

Beleid MAAGCARCINOMA

1. Epidemiologie / Anatomie

1.1. Epidemiologie

90% van de maagcarcinomen zijn adenocarcinomen. Deze worden nog eens onderverdeeld in twee grote types van adenocarcinomata : het intestinale type en het diffuse (ongedifferentieerde) type. Er kunnen ook tussenvormen zijn of vormen van overlapping tussenbeide.

De andere grote klassen tumoren die in de maag voorkomen zijn GastroIntestinal Stromal Tumours (GIST), Neuro Endocriene Tumoren (NET) en lymfomen. Deze worden separaat besproken in ander hoofdstukken van het oncologisch handboek.

Predisponerende factoren:

- Adenomateuze poliepen alsook hyperplastische poliepen (>1.5cm)
- Partiële Gastrectomie (BII)
- Aplastische anemie
- Atrofische gastritis; auto-immune gastritis; megaloblastische anemie
- Intestinale metaplasie type
- Helicobacter pylori positieve gastritis

familiale vormen: jonge patienten, diffuus type ca, geassocieerd met colonca (HNPCC & FAP) en lobulair borstklierca (E-cadherine mutaties)

- peutz – jehers
- obesitas (voor junctie tumoren)
- roken
- mannen meer risico dan vrouwen

1.2. Anatomie

Tumoren thv de esofago-gastrische junctie: SIEWERT-classificatie:

- AEG-I: het centrum van de tumor ligt op 1cm boven de Z-lijn, of meer proximaal (Barrettcarcinomen)
- AEG-II: het centrum van de tumor ligt tussen 1cm boven de Z-lijn, en 2cm onder de Z-lijn

- (True Cardia carcinoom)
- AEG-III: het centrum van de tumor ligt > 2cm onder de Z-lijn (Maagcarcinoom)

Aanpak:

- AEG-I en-II worden behandeld als slokdarmtumoren
- AEG-III wordt behandeld als maagtumor

2. Staging / TNM

2.1. Diagnostiek / Staging maagtumoren

- Klinisch onderzoek
- Labo met minstens compleet, lever en nierfunctie, CEA + CA19.9
- Endoscopie + bipten (met bepaling van HER2 status en MSI status)
- Ct thorax
- CT abdomen
- 'Reflex'-NGS testing: bij iedere nieuwe diagnose (tenzij niet-fitte patiënt voor heerkunde of chemotherapie) wordt op de initiële biopsies NGS-panel uitgevoerd (inclusief MSI-status).
 - Belang van afname van voldoende aantal biopsies !
 - Ingeval van gemetastaseerde ziekte bij voorkeur ook IHC voor EBV & PDL1

Zo potentieel operabel:

- Echo-endoscopie: enkel zo lokale staging een verschil maakt in het beleid (uT & uN stadium bepalen)
- PET - CT optioneel (vaak negatief voor mucineuze of diffuse tumoren)
- Laparoscopie: opsporen peritoneale meta's indien M0 bij niet invasieve onderzoeken.

2.2. Staging van maagtumoren: TNM classificatie (8e editie)

Primaire tumor (T)

Tx Tumor niet evalueerbaar

T0 Geen evidentie voor primaire tumor

Tis Carcinoma in situ: intraepitheliale tumor zonder invasie van de lamina propria, hooggradige dysplasie

T1 Tumor invadeert de lamina propria, muscularis mucosae of de submucosa

T1a Tumor invadeert lamina propria of muscularis mucosae

T1b Tumor invadeert submucosa

T2 Tumor invadeert muscularis propria

T3 Tumor invadeert subserosa

T4 Tumor perforereert serosa (visceraal peritoneum) of omliggende structuren (1), (2) en (3)

T4a Tumor perforereert serosa

T4b Tumor invadeert omliggende structuren (1), (2)

Regionale lymfeklieren (N)

NX Regionale klierstreken niet evalueerbaar

N0 Geen regionale lymfeklieren aangetast

N1 Metastasen in 1 tot 2 regionale lymfeklieren

N2 Metastasen in 3 tot 6 regionale lymfeklieren

N3 Metastasen in meer dan 7 regionale lymfeklieren

N3a Metastasen in 7 tot 15 regionale lymfeklieren

N3b Metastasen in 16 of meer regionale lymfeklieren

Metastasen op afstand (M)

