

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Entwicklungen in der systemischen
Therapie des Magenkarzinoms in den
vergangenen 30 Jahren**

Altinbas M, Colak D

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2011; 9 (3), 18-29

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Entwicklungen in der systemischen Therapie des Magenkarzinoms in den vergangenen 30 Jahren

M. Altınbaş, D. Çolak

Kurzfassung: In den vergangenen 30 Jahren sind die systemischen Therapiemöglichkeiten von Adenokarzinomen des Magens und gastroösophagealen Übergangs deutlich fortgeschritten. Dies gilt für die adjuvanten oder neoadjuvanten und palliativen Chemotherapien. Eine randomisierte Studie aus den USA zeigte uns zunächst die Wirksamkeit der adjuvanten Chemo-Radiotherapie des operierten Magenkarzinoms. Dann konnte in randomisierten Studien gezeigt werden, dass eine prä- und postoperative (= perioperative) Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chirurgie das krankheitsfreie und das Gesamt-Überleben nach 5 Jahren signifikant um ca. 10–14 % verbessert. Aufgrund dieser Ergebnisse wird jetzt die perioperative Chemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem (uT2–uT4+, N⁺) Tumor als Therapie der Wahl angesehen (besonders in Europa). Die Rolle der präoperativen Chemo-Strahlentherapie ist noch nicht definitiv geklärt. Deswegen besteht für die präoperative Chemo-Radiotherapie derzeit kein Anhalt. Die postoperative Chemo-Strahlentherapie ist unter Umständen zu empfehlen. Ab pT3-/pT4- oder pN⁺-Tumoren gibt man eine adjuvante Chemo-Radiotherapie (besonders in Nordamerika). Bei onkologisch-chirurgisch inadäquater Resektion ist auch eine postoperative Chemo-Strahlen-

therapie eine sinnvolle Therapiemaßnahme. Die postoperative Chemotherapie (S-1) wird in Asien als Standardtherapie favorisiert. Als palliative Therapie finden neben klassischen Zytostatika die neuen Chemotherapeutika Irinotecan und Oxaliplatin sowie Taxane und zielgerichtete Substanzen Verwendung. Die neuen Substanzen sollen noch in Phase-III-Studien untersucht werden.

Schlüsselwörter: Magenkarzinom, Chemotherapie, Radiotherapie, Chemo-Strahlentherapie, zielgerichtete Therapie

Abstract: New Developments of Systemic Treatment of Gastric Carcinoma in Recent Years. Over the past 30 years, the systemic therapeutic possibilities of adenocarcinomas of the stomach and gastroesophageal junction have progressed significantly. This applies to the adjuvant or neoadjuvant and palliative chemotherapies. A randomized study from the USA showed for the first time the effectiveness of adjuvant chemoradiotherapy of the operated stomach cancer. Then, randomized studies showed that pre- and postoperative chemotherapies (peri-

operative chemotherapy) improved disease-free and overall survivals after 5 years by about 10–14 % compared to surgery alone. Based on these results, perioperative chemotherapy in patients with locally advanced (uT2–uT4, N⁺) tumors today is regarded as the treatment of choice (especially in Europe). The role of preoperative chemotherapy and radiation therapy is not yet definitively resolved. Therefore, there is currently no evidence for preoperative chemoradiotherapy. Postoperative chemotherapy and radiation therapy are recommended under certain conditions. From stage pT3/T4 or pN⁺ tumors onwards, adjuvant chemoradiotherapy is given (especially in North America). In cases of inadequate surgical resection postoperative chemoradiotherapy is also a useful therapeutic option. Postoperative chemotherapy (S-1) is favored in Asia as a standard therapy. As a palliative therapy in addition to the new classical cytostatic chemotherapy irinotecan, oxaliplatin, taxanes and targeted-use substances are in use. The new agents will have to undergo investigation in phase-III trials. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2011; 9 (3): 18–29.**

Key words: gastric cancer, chemotherapy, radiotherapy, chemoradiotherapy, targeted therapy

■ Einleitung

Das Magenkarzinom ist eines der am häufigsten auftretenden Karzinome weltweit. Es hat trotz der hoffnungsvollen Entwicklung der systemischen Therapie immer noch eine schlechte Prognose. Während in der westlichen Welt eine sinkende Inzidenzrate für klassische Magenkarzinome zu erkennen ist, steigt die Häufigkeit von Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs steil an [1, 2].

Die Operation ist die potenziell einzige kurative Behandlungsmaßnahme. Die Magenresektion, bevorzugt mit erweiterter Lymphadenektomie unter Einschluss der Lymphknoten des zweiten Kompartiments (D2-Lymphadenektomie), bleibt prognosebestimmend [3]. Aber es besteht eine hohe Rate an loko-regionärer Recurrence. Deswegen versucht man einerseits eine „extensive Lymphknotendissektion“ und andererseits eine perioperative Chemotherapie (insbesondere in Europa) oder

Chemo-Radiotherapie bei inadäquater Resektion des Magens oder eine Chemo-Radiotherapie überhaupt ab pT3-/pT4-Tumoren des Magens weltweit (insbesondere in der USA).

Die mediane Überlebenszeit liegt bei nur 3–4 Monaten ohne Therapie bei Metastasierung. Mit Kombinationschemotherapie leben die metastasierten Magenkarzinompatienten 8–10 Monate mit einer zusätzlich besseren Lebensqualität. Zurzeit besteht keine Standard-Chemotherapie-Kombination bei Vorliegen von Metastasen. Am häufigsten gibt man 5-Fluorouracil und seine Derivate, Cisplatin, Adriamycin sowie Epirubicin. Neue Chemotherapeutika sind Irinotecan und Oxaliplatin sowie Taxane und zielgerichtete Substanzen. Die neuen Substanzen sollen noch in Phase-III-Studien untersucht werden [4].

■ Chirurgie

Die Fortschritte in der chirurgischen Vorgehensweise und eine verbesserte perioperative Betreuung haben in den vergangenen 30 Jahren zu höheren R0-Resektionsraten und zu einer geringeren perioperativen Mortalität geführt. Aber diese therapeutischen Erfolge haben ihre Grenzen erreicht und können bei einer R0-Resektionsrate von ca. 80 % und einer postoperativen Letalität von < 5 % vermutlich kaum noch verbessert werden. Derzeit liegen bei einer adäquaten chirurgisch-onkologischen Vorgehensweise die 5-Jahres-Überlebensraten im

Eingegangen am 7. Juni 2010; angenommen nach Revision am 3. August 2010; Pre-Publishing Online am 30. November 2010

Aus der Onkologischen Abteilung, Diskapi Yildirim Beyazit EA Hospital, Ankara, Türkei

Korrespondenzadresse: Professor Dr. med. Mustafa Altınbaş, Onkologische Abteilung, Diskapi Yildirim Beyazit EA Hospital, Diskapi, Ankara, Türkei; E-Mail: draltinbas@mynet.com

Stadium I bei ca. 80 % und im Stadium II bei 40–50 %. In den fortgeschrittenen Stadien III und IV (lokalisiert) ist die Prognose deutlich schlechter. Hier betragen in den westlichen Industrienationen die R0-Resektionsraten < 50 % und die kumulativen 5-Jahres-Überlebensraten nur 10–15 %. Selbst nach R0-Resektionen versterben > 70 % der Patienten an ihrem Tumor [5], wobei lokoregionäre/intraabdominelle Rezidive und das Auftreten von Fernmetastasen im Vordergrund stehen [3].

Da die alleinigen chirurgischen Eingriffe beim Magenkarzinom eine unverändert ungünstige Prognose haben, werden immer mehr Patienten einer prä-, peri- oder postoperativen Behandlung zugeführt, die sich bei diesen Tumoren grundsätzlich als wirksam erwiesen hat [6, 7].

■ Postoperative Chemotherapie

Postoperative (adjuvante) Chemotherapie in der Vergangenheit

In dem 1995 publizierten Textbuch „Therapiekonzepte Onkologie“ ist die adjuvante Chemotherapie wie folgt beschrieben: „Der Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie bezüglich einer Prognoseverbesserung ist weiterhin nicht gesichert. Die überwiegende Mehrzahl randomisierter Studien, in denen eine adjuvante Chemotherapie gegen alleinige Chirurgie geprüft wurde, waren negativ. Ein positives Ergebnis wurde nur in 2 japanischen Studien mit postoperativer Chemoimmunotherapie und 2 adjuvanten Chemotherapiestudien, deren Ergebnisse allerdings in Nachfolgestudien nicht reproduziert werden konnten, beobachtet. Eine adjuvante Therapie ist deshalb außerhalb von Studien nicht gerechtfertigt“ [8].

In alten Textbüchern gibt es zu wenig Information über die adjuvante Chemotherapie. Hermann et al. [9] gaben 1994 für den Einsatz der adjuvanten Chemotherapie Folgendes an: „Für die adjuvante Chemotherapie des Magenkarzinoms, also unmittelbar im Anschluss an eine potenziell kurative Operation, gibt es bisher keine Indikation außerhalb klinischer Studien“.

In adjuvanten Studien von 1988 bzw. 1990 zum Magenkarzinom konnte man keine Indikation für die adjuvante Chemotherapie finden [10, 11].

Bis 2005 durchgeführte adjuvante Chemotherapiestudien des Magenkarzinoms sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Zwischen 1960 und 1980 standen die alten systemischen Regimes für das Magenkarzinom zur Verfügung. In damaligen Studien standen die Stabilität des Krankheitsverlaufs und die Reduktion des Wiederauftretens im Vordergrund. Damals waren nur die nitrosoarea- und mitomycinhaltigen Kombinationen für eine kürzere Anwendung (nicht so lange wie erforderlich) verfügbar [20].

