



Magenkarzinom

Prof. Dr. Georg Maschmeyer
georg.maschmeyer@charite.de

Magenkarzinom – Leitlinien 2023

AWMF online
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

Leitlinienprogramm
Onkologie

2019

S3-Leitlinie Magenkarzinom
Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophago-gastralen Übergangs

Langversion 2.0 – August 2019
AWMF-Registernummer: 032/0090L



2023

Magenkarzinom



NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Gastric Cancer

Version 1.2023 — March 10, 2023

NCCN.org



2022



SPECIAL ARTICLE

Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up [☆]

F. Lordick¹, F. Carneiro^{2,3,4}, S. Cascinu⁵, T. Fleitas⁶, K. Haustermans⁷, G. Piessen^{8,9,10,11}, A. Vogel¹² & E. C. Smyth¹³, on behalf of the ESMO Guidelines Committee

AEG-/Magenkarzinom „Siewert-Typen“

- Type I tumour Adenocarcinoma of the distal oesophagus which usually arises from an area with specialized intestinal metaplasia of the oesophagus (i.e. Barrett's oesophagus) and which may infiltrate the oesophagogastric junction from above.
- Type II tumour True carcinoma of the cardia arising from the cardiac epithelium or short segments with intestinal metaplasia at the oesophagogastric junction; this entity is also often referred to as 'junctional carcinoma'.
- Type III tumour Subcardial gastric carcinoma which infiltrates the oesophagogastric junction and distal oesophagus from below.

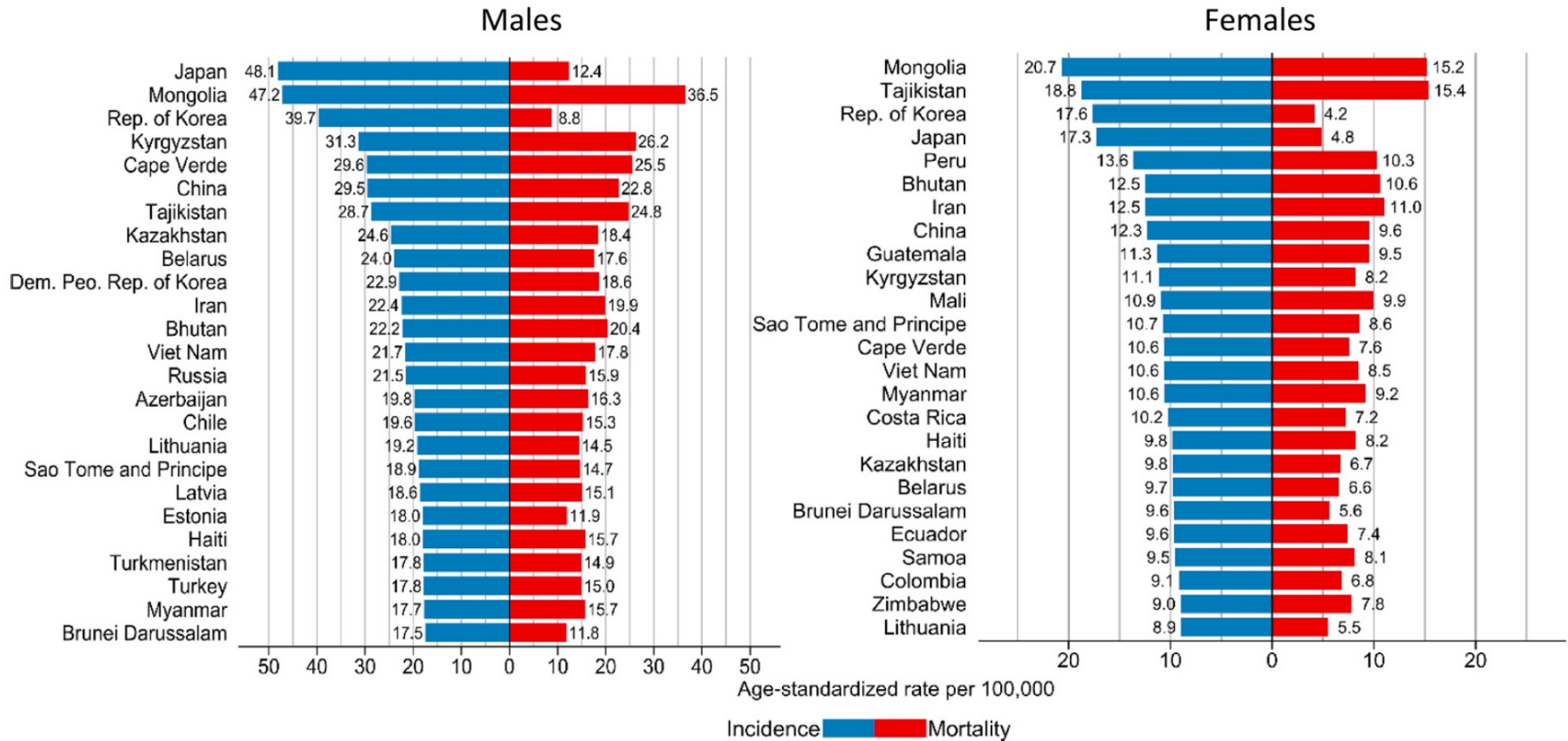
I = Barrett-Karzinom => *Ösophagus (UICC v8, 2016)*
II = Kardiakarzinom => *Ösophagus (UICC v8, 2016)*
III = proximales Magenkarzinom

Magenkarzinom – Epidemiologie



- Ca. 15.500 Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr
 - 9.500 Männer und 6.000 Frauen
- Zehnthäufigste Krebslokalisation des Mannes (3,5% der Malignome) und neunthäufigste Tumorerkrankung der Frau (2,4%)
- 4,2% aller Krebstodesfälle bei Männern, 3,5% bei Frauen
- Mittleres Erkrankungsalter 71 J. bei Männern, 76 J. bei Frauen
 - Krebs gesamt: 70 Jahre bei Männern, 69 Jahre bei Frauen
- Etwa 33.000 Pat. in Deutschland leben mit der Diagnose Magenkarzinom aus den letzten 5 Jahren
 - 52.000 Pat. mit einer Diagnose in den letzten 10 Jahren

Magenkarzinom – Epidemiologie

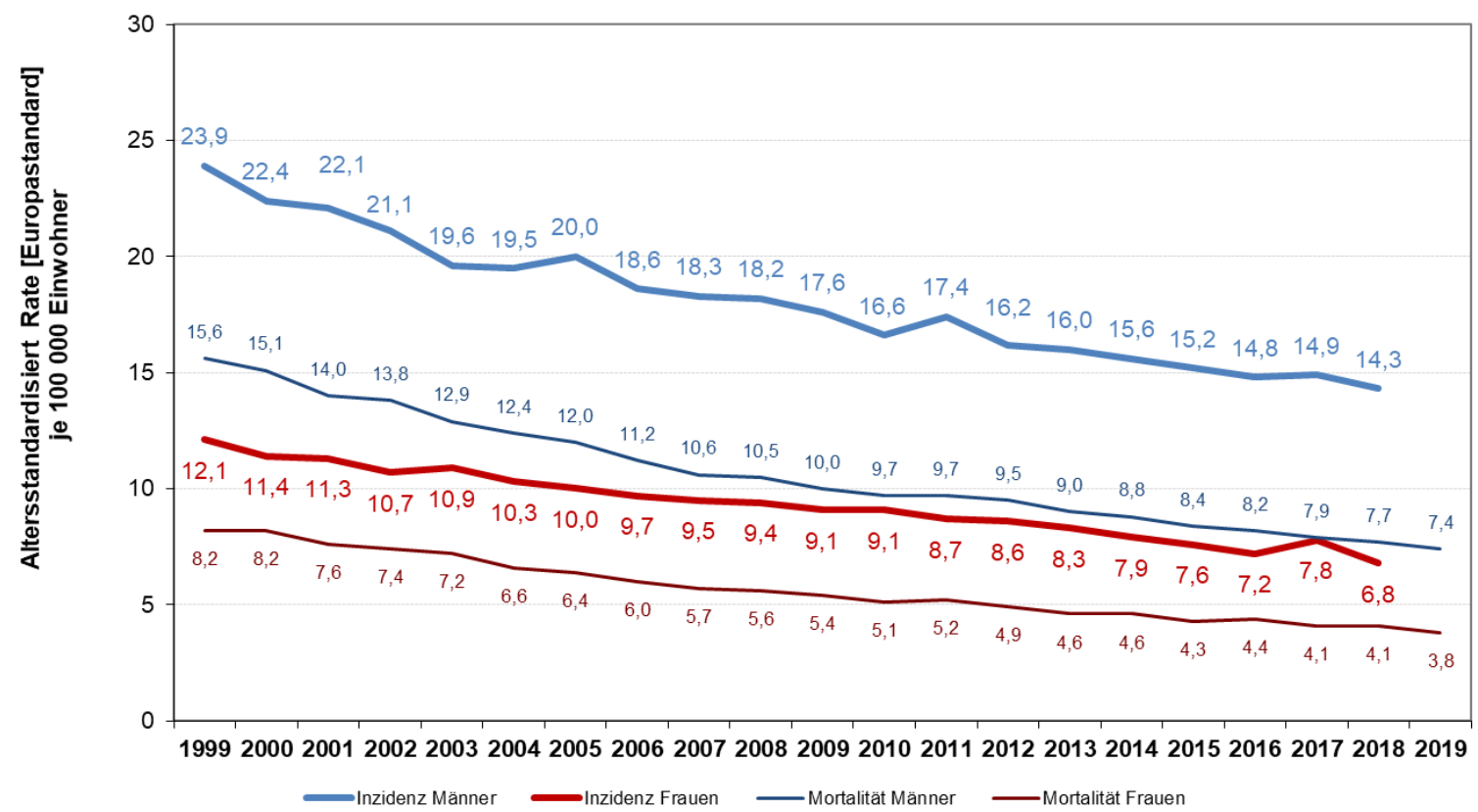


- Mehr als 50% aller Magenkarzinome finden sich in Ostasien

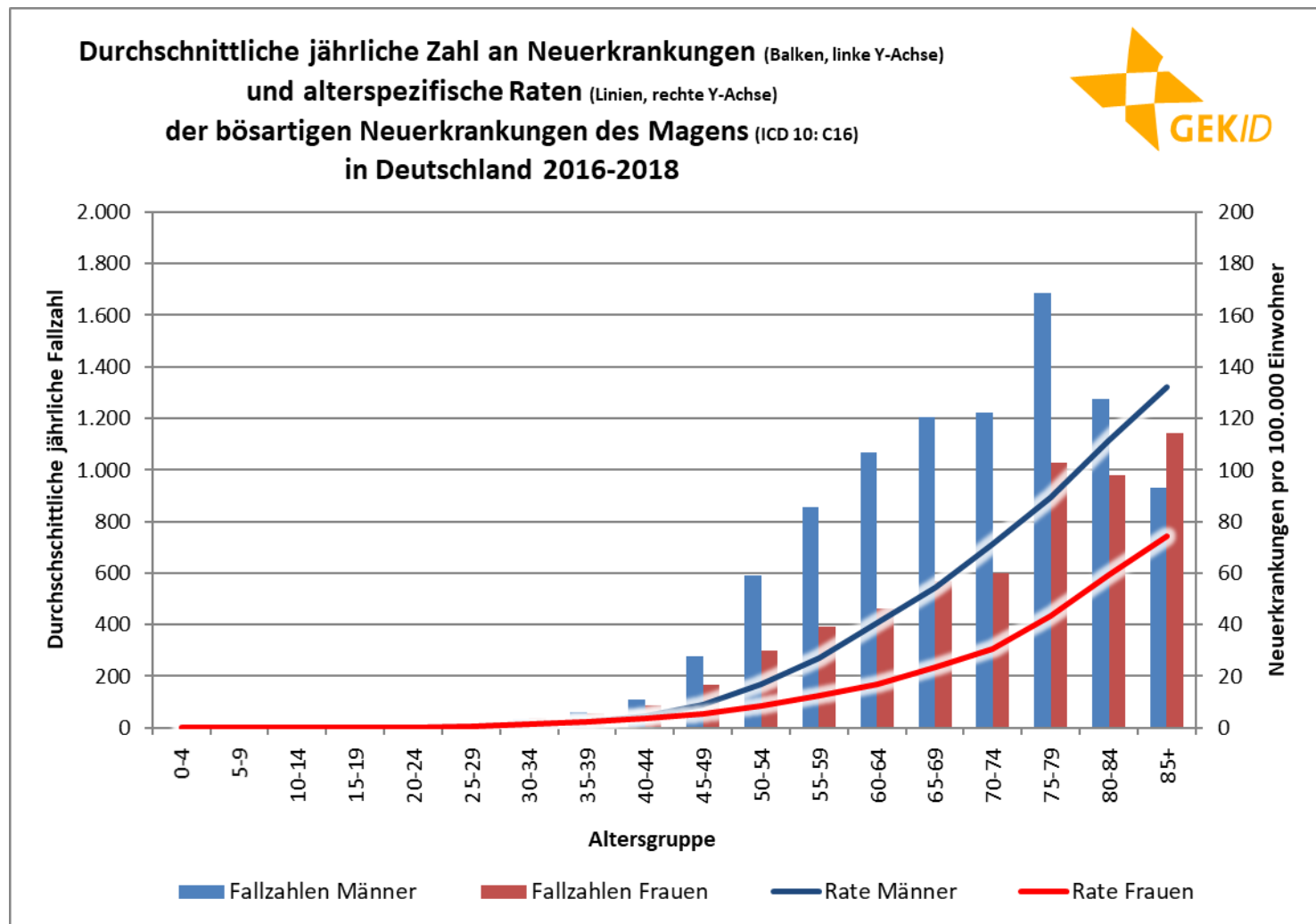
Magenkarzinom – Epidemiologie (RKI)



Inzidenz und Mortalität der bösartigen Neubildungen des Magens
(ICD 10: C16 altersstandardisierte Rate - alter Europastandard)

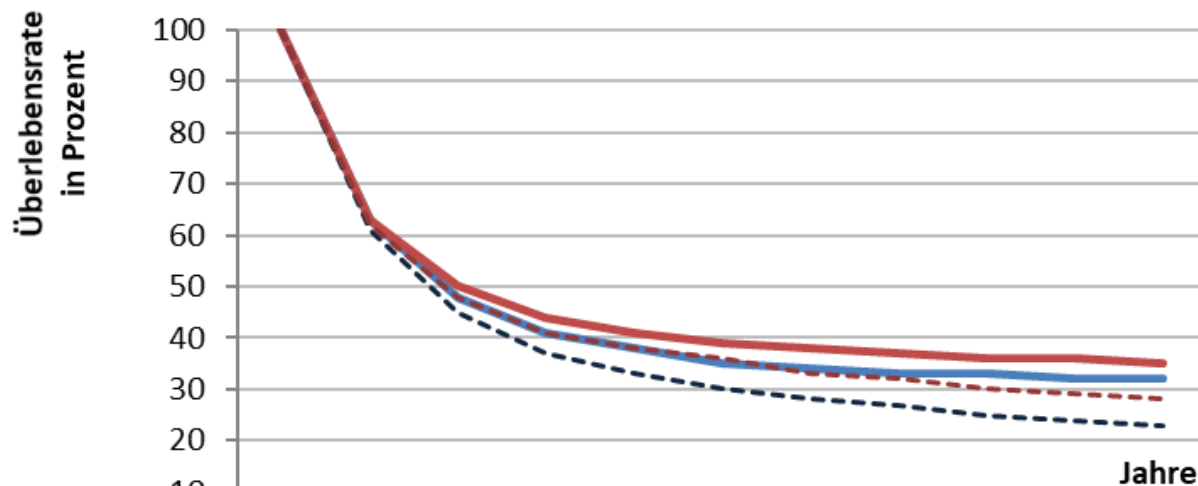


Magenkarzinom – Epidemiologie (RKI)



Magenkarzinom – Epidemiologie (RKI)

Absolute und relative Überlebensraten 2017/2018
Bösartige Neubildungen des Magens (ICD10: C16)
in Deutschland



	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
— Relative Überlebensrate Männer	100	63	48	41	38	35	34	33	33	32	32
— Relative Überlebensrate Frauen	100	63	50	44	41	39	38	37	36	36	35
- - - Absolute Überlebensrate Männer	100	61	45	37	33	30	28	27	25	24	23
- - - Absolute Überlebensrate Frauen	100	62	48	41	38	36	33	32	30	29	28

Magenkarzinom: Pathogenese

- Sequentiell in mehrstufigen Prozessen über präkanzeröse Zwischenstufen und histologisch definierte Läsionen
 - Insbesondere für den **intestinalen** Typ nach Laurén gut charakterisiert
- Bis zu 30% histologisch heterogen: sowohl intestinale als auch diffuse Anteile => Bedeutung lokaler Faktoren, der zellulären Mikroumgebung und der genetischen bzw. epigenetischen Heterogenität
- Allgemein akzeptierte, histologisch fassbare Bestandteile der **sequentiellen Entstehung** des Magenkarzinoms:
 - ***Helicobacter-pylori*-Infektion,**
 - **Atrophische Gastritis,**
 - **Intestinale Metaplasie,**
 - **Intraepitheliale Neoplasie (low- und high-grade)**
 - **Magenadenom (selten)**

Magenkarzinom: Risikofaktoren

Genetisch

- Hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis (HNPCC, *Lynch*-Syndrom)
- Hereditäres diffuses Magenkarzinom (HDGC) mit Mutationen im Cadherin 1- (CDH-1) oder im Catenin-alpha-1 (CTNNA1) Gen
- *Peutz-Jeghers*-Syndrom (Mutation im Serin-Threonin-Kinase-Gen [STK11])
- Verwandte ersten Grades mit Magenkarzinom
- Männliches Geschlecht (Inzidenz Männer:Frauen etwa 2:1)
- Blutgruppe A

Erworben

- *Helicobacter-pylori*-Infektion der Magenschleimhaut
- *Epstein-Barr*-Virusinfektion der Magenschleimhaut
- Inhalativer Tabakkonsum
- Atrophische Gastritis
- Partielle Gastrektomie
- *Morbus Ménétrier*

Magenkarzinom: Vorbeugung durch *Helicobacter*-Eradikation?

- Die *Helicobacter-pylori*-Eradikation mit dem Ziel der Magenkarzinomprophylaxe wird bei Risikopersonen empfohlen
- Derzeit wird angenommen, dass der Zeitpunkt der Behandlung entscheidend ist für die Effizienz der *Helicobacter-pylori*-Eradikation zur Prävention des Magenkarzinoms
 - solange noch keine präneoplastischen Veränderungen entstanden sind
- Daten randomisierter Interventionsstudien liegen nicht vor

Magenkarzinom: Symptomatik

Magenkarzinom

- **Magenfrühkarzinome sind in aller Regel symptomlos**
- Symptome bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankungen:
 - Dysphagie
 - Dyspepsie
 - Rezidivierendes Erbrechen
 - Inappetenz
 - Frühes Sättigungsgefühl
 - Gewichtsverlust
 - Zeichen einer gastrointestinalen Blutung
 - Schmerzen im Epigastrium
 - Symptome metastatisch betroffener Organe (unter anderem Leberkapselschmerz, Ileussyndrome bei Peritonealkarzinose, etc.)
- Das Magenkarzinom kann mit unterschiedlichen paraneoplastischen Syndromen einhergehen, am häufigsten sind kutane Erscheinungen

Magenkarzinom: Diagnostik und Staging

Magenkarzinom

Untersuchung	Anmerkung
Körperliche Untersuchung	
Labor (Blut)	Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter, Gerinnung
Endoskopie oberer Gastrointestinaltrakt	fakultativ Ergänzung durch Chromoendoskopie
Endoskopische Ultraschalluntersuchung (EUS)	zur Therapieplanung bei lokalisierter Erkrankung
Computertomographie Thorax, Abdomen und Becken mit oralem und intravenösem Kontrastmittel	zur Darstellung der lokoregionalen und distanten Tumorausbreitung
Sonographie Abdomen	ergänzend zur Computertomographie
Laparoskopie, ggf. mit Zytologie	bei cT2/cT3/cT4 ohne Nachweis anderweitiger Fernmetastasen zum Nachweis/Ausschluss einer peritonealen Metastasierung

Magenkarzinom: Endosonographie

Magenkarzinom

- Besonders geeignet zur Feststellung der klinischen T-Kategorie, da sie am besten die unterschiedlichen Wandschichten des Magens darstellen kann
- EUS sollte daher Bestandteil des Stagings des Primärtumors mit kurativer Therapieintention sein
- Anzeichen für Malignität im EUS:
 - Hypoechogenität
 - runde Form
 - unscharfe Abgrenzung zur Umgebung
 - Größe im längsten Durchmesser $> 1\text{cm}$

Magenkarzinom: CT-Staging

- Identifikation malignitätsverdächtiger Lymphknoten
 - Diameter \geq 6-8 mm (kürzere Achse) in perigastrischen Lymphknoten
 - Runde Form
 - Zentrale Nekrose
 - Verlust des Fetthilus
 - Heterogene oder verstärkte KM-Aufnahme
- Sensitivität des CT für das LK-Staging: 62% - 92% (systematische Reviews)

Magenkarzinom: Histologie

- Die histologische Diagnose des Magenkarzinoms soll aus einer Biopsie erfolgen, welche durch zwei erfahrene Pathologen beurteilt wird

https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-009I_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2019-12.pdf

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>

Magenkarzinom: Laurén-Klassifikation

Magenkarzinom

- Intestinaler Typ, ca. 54%
- Diffuser Typ, ca. 32%
- Unbestimmbar, ca. 15%

Magenkarzinom: WHO-Klassifikation

Magenkarzinom

- Tubulär
- Papillär
- Muzinös
- Gering kohäsiv (inkl. Siegelringzellkarzinom)

Magenkarzinom: Molekulare Subtypen (TGCA)

- Chromosomal instabil – CIN
- Epstein-Barr-Virus-assoziiert – EBV
- Mikrosatelliten-instabil – MSI
- Genomisch stabil – GS

=> Bislang noch nicht breit angewendet

Magenkarzinom: TNM/UICC-Klassifikation (v8, 2016)

Klassifikation	Tumor
T	Primärtumor
T1	Oberflächlich infiltrierender Tumor
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submucosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Subserosa ohne Invasion des viszeralen Peritoneums
T4a	Tumor perforiert Subserosa (viszerales Peritoneum)
T4b	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen
N	Regionale Lymphknoten
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in 1 – 2 Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 – 6 Lymphknoten
N3a	Metastasen in 7 – 15 Lymphknoten
N3b	Metastasen in 16 oder mehr Lymphknoten
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen oder positive peritoneale Zytologie

Magenkarzinom: UICC-Stadien (v8, 2016)

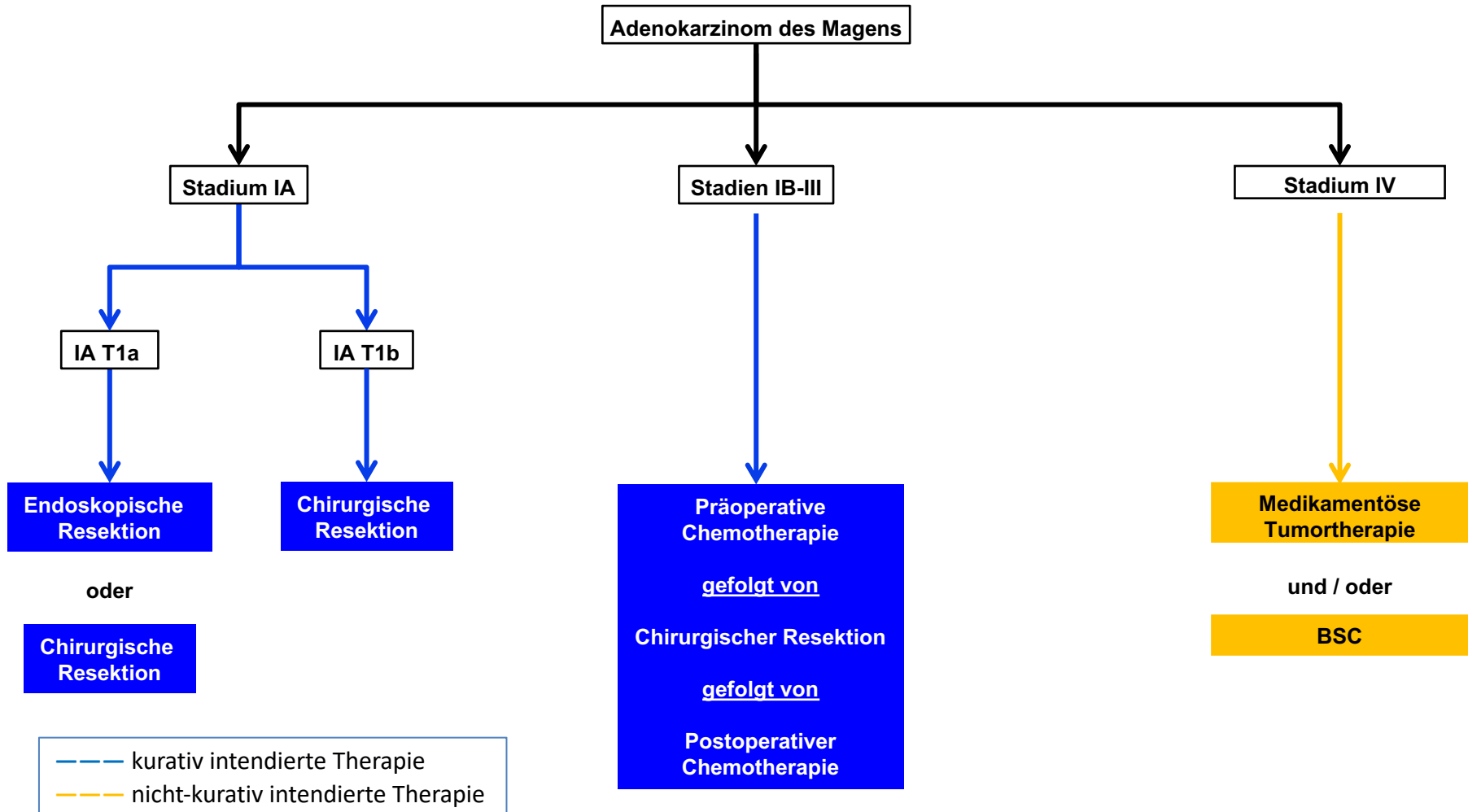
UICC-Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
IIIB	T4b	N0/1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
IIIC	T4b	N2/3	M0
	T4a	N3	M0
IV	jedes T	jedes N	M1

Magenkarzinom: Therapieplanung

- Planung für jede initiale Behandlungsempfehlung in einem qualifizierten **multidisziplinären Tumorboard**
- Zu den Kernmitgliedern des multidisziplinären Boards zählen: Viszeralchirurgie, Medizinische Onkologie, Radioonkologie, Gastroenterologie, Radiologie und Pathologie
- Wenn immer möglich, sollen Pat. im Rahmen klinischer Studien behandelt werden

Magenkarzinom: Therapiestruktur

Magenkarzinom



Magenkarzinom: Kriterien für eine endoskopische Resektion im St. IA T1a

- Läsionen bis zu einer Größe von < 2 cm in erhabenen Typen
- Läsionen bis zu einer Größe von < 1 cm in flachen Typen
- Histologischer Differenzierungsgrad gut oder mäßig (G1/G2)
- Keine makroskopische Ulzeration
- Invasion begrenzt auf die Mukosa
- Kein Residualtumor nach endoskopischer Resektion

- Aber: **primär chirurgische Resektion bei > 1 „erweiterten Kriterium“**

Magenkarzinom: „Erweiterte Kriterien“ im St. IA T1a

Primäre chirurgische Resektion bei > 1 der folgenden Befunde:

- Differenziertes Mukosakarzinom (G1/G2) ohne Ulceration und Größe > 2cm
- Differenziertes Mukosakarzinom (G1/G2) mit Ulceration und Größe < 3cm
- Gut differenzierte Karzinome (G1/G2) mit Submukosainvasion < 500 µm und Größe < 3 cm
- Undifferenziertes Mukosakarzinom (G3/G4) < 2 cm Durchmesser (sofern bioptisch kein Nachweis von Tumorzellen im Abstand ≤ 1 cm besteht)



Magenkarzinom: perioperative Chemotherapie im St. IB – III

- 4 Zyklen FLOT =>
- Radikale Resektion (subtotale, totale oder transhiatal erweiterte Gastrektomie) mit D2-Lymphadenektomie =>
- 4 Zyklen FLOT

**Präoperative
Chemotherapie**

gefolgt von

**Chirurgischer
Resektion**

gefolgt von

**Postoperativer
Chemotherapie**

Magenkarzinom: perioperative Chemotherapie im St. IB – III

- Die Behandlung nach dem FLOT-Protokoll (5FU-Folinsäure-Oxaliplatin-Docetaxel) (*Al-Batran SE et al, Lancet 2019;393:1948-1957*) führt bei Pat. im Stadium \geq cT2 und/oder cN+ zu einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,75) und des Gesamtüberlebens (HR 0,77) gegenüber einer Therapie analog MAGIC (Epirubicin-Cisplatin-FP) (*Cunningham D et al, N Engl J Med 2006;355:11-20*)
- Die höhere Wirksamkeit von FLOT zeigt sich konsistent über relevante Subgruppenanalysen wie Alter, Histologie und Tumorlokalisation (= auch bei Siegelringkarzinomen)
- Die Rate an perioperativen Komplikationen ist vergleichbar

HER2⁺ Magenkarzinom: perioperative Chemotherapie + anti-HER2?

- Bei HER2-positiven Tumoren ist der Wert einer Kombination der perioperativen Chemotherapie mit einem HER2-Antikörper hinsichtlich des Gesamtüberlebens **bisher nicht belegt** und kann deshalb außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen werden

HER2⁺ Magenkarzinom: perioperative Chemotherapie + 2x anti-HER2?

AIO-EGA Phase-2-Studie PETRARCA: FLOT + Trastuzumab und Pertuzumab:

- Höhere histopathologische Remissionsrate
- Trend zu besserem PFS und OS
- Validierung erforderlichlich

MSI-H Magenkarzinom: perioperative Chemotherapie? Immuntherapie?

- Zweifel an der Wirksamkeit (*Pietrantonio F et al, J Clin Oncol 2019;37:3392-3400*)
- DANTE-Studie: histologische CR nach **FLOT** nachgewiesen (*Al-Batran SE et al, ASCO 2022, #4003*)
- Histologische CR nach präoperativer alleiniger **Immuntherapie** mit Nivolumab und Ipilimumab (*André T et al, J Clin Oncol 2023;41:255-265*)
- Aber FLOT bleibt bis auf weiteres Standard

Magenkarzinom: was tun bei Progreß unter präoperativer Chemotherapie?

- Zügige Operation, kein Wechsel des neoadjuvanten Chemotherapieprotokolls

11.7.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
EK	Im Falle eines lokalen Tumorprogresses unter neoadjuvanter Therapie sollte diese abgebrochen und eine frühzeitige Operation durchgeführt werden.	
	Konsens (94%)	

Magenkarzinom: was tun bei schlechtem Ansprechen auf präoperative Chemotherapie?

- Keine grundsätzliche Änderung des Konzeptes

11.12.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
EK	<p>Nach präoperativer Chemotherapie und anschließender Operation soll über die postoperative Chemotherapie interdisziplinär entschieden werden.</p> <p>In diese Entscheidung sollen Regressionsgrad, klinisches Ansprechen, Verträglichkeit der Chemotherapie und Allgemeinzustand einfließen.</p>	
	Starker Konsens (100%)	

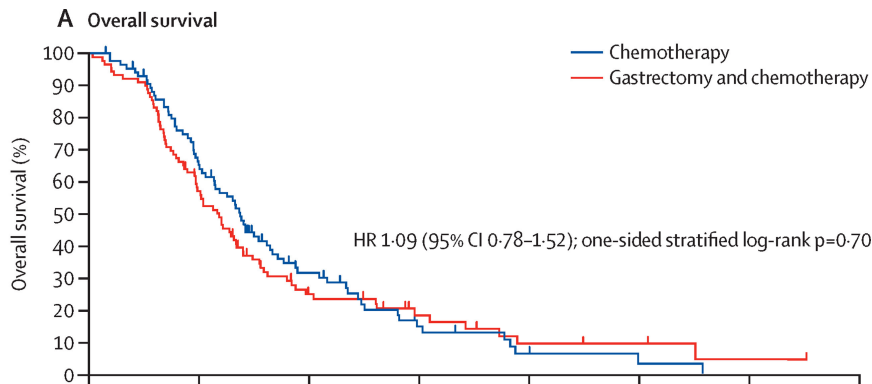
Magenkarzinom: postoperative Radiochemotherapie?

- Holländisch-skandinavische **CRITICS**-Studie: adjuvante Radiochemotherapie **nach neoadjuvanter Chemotherapie** und qualitätsgesicherter Chirurgie bringt keinen Überlebensvorteil (*Verheij M et al, Lancet Oncol 2018;19:616-628*)
- Koreanische **ARTIST-2**-Studie: kein Stellenwert für eine adjuvante **Radiochemotherapie** im Vergleich zur adjuvanten Chemotherapie mit einer Platin-Fluoropyrimidin-Doublette bei adäquat (D2-Lymphadenektomie) und kurativ (R0) resezierten Pat. mit Magenkarzinom und positivem nodalen Tumorstatus (*Park SH et al, Ann Oncol 2021;32:368-374*)
- Bei Pat. mit **R1-Resektion** legen **retrospektive** Studien nahe, dass eine adjuvante Radiochemotherapie vielleicht eine Verbesserung der Prognose bringen könnte (*Dikken JL et al, J Clin Oncol 2010;28:2430-2436; Stiekema J et al, Ann Surg Oncol 2014;21:1107-1114*)
- Deshalb kann **in Einzelfällen**, nach Abwägung des Nutzens und der Risiken und Belastungen, eine adjuvante Radiochemotherapie bei Vorliegen eines R1-Status **erwogen werden**

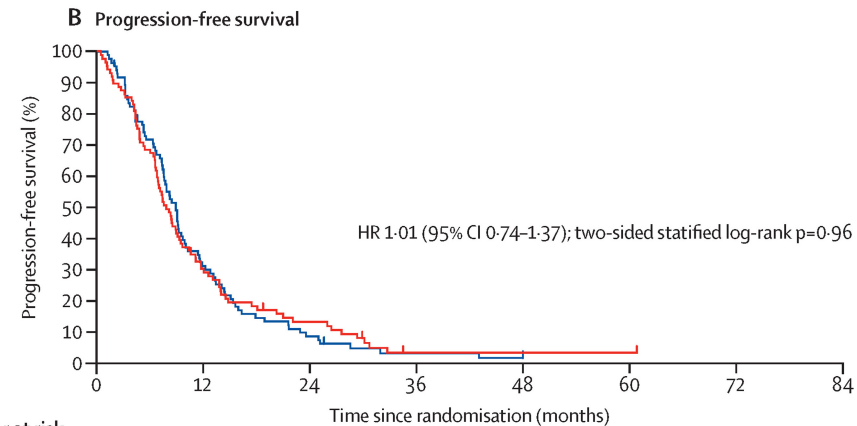
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>

Lokal metastasierte Magenkarzinome: Primärtumor resezeieren?

- n = 175, einzelner Faktor wie Lebermetastase, Peritonealkarzinose oder paraaortale LK-Metastasen
- Chemotherapie mit Cisplatin + S-1 ± Gastrektomie und D1-LAD
- Studie nach Interim-Analyse vorzeitig geschlossen



Number at risk	0	12	24	36	48	60	72	84
Chemotherapy	86	55	21	8	3	1	0	
Gastrectomy and chemotherapy	89	49	17	9	4	3	1	



Number at risk	0	12	24	36	48	60	72	84
Chemotherapy	86	26	7	2	1	0	0	
Gastrectomy and chemotherapy	89	25	10	1	1	1	0	

Lokal metastasierte oder “oligometastasierte” Magenkarzinome: Doch chirurgische Optionen?

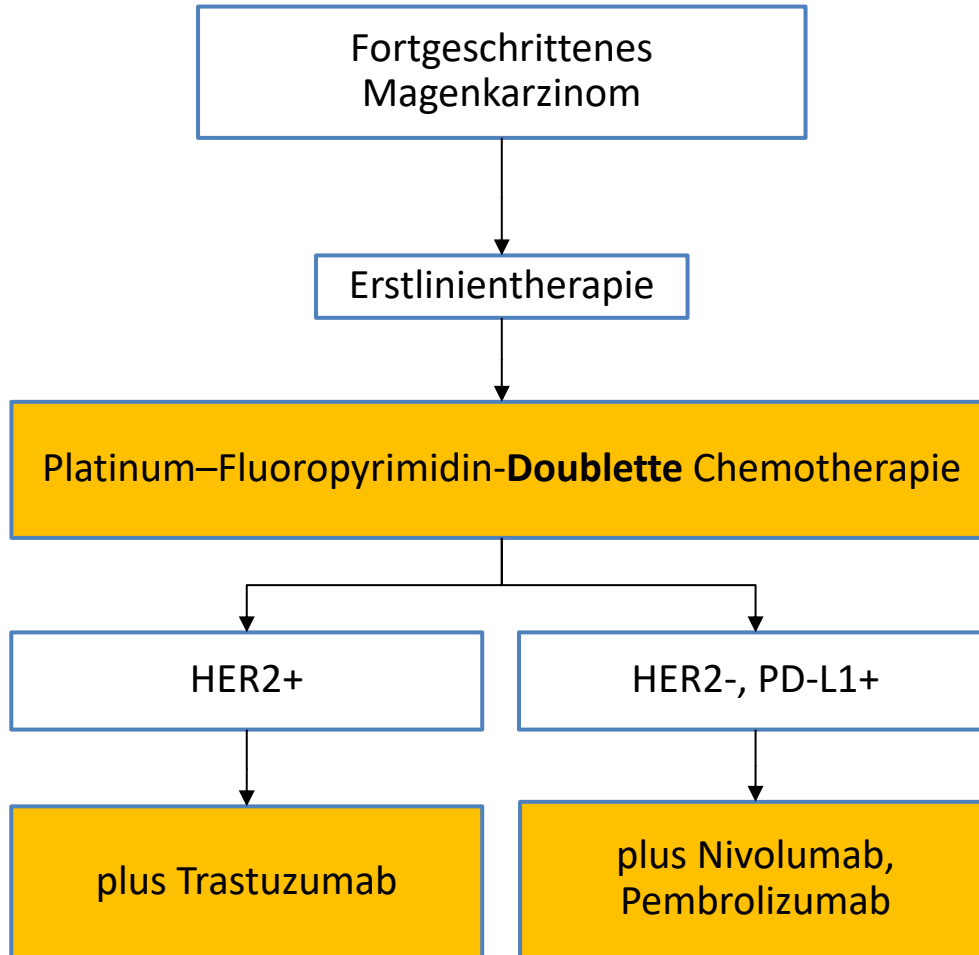
- Machbarkeit ist nachgewiesen, Benefit noch nicht
- Bei R0-Resektion möglicher Überlebensvorteil: AIO-FLOT3 (*Al-Batran SE et al, JAMA Oncol 2017;3:1237-1244*)
 - „Die Guten sind gut, die Schlechten sind schlecht“
- Valide vergleichende Phase-III-Studien laufen
 - RENAISSANCE = AIO-FLOT5 (NCT02578368) und SURGIGAST (NCT03042169)

“Oligometastasierte” Magenkarzinome: Konsensusdefinition

1-2 Metastasen in **entweder**:

- Leber
- Lunge
- retroperitonealen Lymphknoten
- Nebennieren
- Weichgewebe **oder**
- Knochen

Fortgeschrittenes Magenkarzinom: Therapiestruktur 1st-line



Fortgeschrittenes Magenkarzinom: Chemo-Doublette 1st-line

Warum Doublette (FLO/CapOx) und nicht FLOT (oder DCF)?

- Höhere Ansprechrate, aber deutlich höhere Toxizität
- Verbessertes Gesamtüberleben heute nicht mehr nachweisbar (bessere Zweit- und Drittlinientherapien)
- Der Einsatz von Docetaxel bereits in der Erstlinie „verbaut“ den Zweitlinienstandard Ramucirumab-Docetaxel
 - Ist dann Ramucirumab-Paclitaxel wirklich noch eine Alternative?
- FLOT nur bei „hohem Remissionsdruck“

Fortgeschrittenes Magenkarzinom: Chemo-Immuntherapie bei PD-L1⁺

Studien zur besseren Wirksamkeit der Kombinationstherapie gegenüber alleiniger Chemotherapie:

- Nivolumab: CheckMate 649¹ und ATTRACTION-04²
- Pembrolizumab: KEYNOTE 859³ und 590⁴
- Sintilimab: ORIENT-16⁵
- Tislelizumab: Rationale 305⁶

OS-Vorteil in Studien 1, 3, 4, 5, 6

¹ Janjigian YY et al, *Lancet* 2021;398:27-40

² Kang YK et al, *Lancet Oncol* 2022;23:234-247

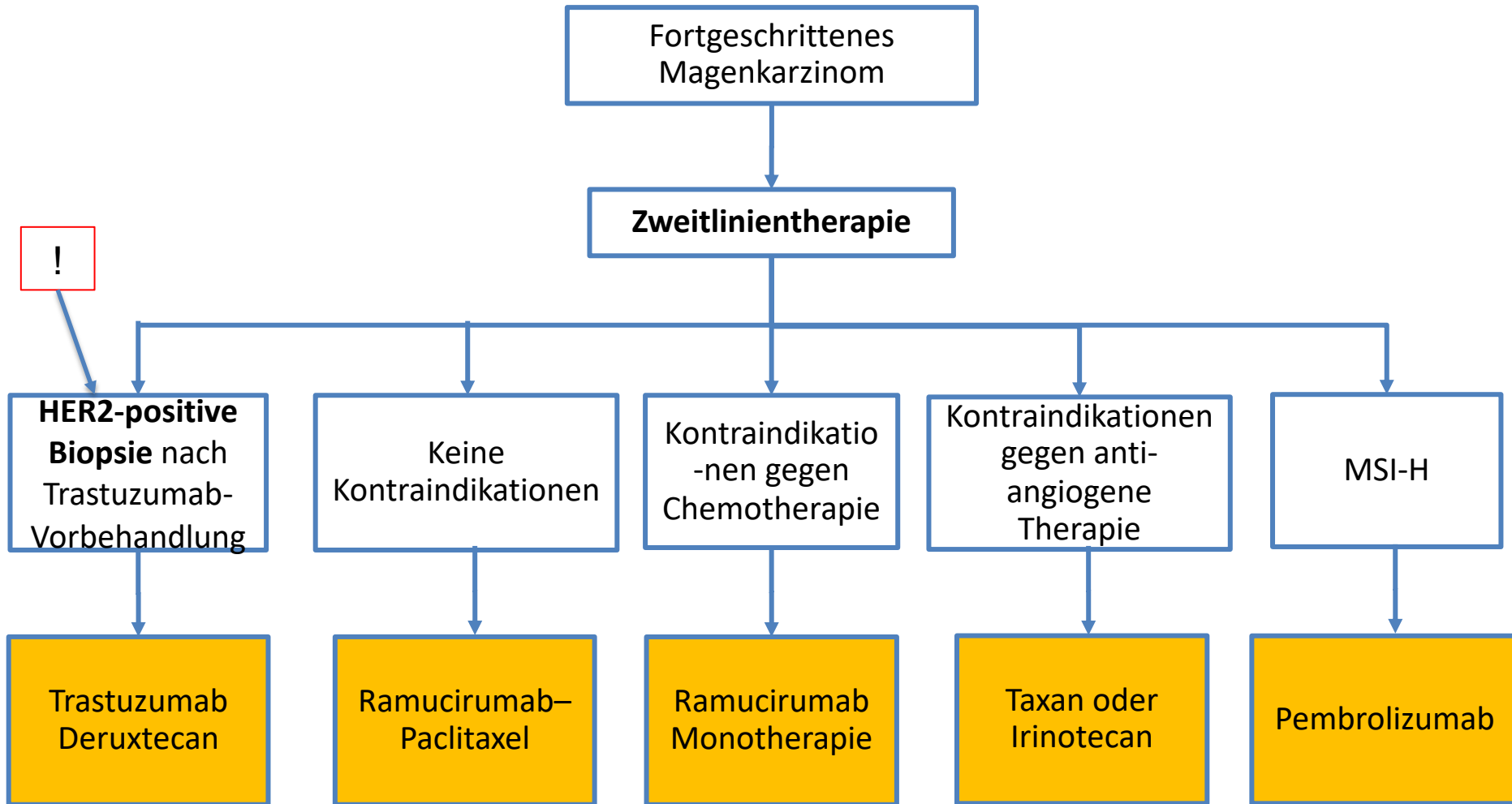
³ Rha SY et al, *Ann Oncol* 2023;34:P319-320

