

MAAGCARCINOOM

1. ZOEKTERMEN

Maag, maagcarcinoom, cardiacarcinoom, cardia

2. DOEL

Stadiërings- en behandelingsbeleid maagcarcinoom

3. TOEPASSINGSGBIED

Maagcarcinoom

4. WERKWIJZE

4.1. Predisponerende factoren

- Adenomateuze poliepen alsook hyperplastische poliepen (>1.5cm)
 - Partiële gGastrectomie (BII)
 - Ziekte van Menetrier
 - Aplastische anemie
 - Hypo-gamma-globulinemie
 - 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 – jehgers
 - obesitas (voor junctie tumoren)
 - roken
 - mannen meer risico dan vrouwen

4.2. Stagering preoperatief

- Klinisch onderzoek
- Labo met minstens complet, lever en nierfunctie, CEA + CA19.9
- Endoscopie + bipten (met bepaling van HER2 status)
- Ct thorax
- CT abdomen (+ klein bekken op indicatie)
NB eventueel meteen PET – CT te overwegen.

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.

4.3. TNM klassificatie(AJCC)

Stomach cancer TNM staging AJCC UICC 2017

Primary tumor (T)	
T category	T criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : Intraepithelial tumor without invasion of the lamina propria, high-grade dysplasia
T1	Tumor invades the lamina propria, muscularis mucosae, or submucosa
T1a	Tumor invades the lamina propria or muscularis mucosae
T1b	Tumor invades the submucosa
T2	Tumor invades the muscularis propria*
T3	Tumor penetrates the subserosal connective tissue without invasion of the visceral peritoneum or adjacent structures [¶]
T4	Tumor invades the serosa (visceral peritoneum) or adjacent structures [¶]
T4a	Tumor invades the serosa (visceral peritoneum)
T4b	Tumor invades adjacent structures/organs
<p>* A tumor may penetrate the muscularis propria with extension into the gastrocolic or gastrohepatic ligaments, or into the greater or lesser omentum, without perforation of the visceral peritoneum covering these structures. In this case, the tumor is classified as T3. If there is perforation of the visceral peritoneum covering the gastric ligaments or the omentum, the tumor should be classified as T4.</p> <p>¶ The adjacent structures of the stomach include the spleen, transverse colon, liver, diaphragm, pancreas, abdominal wall, adrenal gland, kidney, small intestine, and retroperitoneum.</p> <p>Δ Intramural extension to the duodenum or esophagus is not considered invasion of an adjacent structure, but is classified using the depth of the greatest invasion in any of these sites.</p>	
Regional lymph nodes (N)	
N category	N criteria
NX	Regional lymph node(s) cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis

N1	Metastasis in one or two regional lymph nodes		
N2	Metastasis in three to six regional lymph nodes		
N3	Metastasis in seven or more regional lymph nodes		
N3a	Metastasis in 7 to 15 regional lymph nodes		
N3b	Metastasis in 16 or more regional lymph nodes		
Distant metastasis (M)			
M category	M criteria		
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis		
Prognostic stage groups			
Clinical (cTNM)			
When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	I
T1	N1, N2, or N3	M0	IIA
T2	N1, N2, or N3	M0	IIA
T3	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T3	N1, N2, or N3	M0	III
T4a	N1, N2, or N3	M0	III
T4b	Any N	M0	IVA
Any T	Any N	M1	IVB
Pathological (pTNM)			
When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0	0

T1	N0	M0	IA
T1	N1	M0	IB
T2	N0	M0	IB
T1	N2	M0	IIA
T2	N1	M0	IIA
T3	N0	M0	IIA
T1	N3a	M0	IIB
T2	N2	M0	IIB
T3	N1	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T2	N3a	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4a	N1	M0	IIIA
T4a	N2	M0	IIIA
T4b	N0	M0	IIIA
T1	N3b	M0	IIIB
T2	N3b	M0	IIIB
T3	N3a	M0	IIIB
T4a	N3a	M0	IIIB
T4b	N1	M0	IIIB
T4b	N2	M0	IIIB
T3	N3b	M0	IIIC
T4a	N3b	M0	IIIC
T4b	N3a	M0	IIIC
T4b	N3b	M0	IIIC
Any T	Any N	M1	IV

