

# Magenkarzinom

## Medizinische Leitlinie

Tumorzentrum Oberösterreich

Leitlinie erstellt von:	Jörn Decker (RO); Bernhard Doleschal (OKL); Helwig Wundsam (OKL)
Leitlinie geprüft von:	Maria Reichenbach (PEK); Matthias Biebl (OKL); Gernot Böhm (OKL); Clemens Venhoda (OKL); Georg Spaun (OKL); Hans Geinitz (OKL); Farid Moinfar (OKL); David Fuchs (OKL); Franz Romeder (OKL); Holger Rumpold (OKL); Andreas Tschoner (OKL); Ernst Rechberger (RI); Bernhard Aschacher (OKL); Jürgen Huber (OKL); Vedat Alibegovic (OKL); Beate Mayrbäurl (KWG); Florian Roitner (BR); Gudrun Piringer (KUK); Andreas Dunzinger (SK)
Fachliche Freigabe:	Jörn Decker Revision: 22.03.2024

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend einzubeziehen.

## Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines .....	3
1.1	Risikogruppen.....	3
1.1.1	genetisch .....	3
1.1.2	erworben .....	3
1.2	Individuelles Risiko durch Lebensstil, Komorbiditäten .....	3
2	Diagnostik und Scoring .....	3
2.1	Diagnostik.....	3
2.2	Staging / weiteres diagnostisches Work Up.....	4
2.3	Checkliste Staging Magenkarzinom .....	6
3	Behandlungsplan .....	7
3.1	Magenfrühkarzinom Stadium IA(T1a) .....	7
3.2	Stadium IA(T1b).....	7
3.3	Stadium IB-III .....	8
3.4	Therapiealgorithmus primär kurative Intention .....	9
3.5	Postoperatives Vorgehen .....	9
3.6	Palliative Chemotherapie .....	10
3.7	Therapiealgorithmen palliative Situation .....	11
3.7.1	Therapiealgorithmus Erstlinie .....	12
3.7.2	Therapiealgorithmus Zweitlinie .....	12
3.7.3	Therapiealgorithmus Drittlinie .....	13
4	Besondere klinische Situationen .....	13
5	Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	14
6	Dokumentation und Qualitätsparameter .....	14
7	Literatur/Quellenangaben.....	15
	Anhang: Chemotherapieprotokolle .....	17
	Anhang: Studienblatt .....	20
	Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional).....	20

## 1 Allgemeines

### 1.1 Risikogruppen

Das Risiko, an einem Magenkarzinom zu erkranken, ist mit dem Vorliegen der folgenden Risikofaktoren assoziiert (nach Oncopectia):

#### 1.1.1 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 einem Magenkarzinom
- männliches Geschlecht (Inzidenz Männer:Frauen etwa 2:1)
- Blutgruppe A

#### 1.1.2 erworben

- Helicobacter-pylori-Infektion der Magenschleimhaut
- Epstein-Barr-Virus-Infektion der Magenschleimhaut
- inhalativer Tabakkonsum
- atrophische Gastritis
- partielle Gastrektomie
- Morbus Ménétrier

### 1.2 Individuelles Risiko durch Lebensstil, Komorbiditäten

Frühzeitige Intervention durch multidisziplinäre Beratung (siehe [SOP](#) Supportivtherapie beim Ösophagus- und Magenkarzinom)

## 2 Diagnostik und Scoring

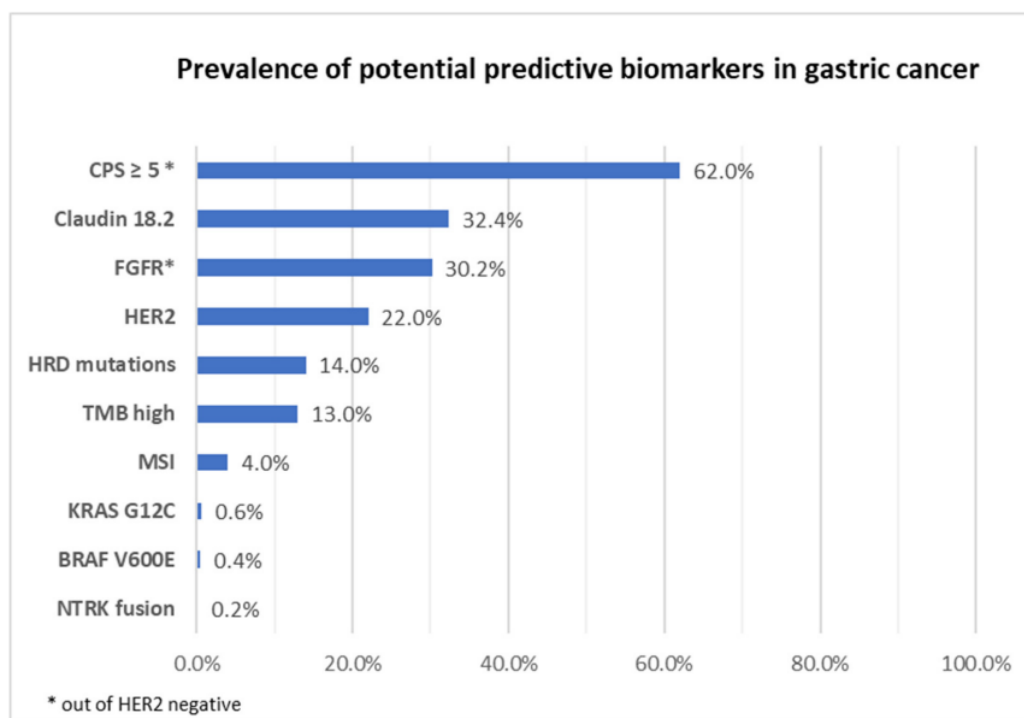
### 2.1 Diagnostik

Die Primärdiagnostik beim Magenkarzinom sowie Karzinom am gastrooesophagealen Übergang wird mittels Endoskopie mit Biopsie (5-8 Biopsien) durchgeführt. Bei Frühkarzinom Verdacht (mukosales Karzinom) entweder nur eine Biopsie, oder keine Biopsie und sofortige Überweisung in ein Zentrum, welches ESD durchführt. In so einem Fall wären auch keine weiteren Staging Untersuchungen vor Einlangen des ESD Histologie Befundes notwendig. Ergänzend ist bei Tumorverdacht im Magen eine Helicobacterdiagnostik durchzuführen.