Anthrazyklinhaltige Regimes wurden bei Magenkarzinompatienten in den 1990er-Jahren eingesetzt. Postoperativ behandelte man die Patienten mit Fluorouracil, Adriamycin und Mitomycin (FAM) erst 6 Wochen nach der Operation. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kontroll- und Therapiegruppen in Bezug auf das krankheitsfreie („disease-free survival“ [DFS]) und Gesamtüberleben („overall survival“ [OS]) [10, 20].

Aufgrund der Ergebnisse von anthrazyklinhaltigen adjuvanten Ansätzen (FA: Fluorouracil-Adriamycin, FLE: Fluorouracil-

Tabelle 1: Adjuvante Chemotherapie für Magenkarzinom, Phase-III-Studien, Stadium II–IIIB. Mod. nach [12].

Studie	Regime	Patienten (n)	Median Überlebenszeit	5-Jahres- Überlebensrate	p
Carrato et al. [13]	Kontrolle	75	2,6 Jahre	n. a.	–
	Mitomycin-C-UFT	69	2,3 Jahre	n. a.	n. a.
Nakajima et al. [14]	Kontrolle	285	> 5 Jahre	83 %	–
	Mitomycin-C-FU-UFT	288	> 5 Jahre	86 %	0,17
Allum et al. [15]	Kontrolle	130	15 Monate	18 %	–
	Mitomycin-C-FU	141	16 Monate	28 %	0,98
	Mitomycin-C-FU-CMFV	140	16 Monate	10 %	–
Coobes et al. [10]	Kontrolle	130	15 Monate	18 %	–
	FAM	133	36 Monate	46 %	0,17
Italian GITSG [16]	Kontrolle	69	n. a.	~50 %	0,9
	MACCNU-FU	75	n. a.	~50 %	–
	MACCNU-FU-Levamisol	69	n. a.	~50 %	–
Neri et al. [17]	Kontrolle	55	13,9 Monate	13 %	0,01
	FU-Leucovorin-Epirubicin	48	20,4 Monate	25 %	–
Hallssey et al. [18]	Kontrolle	145	14,7 Monate	20 %	0,14
	RT 45 Gy	153	12,9 Monate	12 %	–
	FAM	138	17,3 Monate	19 %	–
EORTC Lise et al. [19]	Kontrolle	159	n. a.	~43 %	0,3
	FAM	155	n. a.	~43 %	–
McDonald et al. [20]	Kontrolle	100	n. a.	31 %	0,45
	FAM	93	n. a.	33 %	–
Krook et al. [21]	Kontrolle	64	36 Monate	33 %	0,88
	FA	61	34 Monate	32 %	0,88
FFCD Ducreux et al. [22]	Kontrolle	133	46 Monate	48 %	–
	Cisplatin-FU	127	44 Monate	40 %	0,25

CCNU: Chloroethylcyclohexylnitrosoarea; CMFM: Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil, Vincristin; EORTC: „European Organization for Research and Treatment of Cancer“; FAM: Fluorouracil, Adriamycin, Mitomycin; FU: Fluorouracil; GITSG: „Gastrointestinal Tumor Study Group“; n. a.: nicht angegeben; RT: Strahlentherapie; UFT: Uracil und Tegafur.

Leucovorin-Epirubicin usw.) und einer randomisierten EORTC-Studie, in der FAMTX (Fluorouracil-Adriamycin-Methotrexat) gegenüber FAM zu signifikant höheren Remissionsraten und signifikant längeren Überlebenszeiten führte (CR/PR: 42 % vs. 9 %; median OS: 42 vs. 20 Wochen), sind FAM und FAM-Modifikationen nicht mehr „die Standardchemotherapie des Magenkarzinoms der Jahre 1990–2000“ [8, 12, 23].

Cisplatinhaltige Regimes zeigten eine höhere Ansprechrate im Vergleich zu anderen Kombinationen ohne Cisplatin. Deswegen führte man adjuvante Studien mit cisplatinhaltigen Kombinationen für operierte Magenadenokarzinome durch [12].

Die neuen Kombinationen wie Cisplatin-Fluorouracil (CF), Etoposid-Adriamycin-Cisplatin (EAP) oder Epirubicin-Cisplatin-Fluorouracil (ECF) wurden vorwiegend in Phase-II-Studien untersucht und erreichten objektive Remissionsraten von ca. 40–50 % (bis zu 70 %), einschließlich 5–10 % kompletter Remissionsraten, mediane Remissionsdauern von 6–9 Monaten und mediane Überlebenszeiten von 6–11 Monaten [8, 11].

Earle und Maroun fassten in einer Metaanalyse 12 Studien zusammen, die in westlichen Ländern durchgeführt wurden. Die Subgruppenanalyse ergab $2/3$ lymphknotenpositive Ergebnisse. Die Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie bekamen, zeigten ein kleines Benefit, da die Odds Ratio bei 0,80 (95 %-Konfidenzintervall [CI]: 0,66–0,97) für Tod bei den behandelten Patienten lag (relatives Risiko für Tod 0,94) [24].

Hermans et al. haben eine Analyse von 11 Studien seit 1980 erstellt, in denen postoperative Chemotherapie gegen Observation bei insgesamt 2096 Patienten untersucht wurde. Die Schlussfolgerung daraus ist ein kleiner Vorteil für die postoperative adjuvante Chemotherapie [25].

Janunger et al. haben 2001 eine weitere Metaanalyse durchgeführt, in die 21 randomisierte Studien eingeschlossen wurden und die einen Erfolg für postoperative Chemotherapie zeigt. Wenn man aber westliche und asiatische Arbeiten getrennt betrachtet, ergibt sich ein Benefit nur für asiatische Patienten [26].

Eine ähnliche Metaanalyse von 20 Studien hat uns gezeigt, dass die adjuvante Chemotherapie nur einen kleinen Nutzen (Überlebensvorteil 4–6 %) erzeugt [27, 28]. In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der Metaanalysen zusammengefasst.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die alten klinischen Studien uns gezeigt haben, dass von den 1990er-Jahren bis 2006

kein Anhalt bestand für die postoperative (adjuvante) Chemotherapie (nicht evidenzbasiert) [12]. Letztendlich kommen alle Autoren und insbesondere Janunger et al. zu dem Schluss, dass eine postoperative Chemotherapie nach R0-Resektion unverändert als experimentell anzusehen ist [26].

Postoperative (adjuvante) Chemotherapie in der Gegenwart

In der vergangenen Dekade gab man postoperativ neue Zytostatika im Rahmen einer Kombinationschemotherapie. Die adjuvante Chemotherapie (besonders Kombinationschemotherapie) mit neuen Substanzen ergab in 5 Metaanalysen im Vergleich zur alleinigen Chirurgie ein verlängertes Überleben. Die 5-Jahres-Überlebensrate war 12–91,2 % und die mediane Überlebensdauer lag bei 13–60 Monaten. Die adjuvante Chemotherapie zeigt somit ein verlängertes Überleben [29]. Trotzdem ist eine adjuvante Chemotherapie zurzeit außerhalb klinischer Studien für westliche Patienten nicht indiziert. Ein Überlebensvorteil wurde nur in asiatischen Studien mit hochsignifikanten Ergebnissen nachgewiesen [30].

In einer asiatischen Studie wurde Uracil-Tegafur über 16 Monate bei Patienten mit T2N1/T2N2-Tumoren verwendet. In dieser Studie mit einem sehr selektierten Patientenkollektiv (95 Patienten pro Therapiearm) betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 86 % für die adjuvant behandelte Gruppe und 73 % für den alleinigen Chirurgiearm ($p = 0,017$) [31].

In einer sehr großen japanischen Studie wurde eine adjuvante Therapie mit S1 (529 Patienten) mit alleiniger Chirurgie (530 Patienten) verglichen. Die 3-Jahres-Überlebensraten betrugen 80,1 % (adjuvanter Therapiearm) und 70,1 % (Beobachtungsarm) ($p = 0,002$). Die adjuvante Chemotherapie wurde in dieser Studie gut toleriert [32].

Allerdings ist es sehr schwierig, diese Ergebnisse auf die westlichen Industrienationen zu übertragen [33].

In der japanischen Studie hatten > 50 % der Patienten T2-Tumoren, ca. 70 % der Patienten hatten nur eine N0-Lymphknoten-kategorie oder eine N1-Lymphknoten-kategorie (61 %). Also wurde diese asiatische Studie mit einem sehr selektierten Patientenkollektiv durchgeführt, während in den westlichen Studien deutlich mehr fortgeschrittene Magenkarzinome eingeschlossen worden waren. Auch die in Japan übliche chirurgische Praxis, eine extensive Lymphknotendissektion (D3) durchzuführen und die Dauer der Chemotherapie, die im Vergleich zu westlichen doppelt so lange war (Therapiedauer: 6 Monate 78 %, 9 Monate 71 %, 12 Monate 66 %), könnte zu diesem

Tabelle 2: Adjuvante Chemotherapie: Ergebnisse aus Metaanalysen randomisierter Studien

Autor	Studien (n)	Patienten (n)	Odds Ratio/Hazard Ratio für Tod (95 %-Konfidenzintervall)	Reduktion der Mortalität (%)
Hermans et al. [25]	11	2096	0,82 (0,78–1,08); n. s.	18
Earle et al. [24]	13	1990	0,80 (0,66–0,92); $p = 0,012$	20
Mari et al. [27]	20	3658	0,82 (0,75–0,89); $p < 0,001$	18
Panzini et al. [28]	17	3118	0,72 (0,62–0,84); n. r.	28
Janunger et al. [26]	21	3962	0,84 (0,74–0,96); n. r.	16

n. s.: nicht signifikant; n. r.: nicht relevant

positiven Ergebnis der systemischen Therapie des Magenkarzinoms beigetragen haben [34].

