

Chirurg 2021 · 92:515–521

<https://doi.org/10.1007/s00104-021-01353-5>

Angenommen: 7. Januar 2021

Online publiziert: 5. Februar 2021

© Der/die Autor(en) 2021

Redaktion

I. Gockel, Leipzig

Minoa Karin Jung¹ · Katja Ott² · Mickael Chevally¹ · Stefan Paul Mönig¹¹ Abteilung Viszeral- und Transplantationschirurgie, Chirurgische Klinik, Universitätsklinikum Genf, Genf, Schweiz² Chirurgische Klinik, Klinikum Rosenheim, Rosenheim, Deutschland

Therapieoptionen beim oligometastasierten Magenkarzinom

Epidemiologie des oligometastasierten Magenkarzinoms

In Deutschland wird für das Jahr 2020 mit 5400 Neuerkrankungen an Magenkrebs bei Frauen und 8900 bei Männern gerechnet. Ein Drittel der Fälle mit ausreichender Dokumentation ist bereits bei Diagnosestellung metastasiert (Stadium IV; [18]). Wichtig ist, zwischen einer systemisch metastasierten palliativen Erkrankung und einer oligometastasierten, limitiert metastasierten Erkrankung zu unterscheiden. Die Therapie der oligometastasierten Erkrankung wurde erstmals in die aktuelle Fassung der deutschen S3-Leitlinie des Magenkarzinoms aufgenommen [20, 21].

Jedem Chirurgen sind Einzelfälle erinnerlich, wo oligometastasierte Magenkarzinome mit multimodaler Therapie und Resektion kurativ behandelt wurden. Dennoch wird die Chirurgie beim limitiert metastasierten Magenkarzinom aufgrund der vorliegenden Daten sehr kontrovers diskutiert [13, 19, 27]. Bislang fehlt eine exakte Definition für die Möglichkeit kurativer operativer Konzepte, sodass daraus derzeit keine generellen Therapieempfehlungen für das oligometastasierte Magenkarzinom abgeleitet werden können.

Definition der Oligometastasierung

Basierend auf der AIO-FLOT (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie – Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin und Docetaxel) 3-Studie von Al-Batran et al. [6] wurde die Hypothese generiert, dass eine selektierte Subgruppe mit limitierter metastasierter Erkrankung nach Chemotherapie von einer Resektion des Primärtumors und der Metastasen profitieren könnte.

Aus vorliegenden pro- und retrospektiven Studien lassen sich prinzipielle Kriterien definieren [6, 9, 13, 19, 24, 27], bei denen Patienten mit limitiert metastasiertem Magenkarzinom möglicherweise von einer Resektion des Primärtumors und der Metastasen profitieren könnten. Begünstigende Faktoren sind insbesondere die R0-Resektion, einzelne Metastasen, fehlende Peritonealkarzinose und das Ansprechen auf eine systemische Chemotherapie vor der Resektion [8]. Relevante Voraussetzung für die Entscheidung zur Resektion sollte die realistische Möglichkeit der R0-Resektion von Primärtumor und Metastasen in der synchronen Situation bzw. der Metastasen in der metachronen Situation ebenso wie eine vorausgegangene Chemotherapie sein [9, 24, 27]. Der Vorteil einer Kombinationsbehandlung von Chirurgie und Chemotherapie im Vergleich zu einem alleinigen chirurgischen Vorgehen ist durch eine Metaanalyse belegt [27].

Um eine Vergleichbarkeit von Studienergebnissen zu gewährleisten, sollte eine limitierte Metastasierung defi-

niert werden. Für die FLOT5-Studie [3] wurde das limitiert metastasierte Magenkarzinom zukunftsweisend klar definiert (■ **Infobox 1**), zusätzlich wird die Einschätzung der Resektabilität zentral überprüft. Diese Definition wurde auch in die aktuelle S3-Leitlinie integriert [20, 21].

Aktuelle Leitlinien (S3, ESMO, NCCN)

Die aktuellen deutschen S3-Leitlinien haben erstmals Empfehlungen zum limitiert metastasierten Magenkarzinom und Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs aufgenommen. Dort sind die Definition für eine limitierte Metastasierung (■ **Infobox 1**) hinterlegt und folgende konsensbasierte Aussagen getroffen worden:

- Eine Resektion von Primärtumor und Metastasen sollte außerhalb von Studien nicht erfolgen.
- Im Einzelfall können erst intraoperativ entdeckte, limitierte Metastasen, wenn R0 resektabel, reseziert werden.
- Patienten mit synchron limitierten Metastasen sollte die Überweisung in eine Klinik mit hoher Fallzahl angeboten werden.

Limitiert metastasierte Patienten sollten an Zentren behandelt werden, wo sie in Studien, wie aktuell die FLOT5-Studie [3], eingeschlossen werden können und Expertise für Magenchirurgie und Metastasen Chirurgie besteht. Die zweite Aussagen wurde analog der Leitlinien des Ösophaguskarzinoms [23] formuliert

Die Autoren Minoa Karin Jung und Katja Ott teilen sich die Erstautorenschaft.