#### Pathologie:

- Bestimmung Her2-neu Status (Immunhistochemie und In situ Hybridisierung sowohl im kurativen als auch palliativen Therapieansatz)
- Mikrosatellitenstatus: MSS/MSI-H/dMMR
- PD-L1 – CPS Score (Prävalenz  $\geq 1$  50 – 60%)
- (Claudin 18.2 Expression)

- EBV in situ Hybridisierung palliative Situation (Path. Institut Ordensklinikum Barmherzige Schwestern)
- Auf spezielle Anforderung: Identifikation individueller Behandlungstargets (NTREK, NGS)



**Figure 1.** Prevalence of potential predictive biomarkers in advanced gastric cancer [2–11]. CPS—combine positive score; FGFR—fibroblast growth factor receptor; HER2—human epidermal growth factor receptor 2; HRD—homologous recombination deficiency; TMB—tumour mutational burden; MSI—microsatellite instable; KRAS—KRAS proto-oncogene; BRAF—BRAF-B-Raf proto-oncogene; NTRK—neurotrophic receptor tyrosine kinase.

## 2.2 Staging / weiteres diagnostisches Work Up

### Bildgebung

#### Obligat:

- Kontrastmittel-CT des Thorax, Abdomens und Becken
- Endosonographie des oberen Gastrointestinaltraktes bei kurativem Therapieansatz
- Bei AEG Karzinomen: endoskopische Einteilung nach Siewert

#### Optional:

- MRT der Leber bei unklarem CT-Befund
- FDG-PET-CT bei diagnostischen Unklarheiten betreffend Systemisierung (bei diffusem Typ nur bedingte Aussagekraft)

### Labor

- Routinelabor inklusive Ernährungsstatus
- Tumormarker CEA, CA 19-9, CA72-4

**UICC-TNM Klassifikation (8. Auflage)**

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

Klassifikation der Tumorstadien			
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

## The Cancer Genom Atlas (TCGA) Classification

Einteilung in vier Subtypen nach Genom, Transkriptom, Epigenom und Proteom

- chromosomal instabil – CIN
- Epstein-Barr-Virus-assoziiert – EBV
- Mikrosatelliten-instabil – MSI
- genomisch stabil – GS

## Nach klinischer Notwendigkeit und Möglichkeit

- Internistische Begutachtung bezüglich OP-Tauglichkeit
- Echokardiographie vor geplanter cardiotoxischer Chemotherapie
- Geriatrisches Assessment bei Patienten über 70 Jahre (nach lokalem Standard)
- Ernährungsstatus/Ernährungsberatung, Diätberatung bei Gewichtsverlust > 5%
- Psychoonkologische Betreuung anbieten
- diagnostische Laparoskopie Stadium IB – III oder bei unklarem peritonealen Status
- Biopsie und histologische Sicherung von Metastasen bei unklarem Verteilungsmuster bzw. zum Ausschluss eines Sekundärmalignoms

## 2.3 Checkliste Staging Magenkarzinom

Maßnahme	Bemerkung
<input type="checkbox"/> ECOG	
<input type="checkbox"/> Frühzeitige Intervention durch multidisziplinäre Beratung	
<input type="checkbox"/> Familienanamnese	
<input type="checkbox"/> Labor ( inkl. Tumormarker, Eisenstatus)	
<input type="checkbox"/> Endoskopie mit Histo und Helicobacterdiagnostik	
<input type="checkbox"/> Her2neu Status	
<input type="checkbox"/> PDL1/CPS Score	
<input type="checkbox"/> EBV in situ Hybridisierung	In palliativer Situation
<input type="checkbox"/> Mikrosatellitenstatus	
<input type="checkbox"/> Targetidentifikation (NTREK, ... )	Nach Ausschöpfen der Standardtherapie
<input type="checkbox"/> DPYD-Mutationsanalyse	Vor 5-FU hältiger Chemotherapie
<input type="checkbox"/> Laparoskopie	Stadium IB-III
<input type="checkbox"/> Diätberatung	bei Bedarf
<input type="checkbox"/> Echokardiografie	Vor kardiotoxischer Systemtherapie (Anthrazyklin, Her2-Blockade)
<input type="checkbox"/> Psychoonkolog. Vorstellung	Bei Patientenwunsch
<input type="checkbox"/> Geriatrische Vorstellung	G 8 Screening bei Alter > 70 Jahre Zuweisung zum Geriatrisches Konsilium bei < 14 Punkten
<input type="checkbox"/> Klinisches TNM Staging	
<input type="checkbox"/> Tumorboardanforderung	

### 3 Behandlungsplan

#### 3.1 Magenfrühkarzinom Stadium IA(T1a)

Nach Abschluss des Stagings und Vorstellung des Patienten im Tumorboard ist beim Magenkarzinom und Karzinom des gastrooesophagealen Überganges im Frühstadium die lokale Tumorexstirpation mittels endoskopischer Resektion (endoskopische Submukosadisektion oder in 2. Wahl endoskopischen Mukosaresektion) die Methode der Wahl.

Indikationskriterien (Onkopedia 12/2018, S3-Leitlinie 01/2019) für die endoskopische Therapie:

- Läsionen einer Größe von <2 cm in erhabenen Typen
- Läsionen 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

Zur Resektion soll die ESD eingesetzt werden. Liegt mehr als ein erweitertes Kriterium vor, soll eine onkologisch-chirurgische Resektion erfolgen.

Die erweiterten Kriterien (Onkopedia 12/2018, S3-Leitlinie 01/2019) sind wie folgt definiert:

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

Für alle gilt als Bedingung L0 und V0.