■ Präoperative Chemotherapie

Präoperative (neoadjuvante) Chemotherapie

Lokal fortgeschrittene Magenkarzinome (T3, T4) sind definitionsgemäß potenziell resektable Tumoren ohne radiologische oder laparoskopische Fernmetastasen. Die präoperative (neoadjuvante) Chemotherapie ist bei diesen Hochrisikopatienten zur Prognoseverbesserung durchführbar. Bei diesen Magenkarzinomen ist eine kurative R0-Resektion ohne Randpositivität jedoch sehr schwierig zu erreichen [12]. Tabelle 3 enthält die neoadjuvanten Chemotherapieergebnisse von Phase-III-Studien beim Magenkarzinom [35–37]. Durch die neoadjuvante Chemotherapie konnte man bei ca. 40–50 % der Patienten eine sekundäre R0-Resektion ermöglichen [38].

Die aktuellen Studienerfahrungen weisen darauf hin, dass möglichst „viel“ Chemotherapie präoperativ und so intensiv wie möglich eingesetzt werden sollte, um eine maximale Tumorrückbildung zu erreichen. Dieser Effekt wird üblicherweise nach einer maximal 3-monatigen Chemotherapiedauer erreicht. Die nachfolgende Chirurgie muss modernen chirurgischen Qualitätskriterien entsprechen und soll auch nach einer präoperativen Therapie in ihrem Ausmaß nicht zurückgenommen werden.

Lokal fortgeschrittene Magenkarzinome (T2–T4 oder N⁺) sind heutzutage im Rahmen der perioperativen Chemotherapie (präoperativer Teil der Chemotherapie) zu erfassen.

Präoperative Chemo-Strahlentherapie

Einen weiteren Ansatz zur Verbesserung der Prognose stellt die präoperative Chemo-Strahlentherapie dar. Wesentliches Ziel dieser Therapiestrategie ist es, über eine Verbesserung der lokalen Kontrolle und insbesondere über ein Down-Staging die Gesamtprognose zu verbessern, die hauptsächlich von den postoperativen T- und N-Kategorien abhängt. Hierbei ist das Erreichen von pathologisch kompletten Remissionen und die Reduktion des Lymphknotenbefalls von besonderer Bedeutung. Dass die Strahlentherapie dies in einem präoperativen Behandlungskonzept bewirken kann, wurde bereits für andere Tumorentitäten, wie z. B. dem Rektum-, Bronchial- und Ösophaguskarzinom, gezeigt [39, 40].

In der Studie von Walsh et al. wurden 55 Patienten mit Adenokarzinomen primär operiert (Arm A; Ösophagus 32, Kardia 23) und 58 Patienten erhielten eine präoperative Chemo-Strahlen-

therapie (Arm B; Ösophagus 42, Kardia 16) [41]. Im präoperativen Chemo-Strahlentherapiearm wurden 25 % pathologisch komplette Remissionen beobachtet. Die medianen Überlebenszeiten betrugen 11 Monate im Arm A und 16 Monate im Arm B und die 3-Jahres-Überlebensraten 6 % (Arm A) und 32 % (Arm B). Die wichtigsten Kritikpunkte an dieser Studie waren das einfache präoperative Staging (kein obligates CT, kein EUS) und die im retrospektiven Vergleich mit anderen chirurgischen Studien ungewöhnlich kurze mediane Überlebenszeit sowie die geringe 3-Jahres-Überlebensrate im alleinigen Chirurgiearm. Der Unterschied im 3-Jahres-Überleben war statistisch signifikant ($p = 0,006$) und deutet zumindest an, dass die präoperative Chemo-Strahlentherapie im Vergleich zur alleinigen Chirurgie die Prognose von Patienten mit Tumoren des gastroösophagealen Übergangs verbessern kann.

In der Studie von Urba et al. wurden jeweils 50 Patienten mit Ösophaguskarzinomen in einen Therapiearm mit alleiniger Chirurgie oder präoperativer Chemo-Strahlentherapie (45 Gy plus Cisplatin/5-FU/Vinblastin) randomisiert [42]. Die Mehrzahl der Patienten (75 %) hatte ein Adenokarzinom. Die pathologisch komplette Remissionsrate betrug 28 %, die medianen Überlebenszeiten lagen bei 18 bzw. 17 Monaten und die 3-Jahres-Überlebensraten bei 16 % bzw. 30 % zugunsten des multimodalen Therapiearms. Auch in dieser Studie bestand ein deutlicher Überlebensvorteil zugunsten der präoperativen Chemo-Strahlentherapie, der aufgrund der kleinen Patientenzahlen allerdings statistisch nicht signifikant war.

Die größte Aussagekraft bezüglich der Wirksamkeit der Chemo-Strahlentherapie als präoperative Behandlungsstrategie lässt sich aus der Studie von Stahl et al. ableiten, die bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs durchgeführt worden war [43]. Das erweiterte prätherapeutische Staging beinhaltete EUS und Laparoskopie. Aufgrund der sehr langsamen Patientenrekrutierung musste die Studie vorzeitig geschlossen werden. Insgesamt wurden 119 Patienten randomisiert, welche die Einschlusskriterien erfüllten. Im Arm A wurden im Durchschnitt 2,5 Zyklen PLF (Cisplatin, 5-FU, Folinsäure) verabreicht und im Arm B 2 Zyklen PLF gefolgt von 30 Gy plus die simultane Gabe von Cisplatin/Etoposid. Eine R0-Resektion gelang in 77 % bzw. 85 % der operierten Patienten und eine pathologisch komplette Remission hatten 2,1 % (Arm A) bzw. 16 % (Arm B). Etwa 64 % der operierten Patienten im präoperativen Therapiearm hatten keinen Lymphknotenbefall (pN0), und dies in einem Stadium, in dem primär bei 70–80 % tumorpositive Lymphknoten zu erwarten gewesen wären. Die medianen Überlebenszeiten und 3-Jahres-Überlebensraten betrugen 21 Monate und

Tabelle 3: Neoadjuvante Chemotherapie: Phase-III-Studien

Studien	Regime	Patienten (n)	Resektabilität (%)	Mediane Überlebenszeit	2-Jahres-Überlebensrate (%)
Kang et al. [35]	Cisplatin-Etoposid-FU	53	71	33 Monate	55
	Kontrolle	54	61	32 Monate	55
Songun et al. [36]	FAMtx	29	56	n. a.	n. a.
	Kontrolle	30	63	n. a.	n. a.
Alum und Weeden [37]	ECF	250	79	n. a.	48
	Kontrolle	253	69	n. a.	40

ECF: Epirubicin-Cisplatin-Fluorouracil; FU: 5-Fluorouracil; FAMtx: Fluorouracil-Adriamycin-Methotrexat; n. a.: nicht angegeben

28 % im Arm A und 33 Monate und 47 % im Arm B. Dieser Unterschied war deutlich, aber aufgrund der kleinen Patientenzahlen statistisch nicht signifikant.

Die neoadjuvante Chemo-Strahlentherapie wurde in der CROSS-Studie beim resektablen ösophagealen oder ösophagogastrischen Übergangstumor mit neoadjuvanter Therapie mit Paclitaxel + Carboplatin + Bestrahlung und Resektion gegen alleinige Chirurgie überprüft. Die Paclitaxel-Gruppe (50 mg/m² Körperoberfläche [KOF]/Woche) und die Carboplatin-Gruppe (2 AUC/Woche) sowie die Bestrahlungsgruppe (Gesamtdosis 41,4 Gy; 1,8 Gy/die × 23) zeigten deutlich bessere Ergebnisse als die alleinige Chirurgie nach median 32 Monaten Follow-up (pathologisch komplette Remissionsrate 32 % mit Chemo-Radiation). Die R0-Resektionsrate war höher mit 92,3 % versus 67 % im Therapiearm ($p < 0,002$). Das mediane OS war 49 Monate im Therapiearm versus 26 Monate (HR: 0,67; 95 %-CI: 0,49–0,91), die 3-Jahres-Überlebensrate war 59 % im Therapiearm versus 48 % [44].

Auch wenn in allen 4 randomisierten Studien keine definitiven Aussagen zum Stellenwert der präoperativen Chemo-Strahlentherapie gemacht werden können, wird doch deutlich, dass in diesem multimodalen Therapieansatz die präoperative Chemo-Strahlentherapie eine gute Wirksamkeit hat und große randomisierte Studien zwingend notwendig sind [34].

Die präoperative Chemo-Strahlentherapie mit Paclitaxel oder Docetaxel plus Fluoropyrimidin ist für das Magenkarzinom auch sehr Erfolg versprechend (NCCN-Guidelines, Evidenzgrad 2b).

■ Postoperative (adjuvante) Chemo-Strahlentherapie

Die Effektivität einer postoperativen Chemo-Strahlentherapie wurde von Macdonald et al. in einer großen randomisierten Studie („Intergroup“) gegen eine alleinige Operation geprüft [45]. In diese Studie wurden insgesamt 556 Patienten mit potenziell resektablen Adenokarzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs eingeschlossen. Die adjuvante Therapie bestand aus einem Zyklus einer 5-tägigen Bolusgabe von 5-FU/Folinsäure, gefolgt von 45 Gy mit simultaner Gabe von Bolus-5-FU/Folinsäure in den ersten 4 Tagen und den letzten 3 Tagen der Strahlentherapie. Vier Wochen nach Beendigung der Bestrahlung wurden 2 weitere Zyklen mit Bolus-5-FU/Folinsäure angeschlossen. Das mediane Überleben der Beobachtungsgruppe betrug 27 Monate gegenüber 36 Monaten in der postoperativ behandelten Gruppe. Das Risiko, an der Tumorerkrankung zu versterben (Hazard ratio [HR]), lag bei 1,35. Dieses Ergebnis war statistisch hoch signifikant zugunsten der multimodal behandelten Patientengruppe ($p = 0,005$). Nach 3 Jahren betrug die Überlebensrate mit Chirurgie 40 % und mit postoperativer Chemo-Strahlentherapie 50 %, und nach 5 Jahren lag der Überlebensvorteil für die postoperativ behandelten Patienten bei 11,6 % (28,4 % vs. 40 %; $p < 0,001$). Nur 3 Patienten (1 %) verstarben postoperativ in der Chemo-Strahlentherapiegruppe.