Infobox 1 Definition des limitierten metastatischen Status gemäß der FLOT3-Studie mit Modifikation [3, 20]

- Retroperitoneale Lymphknotenmetastasen (RPLM; z. B. paraaortale, intraaortokavale, parapankreatische oder mesenteriale Lymphknoten)

Hinweis: Ins Duodenum eindringender Magenkrebs und retropankreatische Lymphknoten werden nicht als M1 angesehen.

Als *Oligometastasierung* gilt, wenn nach dem folgenden Schema *maximal ein Organ einbezogen ist, mit oder ohne RPLM*:

- lokalisierte potenziell operable Peritonealkarzinose: Stadium P1 (direkt an das Magenkarzinom angrenzende Peritonealkarzinose oberhalb des Colon transversum) nach der Klassifikation der „Japanischen Magenkrebsforschungsgesellschaft“, d. h. klinisch sichtbare Karzinose des Peritoneums oder Pleura (Cave: >P1-Peritonealkarzinose) sind nicht erlaubt!
- Leber: maximal 5 potenziell resektable metastatische Läsionen
- Lunge: einseitige Beteiligung, potenziell resektabel
- uni- oder bilaterale Krukenberg-Tumoren
- uni- oder bilaterale Nebennierenmetastasen oder
- extraabdominale Lymphknotenmetastasen wie supraclaviculäre oder zervikale Lymphknotenbeteiligung (Virchow-Knoten) oder
- klar lokalisierte Knochenbeteiligung (definiert als innerhalb eines Bestrahlungsfeldes)

und erleichtert die intraoperative Entscheidungsfindung bei im Staging okkult gebliebener Metastasierung.

» Die Resektion von Primärtumor und Metastasen außerhalb von Studien wird nicht empfohlen

In den aktuellen ESMO (European Society for Medical Oncology)-Guidelines [26] ist eine Resektion des Primärtumors in der metastasierten Situation nicht vorgesehen. Allerdings wird angemerkt, dass eine Subgruppe nach gutem Ansprechen auf die systemische Therapie möglicherweise für eine Resektion infrage kommen könnte. Bis weitere belastbare Daten vorliegen, wird in den ESMO-Guidelines sowohl die Gastrektomie als auch die Metastasenresektion in der metastasierten Situation als „experimentell“ eingeschätzt. Getrennt wird dezidiert die Peritonealkarzinose angesprochen. Zytoreduktive Chirurgie und hypertherme intraperitoneale Chemotherapie wird an nichtasiatischen Patienten ebenfalls außerhalb von Studien nicht empfohlen, parallel zur deutschen S3-Leitlinie.

Die NCCN (National Comprehensive Cancer Network)-Guidelines [1] schlagen eine palliative Therapie („best supportive care“, systemische Chemotherapie, Studienteilnahme) für lokal nicht-

resektable oder systemisch metastasierte Karzinome oder Rezidive vor. Chirurgie wird als eine Option bei lokalisierten Rezidiven bei fiten Patienten genannt.

Prinzipiell ist die Resektion von Primärtumor und Metastasen außerhalb von Studien aktuell in keiner Leitlinie als Behandlungsoption empfohlen.

Chirurgische Therapieoptionen

Mehrere retrospektive Studien zum Magenkarzinom mit Patienten mit Stadium IV konnten ein verbessertes Überleben nach Chemotherapie und Gastrektomie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie aufzeigen [9, 10, 19, 24]. Bei diesen retrospektiven Studien muss immer ein Selektionsbias in der Gruppe mit Resektion berücksichtigt werden.

Bereits in der holländische Magenkarzinomstudie zur Wertigkeit der D2-Lymphadenektomie konnte bei Patienten unter 70 Jahren mit singulärer Metastasenlokalisation ein Überlebensvorteil bei Resektion aufgezeigt werden [14, 15].

REGATTA-Studie

Die erste prospektiv randomisierte Studie, welche den Fokus auf den möglichen Vorteil der primären Chirurgie bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinomen mit Oligometastasierung legte, war die 2016 publizierte REGATTA-

Studie [13]. Diese international angelegte asiatische Studie schloss 175 Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom und Oligometastasierung entweder der Leber, des Peritoneums oder paraaortaler Lymphknoten außerhalb der D3-Dissektion ein. Die Patienten wurden randomisiert zu entweder definitiver Chemotherapie mit S-1 und Cisplatin ohne Resektion oder Gastrektomie mit D1-Lymphknotendissektion gefolgt von adjuvanter Chemotherapie als Erstlinientherapie. Das Gesamtüberleben nach 2 Jahren war 31,7% für Patienten mit alleiniger Chemotherapie und 25,1% für Patienten mit Gastrektomie gefolgt von adjuvanter Chemotherapie ($p = 0,66$).