#### 3.2 Stadium IA(T1b)

Bei Magenkarzinomen im Stadium IA mit Infiltration der Submucosa liegt das Risiko von Lymphknotenmetastasen bei 25-28%. Therapie der Wahl im Stadium T1b ist die limitierte chirurgische Resektion mit Dissektion der perigastrischen Lymphknoten und lokaler N2 Lymphknoten. Bei gut differenzierten Karzinomen mit Submucosainvasion <500µm und Größe <3cm ist eine ESD als Therapieoption gegeben (siehe unten).

#### Leitlinienkriterien und erweiterte Kriterien für Magenfrühkarzinome (S3-LL 08/2019)

Tiefe	Mukosakarzinom				Submukosakarzinom	
	nicht ulzeriert		ulzeriert		SM 1	SM 2
	≤ 20	> 20	≤ 30	> 30	≤ 30	beliebige Größe
Histologie						
intestinal	Leitlinienkriterien für ER	Erweiterte Kriterien für ER	Erweiterte Kriterien für ER	Magenresektion mit Lymphknotendissektion	Erweiterte Kriterien für ER	Magenresektion mit Lymphknotendissektion
diffus	Operation in Betracht ziehen	Magenresektion mit Lymphknotendissektion	Magenresektion mit Lymphknotendissektion	Magenresektion mit Lymphknotendissektion	Magenresektion mit Lymphknotendissektion	Magenresektion mit Lymphknotendissektion

Der Wert einer perioperativen oder einer adjuvanten Chemotherapie ist für Patienten im Stadium IA (T1b) nicht belegt.

### 3.3 Stadium IB-III

Vor Einleitung einer perioperativen Chemotherapie ist die Durchführung einer diagnostischen Laparoskopie zu empfehlen. Bei lokalisierter Karzinose - Peritonealkarzinoseindex bis 9 – und Ausschluss weiterer Organmanifestationen soll eine Vorstellung bezüglich zytoreduktiver chirurgischer Therapie + HIPEC erfolgen.

Standardbehandlung bei Adenokarzinomen im Stadium IB-IIIC ohne Fernmetastasierung ist ein perioperatives Therapiekonzept unter Einschluss von neoadjuvanter und adjuvanter Polychemotherapie. Aus den Daten der FLOT-4 Studie (*Flot* vs. *ECF/X*) ergibt sich nicht nur eine höhere histopathologische Ansprechrate (15,6 % vs. 5,8%) und eine verbesserte progressionsfreie Überlebenszeit (HR 0,75 medianes Überleben 12 Mo), sondern auch ein verlängertes Gesamtüberleben (HR 0,78). Dieser Vorteil wurde in allen Subgruppen (prox. oder dist. Lokalisation, Subtyp nach Lauren, TN-Stadium, Alter) gezeigt. Die postoperative Morbidität und Letalität war in beiden Armen vergleichbar. FLOT 4x prä- und 4x postoperativ (jeweils 2 Monate) ist als Standard in der perioperativen Chemotherapie zu sehen.

Bei ECOG > 1 oder biologischem Alter > 75 wird empfohlen auf 5-FU/Platin ohne Docetaxel zurück zu greifen (z.B. mod. FOLFOX oder FLO).

#### **MSI-High Karzinome:**

Neoadjuvante Chemotherapie FLOT oder Checkpointinhibitor nur bei Notwendigkeit des Down-Stagings. Keine adjuvante Chemotherapie.

Nach den 4 Zyklen (2 Monaten) FLOT erfolgt ein Restaging (CT Thorax/Abdomen, Gastroskopie mit optional neuerlicher Endosonografie) zur Beurteilung des Therapieansprechens bzw. zum Ausschluss einer inzwischen aufgetretenen Fernmetastasierung.

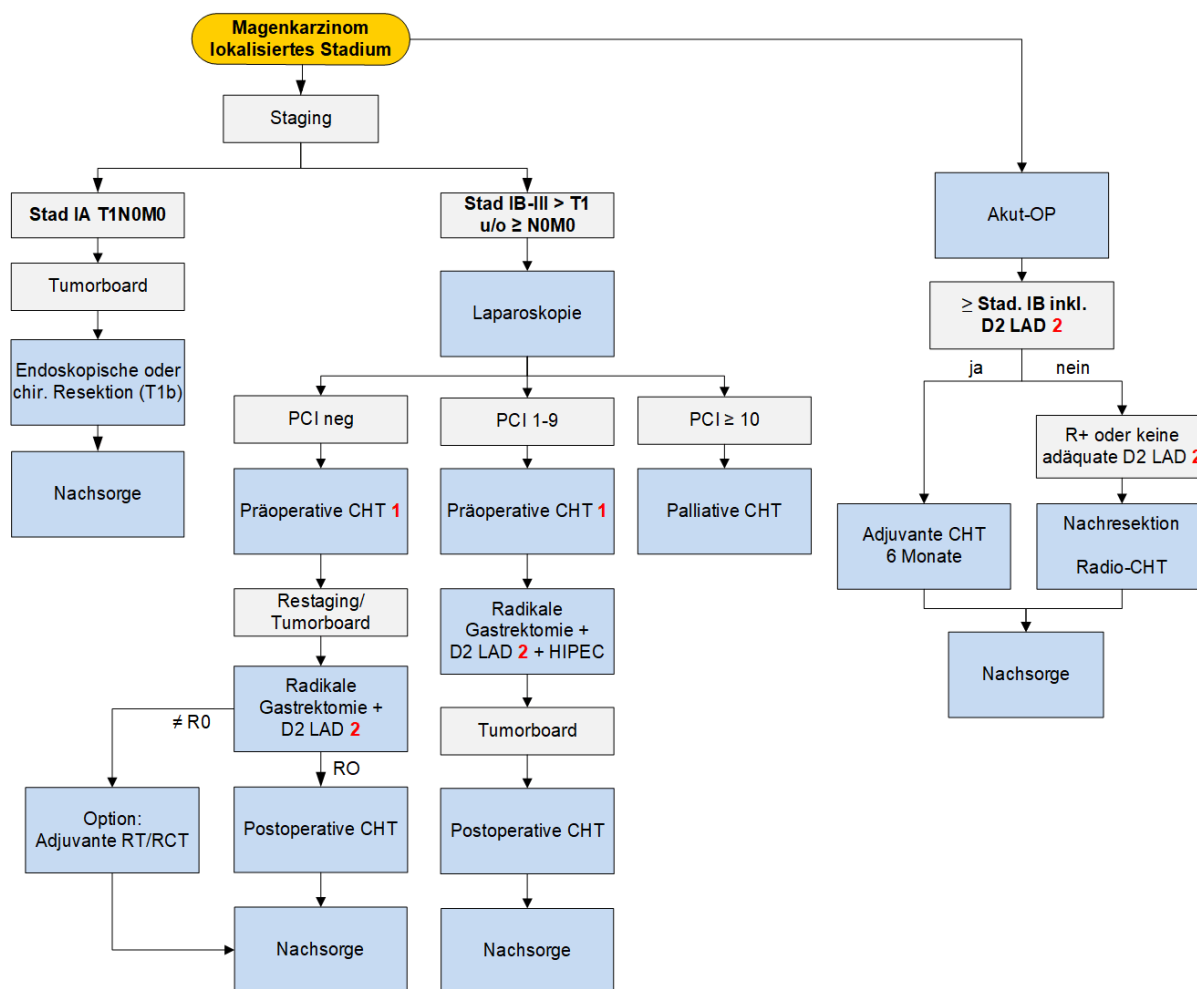
Findet sich nach perioperativer Chemotherapie ein resektables Tumorstadium, erfolgt die Operation im Sinne einer adäquaten Magenresektion mit D2-Lymphadenektomie (ohne die Stationen 10 und 12), bei Verdacht auf Peritonealkarzinose sollte am OP-Beginn primär eine Laparoskopie zum Ausschluss einer peritonealen Aussaat erfolgen. Bei lokalisierter Peritonealkarzinose sollte die Vorstellung zu einer zytoreduktiven OP + HIPEC an einem spezialisierten Zentrum erfolgen.