⁴ Shen L et al, *Lancet* 2021;398:759-771

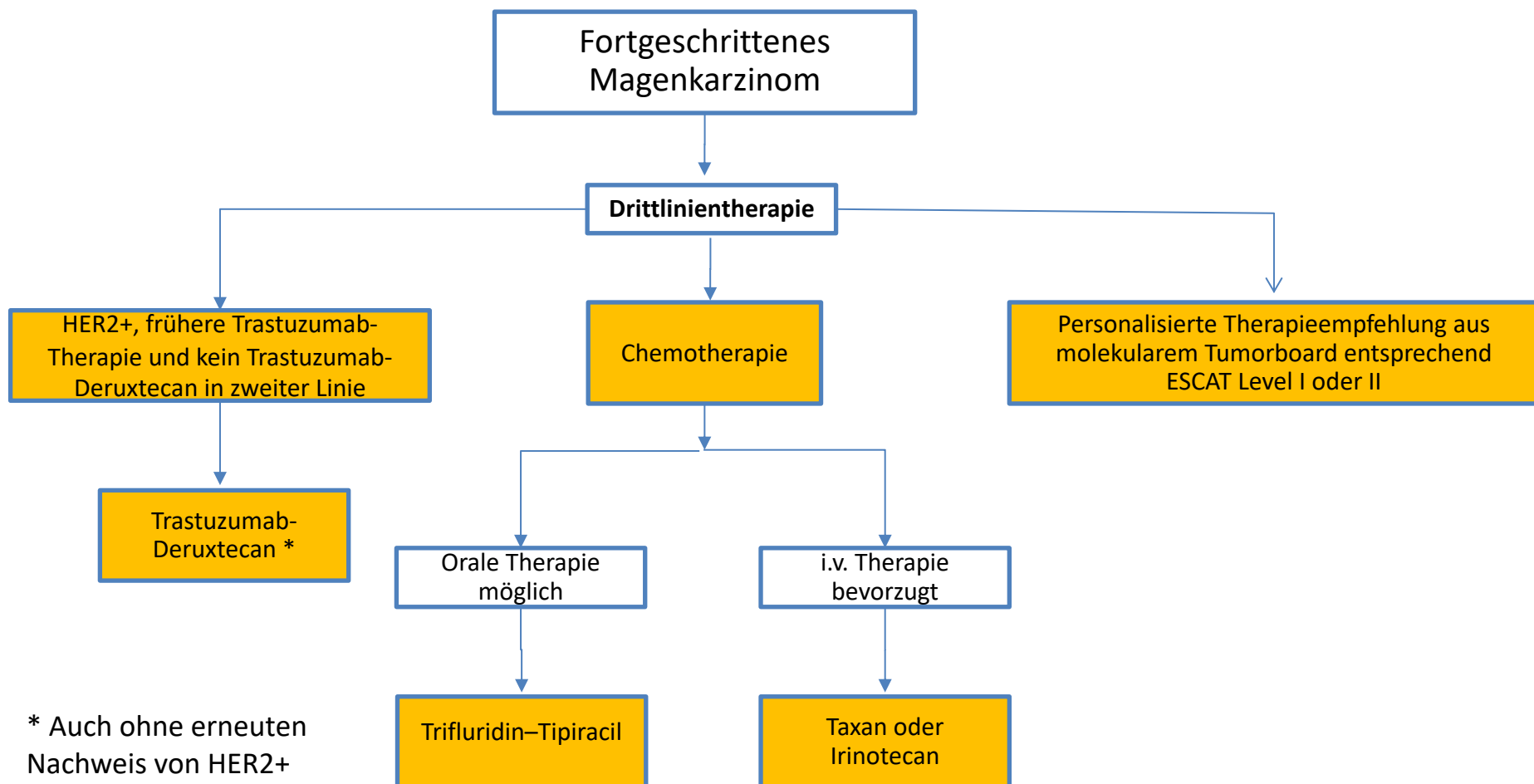
⁵ Xu J et al, *Ann Oncol* 2021;32suppl5:S1331

⁶ Möhler M et al, *J Clin Oncol* 2023;41 (4suppl):286

Fortgeschrittenes Magenkarzinom: Therapiestruktur 2nd-line



Fortgeschrittenes Magenkarzinom: Therapiestruktur 3rd-line



* Auch ohne erneuten Nachweis von HER2+

Fortgeschrittenes Magenkarzinom: Zolbetuximab (anti-CLDN18.2)

- Phase-III-SPOTLIGHT-Studie bei Pat. mit fortgeschrittenem irresektablem Magenkarzinom und einer Tumor-Claudin18.2*-Expression in $\geq 75\%$ der Tumorzellen:
- Zolbetuximab (Antikörper gegen Claudin18.2) in Kombination mit FOLFOX-Chemotherapie vs Ctx allein: medianes Gesamtüberleben 18,23 vs. 15,54 Monate; HR 0,750, $p = 0,0053$) (*Shitara et al, ASCO-GI 2023*)
- Bestätigung der Ergebnisse durch multinationale Phase-III-GLOW-Studie (*Xu et al, Astellas press release 12/2022*)
- Noch keine europäische Zulassung

* *Claudin 18.2 (CLDN18.2) ist in den Tight Junctions normaler Magenschleimhaut vorhanden und wird bei maligner Transformation an der Oberfläche exprimiert*

Magenkarzinom - Nachsorge

Magenkarzinom

Untersuchung	Monatsintervall seit Operation (fakultative Untersuchungsintervalle in Klammern)													
	(3)	6	(9)	12	(15)	18	(21)	24	(30)	36	(42)	48	54	60
Anamnese, körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Labor: Blutbild und Serumroutine	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Endoskopie ¹	X		X		X		X		X		X	X	X	X
Bildgebung: Abdomineller Ultraschall oder ggf. CT Thorax/Abdomen/Becken	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

¹ fakultativ bei Beschwerdefreiheit

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>