Aufgrund einer durch eine Zwischenanalyse als gering eingeschätzten Wahrscheinlichkeit eines verbesserten Überlebens in der Gastrektomiegruppe, wurde die Patientenrekrutierung vorzeitig abgebrochen. Die Gastrektomie in der oligometastasierten Situation wurde aufgrund dieser Ergebnisse nicht empfohlen, sodass in Asien die alleinige Chemotherapie weiterhin den Goldstandard auch beim limitiert metastasierten Magenkarzinom darstellt.

» REGATTA klärt nicht die Verbesserung des Überlebens bei R0-Resektion der Metastasen

Aus Sicht der Autoren ist jedoch von entscheidender Bedeutung, dass in der REGATTA-Studie die Metastasen in situ belassen wurden und lediglich eine D1-Lymphknotendissektion der perigastrischen Lymphknoten durchgeführt wurde. Durch dieses Studiendesign konnte somit die aktuell relevante Fragestellung der Verbesserung des Überlebens bei R0-Resektion der Metastasen und des Primärtumors nicht geklärt werden. Zudem wurden im chirurgischen Arm weniger Patienten chemotherapiert als im konservativen Arm, da die adjuvante Chemotherapie aufgrund verminderter Compliance und Gewichtsverlust insbesondere nach totaler Gastrektomie nur in geringerer Zykluszahl verabreicht werden konnte. Die Subgruppe der Patienten mit distalem Magenkarzinom und zumeist subtotaler Gastrektomie konnte signifikant

Chirurg 2021 · 92:515–521 <https://doi.org/10.1007/s00104-021-01353-5>
© Der/die Autor(en) 2021

M. K. Jung · K. Ott · M. Chevally · S. P. Mönig

Therapieoptionen beim oligometastasierten Magenkarzinom

Zusammenfassung

Hintergrund. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Magenkarzinoms haben ca. zwei Drittel der Patienten bereits Metastasen. Wichtig ist es, die Oligometastasierung von der diffus metastasierten Situation abzugrenzen. Die S3-Leitlinie hat die Definition der Oligometastasierung erstmals in die Leitlinie aufgenommen.

Fragestellung. Kann das Überleben von Patienten mit Oligometastasierung mittels Resektion des Tumors und der Metastase kombiniert mit perioperativer Chemotherapie verbessert werden?

Material und Methoden. In dieser Übersichtsarbeit wird die Datenlage der aktuellen Literatur dargestellt.

Ergebnisse. Die holländische Magenkarzinomstudie stellte ein verbessertes medianes

Überleben für Patienten mit singulären Metastasen fest, wenn diese reseziert wurden. Aufgrund der Resultate der deutschen AIO-FLOT3-Studie, in der sich das mediane Überleben von Patienten mit Oligometastasen mit multimodaler Therapie verdoppelte, wurde die AIO-FLOT5 (RENAISSANCE)-Studie initiiert. Diese randomisiert limitiert metastatische Patienten nach neoadjuvanter Chemotherapie entweder zu Resektion gefolgt von Chemotherapie oder zu definitiver Chemotherapie. Weitere randomisierende Studien untersuchen den Nutzen von Antikörpern und Immun-Checkpoint-Inhibitoren beim lokoregionalen und metastasierten Magenkarzinom mit vielversprechenden Resultaten.

Diskussion. Die Resultate der aktuellen Studien werden zeigen, ob Patienten mit Oligometastasierung von einer multimodalen Therapie mit Resektion profitieren. Die eindeutige Definition der Oligometastasierung, eine Beurteilung des Ansprechens nach neoadjuvanter Chemotherapie und eine realistische Einschätzung der R0-Resektion werden bei der entsprechenden Patientenselektion hilfreich sein.

Schlüsselwörter

S3-Leitlinie · Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs · Oligometastasierung · Diffuse Metastasierung · Multimodale Therapie

Treatment options for oligometastatic gastric cancer

Abstract

Background. At the time of diagnosis of gastric cancer approximately one third of patients already have metastases. It is important to differentiate between oligometastasis and the diffuse metastatic situation. For the first time the definition of oligometastasis has been integrated into the German S3 guidelines.

Objective. Can multimodal treatment with tumor resection and metastasectomy combined with perioperative chemotherapy, increase the chances of survival in oligometastatic patients?

Material and methods. In this review article the data situation of the current literature is discussed.

Results. The Dutch D1/D2 trial reported an increased median survival for a subgroup of patients with single metastasis who underwent resection. Multimodal treatment with resection doubled the median survival of oligometastatic patients in the German AIO-FLOT 3 study and as a consequence, the AIO-FLOT 5 (RENAISSANCE) trial was designed. Patients with oligometastatic gastric and esophagogastric junction cancer are randomized after chemotherapy to either undergo resection followed by adjuvant chemotherapy or to undergo definitive chemotherapy. Further randomized trials investigate the benefit of antibodies and immune checkpoint inhibitors in locoregional

and advanced metastatic gastric cancer with promising results.