M0 Geen metastasen op afstand

M1 Metastasen op afstand

1. De omliggende structuren van de maag zijn milt, colon transversum, lever, diafragma, pancreas, buikwand, bijnier, nier, dunne darm en retroperitoneum.
2. Intramuraal uitbreiding naar duodenum of slokdarm wordt gestadieerd door de diepte van de grootste invasie in een van deze organen, inclusief de maag.
3. Een tumor die uitbreidt tot gastrocolische of gastrohepatische ligamenten of in groter of kleiner omentum, zonder perforatie van het visceraal peritoneum is T3.

3. Behandeling

3.1. Behandeling van 'early gastric cancer'

Opties

- Endoscopische resectie: EMR (endoscopische mucosale resectie) of ESD (endoscopische serosale dissectie)
- Heelkunde (gastrectomie voor 'early gastric cancer': vijf jaars overleving 98 % bij uTis)

Indicaties voor EMR of ESD

- Complete endoscopische resectie of 'on bloc' resectie mogelijk
- Tumor histologie:
 - Intestinale type adenocarcinoma (geen zegelringcellen)
 - Goed gedifferentieerde tumoren
 - Tumor beperkt tot mucosa (uTis)

- Geen veneuze of lymfovasculaire invasie
- Tumor grootte en morfologie
 - < 20 mm in diameter, zonder ulceratie (= absolute indicatie !)
- Paris Classification omschreven als 0 – Iia. In deze geselecteerde groep is er bijna geen kans op een N+ status.
 - < 10 mm in diameter zo Paris classificatie IIb or IIc

“Expanded criteria” voor EMR of ESD (intestinal type “early gastric cancer”):

- Mucosale tumoren van elke afmeting/grootte zonder ulceratie
- Mucosale tumors < 30 mm met ulceratie
- Submucosale tumoren < 30 mm maar met invasie tot slechts bovenste 0.5 mm van de submucosa en zonder lymfovasculaire invasie.

Voor kleine letsels (<15mm) kan Endoscopic Mucosal Resection (EMR) gebeuren, voor de meeste letsels is Endoscopisch Submucosal Dissection (ESD) aangewezen.

Bij EMR is er een grote risico op lokaal recidief, bij ESD is er een grote kans op perforatie (die meestal wel endoscopisch ook kan behandeld worden in dezelfde tijd)

ESD kan overwogen worden (‘expanded indication) bij :

- intramucosale, goed gedifferentieerde, geulcereerde adenocarcinomen < 3 cm
- Intramucosaal, ongedifferentieerde adenocarcinomen, <2cm
- Goed gedifferentieerde adenocarcinomen met invasie in de submucosa maar niet dieper dan 500 μ m (sm1) en <3 cm.

Indien een letsel in aanmerking komt voor resectie op basis van endoscopische bevindingen moet een CT scan in principe niet uitgevoerd worden. EUS kan overwogen worden maar heeft de neiging om de invasiediepte te overschatten.

Een ESD kan als curatief beschouwd worden indien:

- R0 resectie
- Goed gedifferentieerd
- Beperkt tot de mucosa of minder dan 500 μ m invasie in de submucosa (sm1)
- Geen lymfevatinvastie
- < 30mm diameter

Aanvullende heilkunde is aangewezen indien:

- Lymfovasculaire invasie
- Invasie dieper dan sm1 (> 500 μ m in de submucosa)

- Positieve verticale marge
- Tumor groter dan 30mm en ulceratief aspect.

Bij positieve horizontale marges is een intensieve endoscopische follow-up aangewezen (met eventueel bijkomende endoscopische behandeling).

Outcome

is functie van het laterale sectievlak indien alle andere criteria strict worden opgevolgd: tumorvrije rand van 2 mm lijkt belangrijk: geen recidief indien alle criteria OK, 16 % recidief indien tumorvrije rand < 2mm

meta-analyse (JSGE) 1852 patienten in Japan: complete resectie bij hoger vermelde criteria was mogelijk in 74%.

