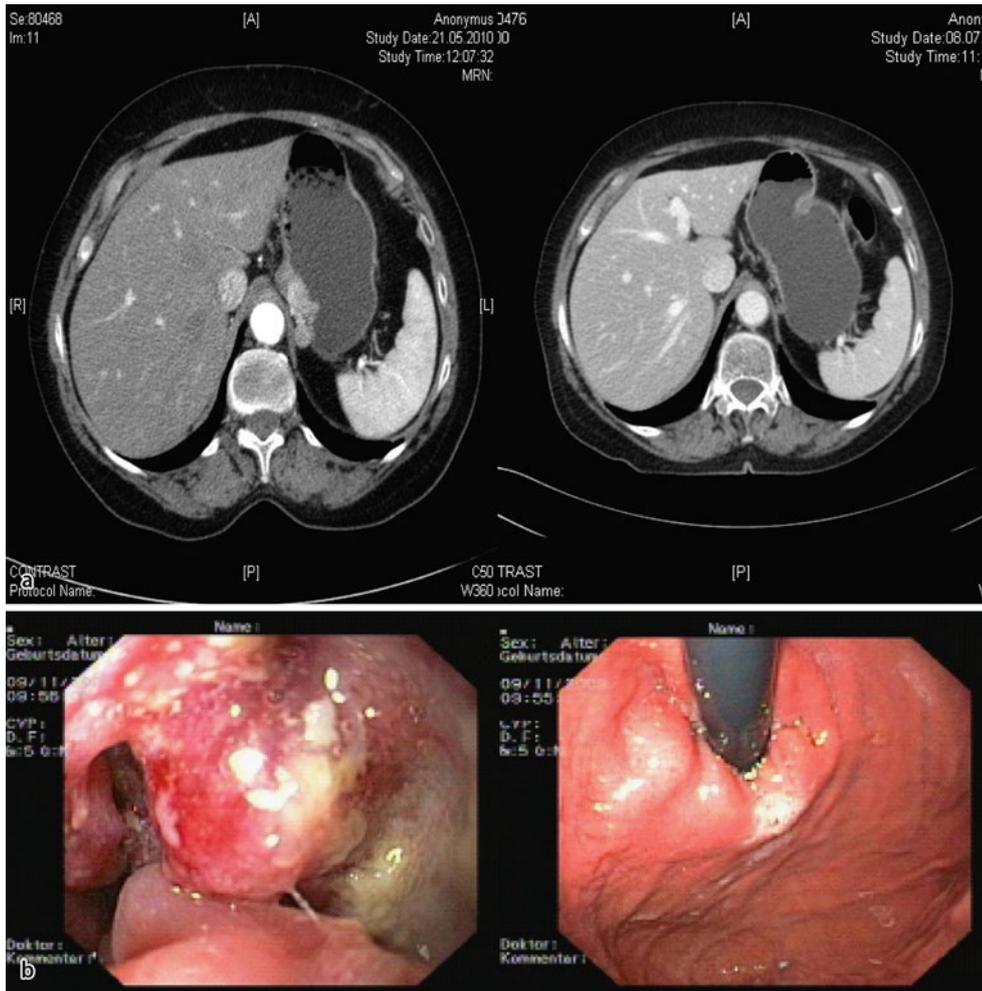


Abb. 1 ▲ Kardiakarzinom vor (*links*) und nach (*rechts*) Verabreichung des präoperativen Anteils einer perioperativen Chemotherapie nach dem PLF-Regime. **a** Computertomographischer Aspekt, **b** endoskopischer Aspekt

Die auf dem ASCO-Meeting 2007 vorgestellte, jedoch nicht als „full paper“ publizierte französische FFCD-9703-Studie [3] bestätigte die Ergebnisse der Magic-Studie eindrucksvoll – allerdings unter Verwendung des PLF-Regimes, in dem Epirubicin entfällt. Nach 5 Jahren ergab sich eine Steigerung des Gesamtüberlebens von 24 auf 38%, des krankheitsfreien Überlebens von 21 auf 34% [3]. Sowohl die MAGIC- wie auch die FFCD-9703-Studie haben zur Etablierung der neoadjuvanten und perioperativen Chemotherapie in Europa entscheidend beigetragen.