Conclusion. The results of the ongoing randomized trials will show if oligometastatic patients benefit from a multimodal treatment with resection. The clear definition of the oligometastatic state, assessment of the response to neoadjuvant chemotherapy and realistic estimation of the R0 resectability will be useful for patient selection.

Keywords

S3 guidelines · Adenocarcinoma of the esophagogastric junction · Oligometastasis · Diffuse metastasis · Multimodal treatment

häufiger adjuvant chemotherapiert werden und zeigte ein besseres Überleben als die Gruppe mit alleiniger Chemotherapie.

FLOT3-Studie

Die deutsche FLOT3-Studie untersuchte das Überleben von 252 Patienten mit Magen- und Übergangskarzinomen nach Verabreichung einer neoadjuvanten Chemotherapie mit mindestens 4 Zyklen FLOT gefolgt von Resektion und schloss

auch Patienten mit Metastasierung ein [6]. Sechzig Patienten wurden als limitiert metastasiert beurteilt und 36 dieser Patienten erhielten nicht nur eine Resektion des Primärtumors, sondern auch eine Entfernung der Metastase. Es handelte sich bei den Metastasenresektionen bei 18 Patienten um retroperitoneale Lymphknoten, bei 6 Patienten um Lebermetastasen, bei weiteren 6 Patienten um Lungenmetastasen, bei 2 Patienten um lokale Peritonealkarzinomatose und bei 4 Patienten um andere Metastasen.

Das mediane Gesamtüberleben der oligometastasierten Patienten, welche eine neoadjuvante Chemotherapie und eine Resektion erhielten war 31,1 Monate, während sich das Überleben der oligometastasierten Patienten, welche eine Chemotherapie ohne Chirurgie erhielten, auf 15,9 Monate belief. Zu erwähnen bleibt, dass die Patienten deren Oligometastasierung die retroperitonealen Lymphknoten betraf, die beste Prognose innerhalb der metastasierten Patienten hatten. Verantwortlich für die gute Prognose der ope-

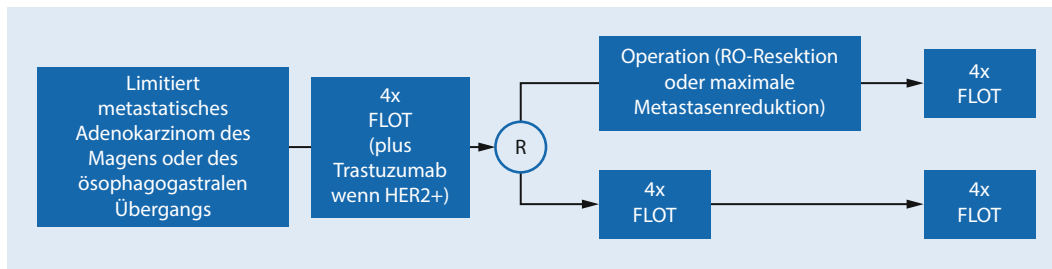


Abb. 1 ◀ RENAISSANCE-Studienflussdiagramm. FLOT 5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, Docetaxel; R Randomisierung. (Adaptiert nach [3])

rierten oligometastasierten Patienten war eine R0-Resektionsrate von 80,6%. Auch bei diesen Ergebnissen muss ein Selektionsbias beachtet werden.

FLOT5-Studie

In Anbetracht dieser Resultate wurde die multizentrische, prospektive RENAISSANCE-FLOT5(AIO-CAOGI[Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft für den Oberen Gastrointestinaltrakt])-Studie initiiert [3]. In dieser Studie werden Patienten mit limitiert metastatischen Magen- und Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs (AEG) eingeschlossen. Die Patienten erhalten initial 4 Zyklen FLOT, dieses Regime wird im Falle von HER2-Protein-exprimierenden Karzinomen mit Trastuzumab kombiniert. Patienten ohne Progress während der Chemotherapie werden randomisiert entweder zur Resektion des Primärtumors und der Metastase gefolgt von weiteren 4 Zyklen Chemotherapie oder zur definitiver Chemotherapie mit 8 bis 12 Zyklen (▣ **Abb. 1**). Aktuell wurden 143 Patienten rekrutiert und 108 (von 176) randomisiert.

Eine Auswahl randomisierter Studien mit Patienten mit metastatischem Magen- oder gastroösophagealen Übergangskarzinom findet sich in ▣ **Tab. 1**.

Chemotherapie

Es besteht ein weitreichender Konsens, dass eine Resektion des oligometastasierten Magenkarzinoms nicht ohne Chemotherapie stattfinden sollte. In Europa hat sich analog zum lokal fortgeschrittenen Karzinom ein perioperatives Konzept wegen der schlechteren Compliance und Toleranz der adjuvanten Chemotherapie herauskristallisiert [11]. Auch bezüglich des optimalen Chemotherapie-

regimes gibt es weltweit unterschiedliche Konzepte.