Post-neoadjuvant therapy (ypTNM)			
When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	I
T1	N1	M0	I
T3	N0	M0	II
T2	N1	M0	II
T1	N2	M0	II
T4a	N0	M0	II
T3	N1	M0	II
T2	N2	M0	II
T1	N3	M0	II
T4a	N1	M0	III
T3	N2	M0	III
T2	N3	M0	III
T4b	N0	M0	III
T4b	N1	M0	III
T4a	N2	M0	III
T3	N3	M0	III
T4b	N2	M0	III
T4b	N3	M0	III
T4a	N3	M0	III
Any T	Any N	M1	IV

TNM: tumor, node, metastasis; AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer Control.

Used with permission of the American College of Surgeons, Chicago, Illinois. The original source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing.

4.4. Anatomopathologie

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.

Gebaseerd op college of American pathologists (CAP) cancer protocol stomach (juni 2017)
<https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>

WHO Classification of Carcinoma of the Stomach

Tumor Type	Histologic Features
Adenocarcinoma	
Papillary adenocarcinoma	Exophytic with elongated frond-like tumor extensions with fibrovascular cores; usually low grade.
Tubular adenocarcinoma	Dilated or slit-like branching tubules; usually low grade, although poorly differentiated variants are described.
Mucinous adenocarcinoma	Contains more than 50% extracellular mucin pools. May contain scattered signet-ring cells.
Poorly cohesive carcinomas, including signet-ring cell carcinoma and other variants	Tumor cells infiltrate as isolated single cells or small aggregates. Signet ring cell carcinoma is predominantly composed of signet-ring cells containing a clear droplet of cytoplasmic mucin displacing the nucleus. Other variants of poorly cohesive carcinoma may resemble mononuclear inflammatory cells.
Mixed carcinoma	Mixture of morphologically identifiable components such as tubular, papillary, and poorly cohesive patterns.
Adenosquamous carcinoma	Mixture of glandular and squamous neoplastic components; the squamous component should comprise at least 25% of tumor volume
Carcinoma with lymphoid stroma (medullary carcinoma)	Poorly developed glandular structures associated with a prominent lymphoid infiltrate in the stroma. Associated with Epstein-Barr virus infection and may have a more favorable prognosis.
Hepatoid adenocarcinoma	Large polygonal eosinophilic tumor cells resembling hepatocytes; may express alpha-fetoprotein.
Squamous cell carcinoma	Keratinizing and nonkeratinizing forms are encountered.
Undifferentiated carcinoma	High-grade carcinoma that cannot be further classified as adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, or other recognized variants

Tumor Type	Histologic Features
Neuroendocrine carcinoma	Poorly differentiated high-grade carcinoma with diffuse synaptophysin expression and faint or focal positivity for chromogranin A. These tumors exhibit a high mitotic rate (>20 per 10 high power fields, or Ki-67 index >20%), marked nuclear atypia, and may have focal necrosis
Large cell neuroendocrine carcinoma	Tumor cells are large, with moderate amount of cytoplasm, and may contain prominent nucleoli.
Small cell neuroendocrine carcinoma	Tumor cells are small, with finely granular chromatin and indistinct nucleoli.
Mixed adenoneuroendocrine carcinoma	Composed of both gland-forming and neuroendocrine malignant elements, with at least 30% of each component. Identification of scattered neuroendocrine cells in adenocarcinomas by immunohistochemistry does not qualify as mixed carcinoma.