Postoperativer Anteil der perioperativen Chemotherapie:

Indikation bei älteren Patienten

Der postoperative Anteil der perioperativen Therapie sollte dann verabreicht werden, wenn

- nodale Positivität des Resektats vorliegt,
- der Patient den präoperativen Anteil gut vertragen und onkologisch positiv darauf angesprochen hat,
- er postoperativ in einem für die Therapie ausreichenden Allgemeinzustand ist.

Patienten jenseits des 70. Lebensjahres sollten nur in ausgewählten Fällen eine perioperative Chemotherapie erhalten. Sie profitieren davon genauso wie jüngere, gute Verträglichkeit vorausgesetzt. Das oral verabreichte Capecitabin ist dem infusionalen 5-FU äquivalent und ermöglicht einen höheren Patientenkomfort, weil kein Venenport erforderlich ist. Bei Niereninsuffizienten kann Cisplatin mit äquivalenter Wirksamkeit durch Oxaliplatin ersetzt werden.

Die MAGIC- und die FFCD-9703-Studie haben zur Etablierung der neoadjuvanten und perioperativen Chemotherapie entscheidend beigetragen

Patienten jenseits des 70. Lebensjahres sollten nur in ausgewählten Fällen eine perioperative Chemotherapie erhalten

Taxane, Biologicals

Aktuelle Studien fokussieren sich auf die **Steigerung der Effektivität** einer neoadjuvanten Therapie sowie auf eine Erhöhung der Verträglichkeit. Derzeit werden folgende neue Regimes untersucht:

- eine ausschließlich präoperativ verabreichte Dreifachkombination aus 5-FU, Oxaliplatin und Docetaxel;
- die Implementierung einer Therapie mit Biologicals in der neoadjuvanten Situation, nachdem der gegen HER2 gerichtete Antikörper Trastuzumab inzwischen in der palliativen Situation zugelassen worden ist.

Biologicals sollen in der perioperativen Therapie des Magenkarzinoms jedoch derzeit nicht eingesetzt werden, da noch keine Daten von Phase-III-Studien vorliegen. Die präoperative Radiochemotherapie wird von der S3-Leitlinie nicht empfohlen, da die entsprechende deutsche Studie trotz positiver Zwischenergebnisse aufgrund mangelhafter Rekrutierung abgebrochen wurde.

Chirurgisches Votum zur Abschwächung der Indikation. Die chirurgischen Mitglieder der Leitliniengruppe plädierten für die Abschwächung der Empfehlung zur perioperativen Chemotherapie auf „sollte durchgeführt werden“, da sie hierdurch nach qualitativ hochwertiger Chirurgie einen geringeren Überlebensvorteil erwarten. Eine entsprechende EORTC-Studie an europäischen High-Volume-Zentren konnte dies jedoch letztlich nicht belegen, da sie aufgrund mangelhafter Rekrutierung abgebrochen werden musste. Die gastroenterologischen Mitglieder der Leitliniengruppe beharrten daher auf der stärkeren Empfehlung „soll durchgeführt werden“. Zudem gab es sowohl im MAGIC-Trial als auch in der FFCO-9703-Studie einen Überlebensvorteil chemotherapierter Patienten, obwohl unvollständig oder gar nicht behandelte in die der klinischen Wirklichkeit entsprechende Intention-to-treat-Analyse eingeschlossen worden waren. Auch ist nach wie vor nicht belegt, ob man aufgrund einer verbesserten Resektionstechnik auf eine neoadjuvante Chemotherapie verzichten kann.

Restaging nach präoperativer Chemotherapie

Nach Verabreichung des präoperativen Anteils einer perioperativen Chemotherapie sollte vor einer Operation ein erneuter Ausschluss von Fernmetastasen erfolgen (Sonographie, CT). Ein erneutes lokales Staging soll dagegen unterbleiben, da Endosonographie und CT im Restaging des Lokalbefundes zu ungenau sind.

Palliation

Die Prognose von Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom ist mit einem medianen Überleben von 3–4 Monaten unter Best Supportive Care schlecht, kann aber schon durch seit Längerem etablierte Chemotherapieregimes auf 9–11 Monate verbessert werden. Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom, die in gutem Allgemeinzustand sind, soll daher gemäß der S3-Leitlinie eine **systemische Chemotherapie** in palliativer Intention angeboten werden. Erst bei einem ECOG ≥ 3 ist der Nutzen einer palliativen Chemotherapie nicht mehr erwiesen. Ziel ist die Lebensverlängerung verbunden mit verbesserter Lebensqualität. Chirurgie, Strahlentherapie oder lokal ablative Verfahren dienen allenfalls einer **Verbesserung der Lebensqualität** (palliative Schmerzbestrahlung, Komplikationsbehandlung), haben jedoch keinen Stellenwert in der Verbesserung des Gesamtüberlebens. Im Vordergrund steht vielmehr die palliative Chemotherapie.