Aufgrund dieser Ergebnisse folgerten die Autoren, dass eine postoperative Chemo-Strahlentherapie allen Patienten angebo-

ten werden sollte, die nach „kurativer“ Resektion eines Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs ein hohes Rückfallrisiko haben [46, 47].

In Europa werden die Ergebnisse dieser Studie sehr kritisch diskutiert. Hauptgrund hierfür ist, dass die Qualität der Chirurgie in der Intergroup-Studie als unzureichend anzusehen ist. Bei weniger als der Hälfte der Patienten wurde nicht einmal eine D1-Dissektion durchgeführt, was nach modernen chirurgisch-onkologischen Kriterien inadäquat ist. Eine D2-Dissektion erfolgte nur in etwa 10 % der Fälle. Es ist also anzunehmen, dass in der Intergroup-Studie die postoperative Chemo-Strahlentherapie die wahrscheinlich ungenügende lokale Kontrolle der durchgeführten Chirurgie kompensiert und dadurch zu einer Prognoseverbesserung geführt hat. Ob die postoperative Chemo-Strahlentherapie auch nach einer D2-Dissektion zu einer Prognoseverbesserung beitragen kann, ist derzeit nicht geklärt [26, 34, 48].

Heute gibt es 2 Optionen für Patienten mit operiertem Magenkarzinom, um die Prognose gegenüber einer alleinigen chirurgischen Resektion zu verbessern: entweder eine perioperative Chemotherapie oder alternativ eine postoperative Chemo-Radiotherapie [30, 46].

Die Empfehlung von NCCN (USA) lautet: Nach R0-Resektion gibt man bei T3- und T4-Tumoren oder bei lymphknotenpositiven Patienten eine Chemo-Radiotherapie mit Bolus-5-Fluorouracil (5-FU) und anschließend 5-FU plus Folinsäure (Evidenzgrad 1) [49].

Wenn Patienten mit operierten pT3- und pT4- oder N⁺-Magenkarzinomen keine neoadjuvante Chemotherapie bekommen haben, müssen sie mit adjuvanter Chemo-Strahlentherapie behandelt werden [38, 46–48]. Für diese Patientengruppe sind die ESMO-Empfehlungen gleichlautend [50].

Die postoperative adjuvante Chemo-Strahlentherapie ist grundsätzlich als wirksam anzusehen. In der Intergroup-Studie konnte gezeigt werden, dass sie zu einer Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle und damit zu einer Prognoseverbesserung beitragen kann [30, 34, 46].

Die Fragestellung, ob diese Prognoseverbesserung, die in der Intergroup-Studie gezeigt wurde, auch nach einer adäquaten Chirurgie erreicht wird, wird in einer von Holland aus geleiteten internationalen Studie (CRITICS) beleuchtet, in der nach präoperativer platinhaltiger Chemotherapie (Epirubicin-Cisplatin-Capecitabin [ECX]) eine Randomisierung in einen Arm mit alleiniger postoperativer Chemotherapie und in einen Arm mit postoperativer Chemo-Strahlentherapie erfolgt [49].

■ Präoperative ± postoperative (perioperative) Chemotherapie

Nach ersten ermutigenden Berichten ist in den vergangenen 30 Jahren ein zunehmendes Interesse an der präoperativen Chemotherapie entstanden, das zu einer Reihe von Phase-II-Studien geführt hat. Diese Studien wurden allerdings bei Patienten mit unterschiedlichen klinischen Ausgangssituationen durchge-

führt. Hierbei muss speziell zwischen Studien unterschieden werden, in denen die Tumoren nach klinischem Staging als potenziell resektabel eingestuft wurden und solchen, in denen ein Tumor als „irresektabel“ (nach explorativer Laparoskopie oder Laparotomie) oder nach klinischem Staging mittels endoskopischem Ultraschall (EUS) ± Laparoskopie ± Lavage als „lokal fortgeschritten“ definiert worden war [34, 38].

Bei so genannten irresektablen Tumoren konnte gezeigt werden, dass eine präoperative Chemotherapie ein Down-Sizing induzieren und dann bei einem Teil der Patienten mit einer ansonsten fatalen Prognose eine R0-Resektion mit der Chance auf Langzeitüberleben ermöglichen kann. In diesen Studien betrugen die R0-Resektionsraten ca. 50 % und die 5-Jahres-Überlebensraten 10–20 % (Tab. 4) [51–53].

In den vergangenen Jahren sind bei Patienten mit Adenokarzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs Ergebnisse aus 2 prospektiv-randomisierten Studien mit einer prä- und postoperativen Chemotherapie und wiederum 2 randomisierten Studien mit einer präoperativen Chemotherapie (67 % Adenokarzinome des Ösophagus/ösophagogastralen Übergangs) publiziert worden (Tab. 5) [54–56].

In der MAGIC-Studie (Tab. 6) wurden Patienten mit resektablen Adenokarzinomen des Magens (74 %), des gastroösophagealen Übergangs (14,5 %) und unteren Ösophagus (11,5 %) in einen Arm A (250 Patienten) mit 3 präoperativen Zyklen ECF

(Epirubicin, Cisplatin, 5-Fluorouracil) und 3 postoperativen Zyklen ECF und in einen Arm B (253 Patienten) mit alleiniger Chirurgie randomisiert [54]. Das Staging bestand aus CT, abdominellem Ultraschall, Thorax-Röntgen und gegebenenfalls Laparoskopie. Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen mindestens ein klinisches Stadium II angenommen wurde. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Während bei 91 % der Patienten die 3 geplanten präoperativen ECF-Zyklen verabreicht wurden, waren es nur 41 %, die sowohl alle prä- als auch postoperativen Zyklen ECF erhielten [31, 49].

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die in Phase-II-Studien gemachten Beobachtungen: In beiden Therapiearmen war die Rate an postoperativen Komplikationen (A: 46 %, B: 45 %) und Todesfällen gleich (30-Tages-Letalität: A: 5,6 %, B: 5,9 %). Die als „kurativ“ beurteilte Resektionsrate betrug im Arm A 69 % und im Arm B 66 %. Auch ein relevantes Down-Sizing/Down-Staging konnte im präoperativen Chemotherapiearm belegt werden. Der mediane Tumordurchmesser (3 vs. 5 cm) war im multimodalen Therapiearm signifikant kleiner als im alleinigen Chirurgiearm ($p < 0,001$). Im präoperativen Chemotherapiearm waren signifikant mehr T1- und T2-Kategorien (57,2 % vs. 35,8 %; $p = 0,002$) und deutlich mehr N0/N1-Kategorien (84,4 % vs. 70,5 %; signifikanter Trend) [34, 46].

Nach einem medianen Follow-up von 49 Monaten waren das mediane progressionsfreie Überleben (HR für Progression: 0,66; $p < 0,001$) und mediane Gesamtüberleben (HR 0,74; $p = 0,009$)

Tabelle 4: Präoperative Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen irresektablen Magenkarzinom (chirurgisches Staging, explorative Laparotomie)

Autor	Patienten (n)	Major response (%)	R0-Resektion (%)	Überlebensrate
Wilke et al. [51]	35	69	48	20 % (7 Jahre)
Plukker et al. [52]	20	–	47	10 % (4 Jahre)
Popiela et al. [53]	18	71	56	17 % (5 Jahre)

Tabelle 5: Ergebnisse randomisierter Studien mit prä- bzw. perioperativer Chemotherapie bei Patienten mit Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs und des distalen Ösophagus

Studie	Therapiearm	Patienten (n)	Medianes Überleben (Monate)	Überlebenszeit in Jahren (%)	Differenz (%)
MAGIC [54]	pCH	250	24	5 (36,3)	13
	Chirurgie	253	20	5 (23)	
ACCORD/FFCD [55]	pCH	113	n. a.	5 (38)	14
	Chirurgie	111	n. a.	5 (24)	
EORTC [56]	pCH	70	36	n. a.	
	Chirurgie	68	36	n. a.	

pCH: prä-/perioperative Chemotherapie, n. a.: nicht angegeben

Tabelle 6: Weitere Ergebnisse randomisierter Studien mit prä- bzw. perioperativer Chemotherapie bei Patienten mit Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs und des distalen Ösophagus

Studie	Therapiearm	Patienten (n)	R0 (%)	PFS (HR) 95 %-CI	OS (HR) 95 %-CI
MAGIC [54]	pCH	250	69	0,66* (0,53–0,81)	0,75* (0,60–0,93)
	Chirurgie	253	66		
ACCORD/FFCD [55]	pCH	113	87*	0,65* (0,45–0,89)	0,69* (0,50–0,95)
	Chirurgie	111	74		
EORTC [56]	pCH	70	82*	0,78 (0,49–1,16)	0,84 (0,52–1,35)
	Chirurgie	68	67		

pCH: prä-/perioperative Chemotherapie; PFS: progressionsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben

*: statistisch signifikant

im Arm A signifikant länger als im Arm B. Die 5-Jahres-Überlebensraten betrugen 36,3 % im perioperativen Chemotherapiearm und 23 % im Chirurgiearm. Lokalisation des Primärtumors, Alter, Geschlecht und WHO-Allgemeinzustand hatten keinen Einfluss auf den Behandlungseffekt der perioperativen Chemotherapie (Multivariatanalyse). Diese große randomisierte Studie war die erste, die zeigen konnte, dass eine prä- und postoperative Chemotherapie im Vergleich mit alleiniger Chirurgie die Prognose von Patienten mit Adenokarzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs statistisch signifikant und klinisch relevant verbessert [34, 37, 46, 54].

Mit der MAGIC-Studie nahezu deckungsgleiche Ergebnisse erzielten Boige et al. in einer französischen Studie („FNLCC ACCORD-7-FFCD 9703 Trial“), die bei einem vergleichbaren Patientenkollektiv durchgeführt wurde [55]. Patienten mit resektablen Adenokarzinomen des Magens (25 %), gastroösophagealen Übergangs (64 %) und des Ösophagus (10 %) wurden entweder mit 2–3 Zyklen Cisplatin/5-FU und 3–4 postoperativen Zyklen Cisplatin/5-FU (Arm A: 113 Patienten) oder alleiniger Chirurgie (Arm B: 111 Patienten) behandelt. Auch in dieser Studie, die noch nicht voll publiziert ist, gab es keine Unterschiede in der postoperativen Morbidität und Letalität. Die R0-Resektionsrate war im Arm A höher als im Arm B (87 % vs. 74 %; $p = 0,04$) und es wurden im Arm A weniger fortgeschrittene Tumoren und Lymphknotenbefall gefunden als im Arm B. Das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren lag im Arm A bei 34 % und im Arm B bei 21 % ($p = 0,033$) und das Gesamtüberleben bei 38 % vs. 24 % ($p = 0,021$). In einer multivariaten Analyse konnte kein Einfluss verschiedenster Parameter (Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand, Tumorlokalisation) nachgewiesen werden. Die Durchführung der präoperativen Chemotherapie war ein unabhängiger, prognostisch günstiger Faktor. Auch in dieser Studie erhielt ein großer Teil der Patienten entweder keine postoperative Chemotherapie (50 %) oder nicht die komplette Anzahl an den geplanten postoperativen Chemotherapiezyklen [34, 46, 55].

Die erste randomisierte Studie (EORTC 40954) (Tab. 6) mit präoperativer Chemotherapie wurde 2009 vorläufig publiziert. Diese Studie wurde wegen unzureichender Rekrutierung vorläufig beendet (mit nur 144 von geplanten 360 Patienten). Zwischen Juli 1999 und Februar 2004 wurden 144 Patienten gleich in 2 Arme randomisiert (72/72). Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom waren geeignet für den Einschluss in die Studie. Ein bis 2 Zyklen der Kombinationschemotherapie mit Cisplatin, infusionalem 5-FU und Folinsäure (PFF-Regime) wurden alle 6 Wochen ausschließlich präoperativ verabreicht. Ein Arm erhielt 2 48-tägige Zyklen mit Cisplatin 50 mg/m² KOF/1 h alle 2 Wochen mit Folinsäure 500 mg/m² KOF/2 h/Woche und 5-FU 2000 mg/m² KOF/24 h/Woche, anschließend wurde die Magenresektion vorgenommen. Im anderen Arm wurde nur der Magen reseziert. Im Chemotherapiearm waren signifikant mehr R0-Resektionen möglich (81,9 % vs. 66,7 %; $p = 0,036$). Dies führte auch in dieser Studie zu einem signifikanten Down-Sizing hinsichtlich der T- und N-Kategorie ($pN0$: 39 % vs. 19 %; $p = 0,02$). Die Ergebnisse der radikalen chirurgischen Prozedur mit erweiterter Lymphadenektomie waren besser als vermutet. Nach einem Follow-up von 4,4 Jahren lag das 2-Jahres-Gesamtüberleben bei 72,5 % vs. 67,9 % ($HR = 0,84$ [0,52–1,35]) und das progressionsfreie Überleben bei

58,57 % vs. 47,89 % ($HR = 0,78$ [0,49–1,16]) und war somit nicht signifikant unterschiedlich. Es zeigte sich aber ein Benefit für die präoperative Therapie, was aber bei der geringen Power der Studie nicht statistisch signifikant war, trotzdem zeichnet sich ein positiver Trend ab [56].

Die Ergebnisse der EORTC-40954-Studie werden durch eine randomisierte Studie des „Medical Research Council“ unterstützt, in der ein Überlebensvorteil für präoperativ chemotherapeutisch behandelte Patienten mit Ösophaguskarzinom (67 % Adenokarzinome des Ösophagus einschließlich Kardiakarzinome) beobachtet wurde (2 Zyklen Cisplatin/5-FU vor Operation [Arm A] vs. alleinige Chirurgie [Arm B]) [57]. In dieser großen randomisierten Studie mit > 800 Patienten hatten 67 % ein Adenokarzinom. Die R0-Resektionsrate betrug 60 % in Arm A und 54 % in Arm B ($p = 0,0001$). Die mediane Überlebenszeit war im Arm A 107 Tage länger als im Arm B (16,8 vs. 13,3 Monate; $p = 0,004$) und die 2-Jahres-Überlebensraten waren in Arm A 9 % höher (43 % vs. 34 %) [34].

Unter Leitung der „Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie“ (AIO) in Kooperation mit der „Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie“ (CAO) wird derzeit eine randomisierte Studie zum Stellenwert einer perioperativen Gabe des monoklonalen anti-EGFR-Antikörpers Panitumumab in Kombination mit Chemotherapie initiiert (www.aio-portal.de). Zeitgleich führt der britische „Medical Research Council“ eine kontrollierte Phase-III-Studie zum Stellenwert der perioperativen Therapie mit dem monoklonalen anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapie durch (so genannte MAGIC-B-Studie) [46].

Derzeit ist die klinische Früherfassung von Chemotherapie-Respondern sehr wichtig [58]. Die Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) erwies sich als hoch sensitives Instrument zur frühen Erkennung von Chemotherapie-Nonrespondern. Klinische Algorithmen einer Response-basierten neoadjuvanten Chemotherapie sind nun Gegenstand klinischer Forschung [59].

■ Intraperitoneale Therapie

Das Problem eines peritonealen Tumorrezidivs betrifft 15–25 % der Patienten mit reseziertem Magenkarzinom [60, 61].

Intraperitoneale adjuvante Chemotherapie erwies sich in randomisierten Studien der westlichen Hemisphäre als weitgehend unwirksam [62].

Eine chirurgische Therapie der Peritonealkarzinose kombiniert mit hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie wird vereinzelt im Rahmen individueller Heilversuche durchgeführt [63].

Neue Hoffnungen ruhen auf der intra- und postoperativen intraperitonealen Immuntherapie mit dem bispezifischen Antikörper Catumaxomab, der gegen das epitheliale Adhäsionsmolekül EpCAM und gegen das T-Zell-Oberflächenprotein CD3 gerichtet ist, mit dem das Zeitintervall bis zur Paracentese bei Aszites infolge Magen- oder Ovarialkarzinom verlängert wird [64].

Derzeit erfolgt eine Prüfung der adjuvanten intraperitonealen Catumaxomab-Therapie beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom [46].

■ Palliative Chemotherapie

Das fortgeschrittene Magenkarzinom gilt als chemosensitiver Tumor. Die systemische Chemotherapie ist für Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom – sofern keine medizinischen Kontraindikationen bestehen – als Therapie der Wahl anzusehen [48].

Zwei ältere (1997, 2005) randomisierte Studien zeigen die Wirkung der Chemotherapie mit ELF (Etoposid, Folinsäure, 5-FU) oder FEMtx (5-FU, Epirubicin, Methotrexat) gegenüber „best supportive care“ (BSC) auf. In beiden Studien wurden das Überleben signifikant verlängert, tumorassoziierte Symptome reduziert und die Lebensqualität verbessert [65, 66].

Dennoch wird die antitumorale Wirkung der bis in die 1990er-Jahre verwendeten Chemotherapieregimes – z. B. FAM (5-FU, Adriamycin, Mitomycin), FUB (5-FU, Cisplatin) oder ELF (Epirubicin, Leucovorin, Fluorouracil) – nur als moderat angesehen [67].

Die große randomisierte Studie der EORTC (geprüfte Regimes: ELF, FAMtx und FUP) brachte nur Remissionsraten von 9–20 % und ein medianes Überleben von 6,7–7,2 Monaten [48].

Hierbei können protrahierte Infusionsregimes von 5-FU in Kombination mit Cisplatin eingesetzt werden (z. B. ECF oder PFL). Capecitabin wird substituiert durch 5-Fluorouracil als Infusion und Oxaliplatin durch Cisplatin. In einer randomisierten Phase-III-Studie (REAL-2-Studie), in der 1002 Patienten mit Magenkarzinom anstelle der ECF-Kombination (n = 263) die EOF- (Epirubicin-Oxaliplatin-5-Fluorouracil-) (n = 245) oder ECX- (Epirubicin-Cisplatin-Capecitabin-) (n = 250) oder EOX- (Epirubicin-Oxaliplatin-Capecitabin-) (n = 244) Kombinationen erhielten, wurde unter anderem die Wirksamkeit von Capecitabin und Oxaliplatin geprüft. Die mediane Überlebenszeit betrug 9,9 Monate für ECF, 9,3 Monate für EOF, 9,9 Monate für ECX und 11,2 Monate für EOX, war also für alle Kombinationen vergleichbar [68, 69].

In einer weiteren randomisierten Phase-III-Studie wurde für das fortgeschrittene Magenkarzinom (n = 316) gezeigt, dass die Wirksamkeit von Capecitabin (n = 160) anstelle von 5-Fluorouracil (n = 156) mit Cisplatin in einem First-line-Setting non-inferior war. Das mediane progressionsfreie Überleben war für Capecitabin-Cisplatin 5,6 Monate und für 5-Fluorouracil-Cisplatin 5,0 Monate. Die HR war 0,81 für den primären Endpunkt der Studie (progressionsfreies Überleben) (95 %-CI: 0,63–1,04; $p < 0,001$ versus „non-inferiority margin“ von 1,25) [70].