Wurde die primäre Resektion aufgrund einer Akutsituation (Perforation / akute Blutung) oder eines präoperativen Understaging durchgeführt, sollte eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden (6 Zyklen Capecitabine + Oxaliplatin).

Findet sich nach neoadjuvanter Chemotherapie ein inoperables Stadium oder eine progrediente Erkrankung wird der Patient einer palliativen Systemtherapie zugeführt.



### 3.4 Therapiealgorithmus primär kurative Intention



Bezüglich **Radiochemotherapie** besteht keine routinemäßige Indikation.

- 1 Tumorboard-Entscheidung: FLOT + X  
MSI: Atezo + FLOT (Dante Trial)  
Her2neu pos: T + FLOT
- 2 D2 LAD: Lymphadenektomie inkl. D2

### 3.5 Postoperatives Vorgehen

Nach Vorliegen des pathologischen Tumorstadiums inklusive R-Status wird der Patient wiederum im Tumorboard vorgestellt. Nach R0-Resektion sollte eine präoperativ begonnene Chemotherapie (FLO bzw. FLOT) vervollständigt werden (4 postoperative Zyklen FLO, 4 postoperative Zyklen FLOT), anschließend Nachsorge.

Im Falle einer R2-Resektion soll die Möglichkeit einer Nachresektion überprüft und ev. durchgeführt werden. Bei R1-Resektion sollte eine adjuvante Radiochemotherapie empfohlen werden.

### 3.6 Palliative Chemotherapie

#### Metastasiertes oder lokal fortgeschrittenes Stadium

Eine palliative medikamentöse Tumorthherapie sollte zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach Diagnosestellung der lokal fortgeschritten inoperablen oder metastasierten Erkrankung eingeleitet werden (*S3-Leitlinie*). Die Therapie sollte grundsätzlich bis zur Intoleranz oder bis zum Progress fortgeführt werden.

#### Her2neu positiv:

Bei positivem Her2-neu Rezeptorstatus (3+ oder 2+ und FISH positiv) sollte eine Chemotherapie unter Einschluss von Trastuzumab gegeben werden, falls ein ECOG < 2 vorliegt (*Bang YJ, Lancet 2010, ToGA-trial*: Zunahme des medianen Überlebens von 11,1 auf 13,8 Monate). Getestet wurde Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin/5-Fluorouracil (als besser verträgliche Kombination hat sich Capecitabine/Oxaliplatin) an vielen Zentren durchgesetzt). Die Dosierung von Trastuzumab im TOGA-trial betrug 6 mg/kg KG alle 3 Wochen (8 mg/kg KG loading dose im 1. Zyklus). Im Hinblick auf Lebensqualität und Praktikabilität sind die Protokolle FLO+T/CAPOX+T zu empfehlen.

Nach Abschluss induktiven Phase (6-8 Zyklen) sollte Trastuzumab Mono bei guter Verträglichkeit bis zum Progress der Tumorerkrankung als Erhaltung gegeben werden (analog zum TOGA trial).

Als Zweitlinientherapie steht mit dem Antikörper Drug Konjugat Trastuzumab-Deruxtecan eine weitere gegen Her2neu gerichtete Therapie zur Verfügung (Destiny Gastric 02). Eine Sicherung eines pos. Her2neu Status sollte mittels Rebiopsie angestrebt werden, da bei ca. 30 % der Magenkarzinome ein Verlust der Her2-Positivität nach Trastuzumab-hältiger Erstlinientherapie eintritt (Oncopedia 05/2023)

#### Her2neu pos.:

Firstline:

- CAPOX/mFOLFOX + Trastuzumab + Pembrolizumab bei PD-L1 CPS  $\geq 1$  (Keynote 811)

Secondline:

- Trastuzumab-Deruxtecan

Thirdline:

- Trifluridin/Tipiracil (TAS-102:Tabernero J, Shitara K, Dvorkin M, et al.), wenn orale Therapie mögl.
- Irinotecan oder Taxan, wenn i.v. Therapie preferiert

#### Her2neu negativ:

Stratifizierung nach Mikrosatellitenstatus, dMMR, CPS, Claudin 18.2, EBV-ISH

Firstline:

- MSI-H/dMMR/EBV-ISH pos.  
Pembrolizumab +/- Chemotherapie (Fluoropyrimidin/Oxaliplatin) (Keynote 859)
- PDL1 CPS  $\geq 5$   
Nivolumab + Fluoropyrimidin, Oxaliplatin (CheckMate 649)
- PDL1 CPS  $\geq 1$   
Pembrolizumab + Fluoropyrimidin, Oxaliplatin (KEYNOTE-859)
- PDL1 CPS < 1: Capecitabine/Oxaliplatin oder mFOLFOX 6  
Triplett: mFLOT/TFOX (GASTFOX-PRODIGE 51) ECOG 0-1, bei hoher Tumorlast oder rasch erforderliche Response
- Claudin 18.2 positiv: Zolbetuximab + CAPOX (GLOW)/mFOLFOX6 (SPOTLIGHT)

Secondline:

- MSI-H/dMMR 1L kein Checkpoint-Inhibitor > Pembrolizumab Mono (Keynote 158)
- wenn 1L Checkpoint-Inhibitor  
Paclitaxel/Ramucirumab

Thirdline:

- Trifluridin/Tipiracil (TAS-102:Tabernero J, Shitara K, Dvorkin M, et al.), wenn orale Therapie mögl.
- Irinotecan oder Taxan, wenn i.v. Therapie preferiert

**Patienten mit limitiert metastasiertem Karzinom des Magens/Gastrooesophagealen Übergangs (Oligometastasierungskonzepte)**

Individualisierte Entscheidung im Tumorboard, Referenz: AIO-FLOT3 Trial Arm B (cM1)

- ausschl. abdom. retroperiton. Lkn (paraortal, peripancreatic, mesenterial) oder
- 1 inoperable Organmetastasierung mit/ohne retroperiton. Lkn.
- klin. kein HW auf Peritoneal-/Pleuracarcinose oder laparoskopisch keine diffuse Peritonealcarcinose (>P2)
- < 5 Lebermetastasen
- ECOG 0 oder 1
- Alkal. Phosphatase im Normbereich
- Definiert als eine Organmanifestation: lokalisierte Peritonealkarzinose (P1 und P2), unilaterale oder bilaterale Krukenberg Tumore, unilaterale oder bilaterale Nebennierenmetastasen, extraabdom. Lymphknotenmetastase (z.B. supraklavikulär)

Bei Oligometastasierung kann bei fehlender Resektionsmöglichkeit eine hochdosierte (stereotaktische) Strahlentherapie überlegt werden.

Das Vorgehen ist als individualisierte Einzelfallentscheidung des Tumorboards anzusehen und zum derzeitigen Zeitpunkt als experimentell anzusehen .

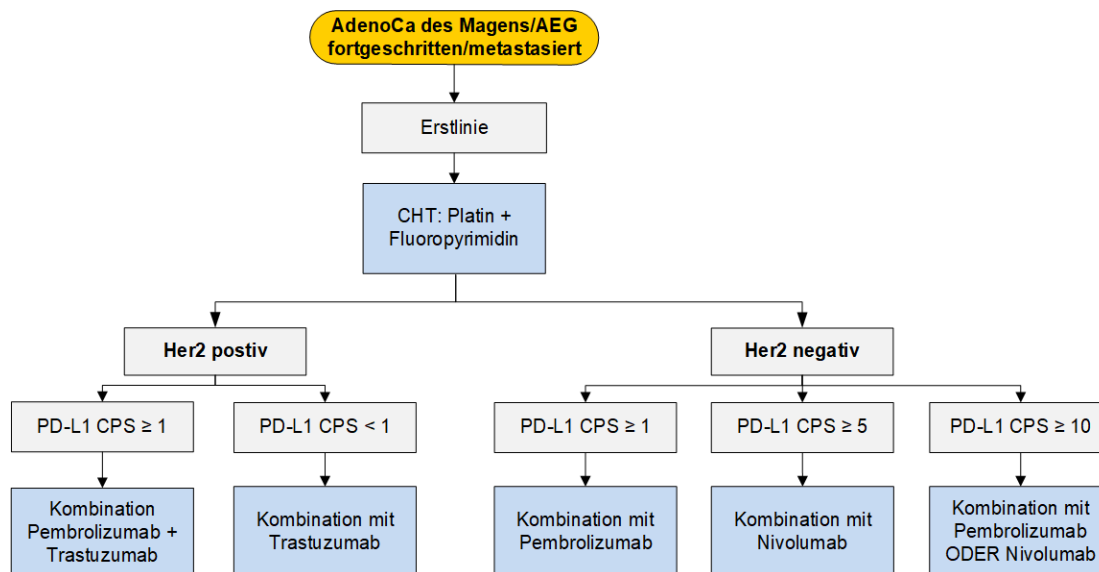
Als Zweitlinientherapie Paclitaxel/Irinotecan in Komb. mit Ramucirumab, bei Kontraindikation für Pac/Iri Ramucirumab Monotherapie.

Bei geeigneten Patienten ergibt eine Drittlinientherapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) einen Überlebensvorteil gegenüber Placebo (*Studie TAS-102: Tabernero J, Shitara K, Dvorkin M, et al.*).