MINIMUM DATA SET RAPPORT:

-Procedure

-Tumorlokalisatie

-tumor diameter

-Histologisch type

-histologische graad

-Tumor uitgebreidheid

-snedevlakken

- Voor chirurgische resectiestukken:

-proximaal snedevlak

-distaal snedevlak

-circumferentieel snedevlak

- Voor endoscopische resecties:

-mucosale snederanden

-diepe snederand

-therapie effect: regressiegraad

-Lymphovasculaire invasie

- Perineurale invasie

-Regionale lymfeklieren: voor resecties minstens 15 lymfeklieren

- HER2 status

- MSI status

-TNM stadium volgens 8^o editie 2017

4.5. Behandeling

4.5.1 Resecabel maagcarcinoma

4.5.1.1 Endoscopische behandeling voor early gastric cancer (uptodate 2011, uegw 2003, Berghman en Neuhaus; Gastrointestinal endoscopy 2003)

Endoscopische behandeling kan bij tumoren beperkt tot de mucosa die goed gedifferentieerd zijn, kleiner zijn dan 2 cm en niet geulcereerd zijn (= absolute indicatie). De tumoren worden volgens de Paris Classificatie omschreven als 0 – Iia. In deze geselecteerde groep is er bijna geen kans op een N+ status.

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

locaal 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 µm (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 µm invasie in de submucosa (sm1)
- Geen lymfevatinvastie
- < 30mm diameter

Aanvullende heilkunde is aangewezen indien:

- Lymfovasculaire invasie
- Invasie dieper dan sm1 (> 500 µm 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).

Procedure en complicaties(cfr. slokdarm)

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 patiënten 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.

4.5.1.2 Multimodale therapie (peri-operatieve chemo + heilkunde).

Voor alle curatief behandelbare tumoren behalve cT1N0M0 is multimodale therapie de standaard.

4.5.1.2.1 peri-operatieve chemotherapie

De MAGIC trial toonde aan dat peri-operatieve chemotherapie de overall survival op 5 jaar significant verbetert tov heilkunde alleen (van 23 naar 36%). Andere studies bevestigden deze resultaten zodat peri-operatieve chemotherapie nu als standard of care te beschouwen is (ook voor proximale of junctie tumoren).

De FLOT trial toonde aan dat de combinatie van Docetaxel, oxaliplatine en 5FU nog beter resultaten geeft dan het schema van de MAGIC trial (ECF/X): mOS van 50 maanden (tov 35 in MAGIC), 3jaars

overleving van 57% (tov 48% in MAGIC), mPFS van 30 maand (tov 18 in MAGIC). De peri-operatieve complicaties waren in beide studies ongeveer gelijk. FLOT geeft meer neutropenie maar minder nausea.

Het FLOT schema werd dan ook de nieuwe standard of care.

Er is geen evidentie voor het gebruik van trastuzumab of Ramucirumab in deze situatie.

Bij een R1 resectie kan de pre operatief gegeven chemotherapie verder gezet worden of kan geopteerd worden voor een switch naar chemoradiotherapie.

4.5.1.2.2 heilkunde

1 DE UITGEBREIDHEID VAN DE GASTRECTOMIE :

Dit is afhankelijk van de uitgebreidheid van de kanker en de vereiste resektiemarge.

Totale gastrectomie is de regel maar kan vermeden worden als er een vrije marge van 5 cm bestaat vanaf

de palpeerbare tumorgrens tot de GEJ. Voor tumoren van het diffuse type wordt een marge van 8 cm aangeraden. Bij serosa penetratie wordt die marge 6 cm.

Serosa negatieve carcinomen vooral in de geriatrische populatie of bij hoog risico patiënten kunnen verwijderd worden met een beperkte resectie.

TYPE van gastrectomie:

1. Carcinoom in het distale derde:

Subtotale gastrectomie (80%) met resectie van het eerste deel van het duodenum.

2. Middelste derde: totale gastrectomie

3 Proximale derde: totale gastrectomie

4 cardia

Als er een adequate proximale marge kan bekomen worden wordt de voorkeur gegeven aan een totale gastrectomie met excisie van de crurale spieren in de hiatus en transhiatale resectie van de lage mediastinale lymfeklieren. (alternatief cfr hoofdstukje slokdarmtumoren).

5. Bij uitgebreide carcinomen T4

Een uitgebreide gastrectomie is gerechtvaardigd met wegname van omgevende organen (milt, pancreas, colon transversum) indien er kans is op langdurige palliatie.

Voorwaarde : geen peritoneale M+.