In einer Metaanalyse wurde festgestellt, dass das Gesamt-Überleben unter Capecitabin signifikant länger als unter 5-Fluorouracil war. Diese Metaanalyse ($n_{\text{tot}} = 1318$) wurde aus den Ergebnissen der REAL-2-Studie (n = 1002) und ML17032 (n = 316) zusammengestellt. Das Gesamtüberleben war überlegen für 654 Patienten unter Capecitabin-Kombination (322 Tage) im Ge-

gensatz zu 664 Patienten mit 5-Fluorouracil-Kombination (285 Tage) (HR: 0,87; 95 %-CI: 0,77–0,98; $p = 0,027$). Die Capecitabin-Kombination ist effektiv und gut verträglich für Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom [71].

In einer anderen Phase-III-Studie („TAX 325“, n = 457) wurde die Wertigkeit von Docetaxel für die Systemtherapie des Magenkarzinoms beurteilt. Der CF-Arm (n = 230) bekam Cisplatin 100 mg/m² KOF/Tag (d) 1 und 5-Fluorouracil 1000 mg/m² KOF/„continuous infusion“ (c.i.) d1–d5 alle 4 Wochen und der TCF-Arm (n = 227) Docetaxel 75 mg/m² KOF/d1 und Cisplatin 100 mg/m² KOF/d1 und 5-Fluorouracil 1000 mg/m² KOF/c.i. d1–d5 alle 4 Wochen. Die „Time-to-progression“-Ergebnisse waren längere Intervalle für TCF (5,6 vs 3,7 Monate; Risikoreduktion 32 %; $p = 0,0004$) und auch das OS war länger unter TCF (Risikoreduktion 23 %; $p = 0,0201$). Die 2-Jahres-Überlebensrate war 18 % für TCF und 9 % für CF. Docetaxel ist das erste Medikament, das das Gesamtüberleben der Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom verbessert hat [72].

Als palliative Chemotherapie wird auch eine modifizierte DCF- (Docetaxel-Cisplatin-5-Fluorouracil-) Kombination für das metastasierte Magenkarzinom verwendet [7] (Evidenzgrad 2b).

Die Irinotecan-plus-Fluoropyrimidin- (5-FU oder Capecitabin) Kombinationschemotherapie ist für metastasierte Magenkarzinome wirksam [73, 74] (Evidenzgrad 2b). Die Paclitaxel-basierte Kombinationschemotherapie ist ebenfalls wirksam für das metastasierte Magenkarzinom (NCCN-Guidelines, Evidenzgrad 2b) [49].

Der Stellenwert neuer Zytostatika (Taxane, Irinotecan) in der systemischen Kombinationstherapie (wie Cisplatin und Irinotecan [CI], Cisplatin und 5-FU [CF], Docetaxel-Cisplatin-5-FU [DCF]) ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar [48, 73, 75]. Es laufen weitere Studien mit Irinotecan und besonders mit Docetaxel für das metastasierte Magenkarzinom.

In jüngerer Vergangenheit verwendete man die Kombinationschemotherapie von FOLFIRI genau wie bei kolorektalen Karzinomen bei metastasierten Magenkarzinomen in der ersten oder folgenden Stufe nach FUFA und/oder ECF/DCF (platinbasiert) erfolgreich [76, 77].

Die „Human epidermal receptor 2“- (HER-2-) Überexpression wird als für das Magenkarzinom ursächlich in 6–35 % der Fälle berichtet. Trastuzumab ist ein monoklonaler Antikörper, der für Patienten mit HER-2-überexprimiertem Magenkarzinom Wirkung zeigt. In der ToGA-Studie wurde die Effektivität von Trastuzumab festgestellt. Diese erste randomisierte, multizentrische prospektive Phase-III-Studie zeigt die Sicherheit der Trastuzumab-Therapie neben der guten Wirkung bei Patienten mit HER-2-überexprimiertem metastasiertem Magenkarzinom auf. Von 3807 Patienten hatten 22,1 % (n = 841) einen HER-2-positiven Status. 594 Patienten in Europa, Lateinamerika und Asien wurden 1:1 randomisiert in H (Herceptin) + CT (5-Fluorouracil oder Capecitabin und Cisplatin) alle 3 Wochen wiederholt für 6 Zyklen oder CT alleine. Das mediane OS war 13,5 Monate für H+CT und 11,1 Monate für CT und somit klinisch relevant (HR 0,74; 95 %-CI: 0,60–0,91; $p = 0,0048$). Die ORR war 47,3 % im H+CT-Arm und 34,5 % im CT-Arm

($p = 0,0017$). Das ist die erste randomisierte Studie zur Anti-HER2-Therapie beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom, in der H+CT besser abschnitten als CT alleine. Der OS-Benefit eröffnet eine neue Möglichkeit mit Trastuzumab, das eine neue, effektive und gut tolerable Therapie für das HER-2-positive Magenkarzinom ist [78].

In der AVAGASD-Studie wurde die Wirksamkeit von Bevacizumab (Capecitabin + Cisplatin + Bevacizumab-Kombination) ($n = 387$) gegenüber Placebo (Capecitabin + Cisplatin + Placebo) ($n = 387$) beim metastasierten Magenkarzinom getestet. Das mediane progressionsfreie Überleben lag für die Bevacizumab-Gruppe bei 6,7 Monaten und für die Placebogruppe bei 5,3 Monaten ($p = 0,004$) und war somit statistisch signifikant. Die Remissionsrate war besser für die Bevacizumab-Gruppe mit 46 % als für die Placebogruppe (37 %; $p = 0,030$). Das mediane Gesamtüberleben war jedoch mit 12,1 Monaten in der Bevacizumab-Gruppe und 10,1 Monaten in der Placebogruppe ($p = 0,10$) nicht signifikant. Bevacizumab zeigte eine gute Wirkung, das Gesamtüberleben blieb aber unverändert [79].

■ Chemotherapie bei Magenkarzinom für alte Patienten

Das chronologische Alter eines Patienten ist keine Grenze für die Durchführung einer Chemotherapie, denn auch alte Menschen können von einer Chemotherapie profitieren [80].

Bei Patienten mit Karzinomen des Magens oder gastroösophagealen Übergangs verbessert eine perioperative Therapie das progressionsfreie und Gesamtüberleben. Beim Magenkarzinom sind 21 % der Patienten ≥ 70 Jahre alt. Das mediane Alter beträgt 62 Jahre. Es erfolgte eine Kombinationschemotherapie mit Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluorouracil (ECF-Regime) für alte Patienten mit Magenkarzinom. Ein altersabhängiger Unterschied in der Effektivität fand sich nicht [81]. Für alte Patienten ist Oxaliplatin besser verträglich als Cisplatin.

■ Zukunft der Magenkarzinomtherapie

Möglicherweise wird sich in der Zukunft eine Indikation für den längerfristigen postoperativen Einsatz von gut verträglichen adjuvanten Therapien wie in Japan (z. B. S1) ergeben [82]. Diese Diskussion ist aber noch nicht abgeschlossen.

Zur weiteren Prognoseverbesserung werden neue medikamentöse Therapieoptionen entwickelt, um die Wirksamkeit der perioperativen systemischen Therapie zu steigern (z. B. Docetaxel) [30]. Die neuen Zytostatika wie Taxane und Irinotecan werden im adjuvanten Setting ihren Stellenwert bezüglich Wirkung und Toxizität noch in Phase-III-Studien unter Beweis stellen müssen.

In der Zukunft wird sich zeigen, ob diese Prognoseverbesserung auch nach einer adäquaten Chirurgie erreicht werden kann, da die adjuvante Chemo-Radiotherapie wirkungsvoll ist (CRITICS-Studie). Diese Studie, in der nach präoperativer platinhaltiger Chemotherapie (Epirubicin, Cisplatin, Capecitabin [ECX]) eine Randomisierung in einen Arm mit alleiniger postoperativer Chemotherapie und in einen Arm mit postoperativer Chemo-

Strahlentherapie erfolgt, wird endgültig die Frage beantworten, ob wir nach der Operation eine Chemo-Radiotherapie anschließen sollen oder ob nur eine perioperative Chemotherapie ausreichend ist [34, 49].

Die Kombination von Chemotherapie und „targeted therapy“ hat großes Interesse hervorgerufen. In einer Studie (ToGA-Trial) an HER-2-positiven Adenokarzinomen des metastasierten Magens und Übergangstumoren konnten mit einer Kombination des Antikörpers Trastuzumab und Chemotherapie die objektive Remissionsrate und das Gesamtüberleben im Vergleich mit alleiniger Chemotherapie signifikant verbessert werden [78]. Diese Ergebnisse können für die Inkorporation der weiteren, neoadjuvanten systemischen Kombinationstherapie wichtig sein.

Künftig werden auch andere zielgerichtete Therapien im adjuvanten Setting getestet werden, wie z. B. der Anti-EGFR-Antikörper Panitumumab mit Cisplatin und Capecitabin („NEO-PECX Study“) oder der Anti-VEGFR-Antikörper Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapie (Epirubicin-Cisplatin-Capecitabin) („MAGIC-B-Study“) [30, 34].

Ein weiterer therapeutischer Ansatz zur Prognoseverbesserung könnte die Kombination von neoadjuvanter Chemo- mit Radiotherapie sein [30, 34, 83].

Neben den weiterentwickelten perioperativen Therapiestrategien ist vor allem die frühe Responsebeurteilung der multimodalen Therapieerfolge sehr wichtig. Die Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) vor und nach der präoperativen Chemotherapie könnte dafür sehr hilfreich sein [49, 58, 59, 84].