Vor Entscheidung über jede palliative Chemotherapie muss immunhistochemisch und durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung eine Testung des Tumorgewebes auf Überexpression des molekularen Markers „human epidermal growth factor receptor 2“ (HER2/neu) durchgeführt werden. Die Art der palliativen Chemotherapie richtet sich nämlich nach der Überexpression dieses Markers.

Palliative Chemotherapie

Magenkarzinompatienten ohne HER2/neu-Überexpression

Die Mehrheit der Magenkarzinome (70–80%) weist keine Überexpression von HER2/neu auf. Ein gegen dieses Epitop gerichteter humanisierter Antikörper (Trastuzumab) spielt daher in der Thera-

pie dieser Patienten keine Rolle. Sie stützt sich vielmehr auf konventionelle Chemotherapieregimes, die in den vergangenen 20 Jahren kontinuierlich weiterentwickelt wurden.

Der Vorteil der palliativen Chemotherapie des Magenkarzinoms vs. Best Supportive Care konnte bereits in den 1990er Jahren durch die 5-FU-Monotherapie belegt werden, später auch durch Kombinationsregimes wie FAMTX und schließlich ECF. Cisplatinhaltige Regimes mit infusionalem 5-FU plus/minus Anthrazyklin (Epirubicin) galten seither als die effektivsten. In der Regel werden Zwei- und Dreifachkombinationen verwendet. Dabei gilt das ECF-Regime (Epirubicin, Cisplatin, 5-FU) als internationaler Standard: Die Ansprechrates liegt bei 40–45%, das mediane Überleben bei 9 Monaten. Im Rahmen der REAL-II-Studie, einer großen vierarmigen randomisierten „Nichtunterlegenheitsstudie“ konnte die Äquieffektivität von Capecitabin gegen 5-FU sowie die von Cisplatin gegen Oxaliplatin in einer Zweifachkombination gezeigt werden. Insgesamt 1002 nichtvorbehandelte Patienten erhielten alternativ ECF (Kontrollarm), ECX (Capecitabin/Cisplatin), EOF (Oxaliplatin/5-FU) und EOX (Oxaliplatin/Xeloda). Dabei waren die Ergebnisse für die Kombination aus Oxaliplatin und Xeloda letztlich am überzeugendsten [5]. Die orale Wirksamkeit von Capecitabin ermöglicht den Verzicht auf einen Venenport, der für infusionales 5-FU erforderlich ist. Dies kommt dem Patientenkomfort zugute; darüber hinaus entfällt das mit dem Port verbundene Infektionsrisiko. Der Ersatz von 5-FU durch S-1, ein 5-FU-Prodrug, konnte in Kombination mit Cisplatin bei nichtasiatischen Populationen keine Verbesserung erreichen [1].

In der Folge erwies sich Oxaliplatin dem Cisplatin bezüglich progressionsfreiem und Gesamtüberleben als ebenbürtig. Seine Vorteile bestehen in geringerer Nephro- und Myelotoxizität sowie in besserer Verträglichkeit bei Älteren, sein Nachteil ist die höhere Neurotoxizität. Darüber hinaus zeigte sich in Phase-III-Studien, dass auch **Irinotecan** (IF vs. CF; [6]) und **Docetaxel** (TCF vs. CF; [17]) den cisplatinhaltigen Regimes ebenbürtig sind. Zudem hat Irinotecan den Vorteil der geringeren Nephrotoxizität gegenüber Cisplatin; in der Indikation Magenkarzinom ist es allerdings in Deutschland nicht zugelassen).

Docetaxel führt in einer Dreifachkombination mit Cisplatin und 5-FU bei jüngeren Patienten zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Einschränkend ist hier jedoch eine deutlich höhere Toxizität durch (febrile) Neutropenie (82,3% Grad 3, 30% Grad 4) bei diskret verbesserter Lebensqualität zu vermerken. Die S3-Leitlinie empfiehlt daher, dass Docetaxel nur jüngeren Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbidität bei hohem Remissionsdruck angeboten werden soll.

