

Update: Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und des ösophagogastralen Übergangs

Das Magenkarzinom zählt zu den malignen Erkrankungen des fortgeschrittenen Lebensalters. In der westlichen Welt wird das Magenkarzinom in mehr als der Hälfte der Fälle in einem lokal fortgeschrittenen oder bereits metastasierten Stadium diagnostiziert. Im Gegensatz zu Asien mit einem Anteil von über 50 % finden sich Frühkarzinome (T1) in Europa in weniger als 20 % der Fälle. Die Langzeitprognose des Magenkarzinoms ist trotz einer weitgehenden Standardisierung der Operationsverfahren bei gleichzeitiger Senkung der postoperativen Morbidität und Letalität sowie der Etablierung multimodaler Therapiekonzepte weiterhin eingeschränkt. Die aktuell publizierte 2. Version der Deutschen S3-Leitlinie zum Magenkarzinom und Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs^{1,2} umfasst relevante Neuerungen bei der Diagnostik und dem Staging, in der Indikation zur endoskopischen Resektionstherapie der Frühkarzinome, der Etablierung minimal-invasiver Operationstechniken und einen neuen Standard für die neoadjuvante/perioperative Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenem Karzinomen und in der strukturierten Tumornachsorge.

Stefan Paul Mönig, Service de Chirurgie Viscérale, Hôpitaux Universitaires Genève, stefan.moenig@hcuge.ch

Markus Moehler, Medizinische Klinik, Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, markus.moehler@unimedizin-mainz.de



Stefan Paul Mönig



Markus Moehler

Diagnostik und Staging

Nach endoskopischer Diagnosestellung wird das weitere therapeutische Vorgehen beim Magenkarzinom durch Tumorstadium und -dissemination unter Berücksichtigung der aktuell gültigen TNM-Klassifikation in ihrer 8. Edition bestimmt¹. Zur Einschätzung der Infiltrationstiefe (T-Stadium) besitzt dabei die Endosonografie (EUS) die höchste Sensitivität und sollte integraler Bestandteil im präoperativen Staging des Primärtumors sein. Die Feststellung einer Lymphknotenmetastasierung ist unabhängig von der durchgeführten Bildgebung sehr unzuverlässig, da keine Übereinstimmung zwischen der Lymphknotengrösse und einer möglichen Lymphknotenmetastasierung³ festzustellen ist. Die unzureichende Spezifität des Lymphknotenstaging kann durch eine EUS-Feinnadelpunktion verbessert werden⁴.

Zum Ausschluss von Fernmetastasen erfolgt die Kontrastmittel-gestützte thorako-abdominale Computertomographie (CT). Die Magnetresonanztomografie (MRT) sollte Patienten vorbehalten sein, bei denen kein CT durchgeführt werden kann. Die Abdomensonografie, idealerweise mit Kontrastmittelverstärkung, sollte als Primärdiagnostik zur Erfassung von Lebermetastasen erfolgen.

Der Nachweis einer Peritonealkarzinose (PC) gelingt bildgebend nicht immer zuverlässig. Das Verfahren der Wahl zum Ausschluss einer PC ist die chirurgische Staging-Laparoskopie. Daher sollte die Staging-Laparoskopie vor Beginn der neoadjuvanten Therapie beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom und Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs mit Quantifizierung einer möglichen Peritonealkarzinose (PCI = Peritonealkarzinoseindex

nach Sugarbaker) erfolgen⁵. Die PET-CT kann bei lokal fortgeschrittenen intestinalen Magenkarzinomen in Betracht gezogen werden, zeigt jedoch bei diffusen Karzinomen gehäuft falsch negative Ergebnisse⁶. Insgesamt werden MRT, Szintigrafie und PET-CT nicht als Routineuntersuchungen empfohlen, sondern kommen komplementär bei speziellen Fragestellungen zum Einsatz.

Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs (AEG) werden nach der anatomisch-topographischen Klassifikation von Siewert und Holscher in drei Typen eingeteilt (AEG I-III)⁷. Die Klassifikation nach Siewert und Holscher ist nach wie vor für die chirurgische Therapieentscheidung von zentraler Bedeutung^{8,9,10}.

Solange das Zentrum des Tumors bis maximal 2cm distal der Z-Linie liegt, werden diese Tumore gemäss der aktuell gültigen 8. Edition der TNM-Klassifikation zu den Oesophaguskarzinomen gezählt (alle AEG I und die Mehrzahl der AEG II). Diese Einteilung entspricht weitgehend der japanischen Nishi-Klassifikation⁵.

Grundsätzlich soll jeder Patient einschliesslich der Patienten mit Frühkarzinomen und metastasierten Karzinomen in einem interdisziplinären Tumorboard besprochen werden.

Therapie

Endoskopische Resektion beim Frühkarzinom

Für Magenfrühkarzinome (T1) steht mit der endoskopischen Resektion (ER) ein effektives und vergleichsweise komplikationsarmes Verfahren zur Verfügung, das unter Einhaltung der Leitlinienkriterien eine adäquate onkologische Behandlung ermöglicht (Abb.1)¹¹. Voraussetzung ist eine vollständige En-bloc-Resektion mit histopathologischer Begutachtung der lateralen und basalen Resektionsränder.

Die neue Leitlinie erweitert die Indikation zur endoskopischen Resektion bei Vorliegen eines Magenfrühkarzinoms auf Karzinome mit einer Submukosainfiltration sm1. Bei Vorliegen von maximal einem «erweiterten Kriterium» (differenziertes Mukosakarzinom (G1/2) ohne Ulzeration und Grösse > 2cm; differenziertes Mukosakarzinom mit Ulzeration und Grösse < 3cm; gut differenzierte Karzinome mit Submukosainvasion < 500 µm (sm1) und Grösse < 3cm; undifferenziertes Mukosakarzinom < 2cm Durchmesser) kann eine kurative endoskopische Resektion indiziert sein, welche mittels ESD (endoskopische Submukosadisektion) erfolgen sollte. Bei mehr als einem erweiterten Kriteri-

um soll weiterhin eine onkologisch-chirurgische Resektion mit systematischer Lymphadenektomie erfolgen.

Chirurgische Therapie

Die chirurgische Resektion stellt mit Ausnahme der endoskopisch kurativ behandelbaren Frühkarzinome die einzige Möglichkeit zur kurativen Behandlung des Magenkarzinoms dar.

Für distale Oesophaguskarzinome AEG Typ I besteht die Indikation zur thorakoabdominalen Oesophagusresektion nach Ivor-Lewis entsprechend der S3-Leitlinie für das Ösophaguskarzinom⁹. Für die Kardiakarzinome (AEG Typ II) kann sowohl eine transthorakale subtotale Oesophagektomie mit proximaler Magenresektion nach Ivor-Lewis als auch eine transhiatal erweiterte Gastrektomie durchgeführt werden^{8,9}. Im Falle einer transhiatal erweiterten Gastrektomie sollte zu Beginn der Operation der proximale Schnitttrand mit einem Schnellschnitt überprüft werden. Dabei wird ein proximaler Sicherheitsabstand von 30mm empfohlen¹². Der notwendige Sicherheitsabstand nach proximal ist eher ein Argument für die Oesophagusresektion und gegen die transhiatal erweiterte Gastrektomie. Ein zusätzliches Argument für die Oesophagusresektion stellt der heute weitgehend etablierte minimal-invasive Zugang dar, so dass aktuell die Mehrzahl der Zentren in Europa bei AEG-II-Tumoren eher eine Oesophagusresektion als eine erweiterte Gastrektomie ausführen⁸. Dennoch kann bei der gegenwärtigen Studienlage für AEG-II-Tumore keine eindeutige Empfehlung für ein entweder transhiatales oder transthorakales Vorgehen abgegeben werden. Hier bleiben die Ergebnisse des aktuell initiierten europäischen randomisierten «Cardia-Trial» abzuwarten, der für AEG-II-Tumore die transhiatal erweiterte Gastrektomie mit der Ivor-Lewis-Oesophagektomie vergleicht. Bei AEG mit Infiltration des Oesophagus sowie des Magens kann eine totale Oesophagusgastrektomie mit Koloninterposition notwendig sein. Für Typ-III-Karzinome ist die transhiatal erweiterte Gastrektomie das Verfahren der ersten Wahl.