» FLOT ist beim lokal fortgeschrittenen Magen- und Übergangskarzinom Behandlungsstandard

In Europa wird aktuell das FLOT-Regime als Standard für die perioperative/neoadjuvante Therapie eingesetzt. Die randomisierte FLOT4-Studie mit 716 Patienten konnte für FLOT eine signifikant höhere komplette histopathologische Regression und höhere R0-Resektionsrate im Vergleich zu ECF (Epirubicin, Cisplatin, 5-Fluorouracil) und ECX (Epirubicin, Cisplatin, Capecitabin) aufzeigen [5]. FLOT führte im Vergleich zu ECF/ECX bei Patienten mit Magen- und Übergangskarzinomen ab dem klinischen Stadiums cT2 und/oder klinischem Lymphknotenbefall cN⁺ bei resezierbaren Tumoren zu einem verbesserten medianem Gesamtüberleben von 50 Monaten vs. 35 Monaten ($p = 0,012$). FLOT ist damit zum neuen empfohlenen Behandlungsstandard beim lokal fortgeschrittenen Magen- und Übergangskarzinom geworden.

Metastasiertes Magenkarzinom

Erstlinienchemotherapie bei fortgeschrittenem/metastasiertem Magenkarzinom

Beim fortgeschrittenen, nichtresezierbaren oder metastasierten Magenkarzinom erhöht die Chemotherapie das Überleben und wird bei erhaltenem Allgemeinzustand empfohlen [20]. Erhöhtes Alter stellt dabei keine Kontraindikation dar. Als Erstlinienchemotherapie wird in der

Regel ein Duo mit einem Platin und Fluoropyrimidin empfohlen [1, 26], wobei bei älteren Patienten Oxaliplatin statt Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil zu weniger Nebenwirkungen zu führen scheint [4].

Taxanbasierte Dreierkombinationen mit Cisplatin/Oxaliplatin, 5-Fluorouracil und Docetaxel sind ebenfalls möglich, führen aber häufiger zu unerwünschten Nebenwirkungen (Neutropenie) und sind daher eher jüngeren Patienten in gutem Allgemeinzustand mit hoher Tumormast vorbehalten [28].

Erstlinienchemotherapie kombiniert mit Antikörpertherapie bei fortgeschrittenem Magenkarzinom

Etwa 17–20% der Magenkarzinompatienten zeigen eine Überexpression des HER2-Proteins [22]. In der palliativen Therapie nichtoperabler Patienten hat sich in der ToGA-Studie (Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer) ein Überlebensvorteil gezeigt, wenn Patienten mit HER2-positiven Magenkarzinomen zusätzlich zu Fluoropyrimidin und Cisplatin den Antikörper Trastuzumab erhielten [7]. Das mediane Gesamtüberleben war 13,8 Monate für Patienten mit Chemotherapie plus Trastuzumab vs. 11,1 Monate für Patienten mit alleiniger Chemotherapie ($p = 0,0046$; [7]).

Vor dem Einsatz einer palliativen Chemotherapie bei metastasierten Karzinomen soll der HER2-Status bestimmt werden und bei HER2-Überexpression zusätzlich zur platin-/fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie Trastuzumab als Erstlinientherapie verabreicht werden [20]. Aktuell wird ein neoadjuvantes

| Tab. 1 Auswahl prospektiv randomisierter Studien mit Patienten mit metastatischem Magen- oder gastroösophagealen Übergangskarzinom | | | | |
|--|--|--|--|--|
| Studie | Behandlung | Gesamtzahl Patienten mit Metastasen und/oder irresektablem Tumor | Überleben Kontrollgruppe ohne Resektion | Überleben Interventionsgruppe mit Resektion |
| DGCT [14] | Keine Chemotherapie ±Tumorresektion | n = 285 | n = 129 Medianes Gesamtüberleben 5,4 Monate | n = 156 Medianes Gesamtüberleben 8,1 Monate |
| REGATTA [13] | S-1 + Cisplatin adjuvant ±Tumorresektion | n = 175 | n = 86 Medianes Gesamtüberleben 16,6 Monate | n = 89 Medianes Gesamtüberleben 14,3 Monate |
| FLOT3-AIO [6] | FLOT Perioperativ ±Tumorresektion plus Metastasektomie | n = 187 | n = 24 (oligometastatisch) Medianes Gesamtüberleben 15,9 Monate | n = 36 (oligometastatisch) Medianes Gesamtüberleben 31,1 Monate |
| FLOT5-AIO [3] | FLOT Perioperativ ±Tumorresektion plus Metastasektomie | n = 176 | Rekrutierend | Rekrutierend |
| Studie | Behandlung | Gesamtzahl Patienten mit Metastasen und/oder irresektablem Tumor | Überleben Kontrollgruppe Chemotherapie ohne Antikörpertherapie | Überleben Interventionsgruppe Chemotherapie mit Antikörpertherapie |
| ToGA [7] | 5-FU (oder Capecitabin) +Cisplatin ±Trastuzumab | n = 594 (HER2-positiv) | n = 296 Medianes Gesamtüberleben 11,1 Monate | n = 298 Medianes Gesamtüberleben 13,8 Monate |