Magenkarzinompatienten mit HER2/neu-Überexpression: Biologicals

Mit den Ergebnissen der **ToGA-Studie** [16], einer Phase-III-Studie, halten auch Biologicals Einzug in das palliative Behandlungskonzept: Hierbei ist vor allem **Trastuzumab** von Bedeutung, ein humanisierter Antikörper gegen HER2/neu. Die Zugabe von Trastuzumab zur Kombination aus Cisplatin und Capecitabin zeigte beim metastasierten Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs und des Magens eine signifikante Verbesserung der Ansprechrates (47,3 vs. 34,5%) und des Gesamtüberlebens (13,8 vs. 11,1 Monate). Dabei profitierten insbesondere die Patienten, deren Tumoren als IHC 2+ (Immunhistochemie) und FISH+ (Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung) oder IHC 3+ charakterisiert worden waren, also eine Überexpression von HER2/neu aufwiesen. Bei Patienten mit diesen Tumoren verbesserte sich das Gesamtüberleben auf 16 Monate. HER2-Überexpression lag bei 22% der Patienten vor (30% bei Adenokarzinomen des ösophagogastralen Überganges, ca. 20% bei den eigentlichen Magenkarzinomen; [16]), hier besonders bei Tumoren vom intestinalen Typ nach Lauren. Beim diffusen Typ kommt es dagegen nur in ca. 6% der Fälle zur HER2-Expression [16]. Als Konsequenz aus diesen Ergebnissen sollte bei jedem Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom und intendierter palliativer Therapie eine Routinetestung auf HER2neu durchgeführt werden. Bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen kann unter Therapie mit Trastuzumab eine Verschlechterung der kardialen Funktion eintreten. Daher sollte eine regelmäßige Überwachung mittels Echokardiographie erfolgen.

Im Gegensatz zu Trastuzumab sollten nach der S3-Leitlinie die EGF-Rezeptor-Antikörper Cetuximab und Panitumumab aktuell nicht in der palliativen Therapie des Magenkarzinoms eingesetzt werden, da noch keine Ergebnisse aus Phase-III-Studien vorliegen und die Daten von Phase-II-Studien enttäuscht haben. In der AVAGAST-Studie (Phase III), in der 774 Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom mit Capecitabin und Cisplatin ± VEGF-Antikörper Bevacizumab behandelt wurden, zeigte sich die Kombination mit dem Antikörper in Bezug auf progressionsfreies Überle-

Das ECF-Regime (Epirubicin, Cisplatin, 5-FU) gilt als internationaler Standard

Die Ergebnisse für die Kombination aus Oxaliplatin und Xeloda waren am überzeugendsten

Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom und intendierter palliativer Therapie sollten immer auf HER2neu getestet werden

FLOT-Protokoll

Durch eine Zweitlinientherapie können die Überlebensrate und die Lebensqualität verbessert werden

Nach Stenting tritt der klinische Erfolg schneller ein als nach Gastroenterostomie, hält jedoch nicht so lange an

ben (6,7 vs. 5,3 Monate) und Therapieansprechen (38 vs. 29,5%) überlegen, das Gesamtüberleben war jedoch mit 12,1 vs. 10,1 Monaten in beiden Gruppen statistisch gleich [11]. Die Daten für Cetuximab werden im Rahmen der EXPAND-Studie erwartet. Derzeit gibt es also bis auf Trastuzumab beim Magenkarzinom keine Indikation für eine Therapie mit Biologicals.

Ältere Patienten

Dass das Alter per se keine Kontraindikation gegen eine systemische Dreifachtherapie ist, zeigte eine Studie mit 143 älteren Patienten (> 65 Jahre), die metastasierte oder lokal fortgeschrittene Tumoren des ösophagogastralen Übergangs aufwies: Hier wurde eine palliative Chemotherapie nach dem FLOT-Protokoll (5-FU plus Leukovorin plus Oxaliplatin plus Docetaxel) gegen FLO (5-FU plus Leukovorin plus Oxaliplatin) verglichen. Es zeigte sich eine signifikante Überlegenheit von FLOT hinsichtlich des Therapieansprechens (49% vs. 27%) und des progressionsfreien Überlebens (9,1 vs. 6,7 Monate). Bei höherer Toxizität, die jedoch nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führte, zeigte sich auch ein tendenziell verlängertes Gesamtüberleben (17,3 vs. 14,4 Monate; [2]). Diese Studie ist vor allem deshalb wichtig, weil in Deutschland das mittlere Alter ersterkrankter Männer und Frauen bei 70–75 Jahren liegt.

Dauer der Erstlinientherapie

Die S3-Leitlinie empfiehlt, die Dauer einer palliativen Chemotherapie von neuerlicher Tumorprogression, inakzeptabler Toxizität und vom Patientenwunsch abhängig zu machen. Die Erstlinientherapie mit anthrazyklinhaltigen Regimes (ECF, EOX, EOF, ECX) sollte sich auf 24 Wochen beschränken. PLF sollte in der Erstlinientherapie auf 4 Zyklen je 7 Wochen (letzter Zyklus ohne Cisplatin) begrenzt werden. Der Nutzen einer längeren Therapiedauer ist nicht belegt, aber auch nicht ausgeschlossen.

Zweitlinientherapie

Patienten in gutem Allgemeinzustand sollte nach der S3-Leitlinie eine Zweitlinientherapie angeboten werden, da sie die Überlebensrate und die Lebensqualität gegenüber Best Supportive Care verbessert. Die Auswahl des Regimes ist von der Erstlinientherapie abhängig:

- Nach FLOT in der Erstlinie kommt Irinotecan als Monotherapie oder in Kombination mit 5-FU in Frage [15].
- Nach PLF in der Erstlinie sind FLOT, Taxane als Monotherapie oder FUFIRI eine Option. Prospektive randomisierte kontrollierte Studien fehlen.

Endoskopische Palliation bei Magenausgangsstenose

Bei Magenausgangsstenosen können verschiedene selbstexpandierende Stentsysteme zur Überbrückung der Tumorstenose und **Wiederherstellung der Nahrungspassage** eingesetzt werden. Der klinische Erfolg bemisst sich in rascherem Beginn der oralen Ernährung, geringerer Inzidenz der Magenentleerungsverzögerung und geringerer Morbidität. Nach Stenting tritt der klinische Erfolg schneller ein als nach Gastroenterostomie, hält jedoch nicht so lange an. Bei Stentverschluss kann durch eine Stent-in-Stent-Prozedur eine neuerliche klinische Besserung erreicht werden. Die 30-Tage-Mortalität ist zwischen Stenting und Gastroenterostomie gleich.

Ausblick

Wie oben erwähnt, wird derzeit der Stellenwert des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab in der neoadjuvanten Situation zusätzlich zu einer Chemotherapie mit 5-FU, Oxaliplatin, Docetaxel untersucht. Auch mit Biologicals laufen weitere Therapiestudien. So wird die Bedeutung des VEGF-Rezeptor-Antikörpers Avastin im Rahmen der Magic-B-Studie beim metastasierten Magenkarzinom weiter geprüft (nach negativem Ergebnis der AVAGAST-Studie), ebenso der EGF-Rezeptor-Antikörper Cetuximab in der Expand-Studie oder Panitumumab in der REAL-3-Studie. Die Ergebnisse werden Eingang in die für 2014 erwartete Revision der Leitlinie finden.

Fazit für die Praxis

- Die chirurgische R0-Resektion ist die Methode der Wahl für ein kuratives Vorgehen.
- Auf die Mukosa begrenzte Magenkarzinome können endoskopisch entfernt werden. Die Patienten sind engmaschig nachzubetreuen.
- In der adjuvanten Situation zeigt sich durch die neuen Metaanalysen ein Vorteil für die Chemotherapie. Allerdings sollte diese nur eingesetzt werden, falls keine präoperative Therapie erfolgen konnte.
- Die neoadjuvante/perioperative Chemotherapie gilt heutzutage als Standard ab einem Tumorstadium N + oder T3N0M0, eine Kann-Empfehlung gilt für T2N0M0. Es werden Regimes mit 2 oder 3 Substanzen eingesetzt.
- In der palliativen Situation zeigt sich die Überlegenheit von Zwei- und Dreifachkombinationen in der Verbesserung von Symptomkontrolle und Lebensqualität sowie im Gesamtüberleben. Dabei ist die Kombinationstherapie gegenüber einer Einzelsubstanz überlegen [18]. Insbesondere können durch Capecitabin (als orales 5-FU-Prodrug) anstelle von infusionalem 5-FU und durch Oxaliplatin anstelle von Cisplatin ein höherer Patientenkomfort und eine bessere Verträglichkeit erreicht werden.
- In Kombination mit einer dualen Chemotherapie gehört der monoklonale Antikörper Trastuzumab nach den Ergebnissen der ToGA-Studie als erstes zugelassenes Biological zum Standard bei HER2/neu-positiven Magenkarzinomen der Klassifikationen IHC 2+/FISH+ und IHC 3+.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. W. Schepp