### **3.7 Therapiealgorithmen palliative Situation**

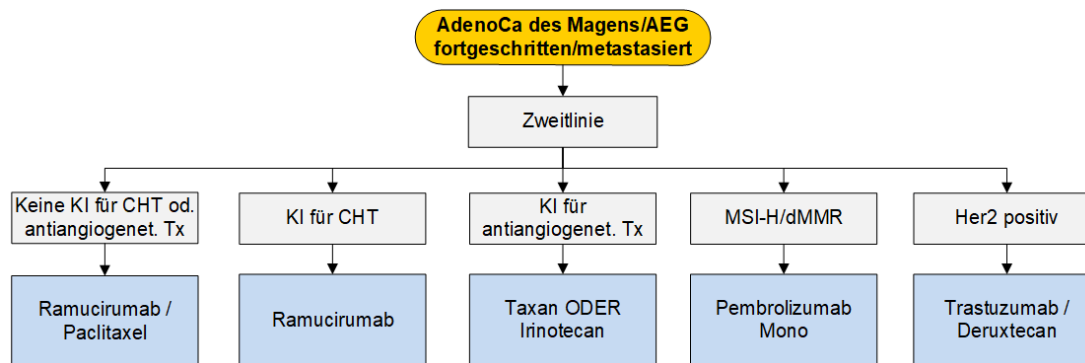
- bei ECOG 3; 4 → rein symptomorientierte Therapie (SOT), siehe [Leitlinie](#) Palliative Care.
- bei lokalen Problemen je nach Gesamtsituation palliative Chirurgie, lokale RTX, endoskopische Intervention etc.
- Bei Tumorblutung und fehlender OP-Indikation kann der Primärtumor mit wenigen hohen Einzeldosen bestrahlt werden, was oft zu einem Sistieren der Blutung führt
- Ein Hinzuziehen der Palliativmedizin / Palliative Care ist grundsätzlich ab der Diagnose einer metastasierenden Erkrankung möglich, und bei mittleren bis starken Symptomen, bei schlechterem funktionellem Zustand (ECOG 1-2), hohem Alter (>75a), mehreren Komorbiditäten und insbesondere bei Patient\*innen ab der 2. palliativen Therapielinie sinnvoll.

### 3.7.1 Therapiealgorithmus Erstlinie



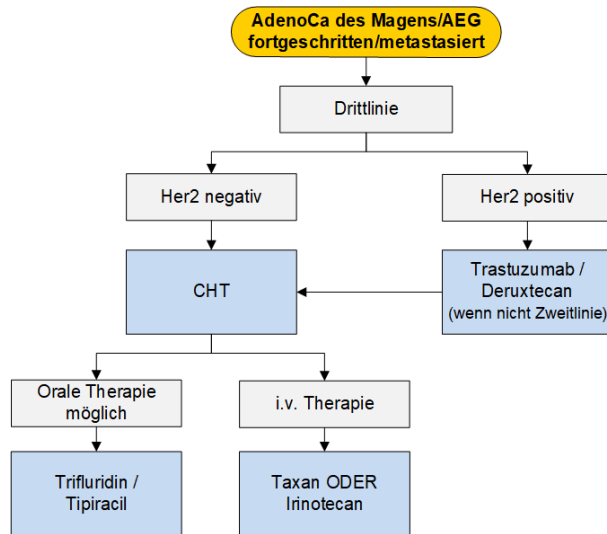
Adaptiert nach ESMO Gastric Cancer Living [Guideline](#), Metastatic Disease, First Line.

### 3.7.2 Therapiealgorithmus Zweitlinie



Adaptiert nach ESMO Gastric Cancer Living [Guideline](#), Metastatic Disease, Second Line.

### 3.7.3 Therapiealgorithmus Drittlinie



Adaptiert nach ESMO Gastric Cancer Living [Guideline](#), Metastatic Disease, Third Line.

## 4 Besondere klinische Situationen

### Hereditäres diffuses Magenkarzinom (HDGC)

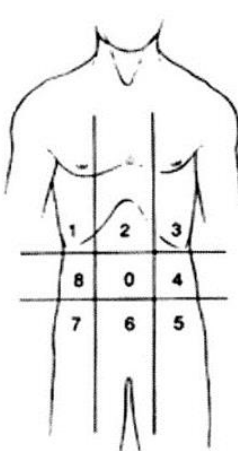
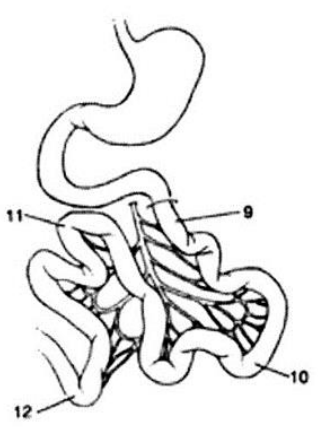
mit Mutationen im Cadherin 1- (CDH-1) oder im Catenin-alpha-1 (CTNNA1) Gen

-> Prophylaktische Gastrektomie bei gesunden 1-gradigen Verwandten

### Peritonealcarcinose-Index

<b>Regions</b>	<b>Lesion Size</b>	<b>Lesion Size Score</b>
0 Central	_____	LS 0 No tumor seen
1 Right Upper	_____	LS 1 Tumor up to 0.5 cm
2 Epigastrium	_____	LS 2 Tumor up to 5.0 cm
3 Left Upper	_____	LS 3 Tumor > 5.0 cm or confluence
4 Left Flank	_____	
5 Left Lower	_____	
6 Pelvis	_____	
7 Right Lower	_____	
8 Right Flank	_____	
9 Upper Jejunum	_____	
10 Lower Jejunum	_____	
11 Upper Ileum	_____	
12 Lower Ileum	_____	

**PCI**

## 5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Es gibt keine prospektiven Daten, auf deren Grundlage ein bestimmtes Nachsorgeschema empfohlen kann. Im Vordergrund soll die klinische Kontrolle und die Behandlung Therapie-bedingter Beschwerden stehen; regelmäßige endoskopische und bildgebende Untersuchungen können erwogen werden.

Tabelle 5: Strukturierte Verlaufskontrolle und Nachsorge bei kurativer Therapie

Untersuchung	nach Therapieabschluss (Monate)													
	(3)	6	(9)	12	(15)	18	(21)	24	(30)	36	(42)	48	54	60
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 (nach ER)	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

Onkopedia LL Magenkarzinom August 2022

Bilgebendend ist der Schnittbilddiagnostik der Vorzug zu geben.

Vit B12 Spiegel Bestimmung bei regelmäßiger Substitution nicht obligat.

S3-Leitlinie: Die strukturierte Nachsorge umfasst die klinische Kontrolle, endoskopische Kontrolle und Kontrolle mittels Bildgebung. Die Intervalle sollten in den ersten zwei Jahren zumindest halbjährlich und danach bis zum 5. Jahr jährlich betragen.