FLOT Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin und Docetaxel; 5-FU 5-Fluorouracil

| Tab. 2 Auswahl prospektiv randomisierter Studien mit Antikörper-/Immunotherapie bei Patienten mit lokoregional fortgeschrittenem, resezierbarem Magen- oder gastroösophagealen Übergangskarzinom | | | | |
|--|---|--|---|--|
| | Behandlung | Gesamtzahl Patienten mit resektablem Tumor (≥cT2 oder cN+) | Überleben Kontrollgruppe Chemotherapie ohne Zusatztherapie | Überleben Interventionsgruppe Chemotherapie mit Zusatztherapie |
| PETRARCA [16] | FLOT perioperativ ± Trastuzumab/Pertuzumab plus Resektion | n = 81 (HER2-positiv) | n = 41 Gesamtüberleben nach 2 Jahren 77 % pCR-Rate 12 % | n = 40 Gesamtüberleben nach 2 Jahren 84 % pCR-Rate 35 % |
| DANTE [2] | FLOT perioperativ ± Atezolizumab plus Resektion | n = 295 | Rekrutierend | Rekrutierend |

FLOT Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin und Docetaxel; pCR pathologische Komplettremission

Konzept für HER-2-positive Tumoren in der AIO PETRARCA-FLOT6-Studie [16] überprüft. Die auf dem ESMO-Kongress 2020 vorgestellten Ergebnisse sind vielversprechend mit signifikant erhöhten kompletten pCR(pathologische Komplettremission)-Raten nach Trastuzumab/Pertuzumab-Therapie in Kombination mit FLOT (■ Tab. 2).

Immunotherapie bei fortgeschrittenem Magenkarzinom

Die Immunotherapie hat Vorteile gezeigt bei Tumorprogression nach abgeschlossener Zweit- oder Drittlinienchemotherapie.

Der monoklonale PD-L1-Inhibitor Nivolumab führte in einer randomisierten Studie im Vergleich zu Placebo zu einem signifikant verbesserten Gesamt-

überleben bei mehrfach vorbehandelten asiatischen Patienten [17]. Ein weiterer PD-L1-Inhibitor, Pembrolizumab, zeigte ebenfalls ein verbessertes Gesamtüberleben bei Patienten, die mindestens schon eine Zweitlinienchemotherapie erhalten hatten [12].

Der Stellenwert einer neoadjuvanten Immunotherapie (Atezolizumab) in Kombination mit FLOT wird aktuell in der AIO-DANTE-FLOT8-Studie evaluiert [2].

Zukunftsaussichten

Die vorgestellten Studienergebnisse veranlassen verschiedene Gruppen, die Gabe der Antikörpertherapie und Immunotherapie in Kombination mit Chemotherapie auch auf die Erstlinientherapie des resezierbaren, des lokoregional fortge-

schrrittenen und des oligometastatischen Magenkarzinoms auszuweiten.

Der Stellenwert einer neoadjuvanten Immunotherapie (Atezolizumab) in Kombination mit FLOT wird aktuell in der AIO-DANTE-FLOT8-Studie evaluiert.

Die Gabe von Trastuzumab und Pertuzumab in Kombination mit Chemotherapie beim resezierbaren Magenkarzinom wird zurzeit in der EORTC-1203-INNOVATION-Studie untersucht [29]. Die EORTC-1707-VESTIGE-Studie untersucht die adjuvante Gabe von Immunotherapie mit Nivolumab und Ipilimumab bei nach neoadjuvanter Therapie nodal positiven Karzinomen und bei positiven Sicherheitsabständen vergleichend zu der adjuvanten Gabe des gleichen Chemotherapieregimes, welches bereits neoadjuvant gegeben wurde

[25]. Die laufende RENAISSANCE-Studie kombiniert aktuell bereits die adjuvante FLOT-Chemotherapie mit Trastuzumab bei HER2-exprimierenden oligometastatischen Karzinomen.

Das Ergebnis der RENAISSANCE-Studie wird hoffentlich zeigen, ob die Resektion integraler Bestandteil der multimodalen Therapie des Magen sein könnte. Ziel der Zukunft wird bleiben, Subgruppen (durch prätherapeutische molekulare Stratifizierung, Response-evaluation nach Therapie und realistische Einschätzung der R0-Resektabilität) zu definieren, die von einer Resektion von Primärtumor und Metastasen in der oligometastasierten Situation profitieren.

Hierzu hat sich auf Initiative unserer holländischen Kollegen eine europäische Gruppe zusammengefunden (OMEC, OligoMetastasis in Esophago-gastric Cancer).