Bei distal gelegenen Magenkarzinomen kann ohne Prognoseverschlechterung eine subtotale distale Magenresektion durchgeführt werden. Ein Resektionsabstand von 5cm für den intestinalen Typ nach Lauren respektive 8cm im Falle eines diffusen Typs nach Lauren wird empfohlen. Diese weiten Sicherheitsabstände werden insbesondere international kontrovers diskutiert. Im Falle eines Unterschreitens des oralen Sicherheitsabstandes wird daher in der aktualisierten Leitlinie ein Schnellschnitt gefordert.

Aktuell werden auch limitierte Resektionen wie das Merendino-Operationsverfahren und die sogenannte Double-Trakt-Operation für frühe AEG-Tumorstadien diskutiert¹⁰. Eine Splenektomie ist nur noch bei direkter Tumorfiltration indiziert¹³.

Rekonstruktion

Bislang gibt es keinen allgemein anerkannten Standard zur Rekonstruktion nach Gastrektomie und subtotaler Magenresektion, wobei weltweit die ausgeschaltete Roux-Schlinge bevorzugt angewendet wird. Eine aktuelle Metaanalyse von 25 vergleichenden Studien (17 RCTs, 8 non-RCTs) mit überwiegend jejunaler J-Pouch-Rekonstruktion zeigte jedoch, dass der Pouch die funktionellen und nutritiven postoperativen Ergebnisse wie auch die Lebensqualität ohne höhere perioperative Morbidität signifikant verbesserte¹⁴.

Lymphadenektomie

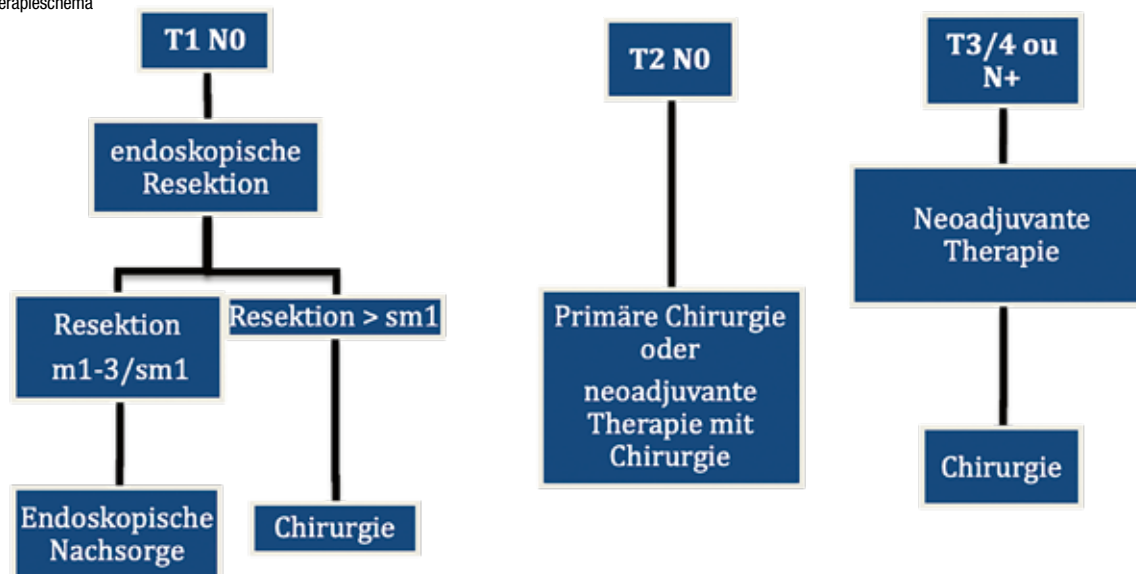
Die Lymphadenektomie (LAD) ist von grösster Wichtigkeit für das exakte Tumorstaging und beeinflusst massgeblich das Langzeitüberleben und die Rezidivrate. Die D2-LAD (Kompartiment 1 und 2 mit den LK-Stationen 1–12) ist das Standardverfahren bei lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen.

Aufgrund anatomischer Studien über die Anzahl der in beiden Kompartimenten vorkommenden LK und aufgrund der Ergebnisse der Deutschen Magenkarzinomstudie wurde die histologische Untersuchung von mindestens 25 LK für eine adäquate D2-LAD festgehalten¹².

Minimalinvasive Gastrektomie bzw. subtotale Magenresektion

Bei Magenfrühkarzinomen kann eine laparoskopisch/robotische subtotale distale Magenresektion oder Gastrektomie durchgeführt werden. Sie ist onkologisch gleichwertig zur offenen Resektion. Nach laparoskopischer/robotischer Chirurgie ist in den randomisierten Studien die Morbidität signifikant geringer bei vergleichbarer 30-Tage-Letalität. Die onkologischen Ergebnisse scheinen gleichwertig. Kritisch ist anzumerken, dass die vorliegenden Daten überwiegend aus Asien stammen¹⁵. In Europa sind zwei prospektiv-randomisierte Studien (LOGICA-Trial und STOMACH-Trial) abgeschlossen, jedoch noch nicht publiziert. Die Indikation zur minimal-invasiven Resektion bei fortgeschrittenen Magenkarzinomen (> T2) kann daher noch nicht abschliessend bewertet werden. Die vorliegenden Ergebnisse aus Asien zeigen jedoch auch für lokal fortgeschrittene Magenkarzinome vergleichbare Ergebnisse der minimal-invasiven und offenen Chirurgie analog zu den Frühkarzinomen.

Abbildung 1. Therapieschema



Multimodale Therapie

Neoadjuvante Chemotherapie

Bei resektablen Magenkarzinomen cT3/T4 soll eine perioperative Chemotherapie (z. B. FLOT), bei resektablen AEG cT3/T4 soll eine präoperative Radiochemotherapie (z. B. CROSS) oder eine perioperative Chemotherapie unabhängig vom klinischen Lymphknotenstaging erfolgen. Liegt ein Tumorstadium cT2 vor, so kann eine multimodale Therapie durchgeführt werden, alternativ auch eine primäre Operation (Abb.1). Konnte eine Lymphknotenmetastasierung mittels Punktion bestätigt werden, besteht ebenfalls eine Indikation zur multimodalen Therapie. Eine präoperative Radiochemotherapie soll ausserhalb von Studien beim Magenkarzinom nicht erfolgen.

Als perioperatives Konzept hat sich international das FLOT-Regime etabliert¹⁶. FLOT verbessert das Gesamtüberleben gegenüber ECF/ECX (MAGIC-Trial) um 15 Monate auf 50 Monate median, ebenso ist die R0-Resektionsrate höher mit einer Tendenz zu einer niedrigeren Morbidität und Mortalität. Nach präoperativer Therapie soll grundsätzlich am Resektat eine histopathologische Bestimmung des Regressionsgrades erfolgen. Nach präoperativer Chemotherapie und anschliessender Operation soll über die postoperative Chemotherapie interdisziplinär, abhängig von Regressionsgrad, klinischem Ansprechen, Verträglichkeit und Allgemeinzustand, entschieden werden.

Oligometastasierung

Eine Subgruppe von Patienten mit limitierter Metastasierung (Oligometastasierung) scheint von einem multimodalen Ansatz einschliesslich der Metastasenresektion zu profitieren, was auch Metaanalysen bestätigen¹⁷. Insbesondere bei jungen Patienten mit gutem AZ/EZ ist diese Option mit guter Vorbehandlung, z. B. mit 6-8x FLOT, sinnvoll, um eine schnelle Progression auszuschliessen und Patienten mit günstiger Biologie zu selektionieren. Eine aktuell laufende prospektiv-randomisierte Studie (RENAISSANCE/FLOT⁵) überprüft den Stellenwert der palliativen Chemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie mit nachfolgender Resektion des Primarius und der Metastasen¹⁸.

Erst intraoperativ entdeckte Metastasen dürfen analog der Oesophagusleitlinie, falls R0 resektabel, mitreseziert werden.

Perioperative Ernährungstherapie

Grundsätzlich sollte vor Beginn einer multimodalen Therapie in Vorbereitung auf die OP ein Ernährungsstatus erhoben werden und wenn möglich eine Ernährungsfachkraft hinzugezogen werden. Zudem sollen Patienten auch ohne Zeichen einer Mangelernährung präoperativ für fünf bis sieben Tage zur Einnahme balanzierter Trinklösungen zusätzlich zur normalen Ernährung motiviert werden. Mangelernährte Patienten mit hohem ernährungsmedizinischem Risiko sollten für eine Dauer von 10–14 Tagen präoperativ eine gezielte Ernährungstherapie erhalten, auch wenn dafür die Operation verschoben werden muss.

Nachsorge

Alle Patienten sollten einer strukturierten Nachsorge zugeführt werden. Diese Nachsorge beinhaltet eine klinische Untersuchung sowie eine Bildgebung (in der Regel ein CT) und bei Symptomen eine Endoskopie. Die Nachsorgeuntersuchungen sollten in den ersten zwei Jahren zumindest halbjährlich und danach bis zum fünften Jahr jährlich erfolgen.

Die aktuelle neue S3-Leitlinie zum Magenkarzinom und Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs ist in Langversion, in Kurzversion und als ausführlicher Methodenreport verfügbar unter:

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009L_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2019-12.pdf. Weitere regelmässige Updates sind jährlich geplant.

Literatur:

1. Moehler M, Al-Batran SE, Andus T et al. S3-Leitlinie Magenkarzinom – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und des ösophagogastralen Übergangs – Langversion 2.0 – August 2019. AWMF-RegisOL. Z Gastroenterol 2019;57(12):1517-1632
2. Mönig, S.P., Ott, K., Gockel, I. et al. S3-Leitlinie Magenkarzinom-Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. Chirurg 2020;91(1):37-40
3. Mönig SP, Zirbes TK, Schröder W et al. Staging of gastric cancer: correlation of lymph node size and metastatic infiltration. Am J Roentgenol 1999; 173: 365-367
4. Berlth F, Chon SH, Chevally M et al. Preoperative Staging of Nodal Status in Gastric Cancer Transl Gastroenterol Hepatol 2017 Feb 7;2:8. doi:10.21037/tgh.2017.01.08. eCollection 2017
5. Mönig, S.P., Schneider, P.M. Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs: primäres Staging. Onkologe 25, 1065–1072 (2019)
6. Alakus H, Batur M, Schmidt M et al. Variable 18F-fluorodeoxyglucose uptake in gastric cancer is associated with different levels of GLUT-1 expression. Nucl Med Commun. 2010; 31(6):532-8
7. Siewert JR, Hölscher AH, Becker K, Gössner W. Cardia Cancer: attempt at a therapeutically relevant classification. Chirurg 1987; 58: 25-32.
8. Chevally M, Bollschweiler E, Chandramohan SM, et al. Cancer of the gastroesophageal junction: a diagnosis, classification, and management review. Ann N Y Acad Sci 2018;1434(1):132-138
9. Hölscher AH, Law S. Esophagogastric junction adenocarcinomas: individualization of resection with special considerations for Siewert type II, and Nishi types EG, E=G and GE cancers. Gastric Cancer. 2020; 23(1):3-9. doi: 10.1007/s10120-019-01022-x. Epub 2019 Nov 6
10. Sasako M, Sano T, Yamamoto S et al. Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia of subcardia: a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2006; 7: 644-651.
11. Niclauss N, Chevally M, Frossard JL, Mönig SP. Surgical strategy for early stage carcinoma of the esophagus. Chirurg. 2018; 89(5):339-346.
12. Niclauss N, König A, Izbicki J, Mönig S. Ösophaguskarzinom Update. Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date. 2017; 11(05): 461-479
13. Mönig SP, Collet PH, Baldus SE et al. Splenectomy in proximal gastric cancer: frequency of lymph node metastasis to the splenic hilus. J Surg Oncol 2001; 76(2):89-92
14. Syn NL, Wee I, Shabbir A, Kim G, So JB. Pouch versus no pouch following total gastrectomy: Meta-analysis of randomized and non-randomized studies. Ann Surg. 2018; 269(6): 1041-1053
15. Chevally M, Jung M, Berlth F et al. Laparoscopic Surgery for Gastric Cancer: The European Point of View. J Oncol. 2019 May 12;2019:8738502. doi: 10.1155/2019/8738502. eCollection 2019.
16. Al-Batran SE, Homann N, Paulig C, Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet. 2019 May 11; 393(10184): 1948-1957.
17. Schmidt T, Mönig SP. Therapeutic approach in oligometastatic gastric and esophageal cancer. Chirurg. 2017; 88(12): 1024-1032.
18. Al-Batran SE, Goetze TO, Mueller DW, The RENAISSANCE (AIO-FLOT5) trial: effect of chemotherapy alone vs. chemotherapy followed by surgical resection on survival and quality of life in patients with limited-metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction – a phase III trial of the German AIO/CAO-V/CAOGI. BMC Cancer. 2017 Dec 28;17(1):893.