Follow-up

Endoscopie na 3 maanden, verder de eerste twee jaar om de 6 maanden, nadien jaarlijks. Bij letsel die voldoen aan de 'expanded indications', kan beeldvorming dmv CT overwogen worden.

3.2. Multimodale therapie (peri-operatieve chemo + heekunde).

Voor alle curatief behandelbare tumoren behalve cT1N0M0 is multimodale therapie de standaard (vanaf een T2 of een N+ stadium).

o Peri-operatieve chemotherapie bij MSI-H tumoren?

Er is veel evidentie om bij patienten met MSI-H status geen peri-operatieve chemotherapie toe te dienen (geen winst, mogelijk zelfs nadelig zoals blijkt uit retrospectieve meta-analyse op de grootste trials (MAGIC, CLASSIC,...))

- Er is echter onvoldoende consensus om actueel bij alle MSI-H de chemotherapie weg te laten
- Op individuele basis te bespreken in het M.O.C.:
 - Patienten met co-morbiditeit of ouderen of vroegtijdig stadium vb cT2N0: 'surgery alone'
 - Patienten met borderline operabele tumoren: 'chemo+surgery' (alhoewel geen belangrijke tumorrespons te verwachten bij MSI-H)
 - Andere patienten: beslissing op individuele basis

Keuze neo-adjuvante behandeling

Evidentie voor (neo-)adjuvante chemotherapie bij adenocarcinomen van maag of GE-junctie: **FLOT is standard of care**

1. FLOT schema:

Peri-operatieve chemotherapie met 5FU/oxaliplatin/docetaxel: voor alle cT2 of N+ in goede algemene toestand ECOG 0-1

Protocol: 4 x FLOT schema preop, en 4x postop

Resultaat: in vgl met 5FU/cis: 5y OS: 45% (versus 36%), meer 'operabele' tumoren

2. Indien FLOT te toxisch, dan te beperken tot Folfox

Type heekunde

- Indien T1N0: overweeg beperkte resectie hetzij endoscopische resectie
- Vanaf T2 of N+: best steeds totale gastrectomie
- Subtotale gastrectomie kan worden overwogen indien een marge van > 5cm tot de GEJ kan worden bekomen (ESMO: vergelijkbare 5jaars overleving op voorwaarde van ligging in distale 2/3 van de maag, geen linitis, minimale afstand >5cm tot aan de cardia; minder complicaties, betere QOL).
- D2 lymfeklier resectie met evaluatie van minstens 15 lymfeklieren

Adjuvante behandeling: individueel te bepalen

3.3 Behandeling inoperabele of metastatische ziekte

Enkel bij patiënten in goede algemene toestand: ECOG 0-2

Keuze chemotherapie

- Evalueer mogelijkheid tot immunotherapie (MSI-status reeds bepaald bij diagnose, IHC voor EBV en PDL1)
- NGS-panel bij iedereen (o.a. ook voor NTRK-fusie, DPYD)
- Standaard eerste lijn: Folfox evt. met toevoeging taxaan (FLOT -in functie van te verwachten tolerantie)
- Trastuzumab (Herceptin®) – cisplatinum – 5FU: eerstelijnstherapie voor adenocarcinoom van maag of GE-junctie, indien HER2 over-expressie (aangetoond door ISH met ratio groter of gelijk aan 2.0).
Evt. continueren met trastuzumab in monotherapie

• **In tweede lijn:** ramucirumab +/- paclitaxel: voor maag of GE-junctie, bij patiënten in goede toestand ECOG 0-1.

Evt. Ramucirumab monotherapie

• **In verdere lijn:** Folfiri, taxaan in monotherapie

4. Follow-up

Alle patiënten die in aanmerking komen voor bijkomende therapie in geval van recidief:

- jaar 1 tem 3: q klinisch per 3-4 maand ,RxTx/echo of (CT om de 6 maanden ?)
- jaar 4 - 5: q klinisch 6 maand
- daarna: jaarlijks

- aanbeveling van dieet-restricties ter preventie van dumping symptomen, en opvolging vitamine B12 en zo nodig substitutie

Goedgekeurd MCO ZOL-MZNL-ZMK 26-11-2013

Goedgekeurd op MCO 30 november 2021