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie,
Klinikum Bogenhausen, Städtisches Klinikum München GmbH
Englschalkinger Str. 77, 81925 München
gastroenterologie.kb@klinikum-muenchen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G et al (2010) Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: The FLAGS Trial. *J Clin Oncol* 28: 1547–1553
2. Al Batran S, Homann N, Hartmann JT et al (2010) 5-FU, leucovorin, and oxaliplatin with or without docetaxel in elderly (65 years or older) patients with esophagogastric cancer: FLOT 65⁺ trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *ASCO* # 4013
3. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B et al (2007) Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (AS-LE): FNLC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *J Clin Oncol* 25 (Suppl): 4510 (Meeting Abstracts)
4. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al (2006) Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355: 11–20
5. Cunningham D, Starling N, Rao S et al (2008) Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer (REAL-2). *N Engl J Med* 358:36–46
6. Dank M, Zaluski J, Barone C et al (2008) Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 19: 1450–1457
7. Fitzgerald RC, Caldas C (2004) Clinical implications of E-cadherin associated hereditary diffuse gastric cancer. *Gut* 53: 775–778
8. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al (2001) Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 345: 725–730
9. Moehler M, Al-Batran SE, Andus T et al (2011) S3-Leitlinie Magenkarzinom – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs (AWMF-Regist.-Nr. 032–009-OL). *Z Gastroenterol* 49: 461–531
10. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC et al (2009) Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology* 137: 824–833
11. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E et al (2011) Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 29: 3968–3976
12. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T et al (2010) Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 303: 1729–1737
13. Robert Koch Institut (2010) Zentrum für Krebsregisterdaten Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 3.4 Magen, S 32–35

14. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T et al (2007) Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S 1, an oral fluoropyrimidin. *N Engl J Med* 357: 1810–1820
15. Thuss-Patience P, Kretschmar A, Deist T et al (2009) Irinotecan versus best supportive care (BSC) as second-line therapy in gastric cancer: A randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *J Clin Oncol* 27: 15 s (Abstr 4540)
16. Van Cutsem E, Kang Y, Chung H et al (2009) Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC) *J Clin Oncol* 27: 18S LBA4509 (Meeting Abstracts)
17. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al (2006) Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 24: 4991–2997
18. Wagner AD, Grothe W, Haerting J et al (2006) Chemotherapy in advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 24: 2903–2909
19. WHO (2011) Cancer. Fact sheet No. 297, October 2011
20. Wittekind CH, Meyer HJ (2010) TNM-Klassifikation, 7. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim, 2010

CME.springer.de
Zertifizierte Fortbildung für Ärzte

 Springer Medizin

CME.Tickets: Zertifizierte Fortbildung für alle!

Auf CME.springer.de stehen Ihnen über 300 jährlich wechselnde Fortbildungseinheiten aus über 30 Bereichen der Medizin zu Verfügung. Punkten Sie jetzt online auf CME.springer.de!

► 1. Teilnahmemöglichkeiten:

- kostenfrei im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- individuelle Teilnahme durch den Erwerb von CME.Tickets auf CME.springer.de.

► 2. CME.Ticket erwerben

- Auf CME.springer.de haben Sie 2 Möglichkeiten CME.Tickets zu erwerben:
- CME.Ticket bestellen: Klicken Sie auf *Bestellen > CME.Ticket* und erwerben Sie hier Ihre individuelle Teilnahmemöglichkeit

- CME.Ticket im Beitragsumfeld kaufen und einlösen: Sobald Sie an einem Beitrag außerhalb Ihres Abonnements teilnehmen möchten, erscheint der Hinweis *CME.Ticket bestellen*. Nach dem Erwerb des CME.Tickets können Sie an der gewünschten Fortbildungseinheit teilnehmen.

Punkten Sie online!

Bei Fragen hilft Ihnen unser Helpdesk gerne weiter: CME@springer.com

CME.springer.de

CME-Fragebogen

kostenfreie Teilnahme für Abonnenten

Bitte beachten Sie:

- Antwortmöglichkeit nur online unter: **CME.springer.de**
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

? Die palliative Behandlung des Magenkarzinoms kann um den HER2/neu-Antikörper Trastuzumab erweitert werden, wenn folgende Voraussetzungen gegeben sind: FISH+, IHC 3+ sowie ...

- IHC 1+, FISH+
- IHC 2+, FISH+
- IHC-, FISH+
- IHC 2+, FISH-
- IHC-, FISH-

? Welche Aussage ist richtig?

- Bei Patienten mit einer R0-Resektion und adäquater Lymphadenektomie sollte eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.
- Eine präoperative Radiochemotherapie ist der Standard bei der Behandlung des Magenkarzinoms.
- Die Antikörper Cetuximab, Panitumumab oder Bevacizumab gehören zur Standardmedikation in der palliativen Behandlung des Magenkarzinoms.
- Patienten in gutem Allgemeinzustand sollte eine Zweitlinienchemotherapie in einer palliativen Situation angeboten werden.
- Die Erstlinien-Standardbehandlung beim metastasierten Magenkarzinom ist immer eine Dreifachtherapie.

? Welche Aussage zur Therapie des Magenkarzinoms ist richtig?

- Beim lokalisierten Adenokarzinom des Magens (uT3) ohne Hinweis auf eine Metastasierung sollte eine perioperative Chemotherapie durchgeführt werden.
- Die Entfernung von Lymphknoten des Kompartiments I (D1-Resektion) ist ausreichend.
- Der HER2/neu-Antikörper Trastuzumab kann als Zweitlinien-Monotherapie gegeben werden.
- Bei kleinen Magenkarzinomen ist eine Wedgeresektion ausreichend.

Eine Fernmetastasierung ist immer eine Kontraindikation für eine Gastrektomie.

? Welche Aussage zur endoskopischen Therapie des Magenkarzinoms ist falsch?

- Läsionen > 4 cm können leitliniengemäß in EMR-Technik endoskopisch abgetragen werden.
- Der histologische Differenzierungsgrad zur Resektion sollte G1 oder G2 sein.
- Makroskopische Ulzerationen sollten nicht vorliegen.
- Endoskopisch sollte eine En-bloc-R0-Resektion angestrebt werden.
- Patienten nach endoskopischer Resektion sollten engmaschig nachkontrolliert werden.

? Welche Aussage ist richtig? Der Anteil HER2-positiver Magenkarzinome liegt bei etwa ...

- 80%
- 50%
- 25%
- 10%
- 5%

? Die Staginguntersuchungen bei histologisch gesichertem Magenkarzinom umfassen ...

- Sonographie, Endosonographie, CT, ggf. Laparoskopie.
- Sonographie, Endosonographie, CT, Szintigraphie.
- Sonographie, Szintigraphie, CT.
- Sonographie und CT.
- Endosonographie und CT.

? Für das Magenkarzinom gilt:

- Im Staging gelten die paraaortalen Lymphknoten als Fernmetastasen.
- Für das primäre T-Staging ist das CT besonders gut.
- Die Endosonographie ist im Staging des lokalen Magenkarzinoms entbehrlich.

Präoperativ ist ein erneutes Staging nicht sinnvoll.

Das PET-CT gehört zum Standard in der Primärdiagnostik beim Magenkarzinom-Staging.

? Die endoskopische Abtragung eines Magenkarzinoms ist sinnvoll ...

- wenn der Befund <2 cm und erhaben ist.
- bis zu einer Infiltrationstiefe T2.
- bei jeglichem histologischen Grading.
- wenn Fernmetastasen vorliegen
- wenn der Befund <2 cm und eingesenkt ist.

? Beim kurativ behandelbaren Magenkarzinom ...

- kann nach einer neoadjuvanten Chemotherapie auf eine D2-Lymphadenektomie verzichtet werden.
- sollten immer das Pankreas und die Milz mit entfernt werden.
- ist für die Klassifikation pN0 die Entfernung und histologische Untersuchung von mindestens 16 Lymphknoten nötig.
- wird der Antikörper Cetuximab in der neoadjuvanten Chemotherapie eingesetzt.
- sollte immer eine Operation mit Magenresektion und D2-Lymphadenektomie durchgeführt werden.

? Was zählt *nicht* als Risikofaktor für ein Magenkarzinom?

- Das HNPCC.
- Das hereditäre Magenkarzinom.
- Eine E-Cadherin-Mutation.
- Helicobacter pylori.
- Die Einnahme von ASS.

Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate auf CME.springer.de verfügbar. Den genauen Einsendeschluss erfahren Sie unter CME.springer.de