Fazit für die Praxis

- Die Resultate der aktuell rekrutierenden randomisierten Studien mit oligometastasierten Patienten werden zeigen, ob Patienten von einer Resektion kombiniert mit perioperativer Chemotherapie profitieren.
- Die klare Definition der Oligometastasierung, ein Restaging nach präoperativer Chemotherapie mit Beurteilung des Ansprechens und eine realistische Einschätzung der R0-Resektion werden in die Entscheidung dieses „kurativen“ Therapieansatzes bei ausgewählten oligometastatischen Patienten im interdisziplinären Tumorboard einfließen.
- Oligometastasierte Patienten sollten diagnostisch für ein optimales Staging und zur Klassifikation der Peritonealkarzinose laparoskopiert und HER2-getestet werden.
- Eine histologische Sicherung der Metastasen ist wegen relevanter therapeutischer Konsequenzen und Vergleichbarkeit erforderlich.
- Die Kriterien für ein oligometastasiertes Magenkarzinom sind anzuwenden (Infobox 1).
- Standard für das oligometastasierte Magenkarzinom ist derzeit die palliative Chemotherapie.

Der Studieneinschluss oligometastasierter Patienten in Zentren (aktuell FLOT 5 rekrutierend) wird empfohlen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Stefan Paul Mönig

Abteilung Viszeral- und Transplantationschirurgie, Chirurgische Klinik, Universitätsklinikum Genf
Rue Gabrielle Perret Gentil 4, 1211 Genf, Schweiz
Stefan.Moenig@hcuge.ch

Funding. Open access funding provided by University of Geneva

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M.K. Jung, K. Ott, M. Chevally und S.P. Mönig geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K et al (2016) Gastric cancer, version 3.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 14:1286–1312
2. Al-Batran S, Pauligk C, Hofheinz R et al (2019) Perioperative atezolizumab in combination with FLOT versus FLOT alone in patients with resectable esophagogastric adenocarcinoma: DANTE, a randomized, open-label phase II trial of the German gastric group of the AIO and the SAKK. *J Clin Oncol* 37:4142

3. Al-Batran SE, Goetze TO, Mueller DW et al (2017) 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/CAOV/CAOGI. *BMC Cancer* 17:893
4. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S et al (2008) Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 26:1435–1442
5. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C et al (2019) 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* 393:1948–1957
6. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C et al (2017) Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: the AIO-FLOT3 trial. *JAMA Oncol* 3:1237–1244
7. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al (2010) Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 376:687–697
8. Blank S, Lordick F, Bader F et al (2015) Post-therapeutic response evaluation by a combination of endoscopy and CT scan in esophagogastric adenocarcinoma after chemotherapy: better than its reputation. *Gastric Cancer* 18:314–325
9. Blank S, Lordick F, Dobritz M et al (2013) A reliable risk score for stage IV esophagogastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 39:823–830
10. Claassen YHM, Bastiaannet E, Hartgrink HH et al (2019) International comparison of treatment strategy and survival in metastatic gastric cancer. *BJS Open* 3:56–61
11. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al (2006) Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355:11–20
12. Fuchs CS, Doi T, Jang RW et al (2018) Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol* 4:e180013
13. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J et al (2016) Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 17:309–318
14. Hartgrink HH, Putter H, Klein Kranenbarg E et al (2002) Value of palliative resection in gastric cancer. *Br J Surg* 89:1438–1443
15. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H et al (2004) Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 22:2069–2077
16. Hofheinz R, Haag G, Ettrich T (2020) Perioperative trastuzumab and pertuzumab in combination with FLOT versus FLOT alone for HER2-positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: final

results of the PETRARCA multicenter randomized phase II trial of the AIO. *J Clin Oncol* 38:4502–4502

17. Kang YK, Boku N, Satoh T et al (2017) Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 390:2461–2471
18. Robert-Koch-Institut (2021) Krebs in Deutschland 2015/2016. <https://edoc.rki.de/handle/176904/6012.2>. Zugegriffen: 3. Jan. 2021
19. Lasithiotakis K, Antoniou SA, Antoniou GA et al (2014) Gastrectomy for stage IV gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res* 34:2079–2085
20. Moehler M, Al-Batran S, Andus T et al (2019) S3-Leitlinie Magenkarzinom – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und des ösophagogastralen Übergangs. *Z Gastroenterol* 57:1517–1632 (Langversion 2.0 – August 2019. AWMF-Registernummer: 032/0090L)
21. Monig SP, Ott K, Gockel I et al (2020) S3-Leitlinie Magenkarzinom – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. *Chirurg* 91:37–40
22. The Cancer Genome Atlas Research Network (2014) Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 513:202–209
23. Porschen R, Buck A, Fischbach W (2015) S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. *Z Gastroenterol* 53:1288–1347 (Langversion 1.0 – September 2015, AWMF-Registernummer: 021/0230L)
24. Schmidt T, Alldinger I, Blank S et al (2015) Surgery in oesophago-gastric cancer with metastatic disease: treatment, prognosis and preoperative patient selection. *Eur J Surg Oncol* 41:1340–1347
25. Smyth E, Knödler M, Giraut A et al (2019) VESTIGE: adjuvant immunotherapy in patients with resected esophageal, gastroesophageal junction and gastric cancer following preoperative chemotherapy with high risk for recurrence (N+ and/or R1): an open label randomized controlled phase-2-study. *Front Oncol* 9:1320
26. Smyth EC, Verheij M, Allum W et al (2016) Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 27:v38–v49
27. Sun J, Song Y, Wang Z et al (2013) Clinical significance of palliative gastrectomy on the survival of patients with incurable advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 13:577
28. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al (2006) Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 study group. *J Clin Oncol* 24:4991–4997
29. Wagner AD, Grabsch HI, Mauer M et al (2019) EORTC-1203-GITCG—the “INNOVATION”-trial: effect of chemotherapy alone versus chemotherapy plus trastuzumab, versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab, in the perioperative treatment of HER2 positive, gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma on pathologic response rate: a randomized phase II-intergroup trial of the EORTC-gastrointestinal tract cancer group, Korean cancer study group and Dutch upper GI-cancer group. *BMC Cancer* 19:494