## 6 Dokumentation und Qualitätsparameter

Dokumentation in celsius37

**Qualitätsparameter:**

OS, PFS, Resektionsrate R0

**7 Literatur/Quellenangaben**

AWMF, Konsultationsfassung S3-Leitlinie Magenkarzinom „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs“, Version 2.01.

Lordick F et al., Gastric cancer: ESMO Gastric Cancer Living Guideline, v1.2 October 2023.

Onkopedia, Leitlinie Magenkarzinom, Stand August 2022, <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>.

Clinical Utility of the Combined Positive Score for Programmed Death Ligand-1 Expression and the Approval of Pembrolizumab for Treatment of Gastric Cancer Karina Kulangara, PhD; Arch Pathol Lab Med (2019) 143 (3): 330–337.

Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial Kohei Shitara, MDPublished:April 14, 2023DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00620-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00620-7)

Targeted Therapies and Developing Precision Medicine in Gastric Cancer Rille Pihlak , Caroline Fong and Naureen Starling \* Gastrointestinal/Lymphoma Unit, The Royal Marsden NHS Foundation Trust, London SW3 6JJ, UK; rille.pihlak@nhs.net (R.P.); caroline.fong@rmh.nhs.uk (C.F.)

Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med. 2008;358(1):36–46.

Random assignment multicenter phase II study of modified docetaxel, cisplatin, fluorouracil (mDCF) versus DCF with growth factor support (GCSF) in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma (GE). J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4014)

Narahara H, Koizumi W, Hara T, et al. TS-1 Advanced Gastric Cancer Clinical Trial Group Randomized phase III study of S-1 alone versus S-1 + cisplatin in the treatment for advanced gastric cancer (The SPIRITS trial) SPIRITS: S-1 plus cisplatin vs S-1 in RCT in the treatment for stomach cancer. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol. 25(18S):201s. (abstr 4514).

Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Quality of life with docetaxel plus cisplatin and fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil from a phase III trial for advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: the V-325 Study Group. J Clin Oncol 2007; 25: 3210-16.

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.

Bang YJ1, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK; ToGA Trial Investigators. Lancet. 2010 Aug 28;376(9742):687-97. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X. Epub 2010 Aug 19.

Ford H.E.R. et al., Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial: Volume 15, Issue 1, January 2014, p. 78–86

Oba M. et al., Irinotecan monotherapy offers advantage over combination therapy with irinotecan plus cisplatin in second-line setting for treatment of advanced gastric cancer following failure of fluoropyrimidine-based regimens. Oncol Lett. 2011 Mar;2(2):241-245. Epub 2011 Jan 20.

Lee JH. et al, Third-line docetaxel chemotherapy for recurrent and metastatic gastric cancer. Korean J Intern Med. 2013 May;28(3):314-21.

Hironaka S. et al., Randomized, Open-Label, Phase III Study Comparing Irinotecan With Paclitaxel in Patients With Advanced Gastric Cancer Without Severe Peritoneal Metastasis After Failure of Prior

Combination Chemotherapy Using Fluoropyrimidine Plus Platinum: WJOG 4007 Trial: JCO November 4, 2013 JCO.2012.48.5805.

Bang YJ et al, Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jan 28;379(9813):315-21. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61873-4. Epub 2012 Jan 7.

RAINBOW: A global, phase III, randomized, double-blind study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in the treatment of metastatic gastroesophageal junction (GEJ) and gastric adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy rainbow IMCL CP12-0922 (I4T-IE-JVBE).

REGARD: A phase III, randomized, double-blinded trial of ramucirumab and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and/or fluoropyrimidine-containing combination therapy.

Al-Batran SE, Homann N, Schmaleberg H, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): a multicenter, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(suppl; abstr 4004).

Gong J, Liu T, Fan Q et al.: Optimal regimen of trastuzumab in combination with oxaliplatin/capecitabine in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer (CGOG1001): a multicenter, phase II trial. *BMC Cancer* 16:68, 2016. DOI:10.1186/s12885-016-2092-9.

Taberero J, Shitara K, Dvorkin M, et al. Overall survival results from a phase III trial of trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with metastatic gastric cancer refractory to standard therapies (TAGS). *Annals of Oncology* 2018; Volume 29, Issue suppl\_5. mdy208.001.

Ignatova E et al., Epstein–Barr virus-associated gastric cancer: disease that requires special approach, *Gastric Cancer* volume 23, pages951–960(2020).

PRODIGE 51 - GASTFOX: Phase III randomised trial evaluating FOLFOX with or without DOCETAXEL (TFOX) as 1st line chemotherapy for locally advanced or metastatic oesophago-gastric adenocarcinoma A. Zaanan, E. Samalin, C. Louvet, C. Monte'rymard, F. Khemissa, O. Bouche, S. Louafi, F. Ghiringhelli, P. Bernard, B. Chibaudel, P. Artru, Y. Molin, N. BabaHamed, O. Romano, T. Aparicio, P. Michel, P. Rougier, D. Tougeron, S. Manfredi, J. Taieb.



**Anhang: Chemotherapieprotokolle**
**Neoadjuvant**
**FLOT** **Antiemese: Stufe 2**

Tag 1: Oxaliplatin\* 85mg/m<sup>2</sup> Inf. (120´)  
 Docetaxel 50mg/m<sup>2</sup> Inf. (30-60´)  
 Folinsäure 200mg/m<sup>2</sup> Inf. (> 30´)  
 5-Fluorouracil 2600mg/m<sup>2</sup> Inf. (24h)

Wiederholung Tag 15

**FLO** **Antiemese: Stufe 2**

Tag 1: Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> iv  
 Leukovorin 200 mg/m<sup>2</sup> iv  
 5-FU 2600 mg/m<sup>2</sup> iv (24 h)

Wiederholung Tag 15

bei erhöhtem Toxizitätsrisiko:

**mFOLFOX 6** Tag 1,15: Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> Inf. (120´) **Antiemese: Stufe 2**  
 Folinsäure 400 mg/m<sup>2</sup> Inf. (120´)  
 5- Fluorouracil 400 mg/ m<sup>2</sup> (Kurzinfusion)  
 5-Fluorouracil 2400 mg/m<sup>2</sup> Inf. (46 h)

Wiederholung Tag 28

**EOX (neo-) adjuvant** **Antiemese: Stufe 2**

Tag 1: Epirubicin 50 mg/m<sup>2</sup> iv  
 Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> iv  
 Tag 1-21: Capecitabine 625 mg/m<sup>2</sup> po 2 x tägl.