■ Therapieempfehlungen

Zur kurativen Behandlung können Patienten mit resektablem Magenkarzinom 2 Möglichkeiten empfohlen werden [83]:

- Perioperative Chemotherapie aufgrund der Studien MAGIC oder ACCORD 07 [54, 55]
- Postoperative Chemo-Radiotherapie aufgrund der Studie INT 0116 [45]

NCCN-Empfehlungen [49]

Wenn der Performancestatus des Patienten gut, der Tumor potenziell resektabel und das Magenkarzinom nicht metastasiert ist, bestehen folgende Optionen:

- Tumor $\leq T1$: nur Chirurgie,
- Tumor $\geq T2$ oder Lymphknoten positiv: präoperative ECF-Chemotherapie (oder eine Modifikation davon), anschließend Resektion und postoperative ECF-Chemotherapie (oder eine Modifikation davon) (Evidenzgrad 1) oder
- nach R0-Resektion adjuvante Chemo-Radiotherapie (Evidenzgrad 1)

ESMO-Empfehlungen [50]

- Die Chirurgie ist die einzige kurative Therapie des Magenkarzinoms.
- Die perioperative Chemotherapie (prä- und postoperative ECF über jeweils 3 Zyklen) ist die Standardtherapie in Großbritannien und im Großteil Europas.

- Bei onkologisch-chirurgisch inadäquater Resektion ist eine postoperative Chemo-Strahlentherapie eine sinnvolle Therapiemaßnahme.
- Die postoperative Chemo-Radiotherapie-Planung wird in Europa aufgrund der Toxizität nicht empfohlen.
- Wenn die Patienten präoperativ keine Chemotherapie bekommen haben, erhalten sie ab pT3- oder N⁺-Tumoren eine adjuvante Chemo-Radiotherapie.

Zusammenfassung

Die Behandlung von lokal sehr begrenzten Adenokarzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs ($\leq$ T2, N0) ist immer noch die radikale Resektion (R0), die für die Patienten ohne weitere adjuvante Maßnahme kurativ ist.

Die Therapie von lokoregionär begrenzten, aber potenziell operablen Adenokarzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs ist eine interdisziplinäre Aufgabe. Vor jeder Therapieentscheidung muss ein erweitertes Staging erfolgen, das den endosonographischen Ultraschall (EUS) und eine Abdomen-Computertomographie (CT) einschließt. Patienten mit lokal fortgeschrittenen Magentumoren (Stadium II und III) sollten immer in einem onkologischen Zentrum vorgestellt werden.

Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (uT3/T4) sollte zusätzlich eine Laparoskopie erfolgen, um bildgebend nicht darstellbare Peritonealkarzinosen/kleine Lebermetastasen auszuschließen. Ab endosonographisch als uT3 (sogar uT2) definierten Tumoren gilt eine prä- und postoperative (perioperative) Chemotherapie als Behandlungsmaßnahme der Wahl (Evidenzgrad 1). Wenn die Patienten präoperativ keine Chemotherapie bekommen haben, gibt man ab pT3- oder N⁺-Tumoren eine adjuvante Chemo-Radiotherapie (Evidenzgrad 1, NCCN-Guidelines und ESMO-Empfehlungen).

Die Therapie der Wahl ist die Chemo-Strahlentherapie für potenziell inoperable Adenokarzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs (uT3/4, N⁺). Die potenzielle Inoperabilität wird durch Abdomen-CT, EUS und/oder Laparoskopie festgestellt (Evidenzgrad 1, NCCN-Guidelines).

Die postoperative Chemotherapie (S-1) wird nur in Asien als Standardtherapie angesehen.

Für eine präoperative Chemo-Radiotherapie besteht derzeit kein Anhalt.

Bei onkologisch-chirurgisch inadäquater Resektion ist eine postoperative Chemo-Strahlentherapie eine sinnvolle Therapiemaßnahme.

Die Prognose lokal fortgeschrittener Magenkarzinome ist immer noch sehr ungünstig, eine multimodale Behandlungsstrategie kann sie jedoch günstig beeinflussen. Die Behandlungsoptionen sollen hierbei ausgeschöpft werden.

Beim metastasierten Adenokarzinom des Magens und distalen Ösophagus ist eine palliative Chemotherapie und letztendlich „targeted therapy“ die einzig mögliche Therapiechance. Neue Substanzen bringen für die Patienten langfristige Palliation.

Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

Relevanz für die Praxis und Fragen

Die Therapie von lokoregionär begrenzten Adenokarzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs ist eine interdisziplinäre Aufgabe. Vor jeder Therapieentscheidung muss ein erweitertes Staging erfolgen, das den endosonographischen Ultraschall (EUS) und die Laparoskopie einschließt. Patienten mit lokal fortgeschrittenen Magentumoren (Stadium II und III) sollten immer in einem onkologischen Zentrum vorgestellt werden.

Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (uT3/T4) sollte zusätzlich eine Laparoskopie erfolgen, um bildgebend nicht darstellbare Peritonealkarzinosen/kleine Lebermetastasen auszuschließen. Ab endosonographisch als uT2 definierten Tumoren gilt eine prä- und postoperative (perioperative) Chemotherapie als Behandlungsmaßnahme der Wahl. Wenn die Patienten präoperativ keine Chemotherapie bekommen haben, gibt man ab pT3-Tumoren eine adjuvante Chemo-Radiotherapie (NCCN-Guidelines).

Für eine präoperative Chemo-Radiotherapie besteht derzeit kein Anhalt.

Bei onkologisch-chirurgisch inadäquater Resektion und keiner R0-Resektion ist eine postoperative Chemo-Strahlentherapie eine sinnvolle Therapiemaßnahme.

Die Prognose lokal fortgeschrittener Magenkarzinome ist immer noch ungünstig, eine multimodale Behandlungsstrategie (unter anderem Systemtherapie mit neuen Substanzen) kann sie jedoch günstig beeinflussen. Die Behandlungsoptionen sollen hierbei ausgeschöpft werden.

1. Welche Therapieart ist nicht kurativ für das Magenkarzinom?

- Chirurgische Resektion
- Perioperative Chemotherapie mit Magenresektion
- Chemo-Radiotherapie ohne Resektion
- Adjuvante Chemo-Strahlentherapie nach Magenresektion

2. Welche Systemtherapie ist nicht als neuer Standard für das Magenadenokarzinom benannt?

- Neoadjuvante Chemotherapie, anschließend Magenresektion und adjuvante Chemotherapie (perioperative Chemotherapie)
- Adjuvante Chemotherapie (S-1 in Asien)
- Adjuvante Chemo-Radiotherapie nach Magenresektion mit T2–T3- oder N⁺-Stadium
- Neoadjuvante Strahlentherapie und anschließend Magenresektion

3. Welche Studie hat keine klinisch relevanten Ergebnisse im Sinne eines neuen Standards für das Magenadenokarzinom gebracht?

- MAGIC
- ToGA
- REAL 2
- Intergroup

I Üpr kd

Literatur:

- Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2137–50.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71–96.
- Hundahl SA, Peeters KC, Kranenborg EK, et al. Improved regional control and survival with „low Maruyama Index“ surgery in gastric cancer: autopsy findings from the Dutch D1-D2 Trial. *Gastric Cancer* 2007; 10: 84–6.
- Dickson JLB, Cunningham D. Systemic treatment of gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 255–63.
- Siewert JR, Sendler A, Lordick F Magenkarzinom. In: Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V (Hrsg). *Viszeralchirurgie*. Springer, Heidelberg, 2006; 4555–81.
- Lordick F, Siewert JR. Recent advances in multimodal treatment for gastric cancer: a review. *Gastric Cancer* 2005; 8: 78–85.
- Van Cutsem E, Van de Velde C, Roth A, et al.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-gastrointestinal cancer group. Expert opinion on management of gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-gastrointestinal cancer group. *Eur J Cancer* 2007; 44: 182–94.
- Wilke H, Stahl M. Magenkarzinom. In: Seeber S, Schütte J (Hrsg). *Therapiekonzepte Onkologie*. 2. Aufl. Springer, Berlin, 1995; 512–23.
- Herrmann R, Schlag PM. Magenkarzinom. In: Wilmanns W, Huhn D, Wlms K (Hrsg). *Internistische Onkologie*. Thieme, Stuttgart, 1994; 512–6.
- Coombes RC, Schein PS, Chivers CE, et al. A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer: International Collaborative Cancer Group. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1362–9.
- Preusser P, Achterath W, Wilke H, et al. Chemotherapy of gastric cancer. *Cancer Treat Rev* 1988; 15: 257–77.
- Pisters PWT, Kelsen DP, Powell SM, et al. Cancer of the stomach. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer*. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005; 909–44.
- Carrato A, Diaz-Rubio E, Medrano J. Phase III trial of surgery versus adjuvant chemotherapy with mitomycin C and tegafur plus uracil starting within the first week after surgery for gastric adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: A468.
- Nakajima T, Nashimoto A, Kitamura M, et al. Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer: a randomised trial. *Gastric Cancer Surgical Study Group*. *Lancet* 1999; 354: 273–7.
- Allum WH, Hallissey MT, Kelly KA. Adjuvant chemotherapy in operable gastric cancer. Five-year follow-up of first British Stomach Cancer Group trial. *Lancet* 1989; 1: 571–4.
- Adjuvant treatments following curative resection for gastric cancer. The Italian Gastrointestinal Tumor Study group. *Br J Surg* 1988; 75: 1100–4.
- Neri B, de Leonardi V, Romano S, et al. Adjuvant chemotherapy after gastric resection in node-positive cancer patients: a multicentre randomised study. *Br J Cancer* 1996; 73: 549–52.
- Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, et al. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994; 343: 1309–12.
- Lise M, Nitti D, Marchet A, et al. Prognostic factors in resectable gastric cancer: results of EORTC study no. 40813 on FAM adjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 1995; 2: 495–501.
- Macdonald JS, Fleming TR, Peterson RF, et al. Adjuvant chemotherapy with 5-FU, adriamycin, and mitomycin-C (FAM) versus surgery alone for patients with locally advanced gastric adenocarcinoma: a Southwest Oncology Group Study. *Ann Surg Oncol* 1995; 2: 488–94.
- Krook JE, O'Connell MJ, Wiedand HS, et al. A prospective, randomized evaluation of intensive-course 5-fluorouracil plus doxorubicin as surgical adjuvant chemotherapy for resected gastric cancer. *Cancer* 1991; 67: 2454–8.
- Ducreux MP, Nordlinger B, Ychou M, et al. Resected gastric adenocarcinoma: randomized trial of adjuvant chemotherapy with 5-FU-cisplatin (FUP). Final results of the FFC 8801 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: # 241.
- Wils JA, Klein HO, Wagener DJ, et al. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin – A step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1991; 9: 827–31.
- Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1059–64.
- Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1441–7.
- Janunger KG, Hafström L, Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2002; 168: 597–608.
- Mari E, Floriani I, Tinazzi A, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GIS-CAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol* 2000; 11: 837–43.
- Panzini I, Gianni L, Fattori PP, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a review of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumori* 2002; 88: 21–7.
- Hejna M, Wöhner S, Schmidinger M, et al. Postoperative chemotherapy for gastric cancer. *Oncologist* 2006; 11: 136–45.
- Wilke H, Stahl M. Therapie beim Magenkarzinom. *Chirurg* 2009; 80: 1023–7.
- Nakajima T, Kinoshita T, Nashimoto A, et al.; National Surgical Adjuvant Study of Gastric Cancer Group. Randomized controlled trial of adjuvant uracil-tegafur versus surgery alone for serosa-negative, locally advanced gastric cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 1468–76.
- Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al.; ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S1 – an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357: 1810–20.
- Cunningham D, Chua YJ. East meets West in the treatment of gastric cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1863–5.
- Wilke H, Willich N, Meyer HJ, et al. Neoadjuvante und perioperative Therapie des Magenkarzinoms. *Onkologie* 2008; 14: 370–80.
- Kang Y, Choi D, Im Y. A phase III randomized comparison of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery for locally advanced stomach cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: # 215.
- Songun I, Keizer HJ, Hermans J, et al. Preoperative chemotherapy for operable gastric cancer (POCOM): results of the Dutch randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: # 277.
- Allum WH, Weeden S. Perioperative chemotherapy and operable gastric and lower esophageal cancer: a randomized, controlled trial (the MAGIC trial). *Proc Am Soc Oncol* 2003; 22: # 22.
- Wilke H, Stahl M, Meyer HJ, et al. Chemotherapie des Magenkarzinoms. *Onkologie* 2001; 7: 632–48.
- Wong RK, Tandan V, De Silva S, et al. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD002102.
- Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2310–7.
- Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 462–7.
- Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, et al. Randomized trial of preoperative chemotherapy with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 305–13.
- Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27: 851–6.
- Van der Gaast A, van Hagen P, Hulshof M, et al.; CROSS Study Group. 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* 2002; 20 (Suppl 15): # 4004.
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725–30.
- Lordick F, Ott K, Werner J, et al. Multimodale Therapie des Magenkarzinoms. *Im Focus Onkologie* 2008; 11: 61–6.
- Sauer R. The re-evaluation of radiochemotherapy in resectable stomach carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2000; 176: 343.
- Vanhoefer U, Schleucher N. Magenkarzinom-adjuvante und palliative Chemotherapie. *Onkologie* 2004; 10 (Suppl 1): S11–S13.
- NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Gastric Cancer v.2*. 2009. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- Jackson C, Cunningham D, Oliveira J, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Gastric cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl 4): iv34–iv36.
- Randomized Phase III Trial of Adjuvant Chemotherapy or Chemoradiotherapy in Resectable Gastric Cancer (CRITICS) September 2008. NCT00407186. <http://www.trials-central.org/randomizedphaseiii-intrtid-149957.htm> [gesehen 18.08.2010].
- Wilke H, Preusser P, Fink U, et al. Pre-operative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1318–26.
- Plukker JT, Mulder NH, Sleijfer DT, et al. Chemotherapy and surgery for locally advanced cancer of the cardia and fundus: phase II study with methotrexate and 5-fluorouracil. *Br J Surg* 1991; 78: 955–8.
- Popiela T, Kulig J, Skucinski J, et al. Advances in treatment of seriously advanced gastric cancer using aggressive EAP chemotherapy. In: *Proceedings of an International Symposium „Gastric Cancer“*, May 25–26, 1992, Cracow; 108–16.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al.; MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 335: 11–20.
- Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil(F)/cisplatin(P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLC ACCORD-7-FFCD 9703 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25 (Suppl 18): 200.
- Schuhmacher C, Schlag P, Lordick F, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus surgery alone for locally advanced adenocarcinoma of the stomach and cardia: randomized EORTC trial 40954. *J Clin Oncol* 2009; 27: 204.
- Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1727–33.
- Siewert JR, Lordick F. Response prediction – early response evaluation. Consequences for surgical oncology. *Chirurg* 2006; 77: 1095–103.
- Lordick F, Ott K, Krause BJ, et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 797–805.
- D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, et al. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2004; 240: 808–16.
- Siewert JR, Lordick F, Ott K, et al. [Curative vs palliative strategies in locoregional recurrence of gastrointestinal malignancies]. *Chirurg* 2006; 77: 227–35.
- Rosen HR, Jatzko G, Repse S, et al. Adjuvant intraperitoneal chemotherapy with carbon-adsorbed mitomycin in patients with gastric cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2733–8.
- Glockzin G, Ghali N, Lang SA, et al. Peritoneal carcinomatosis: Surgical treatment, including hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Chirurg* 2007; 78: 1100–10.
- Stroehlein MA, Lordick F, Ruettinger D, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis due to GI-tract cancer by intraperitoneal application of the trifunctional antibody catumaxomab (anti-EpCAM x anti-CD3):

results of a phase I/II trial. J Clin Oncol 2005; 23 (Suppl 18): # 2529.

66. Glimelius B, Ekström K, Hoffman K, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. Ann Oncol 1997; 8: 163–8.

67. Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, et al. Randomized comparison of fluorouracil, epirubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. Br J Cancer 1995; 71: 587–91.

68. Vanhoef U, Rougier P, Wilke H, et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 2000; 18: 2648–57.

69. Cunningham D, Rao S, Starling N, et al.; NCRI Upper GI Study Group. Randomized multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial. J Clin Oncol 2006; 24 (Suppl 18): # LBA4017

70. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al.; Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med 2008; 358: 36–46.

71. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorour-

acil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. Ann Oncol 2009; 20: 666–73.

72. Okines AF, Norman AR, McCloud P, et al. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophagogastric cancer. Ann Oncol 2009; 20: 1529–34.

73. Moiseyenko VM, Ajani JA, Tjulandin SA, et al.; on behalf of the TAX 325 Study Group. Final results of a randomized controlled phase III trial (TAX 325) comparing docetaxel (T) combined with cisplatin (C) and 5-fluorouracil (F) to CF in patients (pts) with metastatic gastric adenocarcinoma (MGC). J Clin Oncol 2005; 23 (Suppl 16): # 4002.

74. Altinbaş M, Er O, Ozkan M, et al. Irinotecan plus cisplatin combination against metastatic gastric cancer. Med Oncol 2005; 22(2): 153–60.

75. Ajani JA, Baker J, Pisters PW, et al. Irinotecan plus cisplatin in advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma. Oncology (Williston Park) 2001; 15 (Suppl 5): 52–4.

76. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al.; V325 Study Group. 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 2006; 24: 4991–7.

77. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. 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 2008; 19: 1450–7.

78. Seo MD, Lee KW, Lim JH, et al. Irinotecan combined with 5-Fluorouracil and leucovorin as second-line chemotherapy for metastatic or relapsed gastric cancer. Jpn J Clin Oncol 2008; 38: 589–95.

79. Van Cutsem E, Kang Y, Chung H, et al. 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 2009; 27 (Suppl 18): # LBA4509.

80. Kang YK, Ohtsu A, Van Cutsem E, et al. AVAGAST: a randomized, double-blind placebo-controlled, phase III study of first-line

capecitabine and cisplatin + bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC). On behalf of AVAGAST investigators. J Clin Oncol 2010; 28 (Suppl 18): # LBA4007.

81. Wedding U. Möglichkeiten und Grenzen der onkologischen Chemotherapie bei alten Patienten. Internist 2010; 51: 402–9.

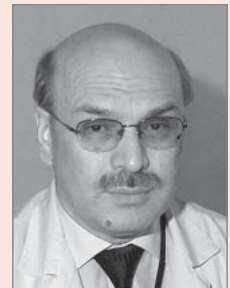
82. Wagner AD, Wedding U. Advances in the pharmacological treatment of gastro-oesophageal cancer. Drugs Aging 2009; 26: 627–46.

83. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al.; ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S1 - an oral fluoropyrimidine. N Engl J Med 2007; 357: 1810–20.

84. Wöll E. Gastric cancer. Mag Eur Med Oncol 2008; 1: 263–5.

Professor Dr. med. Mustafa Altinbaş

Geboren 1956. Medizinstudium an der Ruhr-Universität Bochum und GHS Essen. 1987 Facharzt für Innere Medizin (SSK Ankara Hospital) und 1994 Facharzt für Onkologie (Universität Hacettepe). 1997 Dozent, 2003 Professor. 1996–2005 Universität Kayseri, seit 2005 Chefarzt im Krankenhaus Diskapi Yidirim Beyazit EA Hospital, Ankara.



Lösung von S. 27: 1c; 2d; 3c

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)