Entscheidungsassistentz

Eine Brücke auf dem Weg zur Einwilligungsfähigkeit von Menschen mit Demenz in medizinische Maßnahmen



Die 2020 veröffentlichte Interdisziplinäre Leitlinie „Einwilligung von Menschen mit Demenz in medizinische Maßnahmen“ [1] und die 2021 hierzu in der *Zeitschrift für Gerontologie+Geriatric* CME-validierte Fortbildung [2] zeigen einen strukturierten Handlungspfad mit dem Ziel, die Selbstbestimmung des Menschen mit Demenz möglichst lange zu erhalten.

Die Diagnose einer Demenz kann und darf nicht mit Unfähigkeit zur Einwilligung gleichgesetzt werden. Die Entscheidung des Patienten für eine medizinische Maßnahme muss auf einer informierten Einwilligung beruhen. Die Voraussetzungen hierfür sind:

1. Informationsvermittlung
2. Informationsverständnis
3. freie Entscheidung
4. Einwilligungsfähigkeit

Bestehen Zweifel an der Einwilligungsfähigkeit und somit an der Bestimmbarkeit des Willens eines Menschen mit Demenz, muss die Einwilligungsfähigkeit im Sinne eines klinischen Urteils valide geprüft werden:

1. Informationsverständnis
2. Einsicht in die Krankheit und die Notwendigkeit der Behandlung
3. Urteilsvermögen
4. Kommunizieren einer Entscheidung

Die Synthese dieser vier Felder ergibt die Bestimmbarkeit des Willens.

Erscheint die Einwilligungsfähigkeit des Gegenübers in einen medizinischen Eingriff nach valider Prüfung nicht oder nicht sicher gegeben, kann durch Herbeiführen einer so genannten Entscheidungsassistentz unter Umständen eine Einwilligungsfähigkeit erreicht werden.

Entscheidungsassistentz ließe sich als einen empathisch wertschätzenden individualisierten Prozess im Konzept des ärztlichen Aufklärungsgesprächs in räumlicher, sozialer und dinglicher Kontextgestaltung definieren: eine ruhige Atmosphäre ohne störende Einflüsse, eine den Besonderheiten der Demenz und etwaigen weiteren Beeinträchtigungen der betreffenden Person angepasste Form der Kommunikation, vor allem das Sehen und das Hören betreffend, gegebenenfalls unter Hinzunahme notwendiger Hilfen und Hilfsmittel, ein klare und einfache bis hin zur leichten Sprache, bei Bedarf eine zusätzliche schriftliche Information, gegebenenfalls auch Anwesenheit einer Begleitperson.

Fazit: Auch wenn nicht in allen Fällen bei betroffenen Personen eine Einwilligungsfähigkeit erreicht werden kann, so kann doch mithilfe dieses Konzeptes zwischen einer eher zustimmenden und einer eher ablehnenden Haltung („assent“ versus „dissent“) differenziert werden.

Literatur

- [1] DGGG/DGPPN/DGN (Hrsg.) (2020) Einwilligung von Menschen mit Demenz in medizinische Maßnahmen, Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die medizinische Praxis (AWMF-Leitlinie Registriernummer 108-001), 1. Auflage, W. Kohlhammer GmbH, Stuttgart; www.awmf.org/leitlinien/detail/II/108-001.html
- [2] Haberstroh J, Tesky VA, Pantel J (2021) Einwilligungsfähigkeit von Menschen mit Demenz, Einblicke in die S2k-AWMF-Leitlinie 108-001. *Z Gerontol Geriatr* 54:167-175; doi.org/10.1007/s00391-020-01820-4

Korrespondenzadresse:

Dr. Udo Hennighausen
Augenarzt, Anerkennung Geriatrie
Jürgen-Töpfer-Straße 10
22763 Hamburg
E-Mail: Udo.Hennighausen@web.de