Vooraf voor jongere patiënten.

2 LYMFELIERUITRUIMING:

Definities van lymfeklieruitruiming:

N1 perigastrische lymfeklier nabij de primaire tumor.

N2 Perigastrische klieren op afstand en de klieren rond de 4 maag arteries.

N3 Klieren buiten de normale maagplexussen

Nomenclatuur van maagresekties gebruikt in de literatuur:

D1 Beperkte lymfadenectomie ; alle N1 klieren. (station 1-6)

D2 Systematische lymfadenectomie : alle N1 en N2 klieren (station 7-11)

D3 Uitgebreide lymfadenectomie ; alle N3 stations. (station 12-111)

Recent wordt een D2 resectie geadviseerd omdat dit een langere ziektevrije overleving zou geven. Deze studies zijn echter vooral positief in een aziatische populatie. Er is een trend naar langere overleving bij meer geavanceerde tumoren.

Minstens 15 klieren moeten weggenomen worden.

3 SPLENECTOMIE

Splenectomie vergroot de frequentie van septische en thromboembolische complicaties na gastrectomie. De enige indicatie is directe miltinvasie of invasie in de pancreasstaart.

Uitruiming van station 10 (milthilus) enkel bij kankers in de proximale maag, de groote curvatuur of de fundus en dit enkel vanaf T3 tumoren. (= D2 resectie).

Voor T1 en T2 zijn er geen harde wetenschappelijke gegevens.

Let wel: bij uitruiming van milt- en/of leverhilus best clips plaatsen.

Natuurlijk kan de milt verwijderd worden omwille van chirurgisch-technische redenen.

4 BEPERKTE RESEKTIES :

Enkel in de hoog geriatrische patiënt of de patiënt met ernstige co-morbiditeit: Wigresectie of een partiële gastrectomie met of zonder lymfeklierdissectie. Dit dan vooral om hygiënische redenen (bloeding, perforatie, fistulisatie, ...)

4.5.1.3 Adjuvante gecombineerde chemo-radiotherapie

Deze behandeling is enkel als rescu te overwegen indien geen pre-operatieve chemo werd gegeven waar dit wel geïndiceerd was geweest. Ook bij een R1 (en R2) resectie is dit te overwegen.

Therapieschema:

> start behandeling: 4 tot 7 weken postoperatief

> DEEL 1: chemotherapie voor radiotherapie:

Twee cycli 5FU/LV infusieel (5FULV2)

> DEEL 2: gelijktijdige chemo-radiotherapie:

- vanaf D29 (4 weken na start eerste kuur 5FU/LV)

- als WBC > 4000, bloedpl > 100.000, dagelijks > 1500 Kcal inname, algemene conditie goed,

- 45 Gy in dagelijkse fracties van 1.8 Gy, 5dagen/week ged. 5 weken

- bestralingsveld: to the entire preoperative location of the stomach plus perigastric tumor extension and draining lymph nodes.

- 5-FU in continu infuus aan een dosis van 200 mg/m²/dag tijdens de bestraling

> DEEL 3: chemotherapie na radiotherapie

4 cycli 5FU/LV infusieel

4.5.1.4 adjuvante chemotherapie.

Deze strategie is enkel onderbouwd met studies in een aziatische populatie waarbij aangetoond werd dat er een beter overleving is met 5FU gebaseerde schema's postop. (tov enkel heelkunde).

4.5.2 Niet-resecabel maagcarcinoom zonder metastasen

Zo medisch fit: neo-adjuvante chemotherapie: cf supra FLOT schema.

Nadien evaluatie: als resecabel: heelkunde gevolgd door afwerken FLOT schema.

als niet resecabel: palliatief, chemoradiotherapie te overwegen in geselecteerde gevallen (bv bij bloeding)

4.5.3 Gemetastaseerde ziekte

4.5.3.1 eerste lijn.

In essentie kan men kiezen voor een 'doublet' bestaande uit ofwel een platinumderivaat (cisplatinum, oxaliplatin of carboplatin) gecombineerd met 5FU ofwel irinotecan met 5FU. De effectiviteit is gelijkwaardig.