Wiederholung Tag 22

**CX neoadjuvant (bei Kardiomyopathie)** **Antiemese: Stufe 3**

Tag 1: Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> iv  
 Tag 1-14: Capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> po 2 x tägl.

Wiederholung Tag 22

**Adjuvant (postop. nach Akut-OP)**
**CapOx (alternativ zu Cx)** **Antiemese: Stufe 2**

Tag 1: Oxaliplatin 130mg/m<sup>2</sup> iv  
 Tag 1-14: Capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> po 2 x tägl.

Wiederholung Tag 22

## Palliativ

### 1st-Line: Her2neu negativ

#### PDL 1 CPS ≥ 5:

##### Capecitabine, Oxaliplatin, Nivolumab

Antiemese: Stufe 2

Tag 1: Nivolumab 360 mg iv  
 Tag 1-14: Capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> po 2 x tägl.  
 Tag 1: Oxaliplatin 130 mg/ m<sup>2</sup>  
 Wiederholung Tag 22

#### Alternativ mFOLFOX 6 + Nivolumab

Tag 1,15: Nivolumab 240mg  
 Tag 1,15: Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> Inf. (120´)  
 Folinsäure 400 mg/m<sup>2</sup> Inf. (120´)  
 5- Fluorouracil 400 mg/ m<sup>2</sup> (Kurzinfusion)  
 5-Fluorouracil 2400 mg/m<sup>2</sup> Inf. (46 h)

Antiemese: Stufe 2

Wiederholung Tag 28

#### PDL 1 CPS ≥ 1:

##### Capecitabine, Oxaliplatin, Pembrolizumab

Antiemese: Stufe 2

Tag1: Pembrolizumab 200mg  
 Oxaliplatin 130mg/m<sup>2</sup>  
 Tag 1-14: Capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> po 2 x tägl.

#### Pembrolizumab

Tag 1: Pembrolizumab 200 mg iv  
 Wiederholung Tag 22

#### PDL 1 CPS < 1:

##### FLOT/FLO siehe S 14

#### mFLOT/TFOX:

Tag 1,15: Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> Inf. (120´)  
 Tag 1,15: Docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup> Inf. (60´)  
 Folinsäure 400 mg/m<sup>2</sup> Inf. (120´)  
 5-Fluorouracil 2400 mg/m<sup>2</sup> Inf. (46 h)

Antiemese: Stufe 2

Wiederholung Tag 28

### 1st-Line: Her2neu positiv

**CapOx + Trastuzumab** (alternativ zu Cx + Trastuzumab) **Antiemese: Stufe 2**

Tag 1: Trastuzumab 6 mg/kgKG iv (Loading dose 8 mg/kg KG)  
Oxaliplatin 130mg/m<sup>2</sup> iv

Tag 1-14: Capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> po 2 x tägl.

Wiederholung Tag 22

**CapOx + Trastuzumab + Pembrolizumab** **Antiemese: Stufe 2**

Tag 1: Trastuzumab 6 mg/kgKG iv (Loading dose 8 mg/kg KG)  
Pembrolizumab 200 mg i.v.

Oxaliplatin 130mg/m<sup>2</sup> iv

Tag 1-14: Capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> po 2 x tägl.

Wiederholung Tag 22

#### Alternativ **mFOLFOX 6 + Trastuzumab (4); q2w**

Tag 1: Trastuzumab 4mg/kgKG iv (Loading dose 6mg/kg KG) **Antiemese: Stufe 2**

Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> Inf. (120')

Folinsäure 400 mg/m<sup>2</sup> Inf. (120')

5- Fluorouracil 400 mg/ m<sup>2</sup> (Kurzinfusion)

5-Fluorouracil 2400 mg/m<sup>2</sup> Inf. (46 h)

Wiederholung Tag 15

(Trastuzumab; Initialdosis 6mg/kg zu Therapiebeginn oder nach Intervallverlängerung>1 Woche)

#### **Trastuzumab Erhaltung**

Tag 1: Trastuzumab 6 mg/kgKG iv

Wiederholung Tag 21

### Zweitlinientherapie

#### 2nd-Line: Her2neu positiv

Tag 1: Trastuzumab-Deruxtecan 6,4 mg/kg KG iv

Wiederholung Tag 22

#### 2nd-Line Her2neu negativ

**Paclitaxel/Ramucirumab** **Antiemese: Stufe 2**

Tag 1, 8, 15: Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> iv

Tag 1, 15 Cyramza 8 mg/kg KG

Wiederholung Tag 29

#### **Irinotecan/Ramucirumab**

Tag 1,15 Irinotecan 150mg/m<sup>2</sup>

Tag 1, 15 Cyramza 8 mg/kg KG

Wiederholung Tag 29

**Irinotecan wöchentlich**Tag 1, 8, 15, 22: Irinotecan 125 mg/m<sup>2</sup> iv

Wiederholung Tag 42

**Antiemese: Stufe 1****Paclitaxel Mono**Tag 1, 8, 15: Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> iv

Wiederholung Tag 29

**Antiemese: Stufe 1****Pembrolizumab**

Tag 1: Pembrolizumab 200 mg iv

Wiederholung Tag 22

**3rd-Line:****TAS-102 (Lonesurf)**Tag 1 -5, 8-12 Trifluridine/Tipiracil 35 mg/m<sup>2</sup> p.o. 2 x tägl.

Wiederholung Tag 28

Die Dosierung (KOF) wird auf den am nächsten gelegenen 5 mg-Schritt gerundet.

**Antiemese: Stufe 1****Anhang: Studienblatt**

---

**Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)**

---