

Chirurgische Therapie des Magenkarzinoms

Epidemiologie, Risikofaktoren und aktueller Standard in Diagnostik und Therapie

Die chirurgische Behandlung des Magenkarzinoms bleibt eine Herausforderung. Auf dem Boden eines guten präoperativen Stagings werden zunehmend multimodale Therapien durchgeführt, um die immer noch schlechte Prognose des Magenkarzinoms zu verbessern. Die chirurgischen Verfahren werden anhand des präoperativen Stagings immer mehr diversifiziert. Das Ziel sollte eine minimale Morbidität und Mortalität sein sowie eine optimale postoperative Lebensqualität. Anhand der verschiedenen Guidelines und der Literatur werden Staging und das chirurgische Vorgehen beim Magenkarzinom diskutiert.

ANNELIES SCHNIDER, URS METZGER

Epidemiologie

Während in den westlichen Ländern eine kontinuierliche Abnahme der Inzidenz des eigentlichen Magenkarzinoms zu verzeichnen ist, ist die Inzidenz der Adenokarzinome des gastroösophagalen Überganges exponentiell zunehmend. Obwohl die Zahl der Neuerkrankungen in den letzten Jahrzehnten in den meisten hoch entwickelten Ländern (mit Ausnahme von Japan) um etwa die Hälfte abgenommen hat, beträgt die Inzidenz in der Schweiz und Deutschland 10 bis 20/100 000 Einwohner pro Jahr, wobei immer noch 75% an der Erkrankung sterben. Männer sind 1,5-mal häufiger betroffen als Frauen (1).

Wesentliche Ursache der rückläufigen Magenkarzinominzidenz dürfte die flächendeckende Einführung des Kühlschranks sein, womit auf das Pökeln von Fleisch verzichtet werden konnte und wodurch der Gehalt an kanzerogenen Nitrosaminen in der Nahrung wesentlich vermindert wurde. Gleichzeitig entstand eine ganzjährige Versorgung mit frischem Obst, das mit seinem hohen Vitamingehalt als Radikalfänger zur Verfügung steht. Im Vergleich zu Japan, Chile, Ecuador oder anderen Ländern mit hoher Inzidenz für Magenkarzinom, besteht in den westlichen Ländern eine sehr viel tiefere Helicobacter-pylori-Infektionsrate: 50% der 60-jährigen Europäer sind Helicobacter-pylori-positiv, im Vergleich dazu aber 90% der 20-jährigen Südamerikaner (1).

Risikofaktoren und Histopathologie

Als wesentliche Risikofaktoren sind genetische Ursachen, Umwelteinflüsse und bestimmte Vorerkrankungen zu nennen (vgl. *Tabelle 1* [2]). Zu beachten ist, dass die grosse Mehrzahl der Magenkarzinome sporadisch auftritt. Bei sporadischen Tumoren wurde eine Vielzahl von Genalterationen und Überexpressionen beschrieben: Die genaue Bedeutung, vor allem von Plasminogenaktivator, epidermalen Wachstumsfaktoren, Apoptoseinhibitor Bcl-2 und weiteren

Tabelle 1:

Risikofaktoren für Magenkrebs (2)

Helicobacter-pylori-Infektion
Fortgeschrittenes Alter
Männliches Geschlecht
Ballaststoffarme Ernährung
Konservierungsstoffe (Nitrosamine) und salzhaltige Nahrung gewohnheitsmässig
Atrophe Gastritis
Intestinale Metaplasie
Perniziöse Anämie
Magenpolypen
Genetische Faktoren
Nikotinabusus
M. Ménétrier
Zustand nach Magenresektion mit Gallereflux
Familiäre adenomatöse Polypose

Tabelle 2:

Stadieneinteilung bei Magenkarzinom

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
	T1	N1	M0
Stadium IB	T2a/b	N0	M0
	T1	N2	M0
Stadium II	T2a/b	N1	M0
	T3	N0	M0
	T2a/b	N2	M0
Stadium IIIA	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Stadium IIIB	T3	N2	M0
	T4	N1–3	M0
Stadium IV	T1–3	N3	M0
	Alle T	alle N	M1

(TNM-Atlas 6. Auflage 2005)

Faktoren als Karzinogenen sind derzeit noch Forschungsgegenstand (3).

95% aller Magenkarzinome sind Adenokarzinome, wobei die zusätzliche Einteilung nach Laurén in intestinalen Typ und diffusen Typ klinisch von Bedeutung ist. 4% sind adenosquamöse Karzinome. Plattenepithel-, undifferenzierte und unklassifizierbare Karzinome sind mit < 1% sehr selten. Grundsätzlich erfolgt die Einteilung nach TNM 2005 (Tabelle 2). Es ist dabei zu beachten, dass die japanische Einteilung (JGCA [4]) in der T-Kategorie mit der TNM-2005-Klassifikation zu vergleichen ist. Ferner muss beachtet werden, dass sich der nodale Status (N-Stadium) im japanischen System an der anatomischen Lokalisation und nicht an der Anzahl der befallenen Lymphknoten orientiert.

Diagnostik und Staging

Voraussetzung für jede Therapie ist die Gastroskopie mit histologischer Sicherung der Diagnose. Lokalisationsdiagnostik und Ausdehnung sind durch ein Biopsiemapping, teilweise mit grossvolumiger Biopsiezange, durchzuführen, um ein gutes Behandlungskonzept erstellen zu können. Für die Bestimmung der Invasionstiefe ist eine Endosonografie, welche eine Treffsicherheit von bis zu 85% bietet, die Voraussetzung (5). Ein Spiral-CT mit Einschluss des Unterbauches zum Ausschluss von Krukenberg-Metastasen gehört obligat zum präoperativen Staging. Ein CT-Thorax ist nur bei

proximalen Adenokarzinomen (bzw. Adenokarzinom des gastroösophagealen Überganges) nötig. Auf eine Skelettszintigrafie kann routinemässig verzichtet werden, da solitäre Knochenmetastasen beim Magenkarzinom äusserst selten sind. Bei fortgeschrittenem Magenkarzinom (T3/T4) ist die diagnostische Laparoskopie und Abdominallavage in Erwägung zu ziehen, da bei diesen Situationen in 10 bis 20% eine zusätzliche peritoneale oder hepatische Metastasierung gefunden werden kann. Zudem könnte bei fraglicher lokaler Operabilität aufgrund der gewonnenen Resultate ein neoadjuvantes Therapiekonzept geplant werden (6, 7). Tumormarker spielen beim Magenkarzinom in der Therapieplanung keine Rolle, können jedoch in der Verlaufsbeurteilung von Bedeutung sein.

Operative Therapie

Das multidisziplinäre präoperative Erstellen eines Behandlungskonzeptes wird vor allem für die lokal fortgeschrittenen Tumoren empfohlen. Nach wie vor ist die chirurgische Resektion des Magenkarzinoms die alleinige kurative Behandlungsmöglichkeit und wird für die Stadien Tis-T3N0-N2M0 oder T4N0M0 empfohlen (8). Die R0-Resektion mit einem adäquaten Sicherheitsabstand ist der wichtigste Prognosefaktor, gefolgt von der Histologie (diffuser oder intestinaler Typ nach Laurén) sowie vom T- und N-Stadium (9).

Für das chirurgische Vorgehen sind die Lokalisation des Tumors wie auch die Ausdehnung der Lymphonodektomie entscheidend, denn – wie Maruyama et al. schon 1989 gezeigt haben – die primäre Lokalisation des Tumors bestimmt auch die lymphogene Metastasierungsart wesentlich mit (10).

Karzinome im Magenkorpusbereich

Die totale Gastrektomie und D2-Lymphonodektomie galt bis vor wenigen Jahren als Standardtherapie des operablen Magenkarzinoms (Kompartiment D1 = Lymphknoten entlang der grossen und kleinen Magenkurvatur, Kompartiment D2 = Lymphknoten entlang der grossen Magengefässe und des Truncus coeliacus). Leider konnten die exzellenten Resultate der Japaner mit einer standardisierten D2-Lymphknotendisektion

versus D1-Lymphknotendisektion in Europa nicht nachvollzogen werden (11, 12). Tendenziell scheint mit einer D2-Lymphknotendisektion ein Vorteil im Zehnjahresüberleben in den Stadien II und IIIA für die Patienten mit D2-Lymphknotendisektion vorhanden zu sein. Deshalb wird dieses Vorgehen für die beiden Stadien bei Karzinomen im Magenkorpusbereich nach wie vor empfohlen. Die Minimalzahl von Lymphknoten ist 14, optimal sind mindestens 25 Lymphknoten (8, 9,13). Eine ösophagojejunale Anastomose kann mittels zirkulärem Stapler durchgeführt werden. In verschiedenen Studien hat sich diese der Handanastomose überlegen gezeigt. Ob eine Rekonstruktion mittels Pouch oder Krückstockanastomose durchgeführt wird, bleibt kontrovers und ist individuell zu beurteilen.

Proximale Magenkarzinome

Proximale Magenkarzinome (Adenokarzinome des gastroösophagealen Überganges Siewert III) sind schwieriger zu behandeln. Sie bedürfen ebenfalls einer totalen Gastrektomie mit distaler transhiataler Ösophagusresektion und zusätzlicher Lymphonodektomie des hinteren unteren Mediastinums, was einer Erweiterung des Hiatus oesophagei bedarf. Eine hohe mediastinale Anastomose zwischen Ösophagus und Jejunum wird durch einen zirkulären Stapler, ohne Eröffnung des Thorax, wesentlich erleichtert.

Distale Magenkarzinome

Hingegen ist beim distalen Magenkarzinom oft (bei «günstigem» initialen Stadium) der Erhalt des proximalen Magenanteiles möglich, sodass eine kurative Resektion durch eine subtotale Gastrektomie in den Stadien T1/T2 intestinaler Typ erreicht werden kann. Für den intestinalen Typ wird ein tumorfreier Resektionsrand von 3 cm, für den diffusen Typ von 5 cm als genügend erachtet. Eine tumorfreie duodenale Manschette von 2 cm dürfte ebenfalls genügend sein (14). Nach wie vor empfiehlt Stein et al. auch in dieser Situation eine D2-Lymphknotendisektion, bei distalem Magenkarzinom sogar inklusive Dissektion der hepatoduodenalen, retroduodenalen und rechts-paraaortalen Lymphknoten (13). Dies sollte in geübten Händen keine zu-

sätzliche Morbidität verursachen. Eine routinemässige Splenektomie zeigt keinen Überlebensvorteil, dagegen eine statistisch signifikante Zunahme der Morbidität und wird daher nicht empfohlen (24). Bei Karzinomen im Bereich der grossen Krümmung mit Lymphknoten im Milzhilus kann eine pankreassparende Splenektomie mit Lymphonodektomie der paraaortalen Lymphknoten nötig sein, was aber individuell beurteilt werden muss (13).

Die Japaner haben in den letzten Jahren aufgrund ihrer grossen Erfahrung und ihrem statistisch sehr gut dokumentiertem Patientengut ein diversifiziertes Vorgehen eingeschlagen. Sie haben ihr Vorgehen in ihren Guidelines von 2002 veröffentlicht (15).

Magenfrühkarzinom

So schlagen die Japaner vor allem bei Magenfrühkarzinom (T1N0) ein modifiziertes Vorgehen mit partieller Gastrektomie vor, wobei die histologische Differenzierung äusserst wichtig ist. Modifizierte Gastrektomien (MG), sei es mit Vagus-erhalt (MG A), Pyloruserhalt (MG B) oder gar die alleinige Mukosektomie (EMR), gehören in den japanischen Empfehlungen zu den chirurgischen Möglichkeiten der Behandlung (Tabelle 3).

Beim Magenfrühkarzinom werden ausserdem bereits limitierte Resektionsverfahren in Kombination mit Sentinel-Lymphknoten-Mapping klinisch innerhalb von Studien evaluiert und dürften in Zukunft vielleicht Eingang in den klinischen Alltag finden (16).

Evaluierung

Mit der onkologisch radikalen R0-Resektion lassen sich je nach UICC-Stadien I–IIIa Fünfjahresüberlebensraten von 40 bis 80% erzielen. Nach wie vor befinden sich aber zwei Drittel der Patienten in

Europa in einem fortgeschrittenen Tumorstadium – ganz im Gegensatz zu den japanischen Patienten. Laut deutscher Magenkarzinomstudie ist die Resektionsrate in dieser Situation nur 40%, das heisst, es resultiert ein Fünfjahresüberleben von 5 bis 10% (17), was in der Schweiz nicht anders sein wird.

Neoadjuvante Therapie

Beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom und einer fraglichen R0-Resektion scheint eine neoadjuvante Chemotherapie von Nutzen zu sein, was verschiedene Phase-II-Studien zeigen konnten. Ein Therapieversuch bei initial fraglich resezierbarem Magenkarzinom mit einer neoadjuvanten Chemotherapie gemäss MAGIC Trial (Phase-III-Studie) ist gerechtfertigt (18) und wird durch andere neoadjuvante Protokolle unterstützt. Weitere Resultate sind unter anderem aus der laufenden EORTC-Studie 40954 zu erwarten. Alle bis anhin publizierten Studien zeigen, dass nur Patienten, die auf eine neoadjuvante Therapie ansprechen und anschliessend R0-reseziert werden können, von der multimodalen Therapie mit einer Verbesserung des Langzeitüberlebens profitieren.

Adjuvante Therapie

Bis vor kurzem misslang der Versuch, durch die adjuvante Therapie die Rezidivrate und das Langzeitüberleben zu verbessern, wie eine Metaanalyse von 1993 gezeigt hat (19). Metaanalysen aus den Jahren 1999 (20) und 2000 (21) konnten einen leichten Benefit zu Gunsten einer Chemotherapie zeigen, was aber wegen geringer statistischer Aussagekraft nie für die Etablierung einer Standardtherapie überzeugt hat.

Erst seit der Veröffentlichung der Daten der Intergroup Study (Int 0116) (22) zeigt sich eine Tendenz für die Etablierung ei-

ner adjuvanten Radiochemotherapie. Anzumerken ist, dass das Protokoll erhebliche Mängel aufweist, was den chirurgischen Standard anbelangt. Nur gerade 10% der Patienten erhielten eine D2-Resektion, nicht einmal 50% erhielten eine korrekte D1-Resektion. Dennoch zeigt sich ein Überlebensvorteil der Radiochemotherapiegruppe versus Chirurgie alleine von 28% (medianes Überleben 42 Monate vs. 27 Monate). Diese Daten sollten unter europäischen chirurgischen Standards anhand von Studien reevaluiert werden.

Dennoch ist bei nodalpositiven Patienten, welche R0-reseziert wurden, im Einzelfall an eine adjuvante Radiochemotherapie zu denken. Diese ist wahrscheinlich einer alleinigen Chemotherapie im adjuvanten Konzept überlegen.

Palliative Therapie

Die palliative Chemotherapie hat sich im Stadium IV gegenüber anderen Palliativmassnahmen als Standard durchgesetzt (23). Partielle Magenresektionen bei Blutung, Gastroenterostomie, Implantationen von Ernährungssonden und palliative Radiotherapie sind weitere Therapien, die individuell die Lebensqualität verbessern können. ▲

Dr. med. Annelies Schnider
(Korrespondenzadresse)
Chirurgische Klinik
Stadtspital Triemli
Birmensdorferstrasse 497
8063 Zürich
E-Mail: annelies.schnider@triemli.stzh.ch

und

Prof. Dr. med. Urs Metzger
Chefarzt Chirurgische Klinik
Medizinischer Direktor
Stadtspital Triemli

Quellen:

- Menges M.: Diagnostik, Staging und Therapie des Magenkarzinoms. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 767–773.
- Gastric Cancer Treatment (PDQ). National Cancer Institute, 2/12/2004.
- Becker K.F. et al.: Germline E-cadherin gene (CDH1) mutations predispose to familial gastric cancer and colorectal cancer. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 607–610.
- Japanese Gastric Cancer Association: Japanese classification of gastric carcinoma, 2nd English ed *Gastric Cancer* 1998; 1: 10–24.
- Kelly S. et al.: A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in

Tabelle 3:

Behandlung des Magenfrühkarzinoms gemäss japanischen Richtlinien (15)

Invasionstiefe	Histologie	Grösse	Indikation
Mukosa	Differenziert	≤ 2 cm	EMR
Mukosa	Andere		MG A
Submukosa	Differenziert	≤ 1,5 cm	MG A
Submukosa	Andere		MG B

- gastro-oesophageal carcinoma. *GUT* 2001; 49: 534–539.
6. Lehnert T. et al.: Impact of diagnostic laparoscopy on the management of gastric cancer: prospective study of 120 consecutive patients with primary gastric adenocarcinoma. *Br J Surg* 2002; 89: 471–475.
 7. Bonavina L. et al.: Preoperative laparoscopy in management of patients with carcinoma of the esophagus and of the esophagogastric junction. *J Surg Oncol* 1997; 65: 171.
 8. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of gastric cancer. *Annals of Oncology* 2005; 16 (supplement 1): i22–i23.
 9. Siewert JR. et al.: Relevant prognostic factors in gastric cancer: 10-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998; 228: 449–461.
 10. Maruyama K. et al.: Lymph node metastases in gastric cancer. General pattern in 1931 patients. *Ann Surg* 1989; 210: 596–602.
 11. Bonekamp JJ. et al.: Extended lymphnode dissection for gastric cancer. *Dutch Gastric Cancer Group N Engl J Med* 1999; 340: 908–914.
 12. Cuschieri A. et al.: Patient survival after D1 and D2 resection for gastric cancer: long-term results of MRC randomized surgical trial. *Surgical Co-operative Group. Br J Cancer* 1999; 79: 1522–1530.
 13. Stein HJ. et al.: Site-dependent resection techniques for gastric cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2002; 11, 405–414.
 14. Siewert JR. et al.: Gastric Cancer. *Curr Probl Surg* 1997; 34: 835–942.
 15. Nakajima T. Gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric Cancer* 2002; 5: 1–5.
 16. Burian M. et al.: Sentinel lymph node beim Magen und Oesophaguskarzinom. *Der Chirurg*; 2004; 75, 756–760.
 17. Wilke H., Stahl M.: *Kompendium Internistische Onkologie*. 1999: 895–920.
 18. Album W. et al.: Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: A randomized, controlled trial (the MAGIC trial). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 249: abst 998.
 19. Hermans J. et al.: Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1441–1447.
 20. Earle CC et al.: Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Cancer*; 1999; 35: 1059–1064.
 21. Mari E. et al: Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *A study of the GISCAD. Ann Oncol* 2000; 11: 837–843.
 22. McDonald JS. 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.
 23. Glimelius B. et al.: Randomized comparison between chemotherapy plus supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997; 8: 163–168.
 24. Katai H. et al.: Update on surgery of gastric cancer: New procedures versus standard technique. *Dig Dis*; 2004; 22, 338–344.