5FU kan ook vervangen worden door xeloda wat mogelijks zelf een benefit zou opleveren voor de overall survival en sowieso praktischer is dan een 5FU pomp.

'doublets' genieten de absolute voorkeuren boven 'triplets' gezien de beperkte meerwaarde van triplets en de sterke toename van intolerantie door neveneffecten bij triplets.

Zowel voor herceptine als voor epirubicine is een nauwgezette follow-up van de cardiale functie belangrijk !

Docetaxel heeft wel belangrijke toxiciteit met name uitsproken neutropenie waarvoor primaire preventie met groeifactoren aangewezen is.

Potentiële schema's

- als HER2 + (IHC3+ of FISH+, voor terugbetaling in België: + FISH vereist): cisplatin-5FU-trastuzumab (Herceptin) of cisplatin-capecitabine- trastuzumab (Herceptin). Voor adenoca maag of gastro-oesofageale overgang.
- DCF of FLOT:
- Cisplatin de Gramont
- FOLFOX, xelox,
- folfiri
- als oud en/of zwak: 5FU deGramont of xeloda (als beschikbaar: ifv interpretatie terugbetaling of comp. need), taxane monotherapie (als beschikbaar)

4.5.3.2 tweede en verder lijnen.

Bij patienten die progressief zijn onder de eerste lijns therapie en die nog voldoende fit zijn om een tweede lijns therapie aan te vatten kan een ander schema dan het eerste lijns schema geprobeerd worden.

Specifiek in tweede lijn is ramucirumab terugbetaald, al of niet in combinatie met paclitaxel.

Bij patienten die een slechte tolerantie hebben voor capecitabine kan teysuno[®] (tegafur/gimeracil/ateracil) gegeven worden in combinatie met cisplatinum (of in monotherapie).

MSI status wordt best bepaald ikv eventuele behandeling met immunotherapie, maar deze nog geen standaard of care en moet binnen een programma van comp use of een studie gebeuren.

Er is weinig of geen evidentie voor 3^e lijns behandeling, maar dit kan overwogen worden bij sterk geselecteerde patienten die nog behandeling aankunnen.

4.5.3.3 Supportieve zorg:

- obstructie: stent, laser, radiotherapie, heelkunde
- nutritie: enterale voeding, Jejunostomie overwegen
- pijncontrole: radiotherapie en/of medicatie

- bloeding: radiotherapie, heekunde, angiografische embolisatie of endoscopische therapie

4.5.4 Beperkte locoregionaal recidief.

Bij beperkt locoregionaal recidief bij fitte patienten kan een heringreep overwogen worden.

4.6. Opvolging/Surveillance

- Alle patiënten worden opgevolgd 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: qklinisch 6 maand

daarna: jaarlijks

-vitamine B12 IM

- ijzerstatus op te volgen.

2.7.Maltlymfoom van de maag Verantwoordelijkheden

Deze worden steeds behandeld in overleg met de hematologen en hier dan ook niet in extenso behandeld.

Bij laaggradige lymfomen is het belangrijk steeds de aanwezigheid van Helicobacter na te kijken en deze, zo aanwezig, te behandelen gezien dit regressie van het lymfoom kan induceren.

5. VERANTWOORDELIJKHEDEN

Auteur: Dr Vandecandelaere Pieter

Werkgroep:

Dr Baert Lieselot

Dr Baertsoen Chantal

Dr Bussels Barbara

Dr Cornelis Natasha

Dr Decaestecker Jochen

Dr Dedeurwaerdere Franceska

Dr Demol Jan

Dr Marrannes Jesse

Dr Muylle Kristoff

Dr Pattyn Paul

6. DEFINITIES

7. REFERENTIES / BIJLAGES

Perioperatieve chemotherapie with docetaxel, oxaliplatin and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicine, cisplatin and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): a multicenter, randomized phase 3 trial. Al-Batran et al, *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 15_suppl (May 20 2017) 4004-4004.

Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Smyth et al, *Annals of Oncology* 27(supp 5) v38-V49, 2016

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf