

Konsultationsfassung

S3-Leitlinie Magenkarzinom

Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs

Bei der Konsultationsfassung handelt es sich NICHT um die endgültige von den beteiligten Personen und Organisationen autorisierte Fassung der Leitlinie. Die Konsultation dient allein der Kommentierung durch die (Fach)Öffentlichkeit.

Eine Verbreitung der Inhalte der Konsultationsfassung durch Dritte z. B. im Rahmen von Fortbildungs- oder Marketingmaßnahmen ist ausdrücklich NICHT gestattet.

Version 3.01 – Dezember 2024

AWMF-Registernummer: 032-009OL

Leitlinie (Langversion)

Bitte senden Sie Hinweise, Kommentare und Verbesserungsvorschläge zur Leitlinie unter Verwendung des Kommentierungsbogen bis zum 02.02.2024 an:
magenkarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de

Das ist neu!
Das hat sich geändert!

Wesentliche Neuerungen

Die Experten haben die gesamte Leitlinie durchgesehen und auf Aktualisierungsbedarf geprüft. Folgende Änderungen haben sich im Vergleich zur vorherigen Leitlinie von 2019 ergeben:

- Risikofaktoren (Empfehlung 3.4): Besondere neue Bedeutung haben die Vorsorge für CDH1 + CTNNA1 positive Risikopersonen (Empfehlung 4.3 + 4.4), Träger, die perniziöse Anämie und *H. pylori*-Empfehlung als Risikofaktoren (Empfehlungen 4.15 + 4.16, 4.18 + 4.19) und die regelmäßige Charakterisierung von Patienten für die Mikrosatelliteninstabilität/HNPCC sowie die immunologische Testung für die neu zugelassenen Checkpoint-Inhibitoren
- In der Prävention werden keine Statine empfohlen (Empfehlung 5.3).
- Während der Diagnostik werden zur Histologie auch Biopsien aus nicht vom Tumor befallener Schleimhaut empfohlen (Empfehlung 6.5).
- Chirurgische Therapie ([Kapitel 10](#)): Die Laparoskopie ist ein weiterer bestätigter, wichtiger diagnostischer Schritt vor der perioperativen Therapie. Außerdem sind die Resektionsränder bei der Gastrektomie in Diskussion; in Einzelfällen kann hier von den Standards im Sicherheitsabstand abgewichen werden.
- Die Resektionsränder bei der Gastrektomie sind weiter in Diskussion, hier werden gerade nach neoadjuvanter Therapie die alten Standards mit hohem Sicherheitsabstand weiter in Frage gestellt, um mit einem Rest-Magen bessere Lebensqualität zu erzielen.
- Neoadjuvante und palliative Chemotherapie ([Kapitel 11](#) und [Kapitel 12](#)): Als perioperatives Konzept hat sich FLOT noch besser etabliert. Die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren und Kombinationen sind neu in der palliativen Erst-Therapie zugelassen und vor allem bei MSI- und CPS-positiven Karzinomen sehr vielversprechend.
- In der palliativen Therapie bei HER2+ und PDL-1 + Karzinomen wird die Kombinationstherapie mit Trastuzumab und Pembrolizumab favorisiert (Empfehlung 12.14).
- Als palliative Zweitlinien-Therapie sind weitere gezielte Medikamente, wie Trastuzumab-Deruxtecan oder Pembrolizumab sowie zur Drittlinie zugelassen worden (Empfehlungen 13.16 + 13.17).
- In der palliativen Situation sollten die Therapieziele regelmäßig geprüft werden, Empfehlung 16.2., wie insgesamt viel Gutes aus der S3-LL Palliativmedizin übernommen wurde.
- Empfehlungen in der Nachsorge wurden klar verbessert (Empfehlungen 15.3 + 15.6)
- Supportive Maßnahmen ([Kapitel 14](#), [Kapitel 15](#), [Kapitel 16](#) und [Kapitel 17](#)):

Die Kapitel wurden für Ernährung und Lebensqualität konkretisiert und mit den S3-Leitlinien [Supportivtherapie](#) und [Palliativmedizin](#) in Einklang gebracht. Sarkopenie ist ein neuer negative Prognosemarker (Empfehlung 7.11)

Mehr Information finden Sie unter folgenden Links:

- <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>
- <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin>

Eine genaue Aufstellung über die Veränderung der einzelnen Empfehlungen befindet sich [Kapitel 20.2](#).

Inhalt

| | |
|--|-----------|
| Wesentliche Neuerungen..... | 2 |
| 1 Informationen zu dieser Leitlinie..... | 8 |
| 1.1 Herausgeber | 8 |
| 1.2 Federführende Fachgesellschaft(en) | 8 |
| 1.3 Finanzierung der Leitlinie | 8 |
| 1.4 Kontakt..... | 8 |
| 1.5 Zitierweise | 8 |
| 1.6 Besonderer Hinweis..... | 9 |
| 1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie | 9 |
| 1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie | 10 |
| 1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe | 11 |
| 1.9.1 Koordination..... | 11 |
| 1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen..... | 11 |
| 1.9.3 Arbeitsgruppen..... | 14 |
| 1.9.4 Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht)..... | 15 |
| 1.9.5 Patientenbeteiligung | 15 |
| 1.9.6 Methodische Begleitung | 15 |
| 1.10 Abkürzungsverzeichnis | 16 |
| 2 Einführung | 23 |
| 2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung | 23 |
| 2.1.2 Adressaten | 24 |
| 2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren | 24 |
| 2.2 Grundlagen der Methodik | 24 |
| 2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung | 24 |
| 2.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung | 29 |
| 2.2.3 Statements | 30 |
| 2.2.4 Expertenkonsens (EK) | 30 |
| 2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte..... | 30 |
| 3 Risikofaktoren | 32 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 4 | Vorsorge und Screening | 45 |
| 5 | Einfluss von Medikamenten | 59 |
| 5.1 | Prävention..... | 59 |
| 6 | Primärdiagnostik | 64 |
| 6.1 | Endoskopische Untersuchung..... | 64 |
| 6.2 | Histologische Diagnostik | 67 |
| 6.3 | Histologie | 70 |
| 7 | Staging | 73 |
| 7.1 | TNM-Klassifikation..... | 73 |
| 7.2 | Bildgebende Verfahren | 75 |
| 7.3 | Laparoskopie | 81 |
| 7.4 | Prognostische und prädiktive Parameter | 83 |
| 8 | Histopathologie | 89 |
| 9 | Endoskopische Therapie..... | 94 |
| 9.1 | Resektion | 94 |
| 9.2 | Rezidiv..... | 97 |
| 9.3 | Komplikationen..... | 99 |
| 9.4 | Nachsorge..... | 100 |
| 10 | Chirurgische Therapie..... | 101 |
| 10.1 | Resektion | 101 |
| 10.2 | Rezidiv..... | 115 |
| 10.3 | Definitive Radiochemotherapie | 115 |
| 11 | Multimodale Therapie | 117 |
| 11.1 | Perioperative Chemotherapie..... | 117 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 11.2 | Präoperative Antikörper-Therapie..... | 123 |
| 11.3 | Die Rolle der zielgerichteten Therapie in der perioperativen Therapie..... | 123 |
| 11.4 | Restaging nach neoadjuvanter Therapie..... | 126 |
| 11.5 | Postoperative und adjuvante Therapie | 130 |
| 12 | Tumorgerichtete palliative Therapie | 135 |
| 12.1 | Medikamentöse Tumortherapie | 135 |
| 12.2 | Vorgehen bei Tumoren ohne HER-2-Überexpression | 142 |
| 12.3 | Vorgehen bei metastasierten Karzinomen mit HER-2-Überexpression/-Amplifikation | 150 |
| 12.4 | Zweitlinientherapie..... | 154 |
| 13 | Weitere palliative Situationen und deren Therapie | 161 |
| 13.1 | Palliative Therapieoptionen..... | 161 |
| 13.2 | Therapie der Tumorblutung in palliativer Situation..... | 163 |
| 13.3 | Therapie bei limitierter Metastasierung..... | 164 |
| 13.4 | Chemotherapie-refraktärer maligner Aszites | 166 |
| 13.5 | Limitierte Peritonealkarzinose..... | 168 |
| 14 | Ernährung | 172 |
| 14.1 | Ernährung – Allgemeine Entscheidungshilfen | 172 |
| 14.2 | Präoperative Ernährungstherapie | 177 |
| 14.3 | Postoperative Ernährungstherapie | 183 |
| 15 | Nachsorge und Rehabilitation | 186 |
| 15.1 | Lebensqualität..... | 186 |
| 15.2 | Substitutionen nach Gastrektomie | 186 |
| 15.3 | Medizinische Rehabilitation | 189 |
| 15.4 | Bestimmung von Tumormarkern..... | 192 |
| 16 | Psychoonkologie..... | 193 |
| 16.1 | Therapieziel in nicht kurativer Situation | 193 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 16.2 | Belastungs- und Symptomerfassung..... | 195 |
| 16.3 | Psychoonkologie | 198 |
| 16.4 | Palliativversorgung..... | 201 |
| 16.4.1 | Allgemeine Palliativversorgung und Zugang zur spezialisierten Palliativversorgung..... | 201 |
| 16.4.2 | Ernährung in der Sterbephase | 204 |
| 17 | Komplementäre Therapie | 205 |
| 17.1 | Allgemeine Hinweise zu komplementären und alternativen Verfahren | 205 |
| 18 | Forschungsfragen | 207 |
| 19 | Qualitätsindikatoren | 208 |
| 20 | Anlagen | 215 |
| 20.1 | Anlagen zu Kapitel 9 – Endoskopische Therapie..... | 215 |
| 20.2 | Änderungen der Leitlinie im Rahmen der Aktualisierung | 217 |
| 21 | Tabellenverzeichnis | 244 |
| 22 | Abbildungsverzeichnis | 246 |
| 23 | Literaturverzeichnis | 247 |

1 Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH).

1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)



DGVS

Deutsche Gesellschaft für
Gastroenterologie,
Verdauungs- und
Stoffwechselkrankheiten

1.3 Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4 Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, Langversion 3.01, 2024, AWMF-Registernummer: 032-009OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>; Zugriff am [tt.mm.jjj]

1.6

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Waren Namen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.7

Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. und die Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hoch-wertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des

Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease-Management-Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

1.8

Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie Magenkarzinom. Neben der Langversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Kurzversion der Leitlinie
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie
- Externe, separate Evidenzberichte bzw. Publikationen
- Englische Version

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>)
- AWMF (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-009OL>)
- Guidelines International Network (<https://www.g-i-n.net>)
- Beteiligte Fachgesellschaften (z. B. <https://www.dgvs.de/leitlinien/onkologie/magenkarzinom/>)



iOS App



Android App



1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1 Koordination

Prof. Dr. med. Markus Möhler

Universitätsmedizin Mainz
I. Medizinische Klinik und Poliklinik
Langenbeckstraße 1
55131 Mainz

PD Dr. med. Yvonne Huber

Universitätsmedizin Mainz
I. Medizinische Klinik und Poliklinik
Langenbeckstraße 1
55131 Mainz

1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In nachfolgender Tabelle 1 sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen sowie deren mandatierte Vertreter (Leitlinien-Gruppe) aufgeführt. Für die Leitlinien-Erstellung wurde 2022 eine Steuergruppe gegründet, die für die inhaltliche Kontinuität und neuen Themenfelder gegenüber der alten Leitlinie verantwortlich war. Der Steuergruppe gehörten die folgenden Mandatsträger der Leitlinie an: Bornschein, J., Follmann, M., Jenssen, C., Grenacher, L., Grimminger, P., Gockel, I., Höcht, S., Huber, Y., Klein, M., Lorenzen, S., Messmann, H., Möhler, M., Nothacker, M., Ott, K., Thuss-Patience, P., Unverzagt, S., Venerito, M., Wedding, U.

Die Fachgesellschaften haben ihre Mandatsträger bestimmt und in die Leitlinien-Gruppe delegiert. Die Leitlinien-Gruppe hat beim Kick-Off-Treffen über die von der Steuergruppe vorgeschlagenen einzubindenden Fachgesellschaften, Experten und Themenfelder beraten. Die Fachgesellschaften haben Mandatsträger entsandt.

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)

| Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch) | Personen |
|--|---|
| Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der DKG (AIO) | Prof. Dr. Sylvie Lorenzen, PD Dr. Peter Thuss-Patience |
| Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pharmazie (OPH) | Hannelore Kreckel |
| Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin in der DKG (AGORS) | PD Dr. Reiner Caspari, Dr. Jürgen Körber |
| Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin in der DKG (APM) | Prof. Dr. Utz Krug, PD Dr. Stefan Wirz |

| Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch) | Personen |
|---|---|
| Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie in der DKG (PRiO) | Viktoria Mathies, M. Sc., Julia von Grundherr, M. Sc. |
| Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie in der DKG (ARO) | Dr. Tilman Bostel, Prof. Dr. Wilfried Budach |
| Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie in der DKG (AGSMO) | Dr. Rolf Mahlberg |
| Arbeitsgemeinschaft onkologische Pathologie in der DKG (AOP) | Prof. Dr. Christoph Röcken |
| Arbeitsgemeinschaft Bildgebung und Radioonkologie in der DKG (ABO) | Prof. Dr. Hojjat Ahmadzadehfar |
| Assoziation Chirurgische Onkologie (ACO) | Prof. Dr. Peter Grimminger |
| Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP) | Prof. Dr. Christoph Röcken, Prof. Dr. Andrea Tannapfel |
| Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) | Prof. Dr. Ines Gockel, Prof. Dr. Peter Grimminger, Prof. Dr. Katja Ott, Prof. Dr. Thomas Schmidt |
| Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) | Dr. Markus Böbel |
| Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH) | Prof. Dr. Hans-Joachim Meyer, Prof. Dr. Stefan Mönig |
| Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) | Dr. Johanna Conrad, Prof. Dr. Ute Nöthlings |
| Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) | Dr. Jann Arends, Dr. Michael Klein, Prof. Dr. Arved Weimann |
| Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) | Prof. Dr. Tilo Andus, PD Dr. Jan Bornschein, Dr. Severin Daum, PD Dr. Maria A Gonzalez-Carmona, PD Dr. Yvonne Huber, Prof. Dr. Ralf Jakobs, Prof. Dr. Stefan Kanzler, |

| Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch) | Personen |
|--|--|
| | Prof. Dr. Helmut Messmann, Prof. Dr. Markus Möhler, Prof. Dr. Michael Quante, PD Dr. Christian Schulz, Prof. Dr. Marino Venerito |
| Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) | Prof. Dr. Dirk Arnold, PD Dr. Peter Thuss-Patience |
| Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) | PD Dr. Jan Bornschein, PD Dr. Christian Schulz |
| Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR) | Prof. Dr. Lars Grenacher |
| Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) | Prof. Dr. Cornelius Knabbe |
| Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) | Prof. Dr. Ulrich Wedding |
| Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) | Prof. Dr. Christoph Röcken, Prof. Dr. Andrea Tannapfel |
| Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) | Prof. Dr. Stefan Höcht, Prof. Dr. Nils Nicolay |
| Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) | Prof. Dr. Christoph Frank Dietrich, Prof. Dr. Christian Jenssen |
| Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung der Krankheiten von Magen, Darm und Leber sowie von Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung (Gastro-Liga) | Prof. Dr. Ralf Jakobs, Prof. Dr. Helmut Messmann |
| Deutsche Röntgengesellschaft (DRG) | Prof. Dr. Lars Grenacher, Prof. Dr. Andreas Schreyer |
| Gesellschaft für Rehabilitation bei Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (GRVS) | PD Dr. Reiner Caspari, Dr. Jürgen Körber |
| Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege in der DKG (KOK) | Kerstin Paradies |
| Selbsthilfegruppe für Speiseröhrenerkrankungen (SHG-S) | Barbara Kade, Peter Kuhlmann |

Die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH) hatte eine Beteiligung an der Leitlinienaktualisierung im Juli 2024 angefragt, wurde aufgrund des bereits laufenden Aktualisierungsprozess nicht berücksichtigt. Eine Beteiligung der Fachgesellschaft ist für den nächsten Aktualisierungszyklus eingeplant.

1.9.3 Arbeitsgruppen

In der nachfolgenden Tabelle sind die Mitglieder der jeweiligen Arbeitsgruppen aufgelistet.

Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

| Arbeitsgruppe | Mitglieder der Arbeitsgruppe |
|---|---|
| Ätiologie, Risikofaktoren, Pathogenese, Screening und Prävention (<i>Helicobacter pylori</i> -Eradikation) | PD Dr. Jan Bornschein, Prof. Dr. Christoph Röcken Dr. Johanna Conrad, PD Dr. Maria A Gonzalez-Carmona, Prof. Dr. Ute Nöthlings, Prof. Dr. Michael Quante, PD Dr. Christian Schulz |
| Diagnostik und Staging | Prof. Dr. Lars Grenacher, Prof. Dr. Christian Jenssen Prof. Dr. Hojjat Ahmadzadehfar, Dr. Severin Daum, Prof. Dr. Christoph Frank Dietrich, Prof. Dr. Ines Gockel, Prof. Dr. Ralf Jakobs, Prof. Dr. Cornelius Knabbe, Prof. Dr. Andreas Schreyer, Prof. Dr. Andrea Tannapfel |
| Endoskopische Therapie | Prof. Dr. Ines Gockel, Prof. Dr. Helmut Messmann Prof. Dr. Tilo Andus, Prof. Dr. Ralf Jakobs, Prof. Dr. Christian Jenssen, Prof. Dr. Stefan Kanzler, Prof. Dr. Andrea Tannapfel |
| Multimodale Therapie mit kurativer Intention sowie neoadjuvante und adjuvante Therapie und Chirurgie | Prof. Dr. Peter Grimminger, Prof. Dr. Sylvie Lorenzen Prof. Dr. Dirk Arnold, Dr. Tilman Bostel, Prof. Dr. Wilfried Budach, Dr. Severin Daum, Prof. Dr. Stefan Kanzler, Prof. Dr. Nils Nicolay, Prof. Dr. Christoph Röcken, Prof. Dr. Thomas Schmidt |
| Tumorgerichtete, palliative Chemotherapie | Prof. Dr. Stefan Höcht, PD Dr. Peter Thuss-Patience Prof. Dr. Dirk Arnold, Prof. Dr. Utz Krug, Dr. Rolf Mahlberg, Prof. Dr. Hans-Joachim Meyer, Prof. Dr. Stefan Mönig, Prof. Dr. Katja Ott, Prof. Dr. Marino Venerito, PD Dr. Stefan Wirz |
| Supportive Therapie Lebensqualität, Psychoonkologie, Ernährung, Selbsthilfe, Bewegungs- und Physiotherapie | Dr. Michael Klein, Prof. Dr. Ulrich Wedding Dr. Jann Arends, Dr. Tilman Bostel, Prof. Dr. Wilfried Budach, Dr. Markus Böbel, PD Dr. Reiner Caspari, Dr. Johanna Conrad, Barbara Kade, Peter Kuhlmann, Dr. Jürgen Körber, Viktoria Mathies, M. Sc., Prof. Dr. Ute Nöthlings, Kerstin Paradies, Prof. Dr. Arved Weimann, Julia von Grundherr, M. Sc., |

| Arbeitsgruppe | Mitglieder der Arbeitsgruppe |
|---|--|
| Qualitätsindikatoren, Patientenleitlinie und Integration in die DKG-geplante Zentrumsstruktur | Prof. Dr. Katja Ott, Prof. Dr. Marino Venerito Dr. Jann Arends, Dr. Markus Böbel, Barbara Kade, Hannelore Kreckel, Peter Kuhlmann, Dr. Jürgen Körber, Prof. Dr. Thomas Schmidt |
| Forschungsfragen | PD Dr. Jan Bornschein Prof. Dr. Michael Quante |

Arbeitsgruppenleiter sind fett markiert.

1.9.4 Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht)

Mitarbeit als externe Experten

Nachfolgend finden Sie nicht stimmberechtigte Experten, die in der AG-Arbeit ihre Expertise eingebracht haben und somit Koautoren der Leitlinie sind. Diese wurden von der Leitliniengruppe angefragt.

1.9.5 Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von einer Patientenvertreterin und eines Patientenvertreters, Frau Barbara Kade und Herrn Peter Kuhlmann, erstellt. Sie hatten eine gleichberechtigte Funktion wie ein Mandatstragender und waren vor allem in der AG7 – Qualitätsindikatoren, Patientenleitlinie und Integration in die DKG-geplante Zentrumsstruktur aktiv, gehörten aber auch der AG 6 – Supportive Therapie Lebensqualität, Psychoonkologie, Ernährung, Selbsthilfe, Bewegungs- und Physiotherapie an.

Die Patientenvertretenden gehören außerdem dem Redaktionsgremium der Patientenleitlinie an.

1.9.6 Methodische Begleitung

1. Durch das Leitlinienprogramm Onkologie

- Dr. Monika Nothacker (AWMF, Berlin),
- Dr. Markus Follmann MPH MSc (OL-Office, Berlin),
- Dipl.-Soz. Wiss. Thomas Langer (OL-Office, Berlin),
- Dipl. Biol. Gregor Wenzel (OL-Office, Berlin),

2. Durch externe Auftragnehmer

- Prof. Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt (Martin-Luther-Universität, Halle)
- Dr. Martin Utzig (DKG - Zertifizierung, Berlin), Aktualisierung der Qualitätsindikatoren

3. Durch die DGVS-Geschäftsstelle

- Dipl.-Troph. Lars Klug (DGVS, Berlin)

- Werkstudentinnen durch freie Mitarbeit im Auftrag der DGVS: Jara Eisinger
4. Durch medizinische Doktoranden der Universitätsmedizin Mainz
- Folgende Doktoranden haben unter Anleitung von Prof. Dr. rer. nat. Unverzagt, Prof. Dr. Möhler und PD Dr. med. Huber die systematischen Literatursuchen und Evidenztabellen mit den einzelnen Arbeitsgruppen vorbereitet und erstellt: Carim Arem, Hans Büchner, Julian Felgentreff, Justus Götz, Katharina Heuman, Andreas Koffmane, Charlotte Neulinger.
 - Daher werden auch Teile des Leitlinienreports in den jeweiligen medizinischen Doktorarbeiten erwähnt.

1.10 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 3: Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Erläuterung |
|-----------|---|
| AEG | Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs |
| AG | Arbeitsgruppe |
| AHB | Anschlussrehabilitation |
| AIG | Autoimmungastritis |
| AIO | Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der DKG |
| AJCC | American Joint Committee on Cancer |
| APC | Argon Plasma Coagulation |
| APV | Allgemeine Palliativversorgung |
| AR | Anschlussrehabilitationsmaßnahme |
| ASCO | American Society of Clinical Oncology |
| ASS | Acetylsalicylsäure |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften |
| BAR | Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation |
| BLI | Blue Laser Imaging; Blaulaser-Bildgebung |
| BMI | Body-Mass-Index |
| BSC | Best Supportive Care |

| Abkürzung | Erläuterung |
|------------------|---|
| CA19-9 | Carbohydrate antigen 19-9 |
| CA72-4 | Carbohydrate Antigen 72-4 oder Cancer Antigen 72-4 |
| CDH1 | Cadherin-1-Gen |
| CEA (eng) | Cardioembryonic Antigen |
| COX-2 | Cyclooxygenase-2 |
| CPS | Combined positive score |
| CT | Computertomographie |
| CTNNA1 | Catenin alpha-1 -Gen |
| DGE | Deutsche Gesellschaft für Ernährung |
| DGE-BV | Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren |
| DGEM | Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin |
| DGVS | Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten |
| dMMR | Mismatch repair deficiency |
| DNA | Desoxyribonucleinsäure |
| DPD | Dehydropyrimidin-Dehydrogenase |
| DRV | Deutsche Rentenversicherung |
| DT | Distress-Thermometer |
| EBV | Epstein-Barr-Virus |
| ECL | Enterochromaffin-ähnlich |
| EGCG | Epigallocatechingallat |
| EK | Expertenkonsens |
| EK | Erythrozyten-Konzentrat |
| EMR | Endoskopische Mukosaresektion |
| EORTC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer |

| Abkürzung | Erläuterung |
|------------|---|
| EPIC | The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition |
| ER | Estrogenrezeptor |
| ESD | Endoskopische Submukosa-Dissektion |
| ESMO | European Society of Medical Oncology |
| ESPEN | Europäische Gesellschaft für klinische Ernährung und Stoffwechsel |
| EUS | Endoskopischer Ultraschall |
| EUS-FNA | endosonografisch geführte Feinnadel-Aspiration |
| FDG-PET-CT | Fluorodeoxyglucose positron emission tomography computer tomography |
| FIGC | Autosomal dominanter Erbgang |
| FISH | Floureszenz-in-situ Hybridisierung |
| FKJ | Feinnadelkatheter-Jejunostomie |
| G-17 | Gastrin-17 |
| G-CSF | Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor |
| GAPPS | Gastrales Adenokarzinom mit proximaler Polypose |
| GEJ | gastroesophageal junction |
| GERD | gastroösophageale Refluxkrankheit |
| GI | gastrointestinal |
| H. pylori | Helicobacter pylori |
| HDGC | Hereditäres diffuses Magenkarzinom |
| HER-2 | epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor |
| HER1 | human epidermal growth factor receptor |
| HER2 | Human epidermal growth factor receptor type 2 |
| HIPEC | Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie |
| HLBC | hereditary lobular breast cancer |

| Abkürzung | Erläuterung |
|-----------|--|
| HNPCC | hereditary non-polyposis colorectal cancer |
| HR | Hazard ratio |
| ICF | International Classification of Functioning, Disability and Health |
| ICI | immune checkpoint inhibitor |
| IEN | Intraepitheliale Neoplasie |
| IGCLC | International Gastric Cancer Linkage Consortium |
| IGRT | Image-guided radiation therapie (bildgesteuerte Strahlentherapie) |
| IHC | Immunhistochemie |
| IM | Intestinale Metaplasie |
| IMRT | Intensitätsmodulierte Radiotherapie |
| INS | Intensive perioperative Ernährungstherapie |
| INSR | Insulinrezeptor |
| IRR | Incidence Rate Ratio; Rate der Inzidenz |
| ITT | Intention to treat |
| JRSGC | Japanese Research Society for Gastric Cancer |
| KI | Konfidenzintervall |
| KM | Kontrastmittel |
| LAD | Lymphadenektomie |
| LK | Lymphknoten |
| LL | Leitlinie |
| LoE | Level of evidence |
| LQ | Lebensqualität |
| MAP | MUTYH-assoziierte Polyposis |
| MAPS | Management of precancerous conditions and lesions in the stomach |

| Abkürzung | Erläuterung |
|-----------|---|
| MDCT | Multi-detector Computed Tomography |
| MMR | Mismatch-repair Gen |
| MMRd | Mismatch repair deficiency |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MSI | Mikrosatelliteninstabilität |
| MSI-H | Mikrosatelliteninstabilität hoch (high) |
| MSS | Mikrosatelliteninstabilität |
| NBI | Narrow-Band Imaging |
| NRS | numerische Analgskala |
| NSAR | Nichtsteroidale Antirheumatika |
| ÖGD | Ösophagogastroduodenoskopie |
| OL | Leitlinienprogramm Onkologie |
| OLGA | operative link on gastritis assessment |
| OLGIM | operative link on gastric intestinal metaplasia |
| ONS | Orale Nahrungssupplemente |
| OP | Operation |
| OR | Quotenverhältnis (Odds-Ratio) |
| ORR | Objective Response Rate |
| OS | Gesamtüberleben (overall survival) |
| p.o. | per os |
| PCI | Peritoneal Carcinomatosis Index |
| pCR | pathologische Komplettremissionen |
| PD-L1 | Program Death Ligand 1 |
| PDL | Programme death ligand |

| Abkürzung | Erläuterung |
|------------------|--|
| PEG | Perkutane Endoskopische Gastrostomie |
| PET | Positronen-Emissions-Tomographie |
| PFS | progressionsfreies Überleben (progression-free survival) |
| PG | Pepsinogen |
| PGI | Pepsinogen I |
| PGII | Pepsinogen II |
| PIC | Perioperative intraperitoneale Chemotherapie |
| PIPAC | Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy |
| PPI | Protonenpumpen-Inhibitoren |
| PRCT | Prospective, randomized controlled trial; prospektive, randomisiert kontrollierte Studie |
| PSK | Polysaccharid K |
| PTEN | Cowden-Syndrom |
| RCT | Randomized Control Trial |
| RCT | Radiochemotherapie |
| RR | Risk ratio (relative risk) |
| SAAG | Serum-Aszites-Albumin-Gradient |
| SAPV | Spezialisierte Ambulante Palliativversorgung |
| SEMS | Selbstexpandierende Metallgitterstents |
| SGA | Subjective Global Assessment |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMI | Skelettmuskelindex |
| SPV | Spezialisierte Palliativversorgung |
| SR | Subtotale Response |

| Abkürzung | Erläuterung |
|-----------|--|
| SSI | Stress-Strain Index |
| SSI | surgical side infection |
| SWOG | Southwest Oncology Group (amerikanische Studienorganisation https://www.swog.org/) |
| UICC | Union Internationale Contre le Cancer (eng.: Union for International Cancer Control) |
| US | United States |
| USA | United States of America |
| VUS | Variante unklarer Signifikanz |
| WCRF | World Cancer Research Fund |
| WHO | World Health Organization (Welt-Gesundheitsorganisation) |

2 Einführung

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Karzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs gehören weltweit zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen. Das Magenkarzinom nimmt in Deutschland bei Männern den fünften (Inzidenz 27,7/100.000 Einwohner/Jahr) und bei Frauen den sechsten Platz (Inzidenz 19,6/100.000 Einwohner/Jahr) in der Rangliste der Krebserkrankungen ein. Seit Jahrzehnten ist in Deutschland – wie auch in anderen Industrienationen – ein stetiger Rückgang der Erkrankungs- und Sterberaten an Magenkrebs zu beobachten. Dieser Trend setzt sich in allen Altersbereichen sowohl bei Frauen als auch bei Männern fort. Den größten Anteil an diesem Rückgang haben die Tumore des Magenausgangs (Antrum und Pylorus) [1].

Das Erkrankungsrisiko steigt bei beiden Geschlechtern mit zunehmendem Alter. Männer erkranken im Mittel mit 72 Jahren, Frauen mit 75 Jahren an Magenkrebs. Etwa 1% aller Todesfälle in Deutschland sind auf Magenkrebs zurückzuführen. Die Prognose der Patienten ist ungünstig, mit einer 5-Jahres-Überlebensrate des Magenkarzinoms aller Stadien von nur 30% für Männer und 33% für Frauen [1].

Gründe hierfür sind vor allem, dass etwa 80% der Patienten zu Erkrankungsbeginn in einem langen Intervall asymptomatisch bleiben. Die Diagnose wird oft erst im fortgeschrittenen und inoperablen Zustand gestellt. Trotz kurativer Resektion zeigen Patienten bereits in frühen Stadien II-III ein schlechtes 5-Jahres-Überleben mit ihrem hohen Risiko für ein Lokalrezidiv, lymphogene Mikrometastasen oder organische Fernmetastasierung. Daher sind Karzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs eine große Herausforderung für alle versorgenden Disziplinen [2].

Verwandte ersten Grades von Erkrankten haben ein zwei- bis dreifach höheres Risiko als die Allgemeinbevölkerung. Dabei ist unklar, ob dies am gemeinsamen Lebensstil, an der Übertragung von Helicobacter pylori in der Familie oder an erblichen Genveränderungen liegt. Einige erbliche Syndrome erhöhen das Magenkarzinomrisiko [1].

In den letzten 5 – 10 Jahren hat sich enormes Wissen in der medizinischen Fachwelt entwickelt, wie z. B. die zunehmend aufgeklärte Karzinogenese mit ggf. konsekutiv zu evaluierenden Prognosemarkern, wissenschaftlich evaluierte Endoskopie-Techniken, verbesserte diagnostische und histopathologische Schnittbildverfahren, neue klinisch-wissenschaftlich analysierte chirurgische, neoadjuvante und palliative Therapiekonzepte. Aufgrund zahlreicher neuer und interdisziplinärer Therapiekonzepte und der Gründung organbezogener Tumorzentren ist der klassische Überweisungsweg vom Hausarzt zum Gastroenterologen und danach zum Chirurgen in der Diskussion.

Die S3-Leitlinie „*Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs*“ befasst sich mit der Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms und der Karzinome des ösophagogastralen Übergangs und umspannt dabei die Themengebiete der Risikofaktoren, Ätiologie, Diagnostik, endoskopischer und chirurgischer Therapie sowie systemischer und Radiochemotherapie und auch Ernährung, Komplementärmedizin sowie Psychoonkologie.

Die vorliegende Leitlinie wurde nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Literatur und Ergebnissen internationaler Studien erarbeitet, um eine

Versorgungsoptimierung anzustreben und Patienten-relevante Endpunkte (PRO) zu verbessern.

2.1.2

Adressaten

Die Empfehlungen dieser Leitlinie richten sich vorrangig an Ärztinnen und Ärzte aller Versorgungsbereiche. Die Leitlinie richtet sich vor allem an diejenigen, die in der Prävention, Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms im ambulanten und stationären Sektor tätig sind. Sie soll entsprechend der Definition einer Leitlinie Entscheidungshilfen geben, jedoch keine Richtlinie sein. Der behandelnde Arzt ist weiterhin verpflichtet, unter Würdigung der Gesamtsituation des Patienten und mit diesem gemeinsam die für die individuelle Situation angemessene Vorgehensweise zu finden. Es wird trotzdem empfohlen, Abweichungen von den Empfehlungen der Leitlinie zu begründen und festzuhalten.

2.1.3

Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Gültigkeitsdauer der Leitlinie beträgt 3 Jahre bis zum 31. Dezember 2027. Im Jahr 2025 wird in einem 2. Aktualisierungszyklus eine erneute Überarbeitung erfolgen. Sollte in der Zwischenzeit dringender Änderungsbedarf bestehen, werden Aktualisierungen gesondert als Amendment dokumentiert.

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess aus der Praxis sind ausdrücklich erwünscht und können an magenkarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de adressiert werden.

2.2

Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt und richtet sich nach dem AWMF Regelwerk. Dieser ist im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

2.2.1

Schema der Evidenzgraduierung

Zur Klassifikation Stärke der Evidenz (LOE, Level of Evidence) der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in den nachfolgenden Tabellen aufgeführte System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2009 bzw. – bei aktualisierten und neuen, evidenzbasierten Empfehlungen – von 2011 verwendet. Empfehlungen, welche auf Leitlinienadaptationen basieren, wurde die Stärke der Evidenz aus diesen Leitlinien übernommen. Dieses System sieht die Klassifikation der Studien für verschiedene klinische Fragestellungen (Nutzen von Therapie, prognostische Aussagekraft, diagnostische Wertigkeit) vor. Lagen randomisierte kontrollierte Studien zum Nutzen von Therapien vor, erfolgte zusätzlich eine endpunktspezifische Bewertung nach den [GRADE-Richtlinien](#) auf der Basis vorher festgelegter kritischer Endpunkte in die Kategorien hoch-moderat-niedrig oder sehr niedrig.

Tabelle 4: Klassifikation der Evidenzstärke nach Oxford Centre for Evidence-based Medicine (Version 2009)

| Level | Therapy / Prevention, Aetiology / Harm | Prognosis | Diagnosis | Differential diagnosis / symptom prevalence study | Economic and decision analyses |
|-------|---|--|---|--|---|
| 1a | SR (with homogeneity) of RCTs | SR (with homogeneity) inception cohort studies; CDR validated in different populations | SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers | SR (with homogeneity) of prospective cohort studies | SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies |
| 1b | Individual RCT (with narrow Confidence Interval) | Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR validated in a single population | Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre | Prospective cohort study with good follow-up | Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses |
| 2a | SR (with homogeneity) of cohort studies | SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs | SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies | SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies | SR (with homogeneity) of Level >2 economic studies |
| 2b | Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up) | Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on | Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split- | Retrospective cohort study, or poor follow-up | Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way |

| Level | Therapy / Prevention, Aetiology / Harm | Prognosis | Diagnosis | Differential diagnosis / symptom prevalence study | Economic and decision analyses |
|-------|---|---|---|---|--|
| | | split-sample only | sample or databases | | sensitivity analyses |
| 2c | “Outcomes” Research; Ecological studies | “Outcomes” Research | | Ecological studies | Audit or outcomes research |
| 3a | SR (with homogeneity) of case-control studies | | SR (with homogeneity) of 3b and better studies | SR (with homogeneity) of 3b and better studies | SR (with homogeneity) of 3b and better studies |
| 3b | Individual Case-Control Study | | Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards | Non-consecutive cohort study; or very limited population | Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations |
| 4 | Case-series (and poor quality cohort and case-control studies) | Case-series (and poor quality prognostic cohort studies) | Case-control study, poor or non-independent reference standard | Case-series or superseded reference standards | Analysis with no sensitivity analysis |
| 5 | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or |

| Level | Therapy / Prevention, Aetiology / Harm | Prognosis | Diagnosis | Differential diagnosis / symptom prevalence study | Economic and decision analyses |
|-------|--|--------------------|--------------------|---|--------------------------------|
| | "first principles" | "first principles" | "first principles" | "first principles" | "first principles" |

Tabelle 5: Klassifikation der Evidenzstärke nach Oxford Centre for Evidence-based Medicine (Version 2011)

| Frage | Level 1* | Level 2* | Level 3* | Level 4* | Level 5 |
|--|---|--|--|---|---|
| Wie verbreitet ist das Problem? | Lokale und aktuelle Zufallsstichprobe oder Zählung (Vollerhebung) | Systematische Übersichtsarbeit von Erhebungen, die auf die lokalen Umstände übertragen werden können** | Lokale Erhebung, die nicht auf einer Zufallsstichprobe basiert** | Fallserie** | Nicht anwendbar |
| Ist dieser diagnostische oder kontrollierende Test genau? (Diagnose) | Systematische Übersichtsarbeit von Querschnittsstudien mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung | Einzelne Querschnittsstudie mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung | Nicht konsekutive*** Studie oder Studie ohne angewandten Referenz-standard** | Fall-Kontroll-Studie oder Studie mit ungeeignetem oder nicht unabhängigem Referenzstandard** | Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen |
| Was würde passieren, wenn wir keine Therapie anwenden würden? (Prognose) | Systematische Übersichtarbeit von Kohortenstudien, die Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung beobachten (Inception cohort study) | Einzelne Kohortenstudie von Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung (Inception cohort study) | Kohortenstudie oder Kontrollarm einer randomisierten Studie* | Fallserie oder Fall-Kontroll-Studie oder eine prognostische Kohortenstudie mit niedriger methodischer Qualität*** | Nicht anwendbar |
| Hilft dieses Vorgehen? (Nutzen der Intervention) | Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien oder N-of-1-Studien ² | Randomisierte Studie oder Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten | Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie ^{3***} | Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder Studien mit historischen Kontrollen** | Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen |

| Frage | Level 1* | Level 2* | Level 3* | Level 4* | Level 5 |
|---|--|---|--|----------|---------|
| Was sind häufige Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention) | Systematische Übersichtarbeit von entweder randomisierten Studien oder eingebetteten Fall-Kontroll-Studien ⁴ . Oder N-von-1-Studie mit zur Fragestellung passenden Patienten oder beobachtende Studie mit dramatischen Effekten | Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungs-studie mit dramatischen Effekten | Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie (Post-Marketing-Überwachung), mit ausreichender Fallzahl, um eine häufige Nebenwirkung zu identifizieren. Sollen Langzeitnebenwirkungen erfasst werden, muss das Follow-up ausreichend sein** | | |
| Was sind seltene Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention) | Systematischer Überblick über randomisierte Studien oder N-von-1-Studien | | | | |
| Ist dieser Früh-erkennungs-Test sinnvoll? (Screening) | Systematische Übersichtsarbe it von randomisierten Studien | Randomisierte Studie | Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie** | | |

* Level kann ggf. wegen der Studienqualität, wegen ausgedehnter Konfidenzintervalle (unpräzise Effektschätzer), Inkonsistenzen zwischen Studien, oder weil der absolute Effektwert sehr klein ist, sowie wegen mangelnder Übertragbarkeit (Fragestellung der Studie entspricht nicht der klinischen relevanten Frage) abgewertet werden. Eine Aufwertung des Evidenzlevels ist möglich bei großen oder sehr großen Effekten.

** Grundsätzlich gilt: Ein systematischer Überblick ist immer besser als eine Einzelstudie.

***Konsekutiver Einschluss = Patienten werden fortlaufend rekrutiert.

1 Zur Qualitätsbeurteilung kann u.a. das STROBE-Statement verwendet werden: <http://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-aims>.

2 Einzelpatientenstudien, bei denen die Patienten abwechselnd Intervention und Kontrollintervention erhalten.

3 Nachbeobachtungsstudie einer Population aus einem abgeschlossenen RCT.

4 Studie, bei der aus einer laufenden Kohortenstudie Fälle und Kontrollen gezogen werden.



2.2.2

Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungen sind thematisch bezogene handlungsleitende Kernsätze der Leitlinie. Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie ist gemäß AWMF-Regelwerk (https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/AWMF-Regelwerk/20180608_Druckversion_AWMF-Regelwerk_2013_f_Vermerke_Links.pdf) und sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Die Empfehlungsgrade drücken den Grad der Sicherheit aus, dass der erwartbare Nutzen der Intervention den möglichen Schaden aufwiegt (Netto-Nutzen) und die erwartbaren positiven Effekte ein für die Patienten relevantes Ausmaß erreichen. Im Fall von Negativempfehlungen (soll nicht) wird entsprechend der Sicherheit über einen fehlenden Nutzen bzw. möglichen Schaden ausgedrückt.

Bei der Graduierung der Empfehlungen werden neben den Ergebnissen der zugrundeliegenden Studien auch die klinische Relevanz der in den Studien untersuchten Effektivitätsmaßnahme, die beobachteten Effektstärken, die Konsistenz der Studienergebnisse, die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag und ethische Verpflichtungen sowie Patientenpräferenzen berücksichtigt. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe "Autoren der Leitlinie") formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in der nachfolgenden Tabelle "Schema der Konsensstärke" den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements (siehe Kapitel "Statements") und Empfehlungen das Evidenzlevel (Level of Evidence) (siehe Kapitel "Schema der Evidenzgraduierung") der zugrundeliegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe nachfolgende Tabelle "Schema der Empfehlungsgraduierung"), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Die Entscheidungskriterien für die Festlegung der Empfehlungsgrade werden in den Evidenzberichten zu dieser Leitlinie erläutert (siehe Supplement zur Leitlinie).

Schema der Empfehlungsgraduierung

| Empfehlungsgrad | Beschreibung | Ausdrucksweise |
|-----------------|-------------------|----------------|
| A | Starke Empfehlung | soll |
| B | Empfehlung | sollte |
| O | Empfehlung offen | kann |

Schema der Konsensstärke

| Konsensstärke | Prozentuale Zustimmung |
|--------------------------|---------------------------------|
| Starker Konsens | > 95% der Stimmberchtigten |
| Konsens | > 75 – 95% der Stimmberchtigten |
| Mehrheitliche Zustimmung | > 50 – 75% der Stimmberchtigten |
| Dissens | < 50% der Stimmberchtigten |

2.2.3 Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

2.2.4 Expertenkonsens (EK)

Als Expertenkonsens werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine systematische Recherche nach relevanter Literatur durchgeführt wurde. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien existieren bzw. erwartet werden können. Für die Graduierung des Expertenkonsenses wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke der Empfehlung ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in der obigen Tabelle "Schema der Empfehlungsgraduierung".

2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Aktualisierung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanziierenden Organisation, der Deutschen Krebshilfe (DKH). Die Mittel der DKH wurden für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen eingesetzt.

Wir danken allen Mandatsträgern und Experten für die ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an der Aktualisierung der S3-Leitlinie. Alle Mitglieder der Leitliniengruppe legten während des Leitlinienprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten (COI) vor. Die offengelegten Interessenkonflikte sind im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>) aufgeführt.

Die Erklärungen von Interessen wurde mit dem geltenden AWMF-Formblatt zu Beginn des Projektes digital von den Mitgliedern im AWMF Interessenerklärung online Portal erfasst. Unmittelbar vor der 1. Konsensuskonferenz wurden die Mitglieder der Leitliniengruppe erneut gebeten, Ihre Interessenerklärung zu aktualisieren. Die

Offenlegung der Interessenerklärung war für die Teilnahme an der Konsensuskonferenz bzw. die Wahrnehmung des Stimmrechts obligat.

Die Interessenkonflikte wurden von den Leitlinien-Koordinierenden und von Frau Dr. Nothacker (AWMF) gesichtet und gemäß den AWMF-Kriterien als gering, moderat oder hoch bezüglich der einzelnen Empfehlungen kategorisiert. Der Vorschlag zum Interessenkonflikt-Management wurde zu Beginn der Konsensuskonferenz mit allen beteiligten Expert*innen diskutiert, konsentiert und umgesetzt.

Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit und bezahlte Autoren-/oder Co-Autorenschaft wurden als geringe Interessenkonflikte gewertet und hatten keine Konsequenzen in Bezug auf die Abstimmungen zur Folge.

Als moderat wurden nachfolgende Interessenkonflikte eingestuft:

- Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)
- Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien: finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

Als Interessenkonflikt wurde jeweils finanzielle Beziehungen zu den Herstellern gewertet. Für diese Aktualisierung wurden im Bereich der medikamentösen Therapie (Immuntherapien – z. B. AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, etc.) und den operativen Verfahren Abstimmungen mit Stimmenthaltungen von Personen mit moderaten Interessenkonflikten bzw. Doppelabstimmung (mit und ohne COI) durchgeführt. Bei unterschiedlichen Ergebnissen der Doppelabstimmung wurden für die Angabe der Konsensstärke immer die Ergebnisse der Abstimmung ohne COI zu Grunde gelegt.

Bei keinem der Expert*innen wurden hohe Interessenkonflikte durch Eigentümer*innen-Interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) festgestellt, die zu einem Ausschluss aus der Leitliniengruppe geführt hätten.

Die Beeinflussung durch Interessenkonflikte bei der Leitlinienaktualisierung wurde auch dadurch reduziert, dass für die Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur bei brisanten Themen externe, unabhängige Experten beauftragt wurden. Die formale Konsensbildung, sowie die Erstellung der interdisziplinären Arbeitsgruppen waren weitere Maßnahmen, um eine kommerzielle Einflussnahme zu vermeiden.

Wir möchten darauf hinweisen, dass die Recherche, Auswahl, Auswertung und Bewertung der Literatur durch externe Methodiker*innen erfolgten, die sämtlich keine finanziellen Verbindungen zu Unternehmen der Gesundheitswirtschaft hatten. Die formale Konsensbildung mit externer, unabhängiger Moderation, die interdisziplinäre Erstellung der Leitlinie und die öffentliche Begutachtung der Leitlinie bilden weitere Aspekte zur Reduktion von Verzerrungen und unangemessener Einflussnahme.

Detaillierte Informationen entnehmen Sie bitte Tabelle 9 im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>).

3 Risikofaktoren

| 3.1 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|--------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad A | Helicobacter pylori ist der wesentliche Risikofaktor für das Magenkarzinom. | |
| Level of Evidence 2a | [3], [4], [5], [6] | |
| | Starker Konsens | |

Das Magenkarzinom ist eine multifaktorielle Erkrankung, bei der die Infektion mit *H. pylori* den wichtigsten Risikofaktor darstellt. Dies bezieht sich im Wesentlichen auf sporadische Magenkarzinome, die genetischen Risikofaktoren für hereditäre Formen werden weiter unten besprochen. Seit 1994 ist *H. pylori* durch die Weltgesundheitsorganisation als Klasse I Karzinogen anerkannt und wurde 2009 als solches bestätigt [7]. Die Infektion mit *H. pylori* ist in der Kyoto-Consensus-Konferenz auch vor diesem Hintergrund als Infektionskrankheit definiert worden [8].

H. pylori ist der initiale Trigger der Karzinomentstehung beider histologischer Typen (intestinal und diffus) nach Lauren. In der multifaktoriellen Pathogenese spielen aber auch Wirts- [9], [10], [11], [12], [13], [14] Umwelt- [15], bakterielle Virulenzfaktoren [16], [17], [18] und die Art der Ernährung [16], [17], [18] eine wichtige Rolle. Die zugrunde liegende chronisch-aktive Entzündung wird dabei als Grundvoraussetzung einer weiter progredienten Schädigung und Transformation der Mukosa angesehen, sodass aktuell ca. 90 % der Magenkarzinome dem Einfluss einer *H. pylori*-Infektion zugeschrieben werden [3].

Entsprechend kann durch eine *H. pylori*-Eradikation die Inzidenz des Magenkarzinoms signifikant gesenkt werden [19], [3], [20]. Bei Patienten mit ausgeprägter Atrophie, Korpus-prädominanter Gastritis oder intestinaler Metaplasie zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko [21], [22], [23]. Eine Meta-Analyse von 19 Studien an 2.491 Patienten und 3.959 Kontrollen erbrachte eine OR (odds ratio) von 1,92 (95 % KI (Konfidenzintervall), 1,32-2,78) für die Entwicklung eines Magenkarzinoms in *H. pylori*-infizierten Patienten [24]. In einer weiteren Meta-Analyse von 16 Fall-Kontroll-Studien wurde gezeigt, dass die Infektion mit einem CagA- (cytotoxin-associated gene A) positiven Stamm das Risiko um das 2,28- bis 2,87-fache erhöht [25]. Zusätzlich konnte durch Populations-basierte Fall-Kontroll-Studien gezeigt werden, dass die OR für Nicht-Kardiakarzinome bei *H. pylori*-positiven Patienten von 2,2 (95 % KI, 1,4-3,6) auf 21 (95 % KI, 8,3-53,4) ansteigt, wenn ein spezieller Immunoblot gegen CagA-Antikörper, die nach einer Infektion länger persistieren, mit in die Analyse einbezogen wird [26].

Die Infektion mit *H. pylori* induziert immer eine chronisch-aktive Gastritis. Bei einem Teil der Patienten kommt es zu einer Progression, die über eine atrophische Gastritis und eine intestinale Metaplasie zu einem Magenkarzinom führen kann. Diese idealisierte Sequenz ist als Correa-Hypothese bekannt [21]. Dabei ist das Risiko für den intestinalen und diffusen Typ vergleichbar [27], [28], [29], [30]. Es gibt Hinweise auf

einen frühen Einfluss der Infektion in der Karzinogenese, auch auf genetischem Niveau [9], [10], [11].

Der Nachweis des Epstein-Barr-Virus in Magenkarzinomgewebe fällt in bis zu 9 % der Tumorpatienten positiv aus. Diese EBV-positiven Tumoren scheinen eine eigene Entität darzustellen. Weitere Schlussfolgerungen zu EBV-positiven Magenkarzinomen sowie die Ableitung klinischer Empfehlungen für das Management dieser Patienten sind zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht möglich [31].

| 3.2 | Evidenzbasiertes Statement | geprüft 2024 |
|---------------------------------|---|--------------|
| Level of Evidence 2b | Die Assoziation zwischen einer gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) und der Entstehung eines Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs ist wahrscheinlich. | |
| | [32], [33], [34], [35] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Obwohl Inzidenz und Prävalenz des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs (AEG) in den westlichen Ländern sinken, gehört es weiterhin zu den Erkrankungen mit den häufigsten tumorbedingten Todesursachen (2008). Als Gründe für die internationale Abnahme der Inzidenz werden die bessere Konservierung von Lebensmitteln und Speisen und eine bessere Ernährung [36], [37], [38], [39] angenommen. Verantwortlich ist auch eine abnehmende Prävalenz der Infektionen mit *H. pylori* [40], [41]. Allerdings zeigt sich, dass mit zurückgehender Inzidenz des klassischen Magenkarzinoms die Inzidenz des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs (oder auch Kardiakarzinoms) zunimmt [42]. Die Inzidenz von Tumoren des gastroösophagealen Übergangs, der sowohl Adenokarzinome des Ösophagus als auch Adenokarzinome des junktionalen Magens umfasst, hat in den westlichen Ländern dramatisch zugenommen, ohne dass es derzeit gute Maßnahmen zur Prävention gibt. Der rasche Anstieg steht in Zusammenhang mit Fettleibigkeit und der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD), die vermutlich Vorläuferläsionen wie den Barrett-Ösophagus (BE) begünstigen. Man geht davon aus, dass das Plattenepithel des Ösophagus im distalen Bereich durch chronischen Reflux von Mageninhalt durch präkanzeröses, spezialisiertes, metaplastisches Zylinderepithel ersetzt wird [43]. Die Sequenz der Tumorentstehung von der histopathologisch fassbaren „niedriggradigen intraepithelialen Neoplasien“ (LG-IEN) verläuft über die „hochgradige intraepithiale Neoplasien“ (HG-IEN) hin zum Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (engl.: adenocarcinoma of the esophagogastric junction, AEG) [44]. Dieser Umstand hat zur Folge, dass regelmäßige endoskopisch-biopsische Kontrollen empfohlen werden, um die Entartungssequenz möglichst in einem Frühstadium zu detektieren [45]. Reflux und GERD stellen die Grundvoraussetzung für die Entstehung einer Barrett-Metaplasie dar, aber allein aus dem statistisch engen Zusammenhang zwischen Reflux und Metaplasie lässt sich der enorme Inzidenzanstieg der Barrett-Metaplasie in den letzten Jahrzehnten nicht erklären [46]. Die Refluxsymptomatik hat nur einen geringen Vorhersagewert für das Vorliegen einer Barrett-Metaplasie und ist allein kein ideales Kriterium, um mit

Vorsorgeuntersuchungen zu beginnen. Die Intensität, Frequenz und Dauer chronischer Reflux-/GERD-Symptome wird zurzeit als Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines Barrett Ösophagus gesehen, kann jedoch nicht in allen Studien konsequent bestätigt werden. Leider ist zurzeit kein Parameter bekannt, der Patienten ohne Refluxsymptome mit erhöhtem Risiko für ein Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs zuverlässig identifizieren könnte, daher sind weitere Faktoren zur Risikostratifizierung in Patienten von Nöten [46], [47].

In einer schwedischen Fall-Kontroll-Studie [32], lag bei Personen mit rezidivierenden Refluxsymptomen im Vergleich mit Personen ohne solche Symptome die OR für das Kardiakarzinom bei 2,0, für das Adenokarzinom des distalen Ösophagus bei 7,7. Je häufiger, schwerer und länger andauernd die Symptome waren, umso größer war das Risiko. In einer Fall-Kontroll-Studie aus den U.S.A. [33], fand sich eine höhere Prävalenz GERD-assozierter Symptome bei Patienten mit einem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs als bei Kontrollpatienten gleichen Alters und gleichen Geschlechts. In einer weiteren bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studie aus den U.S.A. [34] fand sich nach Berücksichtigung demographischer Faktoren ein 3-fach erhöhtes Risiko für ein Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs bei Refluxsymptomen (OR 3,61; 95 % KI, 2,49-5,25); bei Vorliegen einer Hiatushernie war das Risiko 6-fach (OR 5,85; 95 % KI, 3,18-10,75) und bei Refluxsymptomen und Hiatushernie 8-fach (OR 8,11; 95 % KI, 4,75-13,87) erhöht. Eine weniger starke, jedoch noch immer signifikante Assoziation errechnete sich für das Kardiakarzinom. In einer anderen Studie aus den U.S.A. [35], wurden Patienten, bei denen endoskopisch ein Adenokarzinom des Ösophagus oder der Kardia oder ein Long-Segment-Barrett-Ösophagus festgestellt worden war, nach ihren Refluxsymptomen befragt. 61% der Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus, 38% derer mit Kardiakarzinom und 70% derer mit Barrett-Ösophagus berichteten über chronische Refluxsymptome über mehr als fünf Jahre vor der Diagnosestellung.

| 3.3 | Evidenzbasiertes Statement | modifiziert 2024 |
|-------------------------------|--|------------------|
| Level of Evidence 2 | Wichtige Risikofaktoren für das Nicht-Kardiamagenkarzinom sind Alter, männliches Geschlecht, Übergewicht, niedriger sozioökonomischer Status, Tabakrauchen, hoher Alkoholkonsum, familiäre Belastung, vorangegangene Magenoperationen und Leben in einer Hochrisikopopulation. | |
| | [48] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Geschlecht

Die Inzidenzraten für Magenkarzinome sind weltweit sowohl in Regionen mit hohem als auch mit niedrigem Risiko bei Frauen durchgehend niedriger als bei Männern. Es gibt Daten, die die Hypothese unterstützen, dass reproduktive Hormone eine schützende Rolle bei dem Risiko von Magenkarzinomen bei Frauen spielen könnten. In einer prospektiven Studie (European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition) mit 335.216 Frauen entwickelten nach 8,7 Jahren 181 Frauen ein Magenkarzinom. Frauen mit Ovarektomie hatten ein um 79% erhöhtes Risiko (HR =

1,79). Eine längere Dauer des Menstruationszyklus war invers mit dem Magenkarzinomrisiko assoziiert (HR = 0,55 für die fünfte vs. erste Quintile), was die Rolle endogener Geschlechtshormone bei der Verringerung des Magenkarzinomrisikos unterstützt [49].

Eine aktuellere systematische Übersicht und Metaanalyse von 29 prospektiven Studien untersuchte den Einfluss von Sexualhormonen auf die Entwicklung gastrointestinaler Tumorerkrankungen. Höhere Spiegel des sexualhormonbindenden Globulin (SHBG) waren mit einem erhöhten Risiko für Magenkarzinom bei Männern (OR = 1,43; 95% KI 1,10-1,85) assoziiert. Insgesamt waren die Daten inkonsistent, was auf die Notwendigkeit weiterer Forschung in diesem Bereich hinweist [50].

Übergewicht

Die Literaturdaten zu Übergewicht und Adipositas als Risikofaktoren für Adenokarzinome des Ösophagus, des gastroösophagealen Übergangs und des Magens sind zum Teil widersprüchlich, auch weil nicht immer eine klare Differenzierung der Tumorlokalisierungen vorgenommen wurde.

So korrelierten auf der Basis der Daten von 391.456 Individuen der EPIC-Studie Übergewicht und abdominelle Adipositas, gemessen anhand von Body-Mass-Index (BMI) bzw. Taillenumfang, mit keinem Karzinomtyp (weder ösophageales Adenokarzinom noch Kardia- oder Nicht-Kardiakarzinom). Für den Hüftumfang fand sich eine Assoziation mit dem Adenokarzinom des Ösophagus, für das Kardiakarzinom war dies nicht eindeutig und für das Magenkarzinom negativ [51].

Die Ergebnisse von Loomans-Kropp et al. liefern allerdings relativ konsistente Informationen darüber, dass Übergewicht oder Adipositas vom frühen bis zum späteren Erwachsenenalter sowie ein Anstieg des BMI im Erwachsenenalter mit einem erhöhten Risiko für Magenkarzinome einhergehen [52].

Diabetes mellitus

Neuere Evidenz zeigt ein erhöhtes Risiko für Magenkarzinom bei Patienten mit Diabetes mellitus. In einer Meta-Analyse des "Stomach Cancer Pooling Project Consortium" wurden 5.592 Magenkarzinomfälle und 12.477 Kontrollpersonen aus 14 Studien analysiert. Die Studie fand keine allgemeine Assoziation zwischen Diabetes und Magenkarzinom (zusammengefasste OR = 1,01; 95 % KI 0,94-1,07). Es wurde jedoch ein erhöhtes Risiko für Kardiakarzinome bei Typ-2-Diabetikern festgestellt (OR = 1,16; 95 % KI 1,02-1,33), unabhängig von Faktoren wie *H. pylori*-Infektionstatus, Alter, Geschlecht, BMI, Raucherstatus, Alkoholkonsum und Obst-/Gemüsekonsum [53].

Sozioökonomische Faktoren

Eine niedrige sozioökonomische Position ist ein starker Risikofaktor für die Inzidenz und vorzeitige Mortalität von mehreren Krebsarten. In der Meta-Analyse des Stomach Cancer Pooling (StoP) Project mit 9.773 Magenkarzinomfällen und 24.373 Kontrollen zeigte sich eine starke inverse Assoziation zwischen höherem Bildungsniveau und Magenkarzinomsrisiko. Diese Assoziation war sowohl bei Nicht-Kardiakarzinom als auch bei Kardiakarzinom stärker und ausgeprägter bei *H. pylori*-negativen Personen. Die Ergebnisse unterstützen öffentliche Gesundheitsinitiativen zur Risikominderung in vulnerablen Gruppen [54].

Tabakrauchen

Tabakrauchen ist einer der Hauptfaktoren für das Risiko von Magenkarzinom, aber das Ausmaß der Assoziation, geschätzt durch herkömmliche systematische Übersichten und Meta-Analysen, ist aufgrund heterogener Datenanalyse und Publikationsbias ungenau [55].

In der StoP-Project-Studie mit einer Analyse von 23 epidemiologischen Studien und 10.290 Magenkarzinomfällen und 26.145 Kontrollen wurde das Risiko für Magenkarzinom analysiert. Im Vergleich zu Nichtrauchern hatten Raucher ein um 25 % erhöhtes Risiko (OR 1,25; 95 % KI 1,11-1,40). Das Risiko stieg mit der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten und erreichte bei mehr als 20 Zigaretten täglich ein OR von 1,32 (95 % KI 1,10-1,58). Nach 10 Jahren Rauchstopp glich sich das Risiko dem von Nichtrauchern an. Das Risiko war für Kardiakarzinome etwas höher als für Nicht-Kardiakarzinome [56].

Alkoholkonsum

Der World Cancer Research Fund (WCRF) veröffentlichte im Jahr 2018 eine Aktualisierung seiner Evidenzbewertung zu Ernährung und Magenkrebsinzidenz auf Basis von 89 Studien (dietandcancerreport.org) [57]. Er kam zu der Einschätzung, dass der Verzehr von drei oder mehr alkoholischen Getränken pro Tag das Risiko für Magenkarzinom erhöht. Hierzu führte der WCRF u. a. eine Dosis-Wirkungs-Analyse mit 23 Studien durch. Für eine Erhöhung des Alkoholkonsums um 10 g/Tag konnte keine Assoziation gezeigt werden (RR 1,02; 95 % KI 1,00-1,04). Der Test auf Nichtlinearität war ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,32$). Dagegen konnte für eine Zufuhrmenge von 45 g Alkohol und mehr am Tag ein signifikant erhöhtes Magenkarzinomrisiko festgestellt werden. Die Stratifizierung der Daten zeigte für eine Erhöhung des Alkoholkonsums um 10 g pro Tag ein signifikant erhöhtes Risiko bei Männern (RR 1,03; 95 % KI 1,01-1,05), jedoch nicht bei Frauen (RR 1,02; 95 % KI 0,90-1,15). Der WCRF kommt zu dem Schluss, dass ein erhöhter Konsum von alkoholischen Getränken wahrscheinlich eine Ursache für Magenkrebs ist. Dies gilt insbesondere für eine Zufuhr von mehr als 45 g Alkohol pro Tag (etwa 3 Getränke pro Tag).

Die Metaanalyse von Deng et al. schloss sowohl retro- als auch prospektive Studien ein, berechnete jedoch auch das Chancenverhältnis nur für die Kohortenstudien [58]. Die Analyse von sechs Kohortenstudien zum Vergleich von starkem Alkoholkonsum (≥ 42 g/Tag) versus Alkoholabstinenz ergab ein erhöhtes Magenkarzinomrisiko (OR 1,42; 95% KI 1,20-1,67) [58]. Die Auswertung von (jeglichem) Alkoholkonsum versus Alkoholabstinenz konnte dagegen keinen Zusammenhang zeigen.

Wang et al. analysierten in ihrer Metaanalyse ebenfalls sowohl Fall-Kontroll- als auch Kohortenstudien [59]. Siebzehn Kohortenstudien mit insgesamt 1.974.055 Teilnehmenden und 8.482 Fällen wurden gemeinsam ausgewertet. Für höheren versus niedrigeren Alkoholkonsum zeigte sich ein um 19 % erhöhtes relatives Magenkarzinomrisiko (RR 1,19; 95% KI 1,06-1,33) [59].

Eine Metaanalyse von 22 prospektiven Kohortenstudien aus Asien, den USA und Europa mit insgesamt 5.820.431 Teilnehmenden sowie 22.545 Fällen zeigte keinen Zusammenhang zwischen generellem Alkoholkonsum und dem Risiko für ein Magenkarzinom [60]. Jedoch war erhöhter Alkoholkonsum (≥ 24 g/Tag) war im Vergleich zu Alkoholabstinenz mit einem 13 % höheren relativen Risiko assoziiert [60]. Subgruppenanalysen ergaben, dass erhöhter Alkoholkonsum insbesondere bei Männern das Magenkarzinomrisiko erhöhte (RR 1,13; 95 % KI 1,06-1,22) während

leichter Alkoholkonsum (0-12 g/Tag) bei Frauen mit einer Verringerung des relativen Risikos um 26 % verbunden war [60].

Han et al. schlossen 23 prospektive Kohortenstudien in ihre Metaanalyse ein [61]. Neben dem Vergleich von höherem mit niedrigerem Alkoholkonsum (RR 1,17; 95 % KI 1,00-1,34) berechnete die Autorengruppe eine Dosis-Wirkungs-Analyse [61]. Eine Erhöhung des Alkoholkonsums um 10 g pro Tag war demnach mit einer 7%igen Erhöhung des relativen Risikos für ein Magenkarzinom assoziiert (RR 1,07; 95 % KI 1,02-1,12) [61]. Des Weiteren ließen sich Unterschiede bei den Geschlechtern feststellen. Für Männer zeigte sich ein um 18 % erhöhtes Magenkarzinomrisiko bei höherem versus niedrigerem Alkoholkonsum, während es bei Frauen keinen Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Karzinomrisiko gab (RR 1,13; 95 % KI 0,79-2,25) [61].

In der Metaanalyse von Bagnardi et al. wurden sowohl retro- als auch prospektive Studien eingeschlossen [62]. Die separate Auswertung von 19 Kohortenstudien ergab weder für leichten ($\leq 12,5$ g/Tag) noch für moderaten Alkoholkonsum (≤ 50 g/Tag) einen Zusammenhang zum Risiko für ein Magenkarzinom [62]. Starker Alkoholkonsum (> 50 g/Tag) war dagegen in der gepoolten Analyse von neun Kohortenstudien mit einem 15 % höherem Magenkarzinomrisiko assoziiert (RR 1,15; 95 % KI 1,03-1,28) [62].

Mindestens eine europäische Studie deutet darauf hin, dass der tägliche Weinkonsum möglicherweise schützend wirken könnte. In einer Studie mit 28.463 Teilnehmern und 122 Magenkarzinomfällen zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Gesamtalkoholkonsum und Magenkarzinomrisiko. Jedoch war der Weinkonsum mit einem reduzierten Risiko assoziiert: 1-6 Gläser Wein pro Woche führten zu einem relativen Risiko von 0,76 (95 % KI 0,50-1,16), täglicher Weinkonsum zu einem Risiko von 0,60 (95 % KI 0,39-0,93) pro Glas. Keine Assoziation wurde bei Bier- oder Spirituosenkonsum festgestellt [63].

Eine gepoolte Analyse im Rahmen des „Stomach Cancer Pooling (StoP) Projekts“ mit 1377 Fällen und 2470 Kontrollen untersuchte die Wechselwirkungen zwischen *H. pylori*-Infektion und Risikofaktoren wie Tabakrauch, Alkoholkonsum, sozioökonomischen Status und Salzaufnahme auf das Magenkarzinomrisiko. Es zeigte sich eine mehr als multiplikative Interaktion für Alkoholkonsum (OR = 1,38) und hohe Salzaufnahme (OR = 2,62), aber keine konsistente Interaktion mit Rauchen oder sozioökonomischen Status. Die Ergebnisse deuten auf einen potenziell größeren Nutzen der *H. pylori*-Eradikation und Lebensstiländerung für die Magenkarzinomprävention hin [64].

In einer Metaanalyse und prospektiven Kohortenstudie wurden genetische Varianten und Lebensstilfaktoren auf ihr Risiko für Magenkarzinom untersucht. Die Studie umfasste 21.168 Han-Chinesen, von denen 10.254 an Magenkarzinom erkrankt waren und 10.914 gesunde Kontrollpersonen. Fünf polygenetische Risikoscores für Magenkarzinom wurden erstellt und auf eine unabhängige, landesweite Kohorte von 100.220 Personen angewendet. Personen mit einem gesunden Lebensstil (definiert als Nichtrauchen, keinen Alkoholkonsum, geringen Verzehr von konservierten Lebensmitteln und häufige Aufnahme von frischem Obst und Gemüse) hatten, auch bei hohem genetischem Risiko, ein deutlich geringeres Risiko für Magenkarzinom. Der aus 112 Einzelnukleotid-Polymorphismen abgeleiteten polygenetischen Risikoscore zeigte die stärkste Assoziation mit einem Magenkarzinomrisiko. Ein gesunder Lebensstil führte zu einer absoluten Risikoreduktion von 1,12 % für Magenkarzinom, unabhängig von der genetischen Prädisposition [65].

Vorangegangene Magenoperationen

Die Einschätzung eines erhöhten Karzinomrisikos nach Magenteilresektionen basierte im Wesentlichen auf den Erfahrungen mit Patienten, die wegen einer benignen Erkrankung operiert worden waren.

In einer retrospektiven Studie mit 541 Patienten nach Magenteilresektion wurde das kumulative Risiko für ein Karzinom im Restmagen nach 10 Jahren bei 2,6 % und nach 20 Jahren bei 4 % beschrieben. Eine beachtliche Anzahl von Patienten (11,2 %) entwickelte synchrone oder metachrone Tumoren außerhalb des Magens. Es gab keine Korrelation zur operativen Technik [51].

In einer systematischen Übersicht wurde ein zunehmender Trend von Magenkarzinomfällen nach bariatrischer Bypass-Operation im letzten Jahrzehnt beobachtet. Bemerkenswert ist, dass die meisten Fälle im ausgeschlossenen Magenteil (77 %) auftraten und in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wurden [66].

| 3.4 | Konsensbasiertes Statement | neu 2024 |
|-----------|--|----------|
| EK | Weitere Ernährungsfaktoren, die das Magenkarzinomrisiko erhöhen, sind eine hohe Zufuhr von in Salz konservierten Lebensmitteln, von verarbeitetem Fleisch und ein geringer Verzehr von Obst. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

In Salz konservierte Lebensmittel

Der WCRF kommt zu der Einschätzung, dass eine höhere Zufuhr von durch Salzen konservierte Lebensmittel wahrscheinlich eine Ursache von Magenkrebs ist [57]. Hierzu führte der WCRF u. a. Dosis-Wirkungs-Analysen durch. In einer Analyse mit neun Studien ergab eine Erhöhung der Zufuhr von salzkonserviertem Gemüse um 0,5 Portionen (20 g) ein um 9 % höheres Magenkrebsrisiko (RR 1,09; 95 % KI 1,05-1,13) [57]. Für den Zusammenhang zwischen salzkonserviertem Fisch und dem Magenkrebsrisiko zeigte der Vergleich von höherem versus niedrigerem Verzehr in acht Studien eine 15%-ige Risikoerhöhung (RR 1,15; 95 % KI 1,01-1,31) [57]. Die Dosis-Wirkungs-Analyse konnte dagegen keine Assoziation feststellen.

Die Metaanalyse von Wu et al. berechnete anhand von sechs Kohortenstudien für höheren im Vergleich zu niedrigerem Verzehr von salzkonserviertem Fisch ein um 24 % erhöhtes Magenkrebsrisiko (RR 1,24; 95 % KI 1,04-1,48) [67]. Für den Verzehr von salzkonserviertem Gemüse konnte die Autorengruppe keinen Zusammenhang beobachten [67].

Fang et al. konnten sowohl für den höheren Verzehr von salzkonserviertem Fisch (RR 1,25; 95 % KI 1,07-1,47) als auch für den höheren Verzehr von salzkonserviertem Gemüse (RR 1,18; 95 % KI 1,02-1,36) eine Erhöhung des relativen Magenkrebsrisikos zeigen [68].

In der Metaanalyse von Yoo et al. ergab die Dosis-Wirkungs-Analyse ein um 15 % gesteigertes Magenkrebsrisiko für jede Erhöhung der Zufuhr von salzkonserviertem

Gemüse um 40 g pro Tag (RR 1,15; 95 % KI 1,07-1,23) [69]. Ein Zusammenhang zwischen der Zufuhr von salzkonserviertem Fisch und dem Risiko für Magenkrebs konnte dagegen nicht festgestellt werden [69].

Verarbeitetes Fleisch

Der WCRF schloss drei Kohortenstudien in die Dosis-Wirkungs-Analyse ein, die ein 18% höheres Risiko für Nicht-Kardiakarzinome pro 50 g verarbeitetem Fleisch pro Tag zeigte (RR 1,18; 95% KI 1,01-1,38) [57]. Jedoch wurde die Evidenz durch die geringe Zahl an eingeschlossenen Studien von der WCRF als limitiert angegeben [57].

Drei aktuellere Metaanalysen [67], [70], [71] sowie eine Metaanalyse aus 2015 [68] untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Verzehr von verarbeitetem Fleisch und dem Magenkrebsrisiko. Lediglich Wu et al. konnten in ihrer Analyse keine Assoziation zeigen [67].

Ein Zusammenhang zwischen rotem oder weißem Fleisch und dem Magenkrebsrisiko ließ sich in den oben genannten drei Metaanalysen [68], [70], [71] nicht zeigen.

Gemüse und Obst

Der WCRF analysierte 13 Studien und konnte einen nichtlinearen Zusammenhang zwischen dem Verzehr von Obst und dem Magenkrebsrisiko feststellen [57]. Eine geringe Obstzufuhr (< 45 g/Tag) war mit einem erhöhten Risiko für Magenkrebs assoziiert, während eine höhere Obstzufuhr mit einem geringeren relativen Risiko verbunden war [57].

In der aktuellen Metaanalyse von Naemi et al. konnte ein inverser Zusammenhang zwischen Obstverzehr und Magenkrebsrisiko beobachtet werden [72]. Der Vergleich von höherer versus niedrigerer Zufuhr ergab ein um 13% verringertes Risiko für Magenkrebs (RR 0,87; 95% KI 0,80-0,94) [73]. Zudem ließ sich eine nichtlineare Dosis-Wirkungs-Beziehung feststellen. Bis zu einer Zufuhr von 200 g Obst pro Tag sank das Magenkrebsrisiko, eine Erhöhung der Zufuhr auf über 200 g/Tag führte jedoch zu keiner weiteren Risikoreduzierung [72].

Auch Fang et al. konnten in ihrer Meta-Analyse von 30 Kohortenstudien mit 2.811.612 Teilnehmenden und 7.632 Fällen einen inversen Zusammenhang zwischen dem Verzehr von Obst und dem Magenkrebsrisiko zeigen (RR 0,93; 95% KI 0,89-0,98) [68].

Zudem wurde der Einfluss von dem Verzehr von Zitrusfrüchten auf das Magenkrebsrisiko in den genannten Metaanalysen betrachtet. Sowohl Naemi et al als auch Fang et al. konnten keine Assoziation beobachten. Der WCRF schloss drei Studien in eine Dosis-Wirkungs-Analyse ein, die für eine Erhöhung des Verzehrs von Zitrusfrüchten um 100 g pro Tag eine 24 %ige Verringerung des Risikos für Kardiakarzinome zeigte (RR 0,76; 95 % KI 0,58-0,99) [57]. Der WCRF kam jedoch aufgrund der geringen Zahl an eingeschlossenen Studien zu der Einschätzung, dass die Evidenz limitiert ist [57].

Die beiden genannten Metaanalysen [68], [72] konnten keine Assoziation zwischen Gemüseverzehr und Magenkrebsrisiko feststellen. Für jede Erhöhung um 200 g Gemüse und Obst/Tag konnten Naemi et al. ein um 6 % verringertes Magenkrebsrisiko zeigen (RR 0,94; 95% KI 0,88-0,99) [72].

Kaffee und Tee

Fünf Metaanalysen von Kohortenstudien [73], [74], [75], [76], [77] untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Verzehr von Kaffee und dem Magenkrebsrisiko. Keine der Studien konnte einen Zusammenhang feststellen.

Drei weitere Autorengruppen [78], [79], [80] konnten in ihren Metaanalysen weder für den Verzehr von Tee allgemein noch für den Verzehr von grünem oder schwarzem Tee eine Assoziation zum Magenkrebsrisiko zeigen [71], [72], [74].

| 3.5 | Evidenzbasiertes Statement | geprüft 2024 |
|--------------------------------|--|--------------|
| Level of Evidence 2a | Verwandte ersten Grades von Patienten mit einem Magenkarzinom haben ein im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhtes Risiko, ebenfalls an einem Magenkarzinom zu erkranken. | |
| | [6], [48] | |
| | Starker Konsens | |

| 3.6 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Ein Erkrankungsalter vor dem 50. Lebensjahr und/oder eine familiäre Häufung weisen auf eine erbliche Form eines Magenkarzinoms hin und sollte durch eine humangenetische Beratung weiter geklärt werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Für Verwandte ersten Grades (Eltern, Geschwister, Kinder) eines Patienten mit Magenkarzinom ist das Magenkarzinomrisiko um das 2- bis 3-fache erhöht [48], [81], [82], [83], [84], [85], [86]. Ursache des erhöhten Risikos könnten gemeinsame Umweltbedingungen bzw. Lebensgewohnheiten, eine gemeinsame genetische Veranlagung oder eine Kombination beider Faktoren sein. Obwohl eine Korrelation zwischen einer positiven Familiengeschichte und einer *H. pylori*-Infektion besteht [6], [82], [87], scheinen beide voneinander unabhängige Risikofaktoren darzustellen [82], [87], [88], [89]. Möglicherweise führt das gleichzeitige Vorliegen beider Faktoren zu einem synergistischen Effekt [82]. In einer kontrollierten Studie wurden 1838 *H. pylori*-Infizierte erstgradige Verwandte von Magenkarzinopatienten entweder einer Eradikationstherapie oder einem Placebo zugeteilt. Primärer Endpunkt war die Erstdiagnose eines Magenkarzinoms. Während der medianen Nachverfolgung von 9,2 Jahren entwickelten 1,2 % (10 Teilnehmer) in der Behandlungsgruppe und 2,7 % (23 Teilnehmer) in der Placebogruppe ein Magenkarzinom (HR 0,45; 95 % KI, 0,21-0,94; P=0,03). Unter den 10 Teilnehmern in der Behandlungsgruppe, bei denen ein Magenkarzinom auftrat, hatten 5 (50,0%) eine persistierende *H. pylori*-Infektion. Magenkarzinom trat bei 0,8 % der Teilnehmer (5 von 608) auf, bei denen die *H. pylori*-Infektion eradiziert worden war, verglichen mit 2,9 % (28 von 979) mit persistierender Infektion (HR 0,27; 95 % KI, 0,10-0,70).

Die Eradikation von *H. pylori* reduzierte das Risiko für Magenkarzinom bei Personen mit familiärer Magenkarzinomgeschichte [90]. Es wird deshalb empfohlen, bei Verwandten ersten Grades von Magenkarzinom-Patienten eine Eradikation von *H. pylori* durchzuführen [6] (siehe auch Empfehlung 4.11 zur Eradikation bei Risikopersonen). Ist mehr als ein Verwandter ersten Grades an einem Magenkarzinom erkrankt, so ist das Risiko etwa 10-fach erhöht [91], [82]. Eine Empfehlung zu Screeninguntersuchungen (ÖGD) bei Personen mit positiver Familienanamnese kann dennoch nicht gegeben werden (außer es werden die Kriterien für ein HDGC-Syndrom erfüllt, siehe Empfehlung 5.4 und gemäß den aktualisierten Leitlinien des International Gastric Cancer Linkage Consortium [92]). Es existiert derzeit keine wissenschaftliche "Evidenz" für einen Nutzen spezieller vorsorgender Maßnahmen bei nahen Verwandten von Patienten mit Magenkarzinom.

Bei ca. 1-3 % der Patienten mit Magenkarzinom liegt eine Keimbahnmutation zu Grunde und damit ein hereditäres Magenkarzinom im eigentlichen Sinne [93]. Diese lassen sich primär in drei Gruppen unterteilen: hereditäres diffuses Magenkarzinom (HDGC; autosomal dominanter Erbgang), familiäres intestinales Magenkarzinom (FIGC; autosomal dominanter Erbgang) und Gastrales Adenokarzinom mit proximaler Polypose des Magens (GAPPS; autosomal dominant) [94], [95], [96].

Bei 30 – 40 % der Fälle mit einem HDGC findet sich eine Mutation im CDH1-Gen, das für E-Cadherin codiert [94]. Eine genetische Untersuchung auf CDH1 wird in Familien mit klinischen Kriterien für hereditäres diffuses Magenkarzinom (HDGC) gemäß den aktualisierten klinischen Praxisleitlinien für HDGC vom International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC) empfohlen [92].

Bei drei Familien mit einem HDGC fand sich eine Keimbahnmutation in CTNNA1, das für α-E-Catenin kodiert. Weitere potenzielle Kandidatengene für das hereditäre Magenkarzinom vom diffusen Typ sind u.a. der Insulinrezeptor (INSR), F-Box-Protein 24 (FBXO24) und DOT1-ähnliches Histon H3K79 Methyltransferase (DOT1L) [97]. Bei ca. 70 % der Fälle mit HDGC ist die zugrundeliegende genetische Alteration unbekannt [98].

Es gelang die Beschreibung eines hereditären Magenkarzinoms vom intestinalen Typ bei Patienten mit proximaler Polypose [96], die auf eine Mutation im APC Promoter 1B zurückgeführt wird [99]. Weiterhin können Magenkarzinome bei anderen hereditären Tumorleiden in einer erhöhten Frequenz auftreten, wie z. B. der familiären adenomatösen Polypose (APC) [100], dem Lynch-Syndrom (hMLH1, hMLH2) [101], dem Cowden-Syndrom (PTEN) [102], der juvenilen Polypose [103], dem Li-Fraumeni-Syndrom (TP53) [104], der MUTYH-assoziierten adenomatösen Polypose (MUTYH) [105] und dem Peutz-Jeghers-Syndrom (STK11) [106]. Entsprechend der Evidenz für ein vermehrtes Auftreten eines Magenkarzinoms werden aktuell beim MUTYH-, Li-Fraumeni-, Lynch- und Peutz-Jeghers-Syndrom eine programmierte Überwachung mittels Gastroskopie empfohlen. Eine erhöhte Inzidenz ist nicht gesichert beim hereditären Brust- und Eierstockkrebs (BRCA1/2) [107]. Weiterhin weisen Patienten mit CDH1-Keimbahnmutationen ein deutlich erhöhtes Risiko auf, an einem lobulären Mammakarzinom zu erkranken [108], [101], [109], [110], [111], [112].

| 3.7 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Bereits erkrankte Personen, Anlageträger und Risikopersonen für monogen erbliche Erkrankungen mit erhöhtem Risiko für Magenkarzinome sollen auf die Möglichkeit und Nutzen einer psychosozialen Beratung und Betreuung hingewiesen werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Die Diagnose eines erblichen Tumorsyndroms und das Wissen um ein erhöhtes Erkrankungsrisiko können bei Betroffenen und ihren Angehörigen zu vielfältigen psychosozialen Stressfaktoren führen. Wesentliche Problemfelder umfassen den Umgang mit dem Krebsrisiko, praktische Probleme (wie Versicherungs- und Arbeitsplatzsicherheit), familiäre Kommunikation, Sorge um Kinder, das Leben mit der Krankheit und emotionale Belastungen. Besonders bei FAP wurden diese Aspekte untersucht, wobei Stressoren wie veränderte Körperwahrnehmung, Ängste bezüglich chirurgischer Eingriffe, Früherkennung, berufliche Einschränkungen und reproduktive Entscheidungen im Vordergrund stehen. Die prädiktive Testung Minderjähriger bringt zusätzliche Herausforderungen mit sich. Eine psychosoziale Beratung kann ergänzend zur klinischen und humangenetischen Beratung bei der Entscheidungsfindung für oder gegen eine prädiktive genetische Diagnostik und bei der Verarbeitung von Testergebnissen unterstützend wirken [112].

| 3.8 | Evidenzbasiertes Statement | geprüft 2024 |
|-------------------------------|--|--------------|
| Level of Evidence 1 | Personen aus Familien, die die Kriterien des International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC) für das Vorliegen eines hereditären diffusen Magenkarzinoms (HDGC) erfüllen, sind Risikopersonen. | |
| | [113], [101] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Die aktualisierte Praxisleitlinie des IGCLC definiert das HDGC als eine autosomal dominante Erkrankung, die entweder eine Mutation im CDH1-Gen (die meisten Fälle) oder eine Mutationen im CTNNA1-Gen (seltener) zu Grunde liegt [92]. Fälle, die die familiären Kriterien eines HDGC erfüllen, aber keine CDH1- oder CTNNA1-Mutation aufweisen, werden als HDGC-like definiert.

Das HDGC und HDGC-like sind seltene Erkrankungen, welche für ca. 1-3 % aller Magenkarzinome verantwortlich sind. Bei HDGC sind heterozygote inaktivierende Keimbahnmutationen im CDH1-Gen die Ursache der Erkrankung. CDH1 liegt auf Chromosom 16q22.1 und umfasst 16 Exone. Das Protein weist drei Domänen auf: Eine große extrazelluläre Domäne (Exon 4-13), eine kleine transmembranäre Domäne (Exon 13-14) und eine zytoplasmatische Domäne (Exon 14-16). CDH1 ist ein

Tumorsuppressoren. Für die Entstehung des Karzinoms ist die Inaktivierung des zweiten, Wildtyp-Allels erforderlich, z. B. durch Promotormethylierung, Verlust der Heterozygotie oder eine somatische Mutation. Träger der Keimbahnmutation haben bis zu ihrem 80. Lebensjahr ein 70%iges (Männer; 95 % KI 59-80 %) bzw. 56%iges (Frauen; 95 % KI 44-69 %) Lebenszeitrisiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms.

Genetische Tests auf CDH1-Mutationen werden für Familien empfohlen, die folgende aktualisierte Kriterien erfüllen.

| <u>Familienkriterien</u> | ≥ 2 Fälle von Magenkarzinom in der Familie unabhängig vom Alter, mit mindestens einem diffusen Magenkarzinom. |
|-------------------------------|--|
| | ≥ 1 Fall von diffusen Magenkarzinom in jedem Alter und ≥1 Fall von lobulärem Brustkrebs vor dem 70. Lebensjahr bei verschiedenen Familienmitgliedern. |
| | ≥ 2 Fälle von lobulärem Mammakarzinom bei Familienmitgliedern unter 50 Jahren. |
| <u>Individuelle Kriterien</u> | Diffuses Magenkarzinom vor dem 50. Lebensjahr. |
| | Diffuses Magenkarzinom in jedem Alter bei Personen maorischer Ethnizität. |
| | Diffuses Magenkarzinom in jedem Alter bei Personen mit persönlicher oder familiärer Vorgesichte (erstgradiger Verwandter) einer Lippen- oder Gaumenspalte. |
| | Vorgesichte von diffusem Magenkarzinom und lobulärem Mammakarzinom, beide vor dem 70. Lebensjahr diagnostiziert. |
| | Beidseitiges lobuläres Mammakarzinom vor dem 70. Lebensjahr diagnostiziert. |
| | Histologischer Nachweis eines <i>in situ</i> -Siegelringzellkarzinoms oder pagetoide Ausbreitung von Siegelringzellen bei Personen unter 50 Jahren. |
| Quelle: [92] | |

Individuen, die die Kriterien für genetische Tests erfüllen, aber negativ auf eine CDH1-Variante getestet wurden, sollten anschließend für eine CTNNA1-Analyse in Betracht gezogen werden [92].

Es sind inzwischen über 120 verschiedene CDH1-Keimbahnmutationen beschrieben worden, die auf dem gesamten Gen verteilt vorkommen. Es wurden verschiedene

Mutationsarten beschrieben, u.a. Verkürzungen, Deletionen, Insertionen, Splicesstellen- und Missense-Mutationen [113]. Bei der Mehrzahl der HDGC handelt es sich um verkürzende, pathogene Mutationen, die zu einem Funktionsverlust des Proteins führen (loss-of-function). Eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse hat gezeigt, dass die größte Vielfalt an CDH1-Mutationen bei HDGC (87,5 %) in Regionen mit niedrigem Magenkarzinomrisiko gefunden wird, wozu auch Deutschland gehört. In Hochrisikogebieten für die Entstehung eines sporadischen Magenkarzinoms fand sich eine signifikant geringere Vielfalt an CDH1-Keimbahnmutationen. Die Ursachen sind unklar [108], [113].

Ca. 11 % der sporadischen Magenkarzinome weisen ebenfalls somatische CDH1-Mutationen auf, weshalb Tumorgewebe für die Keimbahndiagnostik ungeeignet ist [114]. Vorsicht ist bei Patienten geboten, die eine CDH1-Keimbahnmutation aufweisen ohne Eigen- oder Familienanamnese eines HDGC [108]. Die Relevanz der CDH1-Mutationen bezüglich eines erhöhten Risikos eines Magenkarzinoms vom diffusen Typ bedarf in diesen Fällen einer sorgfältigen Abwägung und kann u.U. nicht gesichert sein gerade im Hinblick auf eine prophylaktische Gastrektomie (s. u.).

Wenn die krankheitsverursachende Mutation bei einer Risikoperson ausgeschlossen wurde, unterscheidet sich das Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms nicht von dem der Allgemeinbevölkerung.

Die Betreuung von Individuen mit einer CDH1-Keimbahnmutation unklarer Signifikanz bezüglich eines HDGC-Risikos und negativer Testung bei Familienmitgliedern ist eine besondere klinische Herausforderung. Hier gibt es keine Datenlage für Handlungsempfehlungen. Demgegenüber empfiehlt das IGCLC eine intensive endoskopische Überwachung bei jenen Familien, die die Kriterien eines HDGC erfüllen (s.o.), aber keine CDH1-Keimbahnmutation aufweisen. Die betreuten Individuen/Familien sollten darüber aufgeklärt werden, dass trotz regelmäßiger Endoskopie Magenkarzinome im frühen Krankheitsstadium übersehen werden können [92].

4 Vorsorge und Screening

| 4.1 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|--------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad A | Risikopersonen für ein HDCC sollen mit Erreichen der Einwilligungsfähigkeit (ab dem 18. Lebensjahr) eine genetische Beratung empfohlen werden. Sobald die krankheitsverursachende Mutation in der betreffenden Familie bekannt ist, sollen Risikopersonen auf die Möglichkeit einer prädiktiven Testung hingewiesen werden. | |
| Level of Evidence 3b | [92] | |
| Starker Konsens | | |

| 4.2 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|--------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad 0 | Die Untersuchung jüngerer Familienmitglieder kann in Abhängigkeit von der Familienanamnese erwogen werden. | |
| Level of Evidence 3b | [92] | |
| Starker Konsens | | |

| 4.3 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|-----------------|--|----------|
| EK | Die molekularpathologische Diagnostik auf CDH1- oder CTNNA1-Keimbahnmutationen soll in zertifizierten Laboratorien erfolgen. | |
| Starker Konsens | | |

Hintergrund

Aufgrund der erheblichen, auch therapeutischen Konsequenzen empfiehlt das IGCLC, dass die genetische Testung in zertifizierten molekulargenetischen Laboratorien (z. B. akkreditiert nach DIN EN ISO/IEC 15189) durchgeführt werden sollte. Dabei soll der gesamte open reading frame des CDH1-Gens inklusive der Intron-Exon-Grenzen sequenziert werden, und Kopienzahlanalysen einzelner Exone, um Deletionen und Duplikationen nachweisen zu können. In weniger als 5 % der Fälle pathogener CDH1-Mutationen lassen sich größere Deletionen, z. B. ganzer Exone, nachweisen. Die Interpretation der gefundenen Varianten sollte den Vorgaben des American College of

Medical Genetics and Genomics (ACMG) und der Association for Molecular Pathology (AMP) erfolgen, die 2018 Bewertungskriterien veröffentlicht haben [115].

Dabei werden die Varianten auf der Grundlage verschiedener Evidenzen in fünf Kategorien unterteilt: pathogen (P), wahrscheinlich pathogen (LP), Variante unklarer Signifikanz (VUS), wahrscheinlich benigne (LB) und benigne (B). Die Penetranz der pathogenen Varianten bei Mitgliedern von HDGC-Familien weist ein Lebenszeitrisiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms von 56 - 70 % auf. Weibliche Familienmitglieder haben außerdem ein Lebenszeitrisiko von 42 %, um an einem lobulären Mammakarzinom zu erkranken [116]. Neuere Studien weisen auf geringere Penetranzraten und Unterschiede zwischen verschiedenen Familien hin, sodass bei der Risikoabschätzung auch die Familienanamnese berücksichtigt werden sollte [92].

| | | |
|-----------|---|----------|
| 4.4 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
| EK | Bei Individuen mit gesicherter pathogener CDH1- oder CTNNA1-Keimbahnmutation soll auf eine <i>H. pylori</i> -Infektion getestet und bei positivem Ergebnis eine Eradikationsbehandlung durchgeführt werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Eine prospektiv randomisierte Studie von Choi et al. hat gezeigt, dass eine erfolgreiche Eradikationstherapie bei *H. pylori*-positiven Angehörigen ersten Grades von Magenkarzinopatienten signifikant das Risiko senkt, auch an einem Magenkarzinom zu erkranken (HR 0,27; 95 % KI 0,10 bis 0,70) [90]. Auf der Grundlage dieser Studie hat das IGCLC eine Empfehlung für eine Eradikation ausgesprochen, wenn eine *H. pylori*-Infektion vorliegt.

| | | |
|---------------------------------|--|----------|
| 4.5 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2024 |
| Empfehlungsgrad B | Asymptomatischen Trägern einer pathogenen CTNNA1-Keimbahnmutation wird eine jährliche Endoskopie in einem erfahrenen Zentrum empfohlen. Eine prophylaktische Gastrektomie sollte in Abhängigkeit von den endoskopischen Befunden und der Penetranz des diffusen Magenkarzinoms in der Familie abhängig gemacht werden. | |
| Level of Evidence 3b | [92] | |
| | Starker Konsens | |

| 4.6 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|--------------------------------|--|----------|
| Empfehlungsgrad B | Familienmitgliedern mit hereditärem lobulären Mammakarzinom (HLBC) und pathogener CDH1-Mutation sollte eine jährliche Endoskopie angeboten werden. | |
| Level of Evidence 3b | [92] | |
| | Starker Konsens | |

| 4.7 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|--------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad A | Bei Individuen mit gesicherter pathogener CDH1- oder CTNNA1-Keimbahnmutation (HDGC), bei denen keine prophylaktische Gastrektomie durchgeführt wird, soll eine jährliche Endoskopie (ÖGD) durch erfahrene Endoskopiker mit Kenntnissen über das HDGC angeboten werden. | |
| Level of Evidence 3b | [108], [92] | |
| | Starker Konsens | |

| 4.8 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|--------------------------------|--|----------|
| Empfehlungsgrad B | Familienmitglieder von Familien mit hereditärem diffusen Magenkarzinom-ähnlichen Phänotyp (HDGC-like; ohne Nachweis einer pathogenen CDH1- oder CTNNA1-Keimbahnmutation) sollten für mindestens zwei Jahre einer jährlichen Endoskopie zugeführt werden beginnend ab dem 40. Lebensjahr oder 10 Jahre vor dem Erkrankungsalter des jüngsten an diffusen Magenkarzinom erkrankten Familienmitglieds, bzw. frühestens ab dem 18. Lebensjahr. | |
| Level of Evidence 3b | [92] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Hinsichtlich des Screenings müssen unterschiedliche Situationen berücksichtigt werden:

1. Familienmitglieder gesicherter HDGC-Familien mit einer pathogenen CDH1- oder CTNNA1-Mutation;
2. Familienmitglieder und Patientinnen mit hereditärem lobulären Mammakarzinom (HLBC) und pathogener CDH1-Mutation;
3. Familienmitglieder gesicherter HDGC-like-Familien und
4. Individuen mit einer CDH1-Mutation unklarer Signifikanz (VUS) und einer Eigen- oder Familienanamnese für ein diffuses Magenkarzinom.

Grundsätzlich ist der Nutzen einer gastroskopischen Vorsorge/Screening hinsichtlich der Detektion früher Läsion und einer Reduzierung der Mortalität bei CDH1-Mutationsträgern und Familienmitgliedern von HDGC-like nicht belegt. Frühe Läsionen können endoskopisch oft unentdeckt bleiben. Die aktualisierten Praxisleitlinien für HDGC vom IGCLC empfiehlt deshalb, dass alle Überwachungsprogramme in auditierten Zentren erfolgen sollten und idealerweise im Rahmen prospektiver klinischer Studien [92].

Die Endoskopie sollte dabei mit hochauflösender Optik in Weißlicht erfolgen und mindestens 30 Minuten in Anspruch nehmen, um eine sorgfältige Inspektion der Mukosa zu ermöglichen. Ein Mehrwert der Chromoendoskopie gegenüber Weißlicht ist nicht gesichert. Eine wiederholte Insufflation und Deflation der Magenschleimhaut hilft, hypomotile Magenwandabschnitte zu identifizieren (linitis plastica). Jede sichtbare Schleimhautläsion sollte biopsiert werden einschließlich sog. heller/weißer Areale [108]. Im Jahr 2015 empfahl die Praxisleitlinie noch mindestens 30 randomisiert gewonnene Biopsien (jeweils 5 Biopsien aus der prä-pylorischen Region, Antrum, Antrum-/Korpus-Übergangszone, Korpus, Fundus und Kardia) zu untersuchen. Mehrere Studien haben aber gezeigt, dass Siegelringzell-Läsionen im Korpus dabei häufiger übersehen werden, im Vergleich zum Antrum, der Antrum-/Korpus-Übergangszone und dem Fundus. Die in 2020 veröffentlichte aktualisierte Praxisleitlinie des IGCLC empfiehlt deshalb ein modifiziertes Entnahmeschema wiederum von mindestens 30 Biopsien aus allen Quadranten mit 3 bis 5 Biopsien aus der Kardia, jeweils 5 aus dem Fundus, der Antrum-/Korpus-Übergangszone und dem Antrum und schließlich 10 aus dem Korpus [92]. Die prä-pylorische Region ist in diesem modifizierten Schema nicht mehr ausgewiesen. Eine *H. pylori*-Besiedlung sollte ausgeschlossen werden.

Familienmitglieder gesicherter HDGC-Familien mit einer pathogenen CDH1- oder CTNNA1-Mutation

Familienmitgliedern gesicherter HDGC-Familien mit einer pathogenen CDH1- oder CTNNA1-Mutation soll eine prophylaktische Gastrektomie ab dem 20. Lebensjahr angeboten werden (siehe HG-Text Empfehlung 4.9). Mutationsträgern, die das ablehnen oder die Operation zeitlich verschieben möchten, empfiehlt das IGCLC eine jährliche Endoskopie durch mit der Krankheit erfahrene Endoskopiker [92].

Familienmitglieder und Patientinnen mit hereditärem lobulären Mammakarzinom (HLBC) und pathogener CDH1-Mutation

Die Datenlage für die Betreuung von Familienmitgliedern und Patientinnen mit hereditärem lobulären Mammakarzinom (HLBC) und pathogener CDH1-Mutation ohne familiäre Hinweise auf ein Magenkarzinom ist unsicherer. Die Krankheitspenetranz bezogen auf das Magenkarzinom kann niedriger sein, als bei einem HDGC, wobei in prophylaktischen Gastrektomien von HLBC-Patientinnen Siegelringzellkarzinome

nachgewiesen wurden. Deshalb rät das IGCLC auch hier, dass eine jährliche Endoskopie angeboten werden sollte [92]. Die aktualisierte Praxisleitlinie des IGCLC spricht auch Empfehlungen für die Betreuung und Behandlung von Patienten mit HLBC aus [92], die jedoch nicht Gegenstand der hier vorliegenden Leitlinie sind.

Familienmitglieder gesicherter HDGC-like-Familien

Bei Familienmitgliedern gesicherter HDGC-like-Familien kann die genetische Diagnostik nicht für die Risikoabschätzung eingesetzt werden und somit auch keine prophylaktische Gastrektomie ohne positiven endoskopischen/histologischen Befund durchgeführt werden. Hier hat die Endoskopie einen besonderen Stellenwert. Dabei sollte für die ersten zwei Jahre des Überwachungsprogramms eine jährliche Endoskopie angeboten werden. Danach können die Intervalle in Abhängigkeit von den endoskopischen Befunden und der Familienanamnese verlängert werden. Das Überwachungsprogramm sollte ab dem 40. Lebensjahr beginnen oder 10 Jahre vor dem Erkrankungsalter des Indexpatienten, frühestens aber ab dem 18. Lebensjahr [92].

Individuen mit einer CDH1-Mutation unklarer Signifikanz (VUS) und einer eigenen oder Familienanamnese für ein diffuses Magenkarzinom

Noch schwächer ist die Datenlage bei Individuen mit einer CDH1-Mutation unklarer Signifikanz (VUS) und einer Eigen- oder Familienanamnese für ein diffuses Magenkarzinom. Hier kann in den ersten zwei Jahren eines Überwachungsprogramms eine jährliche Endoskopie angeboten werden. Der klinische Nutzen ist aber unsicher und dessen Bewertung sollte Gegenstand klinischer Studien sein. Eine prophylaktische Gastrektomie kommt bei diesen Individuen/Patienten nicht in Betracht, wenn die Endoskopie negativ ausfällt.

| 4.9 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|--------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad A | Bei gesicherten Trägern einer pathogenen CDH1-Mutation soll eine prophylaktische Gastrektomie ab dem 20. Lebensjahr angeboten werden. | |
| Level of Evidence 3b | [108] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Das Manifestationsalter des HDGC ist variabel. In Einzelfällen wurde zwar ein Karzinom vor dem 18. Lebensjahr nachgewiesen, aber das Risiko, vor dem 20. Lebensjahr an einem HDGC zu erkranken, wird als niedrig eingeschätzt. Eine genetische Testung vor Vollendung des 18. Lebensjahrs ist deshalb eine Einzelfallentscheidung und richtet sich nach dem Phänotyp des HDGC [117].

Individuen mit gesicherter pathogener CDH1-Keimbahnmutation im Hinblick auf ein erhöhtes HDGC-Risiko (z. B. Familienangehörige von Patienten mit HDGC) sollte eine prophylaktische Gastrektomie angeboten werden unabhängig vom endoskopischen Befund. Vorläuferläsionen sind häufig endoskopisch nicht sichtbar [108].

Bei Individuen mit gesicherter pathogener CTNNB1-Mutation weiß man weniger über die Penetranz der Erkrankung. Auch hier finden sich intramukosale Magenkarzinome vom diffusen Typ und die Träger dieser Mutation können das gleiche Erkrankungsrisiko aufweisen wie jene mit einer CDH1-Mutation. Die Behandlung der Individuen richtet sich nach dem endoskopischen Befund und der Magenkarzinompenetranz in der betroffenen Familie, so dass auch hier eine prophylaktische Gastrektomie erwogen werden kann [92].

Bei Patienten, die einer prophylaktischen Gastrektomie zugeführt werden, sollte vorab eine Endoskopie erfolgen. Dies dient dem Ausschluss von Ko-Morbiditäten (z. B. Barrett-Mukosa) und dem Ausschluss eines makroskopisch-endoskopisch bereits manifesten Tumorleidens, das u.U. eine andere, onkologische Therapieplanung notwendig macht [108].

Die komplette Gastrektomie (mit histologisch gesichert magenschleimhautfreien oralen und aboralen Absetzungsrändern) stellt für gesicherte Träger einer pathogenen CDH1-Keimbahnmutation die einzige Möglichkeit dar, die Entstehung eines HDGC zu verhindern. Bei einer „echten“ prophylaktischen Gastrektomie, d.h. ohne präoperativen endoskopischen Nachweis eines Karzinoms, sind Lymphknotenmetastasen eine Rarität und eine D2-Lymphadenektomie nicht erforderlich. Eine D1-Lymphadenektomie zum Zeitpunkt der prophylaktischen Gastrektomie kann erwogen werden, wenn z. B. ein Understaging bei unerkanntem T2-Tumor befürchtet wird [92].

Der optimale Zeitpunkt für eine Gastrektomie ist unbekannt und wird auf individueller Basis ermittelt, da das Erkrankungsalter variieren kann. Im IGCLC besteht Konsens, dass eine prophylaktische Gastrektomie im frühen Erwachsenenalter, zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr erwogen und mit dem Träger diskutiert werden sollte. Dabei sollte der Phänotyp in der Familie und das Erkrankungsalter berücksichtigt werden [108]. Ein alternativer Vorschlag lautet, die prophylaktische Gastrektomie in einem Alter durchzuführen, das 5 Jahre vor dem Erkrankungsalter des jüngsten Angehörigen Indexpatienten liegt [108], [118].

Die Entscheidung für die Durchführung einer prophylaktischen Gastrektomie sollte frühzeitig Patienten, Familienmitglieder und medizinische Hilfspersonal in einem shared decision-Prozess einbinden [92].

Das Gastrektomiepräparat sollte vollständig eingebettet werden gemäß veröffentlichter Protokolle (siehe [108]). In über 85 % der Fälle mit gesicherter pathogener CDH1-Mutation ist die Gastrektomie nicht prophylaktisch, sondern therapeutisch, da sich in den Resektaten bereits kleine Herde von in situ-Siegelringzellen bis hin zu pT1a diffusen Magenkarzinomen finden lassen [119]. In 63 % der Patienten mit prophylaktischer Gastrektomie konnte endoskopisch/bioptisch zuvor kein pathologischer Befund erhoben werden, obwohl Vorläuferläsionen häufig multifokal auftreten: Sie finden sich meist unter einer intakten Schleimhaut [119], [120], [121], [122]. Wird eine prophylaktische Gastrektomie abgelehnt, so sollte trotzdem eine gastroskopische Überwachung erfolgen, um ein Magenkarzinom in einem möglichst frühen Stadium zu diagnostizieren (s.o.).

Hereditäres nonpolypöses Kolorektales Karzinom (HNPPC; Lynch Syndrom)

| 4.10 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Bei Lynch-Syndrom-Patienten und Risikopersonen für Lynch-Syndrom sollte ab dem 35. Lebensjahr zusätzlich zur Koloskopie regelmäßig eine ÖGD durchgeführt werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Das Lynch-Syndrom (alt HNPCC) ist eine autosomal-dominant vererbbares Karzinomprädisposition, die durch Keimbahnmutationen in einem der Mismatch-Repair (MMR)-Gene verursacht wird. Das Lynch-Syndrom ist charakterisiert durch das frühe Auftreten von syn- und metachronen kolorektalen Karzinomen sowie von Karzinomen anderer Organlokalisationen, darunter Magenkarzinome. Informationen zur klinischen und molekulargenetischen Diagnostik des HNPCC finden sich auf der Internetseite des Verbundprojekts "Familiärer Darmkrebs" (<http://www.hnpcc.de>). Das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms bei Patienten mit Lynch-Syndrom variiert zwischen 2 % und 30 % in Abhängigkeit von der Patientenpopulation [123]. In westlichen Ländern beträgt das Risiko für Mutationsträger etwa 2 – 9 % [124], [125], [126] – im Vergleich zu 1,5 % bei der Allgemeinbevölkerung. Eine Assoziation mit einem Pylorusadenom wurde in einzelnen Fällen beschrieben [127]. In Ländern mit hoher Magenkarzinominzidenz liegt das Lebenszeitrisiko der Entwicklung eines Lynch-Syndrom-assoziierten Magenkarzinoms bei 30% [128]. Das mittlere Erkrankungsalter variiert bei Patienten mit Lynch-Syndrom zwischen 47 und 56 Jahren [123], während sporadische Magenkarzinome meist nach dem 55. Lebensjahr auftreten [129]. Meist liegt ein intestinaler Typ des Magenkarzinoms mit Mikrosatelliteninstabilität vor [130].

Obgleich keine prospektiven, randomisierten Daten oder ein allgemeiner Konsens bezüglich der Effizienz einer Überwachungsstrategie mittels ÖGD vorliegen, wird diese häufig empfohlen. So befürwortet das deutsche HNPCC-Konsortium eine jährliche Untersuchung ab dem Alter von 35 Jahren, unabhängig davon, ob bereits Magenkarzinome in der Familie aufgetreten sind. Grundlage hierfür ist eine Untersuchung der deutschen HNPCC-Studiengruppe mit 281 Familien, in der das Magenkarzinom 5 % der Tumoren ausmachte, 98 % dieser Erkrankungen nach dem Alter von 35 Jahren aufgetreten sind und keine familiäre Häufung beobachtet wurde [131]. Der Zusammenhang zwischen Familiengeschichte und Magenkarzinomrisiko bei Lynch-Syndrom ist unklar, die Daten sind widersprüchlich [125], [131]. Manche Autoren empfehlen Früherkennungsuntersuchungen nur in Lynch-Syndrom-Familien, in denen mehr als ein Familienmitglied an einem Magenkarzinom erkrankt ist oder in Ländern mit hoher Magenkarzinominzidenz [123], [132]. Einige europäische Kollegen sehen bei nicht signifikant erhöhtem Magenkarzinomrisiko bei Patienten mit Lynch-Syndrom keinen Stellenwert einer Überwachungs-ÖGD [133]. Wird eine ÖGD durchgeführt, sollte diese immer bis zum Treitz'schen Band erfolgen, da 50 % der Lynch-Syndrom-assoziierten Dünndarmtumoren im Duodenum lokalisiert sind [134]. Eine ggf. bestehende *H. pylori*-Infektion bei Lynch-Syndrom-Patienten sollte in jedem Fall behandelt werden [123].

| 4.11 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|-----------|---|----------|
| EK | Bei allen Personen mit erhöhtem Magenkarzinomrisiko soll eine Testung auf <i>H. pylori</i> erfolgen. Bei positivem Testergebnis soll eine Eradikationstherapie mit nachfolgender Erfolgskontrolle angeboten werden. | |
| | Starker Konsens | |

Tabelle 6: Risikoindividuen bzw. -konstellationen, bei denen eine *H. pylori*-Testung und bei positivem Nachweis Eradikation unter karzinomprotektiven Aspekten durchgeführt werden sollte

| |
|--|
| Erstgradig Verwandte von Patienten mit Magenkarzinom |
| Personen, die in <i>H. pylori</i> -Hochprävalenzgebieten und Hochinzidenzgebieten für das Magenkarzinom geboren und/oder aufgewachsen sind: Asien, Osteuropa, Mittel- und Südamerika |
| Patienten mit fortgeschrittener, Korpusprädominanter atrophischer Gastritis mit/oder ohne intestinale Metaplasie (OLGA 3/4, OLGIM 3/4) |
| Patienten mit früheren Magenneoplasien (Adenom, Frühkarzinom) nach endoskopischer Resektion oder Magenteilresektion |

Hintergrund (Übernahme aus S2k-Leitlinie *H. pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit [6], [135])

Die Eradikation von *H. pylori* hat grundsätzlich das Potenzial, die Entstehung eines Magenkarzinoms zu verhindern [136]. Neben Studien aus dem asiatischen Raum konnte dies auch in einer großen finnischen Kohorte sowie in einer Meta-Analyse bestätigt werden [4], [137], [138], [139]. Entscheidend für die Effizienz der *H. pylori*-Eradikation zur Prävention des Magenkarzinoms ist der Zeitpunkt der Behandlung [140]. Sie ist vor allem dann wirksam, wenn noch keine prä-/para-neoplastischen Veränderungen wie Atrophie oder intestinale Metaplasie vorliegen [140], [141], [142], kann aber auch bei fortgeschrittenen Veränderungen, wie beispielsweise nach endoskopischer Resektion eines Magenfrühkarzinoms, noch effektiv sein [30], [143], [144], [145], [146], [147]. Eine Meta-Analyse ergab, dass der karzinomprotektive Effekt einer *H. pylori*-Eradikation umso größer war, je höher die zugrundeliegende Magenkarzinominzidenz in der untersuchten Population war [148]. Letztlich war er aber für alle Bevölkerungsgruppen, Risikopersonen und asymptomatischen Personen nachweisbar.

Die bislang größte Interventionsstudie zum karzinomprotektiven Effekt einer *H. pylori*-Eradikation wurde in China initiiert [149]. Sie zeigt, dass ein bevölkerungsbasiertes Screening auf *H. pylori* und eine konsekutive Eradikationsbehandlung prinzipiell machbar sind. Ihre Auswirkung auf die Magenkarzinominzidenz bleibt abzuwarten. Aufgrund der vergleichsweise geringen Prävalenz der *H. pylori*-Infektion und der

geringen Inzidenz des Magenkarzinoms ist ein Massenscreening in Deutschland nicht sinnvoll und nicht kosteneffektiv [150]. Man wird sich daher auf Risikoindividuen beschränken, wie sie in obiger Tabelle 4 dargestellt sind [151], [152], [153], [154], und wie sie auch im Maastricht V/Florenz Konsensusreport [136], und in der deutschen S2k-Leitlinie „H. pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ empfohlen werden [135].

Man sollte sich bewusst sein, dass auch nach einer erfolgreichen präventiven H. pylori-Eradikation das Karzinomrisiko nicht völlig eliminiert ist. Eine Kohortenstudie mit 753 Patienten und einem endoskopischen Follow-up über 6,2 + 4,8 Jahren zeigte bei Patienten mit intestinaler Metaplasie oder schwerer endoskopischer Atrophie ein erhöhtes Magenkarzinomrisiko [155] auch nach H. pylori-Eradikation (im Vergleich zu H. pylori infizierten Patienten ohne fortgeschrittene gastrale präneoplastische Veränderungen) [156].

| 4.12 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|--------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad A | Ein serologisches Screening der asymptomatischen Bevölkerung auf <i>H. pylori</i> , EBV sowie pathologische Serumpepsinogene soll nicht durchgeführt werden. | |
| Level of Evidence 2b | [157], [158], [6] | |
| | Konsens | |

Hintergrund

Das Magenkarzinom wird häufig erst in einem bereits fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Die späte Diagnosestellung ist mit einer schlechten Prognose verbunden. Nicht invasive Testmethoden wären hilfreich, das Magenkarzinom in einem frühen Stadium zu diagnostizieren. Bisher gibt es keinen verlässlichen Biomarker, der eine Früherkennung erlaubt. Es gibt allerdings Surrogatparameter, die eine Identifizierung von Patienten mit fortgeschrittenen prämalignen Veränderungen der Magenschleimhaut erlauben. Der intestinale Typ des Magenkarzinoms ist mit einer atrophisierenden Gastritis und dem Vorliegen einer intestinalen Metaplasie vergesellschaftet. Das Risiko, an einem Magenkarzinom zu erkranken, korreliert sowohl mit der Ausdehnung als auch dem Schweregrad der Atrophie [21], [159]. Serologische Marker wie Pepsinogen (PG) I und II, Gastrin 17 (G-17) geben Hinweise auf den Schweregrad und die Lokalisation der Atrophie [160] und ermöglichen dadurch die Erkennung von Hochrisikopatienten. PG I wird ausschließlich in den Hauptzellen des Korpus produziert, während PG II auch in der Kardia, dem Pylorus und von den duodenalen Brunner'schen Drüsen sezerniert wird [159]. Ein vermindertes PG I/II-Verhältnis spricht mit einer Sensitivität von 66,7 – 84,6 % und einer Spezifität von 73,5 – 87,1 % für eine fortgeschrittene Drüsenkörperatrophie [161], [162], [163].

Watabe et al. nahmen 9.293 Teilnehmer, welche für *H. pylori*-Antikörper und Serumpepsinogene gescreent wurden, für 4,7 Jahre in Beobachtung. In dieser Studie zeigte sich die Kombination der genannten Serummarker als hoch prädiktiv für die Entstehung eines Magenkarzinoms [164]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine Langzeitstudie mit 2.446 Teilnehmern, in der ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Serumpepsinogen-Werten und der Entwicklung eines Magenkarzinoms

nachgewiesen wurde, der unabhängig von einer *H. pylori*-Infektion war [165], [166]. Eine Meta-Analyse aus dem asiatischen Raum beschreibt, dass das Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms bei einem pathologischen Serumpepsinogen-Test und positiver *H. pylori*-Serologie um das 6- bis 60-fache erhöht ist [158]. So identifizierte Individuen könnten dann gezielt einer weiteren endoskopischen Abklärung zugeführt werden [157]. Diese Strategie wurde in einer japanischen Meta-Analyse von Daten aus 40 Studien mit mehr als 300.000 Individuen untermauert [167]. In Japan und Südkorea werden daher bereits Individuen anhand des Serumpepsinogen-Tests und ihres serologischen *H. pylori*-Status in unterschiedliche Risikogruppen eingeteilt, um so eine individuelle Risikostratifizierung und damit eine ökonomischere endoskopische Überwachung zu ermöglichen [164]. Damit konnte in diesen Regionen eine Reduktion Magenkarzinom-bedingter Todesfälle um bis zu 76 % erreicht werden [168], [6].

Mehrere Kohortenstudien, auch aus Europa, mit langen Beobachtungszeiträumen von bis zu 14 Jahren bestätigen den Nutzen dieser Strategie in ähnlicher Weise [165], [169], [170], [171]. Dies ist auch in einer Meta-Analyse angedeutet, in die auch europäische Studien mit einbezogen wurden, wobei die heterogene Studienlage nur bedingt valide Schlussfolgerungen zulässt [164]. Die Kosteneffektivität dieser Strategie konnte bislang nur für bestimmte Patientengruppen und auch in der Regel nur für Regionen mit hoher Magenkarzinominzidenz nachgewiesen werden, sodass eine bevölkerungsbasierte Pepsinogentestung für Deutschland derzeit nicht empfohlen werden kann [172].

Die Möglichkeit eines opportunistischen Screenings auf das Vorliegen einer *H. pylori*-Infektion kann um die Bestimmung gastralner Hormone (Pepsinogen I und II) erweitert werden, um, wie in einzelnen Studien untersucht wurde, Individuen unter Risiko für das Vorliegen einer gastralnen präneoplastischen Veränderung zu identifizieren und im Falle erniedrigter Serumpepsinogen-Spiegel eine Gastroskopie zu empfehlen [173].

Aufgrund der generell hohen Durchseuchungsrate der Bevölkerung ist ein Screening auf EBV nicht sinnvoll.

| 4.13 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|-----------|---|------------------|
| EK | Ein bevölkerungsbezogenes endoskopisches Screening auf das Vorliegen gastralner neoplastischer Veränderungen und eines Magenkarzinoms soll in Deutschland nicht erfolgen. | |
| | Konsens | |

Hintergrund

Die mit 7 – 10/100000 Einwohner niedrige Prävalenz des Magenkarzinoms rechtfertigt aus Gründen der Kosteneffektivität kein endoskopisches bevölkerungsbasiertes Screening in Deutschland. Individuen unter Risiko oder solche, bei denen i.R. der individuellen Vorsorge serologisch Hinweise auf das Vorliegen einer Atrophie gefunden wurden, sollen invasiv-bioptisch untersucht werden.

| 4.14 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|--------------------------------|---|----------|
| Empfehlungsgrad A | Individuen mit nachgewiesenen fortgeschrittenen präneoplastischen Veränderungen sollen in Übereinstimmung mit internationalen Leitlinien einer endoskopisch-bioptischen Überwachung zugeführt werden. | |
| Level of Evidence 2b | [174] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Fokale Atrophie und intestinale Metaplasie (IM) sind histologische Diagnosen. Speziell für die Graduierung der Atrophie der Magenschleimhaut besteht eine hohe Inter- und Intraobservervariabilität. Das Risiko für ein Magenkarzinom erhöht sich bei ausgeprägter IM und/oder Atrophie jeweils um das 5-fache [140]. Zur Risikostratifizierung bieten sich bei aktiver H. pylori-Gastritis Klassifizierungsschemata wie OLGA und/oder OLGIM an, bei denen die nach überarbeiteter Sydney-Klassifikation beurteilte Gastritis in Stadien eingeteilt wird [175], [176], [177]. Obwohl sich für OLGIM eine geringere Interobservervariabilität gezeigt hat, scheint insbesondere die Kombination beider Schemata optimale Resultate zur Risikoprädiktion zu zeigen (höchstes Risiko in Stadien III und IV) [178], [179], [180], [181]. Eine regelmäßige endoskopisch-bioptische Überwachung wird bei fokaler Atrophie und intestinaler Metaplasie nicht empfohlen, da das Magenkarzinomrisiko bei Atrophie und intestinaler Metaplasie auch nach 10 Jahren zu gering ist (< 1,8%) [182], [183]. Allerdings sind Ausdehnung, Verteilung und bestimmte histologische Charakteristika mit einem deutlich erhöhten Risiko assoziiert [174], [184], [185], [186]. Bei Nachweis einer ausgeprägten Atrophie und Metaplasie sollte eine endoskopisch-bioptische Überwachung unter dem Aspekt durchgeführt werden, dass sich trotz erfolgreicher H. pylori-Eradikation eine Progression zum Magenkarzinom entwickeln kann [169], [187], [188], [189], [140]. Europäische Leitlinien empfehlen bei diesen Patienten eine Endoskopie inklusive Biopsien nach dem Sydney-Protokoll alle drei Jahre [174]. Vorgehen wurde jüngst in mehreren europäischen Multicenterstudien untermauert [190]. Zusätzlich zu Biopsien nach dem Sydney-Protokoll sollten auch zusätzlich Proben aus allen sichtbaren Läsionen entnommen werden [191]. Es konnte auch für Europa bestätigt werden, dass ein dreijähriges Überwachungsintervall bei Patienten mit fortgeschrittener gastraler Atrophie oder IM kosteneffektiv ist [192], [193]. Bei positiver Familienanamnese mit Magenkarzinomdiagnose bei einem erstgradigen Verwandten, kann dieses Intervall bei Patienten mit fortgeschrittener IM/Atrophie individuell verkürzt werden [194]. In den Niederlanden wird alternativ ein einmaliges Populationsscreening im 60. Lebensjahr vorgeschlagen, wobei hier insbesondere prämalignen Konditionen im Korpus eine prädiktive Aussagekraft für eine weitere neoplastische Progression zugeschrieben wird [195], [186]. Aufgrund der allerdings insgesamt noch recht heterogenen Studienlage sind weitere multizentrische, prospektive Studien dringend erforderlich [190], [192]. Die oben aufgeführte Strategie soll aber in jedem Fall mit den betroffenen Patienten diskutiert werden.

Tabelle 7: Präneoplastische Risikostratifizierung nach dem OLGA-System.

Die Stadieneinteilung resultiert aus den nach der überarbeiteten Sydney-Klassifikation graduierten mukosalen Veränderungen.

| | | Korpus | | | |
|-----------------------------|--------------------------|----------------|------------------------|------------------------|----------------------|
| | Schweregrad der Atrophie | keine Atrophie | geringgradige Atrophie | mittelgradige Atrophie | hochgradige Atrophie |
| Antrum (incl. Angulusfalte) | keine Atrophie | Stadium 0 | Stadium I | Stadium II | Stadium II |
| | geringgradige Atrophie | Stadium I | Stadium I | Stadium II | Stadium III |
| | mittelgradige Atrophie | Stadium II | Stadium II | Stadium III | Stadium IV |
| | hochgradige Atrophie | Stadium III | Stadium III | Stadium IV | Stadium IV |

| 4.15 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|-----------|---|----------|
| EK | Eine Testung auf <i>H. pylori</i> kann asymptomatischen Patienten ab dem Alter von 50 Jahren in einem allgemeinen Vorsorgegespräch, zum Beispiel im Rahmen der kolorektalen Karzinomvorsorge, angeboten werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Aufgrund der mit 7 - 10/100.000 Einwohner niedrigen Inzidenz für das Magenkarzinom und der gleichsam niedrigen *H. pylori*-Prävalenz kann ein bevölkerungsbasiertes Screening aus Kosten-Effizienz-Erwägungen in Deutschland nicht empfohlen werden.

Lag in serologisch basierten Studien die *H. pylori*-Prävalenz in Deutschland bei 30 - 40 % [196], [197] wurde kürzlich in Abstractform die Prävalenz aktiv infizierter Menschen in Deutschland mit 10 % angegeben [198].

Werden in Kosteneffizienz-Analysen auch über das Magenkarzinom hinausgehende Komplikationen der *H.pylori*-Infektion wie die peptische Ulcuskrankheit einbezogen, konnte in systematischen Reviews gezeigt werden, dass ein Screening auch bei niedriger Inzidenz kosteneffektiv sein kann. Die Vergesellschaftung eines *H. pylori*-Screenings mit z. B. der Vorsorgekoloskopie trägt der Tatsache Rechnung, dass in

Studien gezeigt wurde, dass die Kosteneffektivität in der Kohorte > 50 Jahren größer ist als in der Kohorte < 50 Jahren [199], [200], [201], [173].

| 4.16 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|-----------|--|----------|
| EK | Vor oder nach endoskopischer Resektion von Magenfrühkarzinomen und Adenomen oder operativen Magenteilresektionen soll eine Testung auf das Vorliegen einer <i>Helicobacter pylori</i> -Infektion erfolgen. Bei positivem Testergebnis soll eine Eradikationstherapie mit nachfolgender Erfolgskontrolle durchgeführt werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

In asiatischen Kohorten konnte gezeigt werden, dass infolge der Eradikation einer *H. pylori*-Infektion das Auftreten metachroner Zweitkarzinome im Nachbeobachtungszeitraum halbiert war. Zudem konnte ein Rückgang der atrophischen präneoplastischen Veränderungen der gastralen Mukosa gezeigt werden [20], [143], [202], [203], [204], [205].

| 4.17 | Evidenzbasiertes Statement | geprüft 2024 |
|--------------------------------|---|--------------|
| Level of Evidence 2a | Bezüglich einer möglichen endoskopischen Überwachung von Patienten mit reseziertem Magen ohne Magenkarzinomanamnese lässt sich aus den existierenden Daten keine Empfehlung ableiten. | |
| | [206], [207], [208], [209], [210] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Nach einer Operation am Magen (insbesondere Ulkuschirurgie) ist das Risiko für die Entstehung eines Magenstumpfkarzinoms ab dem 15. – 20. postoperativen Jahr erhöht [206], [207], [208], [209], [210]. Das relative Risiko liegt zwei Meta-Analysen zufolge im Bereich zwischen 1,5 und 3,0, abhängig von der Art der Operation und vor allem, der Zeitdauer seit der Operation [206], [209], [211]. Die Art der Rekonstruktion (Billroth-II-Resektion/ Gastrojejunostomie vs. Billroth-I-Resektion/Gastroduodenostomie) scheint nicht mit einem größeren Risiko verbunden zu sein. Ursächlich für das erhöhte Magenkarzinomrisiko wird ein alkalischer Galle- und Pankreassaftrflux verantwortlich gemacht. Aufgrund des erhöhten Karzinomrisikos wird häufig eine regelmäßige Gastroskopie – beginnend nach 15 Jahren – empfohlen, ohne dass sich der Nutzen einer solchen Strategie belegen lässt. Aufgrund der weitgehenden Bedeutungslosigkeit der Ulkuschirurgie im Gefolge einer effizienten Pharmakotherapie mit zunächst H2-Blockern und jetzt Protonenpumpenhemmern wird das postoperative Magenstumpfkarzinom bald ein historisches Phänomen sein.

| 4.18 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|-----------|--|----------|
| EK | Bei Patienten mit Erstdiagnose einer perniziösen Anämie sollte eine ÖGD mit bioptisch-histologischer Charakterisierung der gastralnen Mukosa erfolgen. | |
| | Starker Konsens | |
| 4.19 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
| EK | Bei Vorliegen einer autoimmun-atrophischen Gastritis soll eine regelmäßige endoskopische Überwachung alle 3 – 5 Jahre angeboten werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Vorangegangene Leitlinien haben die autoimmune Gastritis (AIG) als präkanzeröse Kondition des Magens mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entstehung von Magenkarzinomen bewertet und eine regelmäßige endoskopische Überwachung empfohlen [212], [213], [214]. Neben einer Neubewertung der zugrundeliegenden Daten konnte durch neuere Studien gezeigt werden, dass die AIG nicht mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Magenkarzinomen einhergeht [215]. Die Mehrzahl historischer Studien basiert auf retrospektiven Analysen und eine mögliche Exposition zu *H. pylori* wurde häufig nicht ausgeschlossen. Die Relevanz eines Ausschlusses einer vorangegangenen *H. pylori*-Infektion ist in der Tatsache der daraus potenziell resultierenden atrophen Pangastritis begründet, die die bisher angenommene Schätzung eines erhöhten Karzinomrisikos bei AIG verwässert. Aktuellere Studien haben eine unauffällige (nicht-atrophische) Mukosa im Antrum gefordert, was eine vorangegangene *H. pylori*-Infektion ausschließt [214], [216], [217], [218]. Nachgewiesen ist hingegen das erhöhte Risiko neuroendokriner Neoplasien des Magens bei AIG verursacht durch erhöhte Serumgastrin-Spiegel, die zu einer Proliferation der enterochromaffinen Zellen (ECL) mit dem Potenzial zur Entstehung von Typ I NENs führen. Aktuelle Leitlinien empfehlen eine endoskopische Überwachung von AIG-Patienten in Abhängigkeit des Vorliegens gastraler präneoplastischer Konditionen (MAPS II) [219]. Aktuelle Empfehlungen schlagen ein endoskopisches Überwachungsintervall von 3 bis 5 Jahren vor [215]. Generell sind Überwachungsendoskopien bei AIG-Patienten mehr geeignet, den Zeitpunkt des Nachweises neuroendokriner Neoplasien vorzuziehen.

Referenzen: [220], [221], [222], [223], [212], [224], [213], [225], [214], [216], [217], [215], [219], [218], [226], [227]

5 Einfluss von Medikamenten

5.1 Prävention

| 5.1 | Evidenzbasiertes Statement | modifiziert 2024 |
|-------------------------------|---|------------------|
| Level of Evidence 2 | Klinische Studien zeigen zwar eine Assoziation zwischen Magenkarzinomrisiko und Langzeit-PPI-Einnahme, eine Kausalität ist jedoch nicht belegt. Siehe Supplement, Evidenzbericht AG 1_PPI und Statine , Tabelle 4 | |
| | [228] , [229] , [230] , [231] , [232] , [233] , [234] , [235] , [236] , [237] , [238] , [239] , [240] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Die profunde Säuresuppression im Magen durch die Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) führt zu einer erhöhten Sekretion von Gastrin. Bei vielen Patienten, die eine Therapie mit einem PPI erhalten, lässt sich ein leichter Anstieg der Gastrin-Serumkonzentration nachweisen [229], [230]. Gastrin hat einen trophischen Effekt auf die Magenschleimhaut. Es wird von einem erhöhten Risiko für die Entstehung von neuroendokrinen Tumoren des Magens sowie von Magen- und Kolonkarzinomen durch eine Hypergastrinämie berichtet [231], [232], [233], [234], [235]. Bei Patienten unter einer langdauernden PPI-Therapie konnte eine Hyperplasie von Enterochromaffin-like Zellen (ECL-Zellen) beobachtet werden [229], [230]. Zusätzlich zeigen klinische Studien bei Patienten mit *H. pylori*-Infektion eine erhöhte Inzidenz einer atrophischen Gastritis unter einer langdauernden PPI-Therapie [235], die als Risikofaktor für Adenokarzinome des Magens angesehen wird [241], [236]. Auf der anderen Seite zeigte die Langzeitauswertung der SOPRAN und LOTUS-Studien, in denen Patienten mit Refluxkrankheit randomisiert operativ oder mit PPI behandelt wurden, keinen Unterschied der beiden Gruppen im Hinblick auf prämaligne Veränderungen oder dem Auftreten von gastralnen NETs über den Beobachtungszeitraum von 12 Jahren [242]. Eine Cochrane-Analyse von vier randomisierten kontrollierten Studien konnte keine Assoziation zwischen der Einnahme von PPI mit dem Auftreten von präneoplastischen Veränderungen (Atrophie, intestinale Metaplasie) belegen [243].

Zwei Untersuchungen aus Großbritannien belegten ein erhöhtes Risiko für Magenkarzinome bei Patienten unter PPI-Therapie, was aber auf die Tatsache zurückgeführt wurde, dass die Symptome eines Magenkarzinoms mit dyspeptischen Beschwerden häufig Ursache für die Einleitung einer PPI-Therapie darstellen. Dies muss als Confounder angesehen werden [237], [238], weil die Symptombefreiung die Krankheit maskiert und so zu einer verspäteten Diagnose führt. Eine populationsbasierte Kohorten-Studie aus Dänemark, die eine Verzögerungsphase von einem Jahr in die Analyse miteinbezog, um einen solchen Effekt zu minimieren, untersuchte 15.065 Patienten, die einen PPI verschrieben bekommen hatten, und 16.176 Patienten, für die ein H2-Rezeptor-Blocker ordiniert wurde. Die Studie konnte keinen Unterschied in der IRR (incidence rate ratio) für ein Magenkarzinom zwischen beiden Patientengruppen zeigen (1,2 (95% KI, 0,8-2,0) vs. 1,2 (95% KI, 0,8-1,8)) [239].

Eine 2018 veröffentlichte Arbeit aus Hongkong untersuchte die Daten von 63.397 Patienten, die nach einer *H. pylori*-Eradikationstherapie für einen längeren Zeitraum PPI erhielten [244]. Ausgeschlossen aus der weiteren Analyse wurden Therapieversager mit einer Zweit- oder Drittlinientherapie, Patienten mit einem Magenkarzinom innerhalb von 12 Monaten nach der Eradikationstherapie, Patienten mit Magenulkus sowie Patienten mit der Verschreibung eines H2-Rezeptorantagonisten (H2-RA) oder eines PPI während eines Zeitraumes von 6 Monaten vor der Karzinomdiagnose. Die Einnahme eines PPI ging mit einem erhöhten Karzinomrisiko einher (HR 2,44; 95% KI: 1,42-4,20), für die H2-RA war dies nicht der Fall. Das Karzinomrisiko nahm zudem mit der Dauer der PPI-Einnahme zu [244].

Diese Ergebnisse müssen mit Vorsicht bewertet werden. Ein kausaler Zusammenhang lässt sich aus dieser Observationsstudie nicht ableiten. Zudem waren die Patienten, die dauerhaft PPI einnahmen, 10 Jahre älter als die Patienten der Kontrollgruppe ohne Medikation (64,1 vs. 54,3 Jahre), die Wahrscheinlichkeit für weiter fortgeschrittene prämaligine Veränderungen des Magens (Atrophie) daher höher. Auch wurde der Erfolg der Eradikationsbehandlung nicht bestätigt und der Effekt einer möglichen *H. pylori*-Persistenz daher unterschätzt. Es wurden kürzlich mehrere Meta-Analysen zu diesem Thema veröffentlicht [245], [246], [247], [248], [249], [250]. Insgesamt bestätigen alle Autoren ein etwa 1,5- bis 2-fach erhöhtes Risiko für Magenkarzinome distal der Kardia. Die Daten zu einem Einfluss auf die Inzidenz des Kardiakarzinom sind heterogen [247], [246]. Alle Autoren schließen wichtige Daten aus europäischen Studien mit ein, wobei eine dezidierte Analyse zu diesen Subkollektiven nur für drei Studien erfassbar war. Von diesen zeigen zwei einen weiterhin positiven, jedoch abgeschwächten Zusammenhang für europäische Patienten [245], [248], ein Autor kann dies nicht bestätigen [249]. Zwei Arbeiten belegen dezidiert das Risiko bei der PPI Einnahme im Vergleich zur Langzeiteinnahme von H2-RA [250], [247]. Allen Analysen gemeinsam ist eine hochgradige Heterogenität der eingeschlossenen Studien, sowie die mangelnde Berücksichtigung von weiteren Risiko- und Einflussfaktoren, allen voran des *H. pylori*-Status, vormaliger Therapie, Tabakkonsum, Familienanamnese etc. Wie bereits oben erwähnt, kann eine Kausalität aus diesen Daten nicht abgeleitet werden. Insbesondere Patienten mit schwergradiger Refluxsymptomatik und entsprechenden Komplikationen sind in der Regel auf eine adäquate Säureblockade angewiesen. Bei diesen Patienten kann ein PPI in niedriger Dosierung auch in Langzeittherapie verordnet werden. In anderen Fällen sollte nach spätestens 6 Monaten ein Auslassversuch unternommen werden.

| 5.2 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|-------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad A | ASS oder NSAR sollen nicht mit der Indikation der Prophylaxe eines Magenkarzinoms angewendet werden. | |
| Level of Evidence 2 | [251], [252], [253], [254], [255], [256], [257], [242] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Die Einnahme von bestimmten Medikamenten, wie nichtsteroidalen antiinflammatorischen Rheumatika (NSAR), führen zu einer Verminderung der prokarzinogenen inflammatorischen Gewebereaktion. Obwohl die meisten Studien den protektiven Effekt dieser Medikamente belegen, können auf Basis der bisher limitierten Studien keine definitiven Aussagen über eine mögliche Chemoprävention mit Hilfe dieser Medikamente getroffen werden [242]. In molekularen Analysen von Gewebeproben wurde eine Induktion der Cyclooxygenase-2 (COX-2) in Magenkarzinomen gezeigt [252], [258], [259]. In den letzten Jahren wurde in einer Vielzahl von Beobachtungs- und Kohortenstudien der protektive Effekt von ASS, NSAR oder selektiven COX-2-Inhibitoren auf die Magenkarzinogenese untersucht [260]. Jüngere Meta-Analysen, vor allem aus dem asiatischen Raum bestätigen zwar eine Risikoreduktion von 20 – 40 % für das Magenkarzinom distal des gastroösophagealen Übergangs, allerdings bleibt die Datenlage sehr heterogen und der Effekt wird sehr uneinheitlich diskutiert [261], [262], [263].

Eine prospektive Kohortenstudie aus den USA (159.116 Teilnehmer, mit 316 Magenkarzinomen über 34 Jahre) zeigte einen protektiven Effekt nur für Frauen mit einer regelmäßigen Aspirineinnahme, d.h. zweimal oder öfter pro Woche, nach mindestens zehn Jahren regelmäßiger Einnahme [264]. Im Vergleich dazu schien der Effekt bei einer populationsbasierten britischen Kohortenstudie nicht von der Dauer der ASS-Einnahme abzuhängen [265].

In einer anderen Untersuchung fand sich bei regelmäßiger Einnahme von COX-2-Inhibitoren eine Regression mukosaler Alteration wie intestinaler Metaplasie und Atrophie, wobei dieser Zusammenhang in der Literatur nicht eindeutig belegt ist und in anderen Studien nicht bestätigt werden konnte [251], [254], [266]. So konnte auch eine kürzlich veröffentlichte schwedische Studie keinen Effekt für COX-2-Inhibitoren bestätigen [267]. Seit 2019 wurden fünf neue Meta-Analysen zum chemo-protectiven Effekt von ASS und NSAR bezüglich des Magenkarzinoms veröffentlicht [261], [262], [263], . Die jüngste Analyse von 2022 schliesst 18 Studien ein sowie eine nationale Kohorte aus Korea und berichtet von einem etwa 25% reduzierten Magenkarzinomrisiko in Individuen mit regelmässiger ASS Einnahme über einen Beobachtungszeitraum von 4,7 Jahren [261]. Der Effekt war vergleichbar zwischen Studien an westlichen und asiatischen Populationen. Eine weitere Meta-Analyse zeigte den groessten Benefit durch tägliche ASS Einnahme The daily use of aspirin was associated with highest preventive benefit against gastric cancer (täglich: RR 0,65; 95% KI: 0,52-0,83; monatlich: RR 0,77; 95% KI: 0,55-1,07; gelegentlich: RR 1,09; 95% KI: 0,77-1,54) [263]. Generelle Probleme bestehen in der Inhomogenität der erfassten Studien, insbesondere im Hinblick auf die definierten Endpunkte und abweichenden Ein- und Ausschlusskriterien. In den meisten Fällen handelt es sich um epidemiologisch-retrospektive, Fragenbogen-basierte Erhebungen [255]. Auch im Hinblick auf den Zeitpunkt der Intervention liegen abweichende Daten vor. So zeigen Studien zur ASS/NSAR Einnahme nach *H. pylori*-Eradikation sowie auch nach endoskopischer Therapie von Magenfrühkarzinomen abweichende Ergebnisse [268], [269], [270].

2018 wurden die Daten der prospektiven AspECT Studie aus Großbritannien veröffentlicht, bei der 2557 Teilnehmer im Rahmen eines 2x2 Studiendesigns über 8,9 Jahre (median) mit entweder hoch oder niedrig dosiertem Esomeprazol in Kombination mit oder ohne Aspirin behandelt wurden [271]. Endpunkte dieser Studie waren die Gesamtmortalität sowie Inzidenz ösophagealer Adenokarzinome und hochgradiger IEN. Aspirin alleine hatte keinen signifikanten Effekt, konnte aber einen protektiven Effekt von Hochdosis-Esomeprazol verstärken.

Hinweise auf einen protektiv-antikanzerogenen Effekt von ASS/NSAR im oberen Gastrointestinaltrakt wurden bislang nicht in die klinische Routine übertragen, da das Risiko für eine NSAR-induzierte Ulkusblutung erhöht wird. Auch bei selektiven COX-2-Inhibitoren ist der Einfluss auf das kardiovaskuläre Risikoprofil umstritten [257], [242]. So kann aktuell eine alleinige Indikation für die Gabe von ASS oder NSAR zur Prävention nicht gegeben werden. Allerdings ist eine Einnahme aufgrund anderer Gründe mit hoher Wahrscheinlichkeit als Benefit für die Prophylaxe des Magenkarzinoms zu werten, sodass die Medikation nicht beendet werden sollte.

| 5.3 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|----------|--|----------|
| B | Statine sollten nicht mit der Indikation der Prophylaxe eines Magenkarzinoms angewendet werden. Siehe Supplement, Evidenzbericht AG 1_PPI und Statine , Tabelle 6 | |
| 1 | | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Auch wenn generell vielversprechend, so liegen doch weniger Daten zum Zusammenhang einer regelmäßigen Statineinnahme mit dem Magenkarzinomrisiko vor. Auch hier wurden die meisten Daten im asiatischen Raum erhoben. Eine kürzlich veröffentlichte systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse (20 Studien an 11.870.553 Individuen) berechnet eine Risikoreduktion für das Magenkarzinom von etwa 30 % bei regelmäßiger Statineinnahme (RR 0,72; 95% Kl: 0,64-0,81). Der Effekt war jedoch deutlich geringer ausgeprägt in Studien an westlichen Kohorten (RR 0,88; 95% Kl: 0,70-0,99) [272]. Eine koreanische Kohortenstudie, basierend auf den Daten des nationalen Krankenversicherungssystems, bestätigt diese Ergebnisse, zeigt aber noch einen ausgeprägteren Effekt auf die Magenkarzinom-bedingte Mortalität (HR 0,46; 95% Kl: 0,32-0,57) [273].

Eine weitere Fragestellung bezieht sich auf den Einsatz von Statinen mit adjuvant supportiver Intention nach Diagnose eines Magenkarzinoms. Eine weitere Studie aus Korea untersuchte den Effekt von Statinen an 11.568 Patienten nach endoskopischer Resektion eines Magenfrühkarzinoms. In dieser Studie wurde bei 12,5 % der Patienten ohne Statineinnahme ein metachrones Magenkarzinom diagnostiziert, im Vergleich von nur 2,2 % bei der Statingruppe, resultierend in einer HR von 0,17 (95% Kl: 0,13-0,24) in der multivariaten Analyse [274]. Eine britische Registerstudie untersuchte den Effekt von Statinen in 3833 Magenkarzinopatienten und berichtet von einer reduzierten Magenkarzinom-bedingten Mortalität bei Patienten, die regelmäßig Statine eingenommen haben (HR 0,83; 95% Kl: 0,74-0,93) [275].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien keine Risikoreduktion für die Entstehung eines Magenkarzinoms durch regelmäßige Statineinnahme zeigt, die Evidenz aus Beobachtungsstudien jedoch einen Vorteil belegt. Der gemessene Effekt war bei westlichen Populationen allgemein

geringer als bei asiatischen Populationen. Auch wenn die derzeitig vorliegenden Studien für einen positiv protektiven Effekt einer regelmäßigen Statineinnahme auf Inzidenz und Mortalität des Magenkarzinoms hinweisen, so kann doch ein genereller Einsatz von Statinen zur Karzinomprophylaxe aufgrund der spärlichen und heterogenen Datenlage nicht empfohlen werden.

Konsolidationsfassung

6 Primärdiagnostik

6.1 Endoskopische Untersuchung

| 6.1 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|-----------------|---|------------------|
| EK | <p>Bei Patienten mit einem oder mehreren der folgenden Alarmsymptome für das Vorliegen einer Neoplasie soll zeitnah eine komplette Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) mit Entnahme von Biopsien erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dysphagie • Rezidivierendes Erbrechen • Inappetenz • Unklarer Gewichtsverlust • Gastrointestinale Blutung • unklare Eisenmangelanämie • unklarer Vitamin B-12-Mangel | |
| Starker Konsens | | |

Hintergrund

Obwohl die Sensitivität von Alarmsymptomen relativ niedrig ist [276], [277], wird weltweit als „Good Clinical Practice“- Übereinkunft (GCP) bei Patienten mit sogenannten „Alarmsymptomen“ (progrediente/rezidivierende Dysphagie, GI-Blutung, Gewichtsabnahme, rezidivierendes Erbrechen, rezidivierende Aspirationspneumonie, Inappetenz) frühzeitig zu einer hochauflösenden Video-Endoskopie des oberen Verdauungstraktes mit Biopsie-Entnahme geraten [278], [279]. Auch eine unklare Eisenmangelanämie ist ein solches Alarmsymptom [279], da sie Folge okkulter gastrointestinaler Blutverluste sein kann. Die Diagnose einer perniziösen Anämie ermöglicht eine frühzeitige endoskopische Diagnose und ein verbessertes Outcome des Magenkarzinoms [280]. Die endoskopische Untersuchung des Ösophagus und Magens (ÖGD) ist das Standardverfahren zur Detektion von Neoplasien des Ösophagus und Magens [281]. Sie erlaubt die gleichzeitige Entnahme von Biopsien und vermeidet eine Strahlenexposition, die mit anderen (bildgebenden) Verfahren verbunden ist. Die endoskopische Untersuchung erlaubt die Bestimmung der Lokalisation der Neoplasie und ist in aller Regel mit großer Sicherheit durchführbar. Die untersuchungsabhängige Letalitätsrate liegt unter 1 von 10.000 Fällen und Komplikationen (in aller Regel in Zusammenhang mit der Sedierung) treten in ca. 1 von 1.000 Fällen auf [282], [283]. Wenngleich keine Vergleichsstudien dieser Methodik zu anderen Verfahren in den letzten Jahren durchgeführt wurden und damit zur Analyse vorliegen, ist aufgrund der oben aufgeführten Vorteile diese Methode als das Standardverfahren anzusehen und sollte bei klinischem Verdacht als Erstes eingesetzt werden.

| 6.2 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|--------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad A | Zur Primärdiagnostik des Adenokarzinoms des Magens oder gastroösophagealen Übergangs soll die hochauflösende Videoendoskopie eingesetzt werden. | |
| Level of Evidence 1a | [284] , [285] , [286] , [287] , [288] | |
| | Starker Konsens | |
| 6.3 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
| Empfehlungsgrad B | Magnifikation und computergestützte virtuelle Chromoendoskopie sollten zur Verbesserung der Detektionsrate und Therapieplanung eingesetzt werden. | |
| Level of Evidence 1a | [284] , [285] , [286] , [287] , [288] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Die Diagnostik des Magenfrühkarzinoms ist eine Herausforderung, die optimale optische endoskopische Bedingungen voraussetzt. Neben der Detektion von Läsionen sind Abgrenzbarkeit und laterale Ausdehnung für die lokale endoskopische Therapie entscheidend.

Standard-Endoskope vergrößern das endoskopische Bild auf das 30- - 35-fache. Diese arbeiten mit CCD- (charge coupled device) Chips, die in der Endoskopspitze integriert sind und in Deutschland ein Videosignal im PAL-Format generieren. Die übliche Standardauflösung liegt bei 640 - 700 Pixel (Linien) Breite mal 480 - 525 Pixel (Linien) Höhe mit einer Gesamtauflösung bis zu etwa 400.000 Bildpunkten (Pixel). Hochauflösende (high-definition oder high-resolution) Endoskope steigern die Auflösung auf > 850.000 Bildpunkte. Um die optimale Bildqualität dieser Endoskope zu nutzen, sollten alle Bestandteile der Bildkette (Prozessor, Monitor) geeignet sein, dieses hochauflösende Signal darzustellen. Zudem ist eine Vergrößerung des Bildareals durch bewegliche optische Linsensysteme oder digitale Zoomtechnik (Magnifikation) auf das bis zu 150-fache möglich [\[289\]](#).

Neben dem Standard-Weißlicht (400 - 700 nm Wellenlänge) bieten mehrere Hersteller Systeme zur integrierten optischen Kontrastverstärkung auf Knopfdruck an. Diese sind das Narrow Band Imaging (NBI, Olympus Medical Systems®), Multi Band Imaging (MBI, Fujinon®) und i-Scan (Pentax®). Diese Funktionen nutzen Interaktionen von Gewebestrukturen auf Licht unterschiedlicher Wellenlänge. NBI verwendet Filter zur Gewebedarstellung bei den Wellenlängen von 415 nm (blau) und 540 nm (grün), dies

hebt insbesondere vaskuläre Strukturen hervor. MBI erzielt eine Kontrastanhebung durch digitale Aufsplittung des Lichtes in die verschiedenen Wellenlängen [290]. Zur Optimierung des Bildergebnisses kann die Magnifikation mit HD-Technik und Chromoendoskopie kombiniert werden [288], [291]. Die hochauflösende Videoendoskopie ist anerkannter Standard für die endoskopische Diagnostik [289].

Fiberglasendoskope und Videoendoskope älterer Generation sollen wegen der deutlich schlechteren Bildqualität und Auflösung für die Magenspiegelung nicht mehr eingesetzt werden, auch wenn prospektiv-randomisierte Studien zum Vergleich der verschiedenen Gerätegenerationen in der Detektion von Magenkarzinomen und prämalignen Läsionen nicht existieren. Eine Meta-Analyse von sieben prospektiven Studien mit 429 Patienten und 465 Läsionen konnte zeigen, dass die Chromoendoskopie signifikant die Detektion von Magenfrühkarzinomen verbessert [292]. Die gepoolte Sensitivität, Spezifität und Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) ist für die Chromoendoskopie 0,90 (0,87-0,92), 0,82 (0,79-0,86) und 0,95 [293].

Zur virtuellen, computergestützten Chromoendoskopie und Magnifikationstechniken sind in den letzten Jahren zahlreiche Studien publiziert worden, die übereinstimmend im Vergleich zur hochauflösenden Weißlichtendoskopie eine signifikant höhere Sensitivität von Magnifikation und NBI für die Detektion von präneoplastischen und neoplastischen Magenschleimhautläsionen zeigen konnten [294], [286], [287]. Zwei Meta-Analysen prospektiv-randomisierter Studien zur Detektion von Magenfrühkarzinomen und prämalignen Läsionen mittels Weißlicht-, Magnifikations- und Narrow Band Imaging-Endoskopie bestätigten diese Ergebnisse. Eine Meta-Analyse aus 14 prospektiven asiatischen Studien zur kombinierten Magnifikation mit NBI-Technik zeigte eine gepoolte Sensitivität von 0,86 (0,83-0,89) und Spezifität von 0,96 (0,95-0,97) im Vergleich zur Weißlicht-Endoskopie (Sensitivität 0,57 (0,5-0,64); Spezifität 0,79 (0,76-0,81) für die Detektion von Magenfrühkarzinomen [284]. Eine weitere Meta-Analyse [285] untersuchte Ergebnisse aus 10 Studien mit 1.724 Patienten zum Vergleich von WLE und Magnifikation mit NBI zur Detektion von Magenfrühkarzinomen. Auch dabei resultierte eine signifikant höhere Sensitivität (0,83 vs. 0,48), Spezifität (0,96 vs. 0,67) und diagnostische odds ratio (88,83 vs. 2,1) für die Magnifikation mit NBI. Inzwischen bestätigte eine Meta-Analyse von 6 Studien mit insgesamt 708 Patienten auch die hohe Genauigkeit von BLI für die Detektion von Magenfrühkarzinomen (Sensitivität 0,92 [0,83 - 0,96]; Spezifität 0,93 [0,82 - 0,98]; Genauigkeit 0,95 [0,73 - 1,00]) [295]. Signifikante Unterschiede zwischen BLI und NBI konnten in einer weiteren Meta-Analyse nicht nachgewiesen werden [296]. Die in einer Meta-analyse zusammengefassten Daten von 7 Studien mit 321 Patienten zeigen für i-scan eine Sensitivität von 0,84 (0,65 - 0,93) und eine Spezifität von 0,83 (0,68 - 0,92), resultierend in einer Genauigkeit von 0,84 (0,69 - 0,93) für die Detektion von Magenfrühkarzinomen [297].

6.2 Histologische Diagnostik

| 6.4 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|-------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad A | Es sollen Biopsien aus allen suspekten Läsionen genommen werden, um eine sichere Diagnostik von malignen Veränderungen im Ösophagus und im Magen zu gewährleisten. | |
| Level of Evidence 4 | [2] | |
| Starker Konsens | | |

| 6.5 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|-------------------------------|--|----------|
| Empfehlungsgrad B | Kommt therapeutisch eine endoskopische Resektion in Betracht, sollten zur Detektion einer Helicobacter-Infektion und präneoplastischer Konditionen Biopsien aus endoskopisch nicht vom Tumor befallener Magenschleimhaut entnommen werden. Siehe Supplement, Evidenzbericht AG 2_Biopsien und Nachsorge , Tabelle 6 | |
| Level of Evidence 2 | | |
| Konsens | | |

Hintergrund

In Deutschland wird bei jeder Endoskopie des oberen GI-Trakts die Durchführung von Biopsien empfohlen [135]. Eine inadäquate Anzahl von Biopsien gehört zu den in einer systematischen Review ermittelten Risikofaktoren für übersehene Magenkarzinome [298]. Umgekehrt ist die Rate endoskopischer Biopsien mit der Magenkarzinomdetektionsrate assoziiert [299].

Bei V.a. auf ein nicht endoskopisch resezierbares Malignom des Magens sollte ein Minimum von 8 Biopsien aus allen suspekten Arealen entnommen werden. Ein Minimum von 10 Biopsien ist indiziert bei Patienten mit großen Läsionen. Diese Zahlen wurden in einer britischen Studie validiert, in der 8 bzw. 10 Tumorbiopsien erforderlich waren, um mindestens 4 bzw. 5 Gewebeproben mit vitalem Tumorgewebe zu erhalten [300]. Eine Anzahl von 4 bis 5 vitalen endoskopischen Biopsien aus Magenkarzinomen gilt als Mindestvoraussetzung für die verlässliche Bestimmung des Her2- und PD-L1-Status durch endoskopische Biopsie [301], [302], [303].

Bei Verdacht auf ein malignes Magenlymphom empfehlen Experten eine sogenannte Mapping-Biopsie mit 10 Biopsien aus der suspekten Läsion sowie je zwei Biopsien aus Antrum, Corpus und Fundus [304].

Bei potenziell endoskopisch resektablen Magenneoplasien sollten jedoch nur zwei Biopsien aus den am meisten suspekten Anteilen der Läsion entnommen werden, um die endoskopische Resektion nicht durch die Induktion einer Submukosa-Fibrose zu gefährden [305]. Zwei Biopsien ermöglichen in über 90% der Fälle eine korrekte Diagnose, und eine dritte Biopsie erhöht die diagnostische Ausbeute nicht weiter [306].

In einer systematischen Übersichtsarbeit von Ortigao et al. 2022 konnte ein signifikant höheres Risiko (OR 4,73, 95 %, KI 2,87-7,80) für die Entwicklung eines metachronen Magenkarzinoms nach endoskopischer Resektion (Inzidenz 9,3 %) im Vergleich zur subtotalen Gastrektomie (Inzidenz 1,2 %) ermittelt werden. Für eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren betrug das Risiko 9,5 % nach endoskopischer Resektion und 0,7 % nach subtotaler Gastrektomie. Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines metachronen Magenkarzinoms nach endoskopischer Resektion wurden höheres Alter, männliches Geschlecht, (Odds Ratio 1,43, 95 % KI 1,22 - 1,66), positive Familienanamnese (OR 1,88, 95 %, KI 1,03 bis 3,41), synchrone Läsionen (OR 1,72, 95 %, KI 1,30 bis 2,28), schwere Magenschleimhautatrophie (OR 2,77, 95 %, KI 1,22 bis 6,29), intestinale Metaplasie im Corpus (OR 3,15, 95 % KI 1,67 bis 5,96), persistierende Helicobacter pylori-Infektion (OR 2,08, 95 % KI 1,60 bis 2,72) und niedrige Pepsinogen I/II-Ratio identifiziert, während die spezifischen Charakteristika der Indexläsion ohne signifikanten Einfluss waren [307]. Da eine erneute endoskopische Resektion in 83,2 % (95 %, KI 72,2 bis 91,9 %) der Fälle mit metachronem Magenkarzinom möglich war, sollten bei Patienten, die für eine endoskopische Therapie eines Magenfrühkarzinoms in Frage kommen, die o.g. endoskopisch-biopsisch fassbaren Risikofaktoren Helicobacter-Infektion, Magenschleimhautatrophie und intestinale Metaplasie durch eine systematische Biopsie nicht vom Tumor befallener Schleimhaut als Grundlage für die Festlegung eines individualisierten Nachsorge- und Behandlungskonzeptes erfasst werden. Das Risiko für die Entwicklung eines metachronen Magenkarzinoms nach endoskopischer Resektion kann durch Eradikation von H.pylori signifikant reduziert werden [308], [309].

Die präneoplastischen Konditionen intestinale Metaplasie und Atrophie sollten histopathologisch graduiert werden, wobei histopathologische Stagingsysteme wie Operative Link on Gastritis Assessment [OLGA] and Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia [OLGIM] zur Risikobewertung genutzt werden können [310].

Ob auch bei Patienten mit Magenkarzinom, die sich einer subtotalen Magenresektion unterziehen, in Anbetracht des etwa 1%igen Risikos eines metachronen Magenkarzinoms ein endoskopisches Gastritis-Staging sinnvoll ist, kann auf der Grundlage der publizierten Evidenz nicht entschieden werden.

| 6.6 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|-----------|---|--------------|
| EK | Dyplasien/Intraepitheliale Neoplasien des Magens und gastroösophagealen Übergangs sollen nach WHO in Low-Grade und High-Grade unterschieden werden. | |
| | Starker Konsens | |

| 6.7 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|-----------|---|--------------|
| EK | Bei histologischer Diagnose jeder Dysplasie/Intraepithelialen Neoplasie (IEN) soll der Prozess einer kompetenten (dokumentierten) pathologischen Zweitmeinung im Sinne eines Vier-Augen-Prinzips durchgeführt werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Die Nomenklatur prämaligner neoplastischer Veränderungen der Magenschleimhaut hat sich in den letzten Jahren mehrfach geändert. Die aktuelle Fassung der WHO - Klassifikation der Tumoren des Verdauungstraktes verwendet den Begriff "Dysplasie" an Stelle des zuvor etablierten Begriffes "Intraepitheliale Neoplasie" zur Beschreibung von neoplastischen Veränderungen von Schleimhautarchitektur sowie der zellulären und nukleären Morphologie, die noch nicht das Ausmaß eines Karzinoms erreichen, so dass beide Termini in den beiden vorstehenden Empfehlungen synonym Verwendung finden [311].

Eine systematische Review und Meta-Analyse aus dem Jahr 2019 zeigte eine signifikante Risikoerhöhung für Adenokarzinome des Magens sowohl bei Nachweis einer hochgradigen Dysplasie (IR: 186,40; 95% KI, 106,63-285,60), als auch in geringerem Ausmaß bei niedriggradiger Dysplasie (IR: 11,26; 95% KI, 3,91-21,23) [312]. Die Diagnose Dysplasie (Synonym: intraepitheliale Neoplasie, IEN) im GI-Trakt kann im Einzelfall schwierig sein, entweder in der Abgrenzung einer niedriggradigen Dysplasie/IEN gegenüber reaktiven Veränderungen oder einer hochgradigen Dysplasie/IEN gegenüber einem Karzinom. Daher soll bei der Diagnose einer Dysplasie/IEN eine dokumentierte, kompetente pathologische Zweitmeinung im Sinne eines Vier-Augen-Prinzips (Facharztstandard) durchgeführt werden; diese kann bei entsprechender personeller Ausstattung auch intern erfolgen. Bei fehlendem Konsens/diagnostischer Unsicherheit der Primärbefunder sollte eine externe Referenzbeurteilung durch einen in der GI-Pathologie erfahrenen Pathologen ermöglicht werden [313], [314]. In etwa einem Viertel bis zu einem Drittel der Fälle kommt es nach endoskopischer Resektion einer in der Biopsie als niedriggradige Dysplasie bewerteten Läsion zum Upgrade der histopathologischen Bewertung am Resektat [315], [316], [317].

Auf der Grundlage der oben zusammengefassten Evidenz empfehlen die Europäischen MAPS II Guidelines, Patienten mit histologischer Dysplasiediagnose in Magenschleimhautbiopsien sehr genau endoskopisch zu reevaluieren, im Falle einer endoskopisch sichtbaren Läsion ein Staging durchzuführen und wenn möglich

endoskopisch zu therapieren und aufgrund des hohen Risikos metachroner Läsionen entsprechende endoskopische Nachsorgeuntersuchungen durchzuführen [219], [318].

6.3 Histologie

| 6.8 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|-----------------|--|--------------|
| A | Nach negativer Histologie bei makroskopisch tumorverdächtiger Läsion oder V.a. Linitis plastica sollen kurzfristig erneut multiple Biopsien aus dem Rand und dem Zentrum der Läsion oder eine diagnostische endoskopische Resektion durchgeführt werden. | |
| 1b | [319], [320], [321] | |
| Starker Konsens | | |

| 6.9 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|-----------------|---|--------------|
| EK | In Fällen, in denen trotz eines hochgradigen klinischen und endoskopischen Verdachts auf eine Neoplasie des Magens bzw. gastroösophagealen Übergangs ausgiebige Biopsien die Sicherung der Diagnose nicht erlauben, können EUS und endosonographisch gestützte Biopsie zur primären Diagnosesicherung genutzt werden. | |
| Starker Konsens | | |

Hintergrund

Klinisch besteht immer wieder die Problematik der histologischen Sicherung einer makroskopisch verdächtigen Läsion im Magen, bzw. bei V.a. Linitis plastica. Hier werden häufig wiederholt Biopsien entnommen, die histologisch ohne Tumornachweis sind. Wissenschaftliche Untersuchungen zur Fragestellung, wie oft und wann erneut Biopsien entnommen werden sollen bzw. wann ein invasiveres Verfahren zur histologischen Sicherung eingesetzt werden muss, liegen nicht vor. Generell muss jedoch ein differenziertes Vorgehen bei a) frühen Läsionen mit potenziell kurativem Ansatz von b) makroskopisch groß imponierenden bzw. fortgeschrittenen oder symptomatischen Läsionen unterschieden werden [319], [320].

Bei frühen Läsionen ist eine erneute Diagnostik innerhalb 1-2 Wochen mit Biopsieentnahme angezeigt. Sollten auch diese Biopsien ohne histologischen Tumornachweis bleiben, kann eine endoskopische Resektion bzw. Schlingenresektion von Falten durchgeführt werden. Vor einer invasiveren Diagnostik sollte dieses Vorgehen bei frühen Läsionen wiederholt werden [321]. Bei großen Läsionen, die auch in der erneuten Biopsie ohne Tumornachweis bleiben, kann neben der endoskopischen Resektion bzw. Schlingenresektion von Falten, insbesondere bei symptomatischen Läsionen direkt ein kombiniert endoskopisch-laparoskopisches oder chirurgisches Vorgehen in Betracht gezogen werden [322], [323], [324], [325], [293].

Übereinstimmend haben mehrere operativ-histologisch kontrollierte endosonographische Fallserien zeigen können, dass eine echoarme Verdickung der tiefen Schichten der Magenwand, insbesondere der Muscularis propria bei Patienten mit verdickten Magenfalten („Riesenfalten“) einen hohen Voraussagewert für Malignität und insbesondere für ein szirrhöses Magenkarzinom hat. Eine Verdickung nur der Mukosa ist dagegen typisch für eine benigne Ursache der Riesenfalten [294], [326], [327], [328], [329], [330], [331], [332]. In einer Untersuchung, in die 61 Patienten mit „Riesenfalten“ und fehlendem histologischem Nachweis einer malignen Magenerkrankung in der endoskopischen Biopsie eingeschlossen worden sind, erwies sich die endosonographische Verdickung der tiefen Schichten der Magenwand als der einzige unabhängige Prädiktor für Malignität (Sensitivität 95%, Spezifität 97 %) [328]. Bei Patienten mit Magenwandverdickung in der Computertomographie ist ein pathologisches Ergebnis der Endosonographie nur dann zu erwarten, wenn auch der endoskopische Magenbefund pathologisch ist [333]. Bleiben bei Patienten mit hochgradigem klinischem Verdacht auf ein Magenkarzinom und endosonographisch nachgewiesener Magenwandverdickung endoskopische Biopsien wiederholt ohne erklärenden Befund, kann die endosonographisch gestützte Feinnadel Biopsie (EUS-FNA) der Magenwand oder von pathologischen Lymphknoten zur Diagnosesicherung herangezogen werden. Eine aktuelle Meta-Analyse zeigte einen diagnostischen Ertrag der EUS-FNA von 82,6% (95% KI 74,6 – 90,6%) für die Diagnose des szirrhösen Magenkarzinoms [334]. Vor endoskopischer Submukosadissektion von gastralnen epithelialen Neoplasien durchgeführte Großzangenbiopsien führten im Vergleich zu konventionellen Zangenbiopsien nicht zu einer signifikanten Verbesserung der diagnostischen Aussage. Dagegen verbesserte die Erhöhung der Anzahl durchgeföhrter Biopsien die diagnostische Genauigkeit [319].

Tabelle "Primärdiagnostik" fasst die diagnostischen Methoden in der Primärdiagnostik zusammen.

Tabelle 8: Primärdiagnostik

| Komplette Ösophagogastroduodenoskopie | |
|---|--|
| <i>Bei Alarmsignalen für Neoplasie</i> | |
| Mit hochauflösender Videoendoskopie | <i>Zur Primärdiagnostik des Adenokarzinoms des Magens oder des ösophagogastralen Übergangs</i> |
| Mit Magnifikation und virtueller Chromoendoskopie | <i>Zur Verbesserung der Detektionsrate und Therapieplanung</i> |
| Biopsie | |
| <ul style="list-style-type: none">• Aus suspekten Arealen | <i>Ca. 8 Biopsien aus dem mutmaßlichen Tumor</i> |
| | <i>Unterscheidung nach Low-Grade und High-Grade Dysplasie sowie Karzinom</i> |
| | 4-Augen-Prinzip |

| | |
|--|--|
| Komplette Ösophagogastroduodenoskopie <i>Bei Alarmsignalen für Neoplasie</i> | |
| | <i>Bei histologischer Diagnose jeder Dysplasie/Intraepithelialen Neoplasie</i> |
| | Bei nicht diagnostischer Histologie <i>Kurzfristig multiple Biopsien aus Rand und Zentrum makroskopisch tumorverdächtiger Läsionen oder endoskopische Resektion</i> <i>Ebenso bei V.a. Linitis plastica</i> |
| <ul style="list-style-type: none"> Bei therapeutischer Möglichkeit einer endoskopischen Resektion | Biopsieentnahme aus endoskopisch nicht vom Tumor befallener Magenschleimhaut <i>Zur Detektion Helicobacter-Infection und präneoplastische Konditionen</i> <i>(Sydney-System)</i> |
| Endoskopische Ultraschalluntersuchung <i>Bei hochgradigem Verdacht auf eine Neoplasie und nicht diagnostischer Biopsie</i> | |
| Mit endosonographisch gestützter Materialgewinnung | <i>Zur primären Diagnosesicherung, wenn ausgiebige Biopsien in der ÖGD dies nicht erlauben</i> |

7 Staging

7.1 TNM-Klassifikation

| 7.1 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|-----------|--|----------|
| EK | Das klinische Staging der Karzinome des ösophagogastralen Übergangs und des Magens soll auf der Grundlage der endoskopischen und bildgebenden Diagnostik nach der jeweils aktuellen klinischen TNM-Klassifikation der UICC erfolgen. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Die TNM-Klassifikation ist eine von der Union for International Cancer Control (UICC) seit 1968 publizierte mehrdimensionale Klassifikation zur Stadieneinteilung von Tumorerkrankungen, die den Status des Primärtumors (T), von regionalen Lymphknotenmetastasen (N) sowie von Fernmetastasen (M) beschreibt und als global akzeptierter Standard zur Beschreibung der Ausbreitungsstadien von Krebskrankungen gilt. Seit 2017 ist die 8. Auflage gültig [335]. Für das klinische Staging des Adenokarzinoms des gastro-ösophagealen Übergangs erfolgt das Staging nur bei AEG III-Tumoren (definiert als Lokalisation des „Epizentrums“ des Tumors > 2 cm distal des gastro-ösophagealen Übergangs) entsprechend der für das Magenkarzinom gültigen Klassifikation (Tabelle "TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms"), während AEG I und II-Tumoren ("Epizentrum" des Tumors innerhalb von 2 cm vom gastro-ösophagealen Übergang und Einbeziehung des Ösophagus) wie ein Ösophaguskarzinom klassifiziert werden sollen [336], [335]. Für Frühkarzinome des Magens und ösophago-gastralen Übergangs ist ergänzend zur TNM-Klassifikation noch die Angabe der Tiefe des Befalls von Mukosa bzw. Submukosa (T1a, m; T1b, sm1 - sm3) gebräuchlich [337], [338]. Aufgrund von Limitationen der genauen Auszählung befallener Lymphknoten in der bildgebenden Diagnostik und der fehlenden therapeutischen Konsequenzen der Anzahl detektierter Lymphknotenmetastasen ist es klinisch auch gebräuchlich, auf eine genaue Kategorisierung der N-Kategorie zu verzichten und alle nodal-positiven Stadien als cN+ zusammenzufassen. Für alle bildgebenden Befunde, die in das klinische Staging eingehen, sollte die Befundung strukturiert in einer Weise erfolgen, die die Vergleichbarkeit der Befunde unabhängig vom konkreten Befunder und in der Zusammenfassung die Angabe einer klinischen TNM-Klassifikation ermöglicht [339], [340], [341], [337]. Bei der Interpretation von Publikationen, die sich auf die klinische TNM-Klassifikation von Karzinomen des Magens und gastro-ösophagealen Übergangs beziehen, muss berücksichtigt werden, welche Auflage der TNM-Klassifikation konkret zugrunde liegt. Zahlreiche Publikationen zur Genauigkeit des klinischen Stagings beziehen sich noch auf die 6. bzw. 7. Auflage der TNM-Klassifikation, wobei sich die Klassifikation der 6. Auflage deutlich von der 7. und 8. Auflage unterscheidet [337], [342].

Tabelle 9: TNM-Klassifikation Klassifikation des Magenkarzinoms (gilt auch für AEG-Tumore Typ III nach Siewert)

| Erläuterung/ Quelle: [343] | |
|--|--|
| T-Kategorie | |
| 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 |
| T4 | Tumor perforiert Serosa (viszerales Peritoneum) oder infiltriert benachbarte Strukturen ^{1,2,3} |
| T4a | Tumor perforiert Subserosa (viszerales Peritoneum) |
| T4b | Tumor infiltriert benachbarte Strukturen ^{1,2,3} |
| N-Kategorie | |
| N0 | Keine regionären Lymphknotenmetastasen |
| N1 | Metastasen in 1-2 regionären Lymphknoten |
| N2 | Metastasen in 3-6 regionären Lymphknoten |
| N3 | Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten |
| N3a | 7-15 Lymphknoten |
| N3b | ≥ 16 Lymphknoten |
| M-Kategorie | |
| M0 | Keine Metastasen |
| M1 | Fernmetastasen ⁴ |

Erläuterung/ Quelle: [343]

¹ = Benachbarte Strukturen des Magens sind Milz, Colon transversum, Leber, Zwerchfell, Pankreas, Bauchwand, Nebennieren, Niere, Dünndarm und Retroperitoneum; ² = Intramurale Ausbreitung in Duodenum oder Ösophagus wird nach der tiefsten Infiltration in diesen Organen oder im Magen klassifiziert; ³ = Ein Tumor, der sich in das Ligamentum gastrocolicum oder gastrohepaticum ausbreitet – ohne Perforation des viszeralen Peritoneums – wird als T3 klassifiziert.; ⁴ = Fernmetastasen schließen peritoneale Metastasen (Aussaat) und positive Peritonealzytologie sowie Tumoren im Netz mit ein, soweit diese nicht Teil einer kontinuierlichen Ausbreitung sind.

Cave: AEG I und II-Tumoren werden nach dem Schema für Ösophaguskarzinome klassifiziert.

7.2 Bildgebende Verfahren

| 7.2 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Eine Fernmetastasierung soll mittels Sonographie, CT-Thorax und CT-Abdomen inklusive Becken ausgeschlossen werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Die Daten zur bildgebenden Diagnostik von Fernmetastasen bei Magenkarzinom sind überwiegend alt und spiegeln nicht den aktuellen Stand der Methodenentwicklung wieder. Während die kontrastverstärkte Abdomensonographie eine vergleichbar hohe diagnostische Genauigkeit zur Multi-Detektor-Computertomografie (MDCT) und Magnetresonanztomografie (MRT) zum Nachweis und Ausschluss von Lebermetastasen gastrointestinaler Tumoren und deren Differenzierung von lebereigenen benignen und malignen Tumoren erreicht [344], [345], [346], [347], [348], [349], [350], gelingt mit der Computertomographie darüber hinaus auch mit guter bis sehr guter diagnostischer Genauigkeit der Nachweis von Fernmetastasen an anderen Lokalisationen (insbesondere Lunge, Mediastinum, Peritoneum). Für den Nachweis einer Peritonealkarzinose ist die B-Bild-Sonographie mit 9 % weniger sensitiv als das CT (33 %) [351].

Bei Nachweis von Lebermetastasen durch bildgebende Verfahren sind eine sorgfältige Dokumentation, die Beschreibung von Anzahl, Diametern und Lokalisation sowie die Definition von Targetläsionen für eine Chemotherapie erforderlich.

Der isolierte Befall zervikaler Lymphknoten ist beim Magenkarzinom eine Rarität. Die B-Bild-Sonographie ist der Computertomographie im Nachweis von Halslymphknoten-Metastasen gleichwertig oder geringfügig überlegen [352], [353], [354], [355] und daher ergänzend sinnvoll, wenn nicht bereits im Rahmen der CT-Untersuchung eine Beurteilung der zervikalen Lymphknotenstationen erfolgt ist. Die ultraschallgestützte Feinnadelaspirationsbiopsie ist geeignet, den metastatischen Lymphknotenbefall histologisch zu sichern [353], [356], [357], [358].

| 7.3 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|--------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad B | Der EUS sollte Bestandteil des Stagings des Primärtumors mit kurativer Therapieintention sein. | |
| Level of Evidence 2a | [359], [360], [361], [362], [363], [364], [365], [366], [367], [368], [369], [370], [371], [372], [373], [374], [375], [376], [377], [378], [379], [380], [381], [382], [383], [384], [385], [386], [387], [388], [389], [390], [391], [392], [393] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Die Endosonographie (EUS) hat eine hohe Treffsicherheit in der Beurteilung der lokalen Infiltrationstiefe von Adenokarzinomen des Magens und des ösophago-gastralen Übergangs [337], [360]. Qualitätsindikatoren für das endosonographische Staging gastrointestinaler Hohlorgantumoren wurden in der S2k-Leitlinie „Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie“ 2015 publiziert [289].

T-Staging

In einer Meta-Analyse von 22 Studien fanden Puli et al. [373] eine gepoolte Sensitivität bzw. Spezifität für das endosonographische T-Staging von 88,1 % bzw. 100 % (T1), 82,3 % bzw. 95,6 % (T2), 89,7 % bzw. 94,7 % (T3) und 99,2 % bzw. 96,7 % (T4), [360], [373]. Ein Cochrane-Review 2015 schloss für die EUS-Bewertung des T-Staging 50 Studien überwiegend hoher Qualität mit 4.397 Patienten ein und fand für die klinisch wichtige Differenzierung früher (T1 und T2) von lokal fortgeschrittenen (T3 und T4) Kategorien eine hohe Sensitivität (86 %) und Spezifität (90 %) [360]. Ähnlich gut ist die EUS-Differenzierung zwischen T1- und T2-Kategorien (Sensitivität 85 %, Spezifität 90 %), während die Unterscheidung zwischen mukosal (T1a) und submukosal (T1b) infiltrierenden Karzinomen zwar mit Sensitivität von 87 % gelingt, aber durch eine Spezifität von 75 % limitiert ist [394].

Eine nur mäßige endosonographische Differenzierung von T1a- und T1b-Magenkarzinomen wurde in einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2015 bestätigt [395]. Eine weitere Meta-Analyse fand ein Overstaging von mukosalen und oberflächlich submukosal infiltrierenden Magenfrühkarzinomen (M/SM1) von 13,3%, während 29,7% der submukosal infiltrierenden Karzinome (T1b, SM) endosonographisch understaged wurden. Eine Tumogröße von ≥ 2 cm, Ulzeration und ein geringer Differenzierungsgrad begünstigten die fehlerhafte diagnostische Einschätzung.

Eine Meta-Analyse von 12 Studien (darunter 5 prospektive), die die Genauigkeit von EUS und Multidetektor-CT im präoperativen Staging des Magenkarzinoms verglichen haben, ergab eine signifikante Überlegenheit des EUS für die Charakterisierung von T1-Tumoren und das Nodalstaging, während für die T-Kategorien T2 und T3 der Vorteil des EUS und für T4-Tumoren der Vorteil des CT jeweils nicht signifikant war. Eine prospektive Studie, die Endosonographie, 64-Zeilen-CT und 1,5 Tesla-MRT im lokoregionären Staging des Magenkarzinoms verglich, fand eine signifikant höhere Sensitivität der Endosonographie im Vergleich zu beiden radiologischen Verfahren für die Festlegung der T-Kategorie, während CT und MRT spezifischer waren [396]. Einschränkungen der EUS-Treffsicherheit für das T-Staging ergeben sich bei der Beurteilung der Serosabeteiligung, bei AEG III-Tumoren, nicht passierbaren Stenosen,

ulzerierenden Tumoren, bei undifferenzierten Karzinomen bzw. diffusem Tumortyp nach Laurén sowie bei zunehmendem Tumordurchmesser [361], [360], [373], [363], [369], [370], [397]. Die T-Kategorie wird im EUS ähnlich wie in der CT häufiger (median EUS 10,6 %; CT 9,4 %) überschätzt als unterschätzt (median EUS 7,6 %; CT 6,7 %) [360].

N-Staging

Die diagnostische Genauigkeit des endosonographischen Lymphknotenstagings ist unbefriedigend. Dies beruht sowohl auf der unzureichenden Detektion kleiner Lymphknoten mit maligner Infiltration als auch auf einer fehlenden Diskriminierungsmöglichkeit zwischen entzündlich vergrößerten und maligne infiltrierten Lymphknoten [373], [372], [337]. Der erwähnte Cochrane-Review fand für das EUS-Nodalstaging des Magenkarzinoms aus gepoolten Daten (44 Studien mit 3.573 Patienten) eine Sensitivität von 83 % und Spezifität von 67 % [360]. Im Vergleich zum CT erwies sich die EUS zwar signifikant sensitiver im N-Staging (91 % versus 77 %), beide Verfahren zeigten jedoch eine geringe Spezifität (49 % und 63 %) [398]. Zu analogen Resultaten kam eine prospektive Vergleichsstudie von EUS, CT und MRT [396] und aktuelle aggregierte Evidenz , .

Die unzureichende Spezifität des EUS-Nodalstagings kann durch eine EUS-FNA verbessert werden [365]. Limitiert wird diese Option jedoch dadurch, dass eine versehentliche Nadelpassage durch den Tumor oder die Kontamination der Aspirate durch Tumorzellen aus dem Mageninhalt zu falsch-positiven Ergebnissen führen können [399], [400]. Analog zu anderen Leitlinien ist eine EUS-FNA zur Verifikation einer regionären Lymphknotenmetastasierung nicht zu empfehlen [289], [337], [401], [402], [403].

M-Staging

EUS und EUS-FNA können durch Nachweis von Peritonealmetastasen, „okkulten“ Lebermetastasen und mediastinalen Lymphknotenmetastasen einen zum CT komplementären Beitrag leisten [385]. Im Vergleich zu abdomineller Sonographie, CT und PET-CT hat die EUS in einer Meta-Analyse bei sehr hoher Spezifität (96 %) die höchste Sensitivität (34 %) für die Detektion einer peritonealen Metastasierung des Magenkarzinoms [351]. In einer 2010 publizierten Studie führte das Ergebnis der zum Nachweis von Fernmetastasen durchgeführten EUS-FNA bei 15 % der Patienten mit Magenkarzinom zur Veränderung des therapeutischen Konzepts [368]. Aktuelle Leitlinien empfehlen daher, den EUS als Staginguntersuchung zur Beurteilung möglicher Fernmetastasenlokalisierungen konsequent zu nutzen [289], [337], [401], [402], [403].

Der EUS ist im Nachweis geringer Aszitesmengen sensitiver als CT, abdominelle Sonographie und MRT [366], [388], [404]. Übereinstimmend zeigen Studien, dass der EUS-Nachweis von Aszites bei gesichertem Karzinom des Magens oder gastro-ösophagealen Übergangs ein Indikator für das Vorliegen einer Peritonealkarzinose, das Fehlen einer kurativen Resektionsoption und eine ungünstige Prognose ist [378], [392], [404]. Die EUS-FNA von Aszites kann eine Peritonealkarzinose sichern [366], [388], [383], [405], [406]. Eine für Malignität negative Asziteszytologie schließt eine Peritonealkarzinose jedoch nicht aus [366]. Eine Nadelpassage durch den Primärtumor muss vermieden werden.

Der EUS kann in einsehbaren Leberabschnitten kleine, computertomographisch nicht detektierbare („okkulte“) Metastasen-verdächtige Läsionen darstellen und durch EUS-FNA mit hoher diagnostischer Genauigkeit zytologisch und histologisch

charakterisieren [289], [368], [384], [391], [403], [393], [402], [407], [408], [409]. . Darüber hinaus ist die EUS-FNA zum Nachweis mediastinaler Lymphknotenmetastasen geeignet [365], [368], [380], [386], [401], [402], [403].

Zusammenfassend sollte der EUS komplementär zur CT für die Selektion von Patienten für eine perioperative Therapie eingesetzt werden. Ungeachtet der eingeschränkten EUS-Genauigkeit insbesondere für die Differenzierung zwischen T2- und T3-Tumoren und beim Lymphknotenstaging erlaubt die endosonographische Stratifizierung in Risikogruppen (Serosainfiltration, Aszitesnachweis, Lymphknotenbefall) zwischen Patienten mit einer relativ günstigen Prognose (hohe Wahrscheinlichkeit einer R0-Resektion und günstige 5-Jahres-Prognose) und Patienten mit ungünstiger Prognose (eingeschränkte Wahrscheinlichkeit einer R0-Resektion und ungünstige 5-Jahres-Prognose) zu diskriminieren [378], [392], [376], [377], [389], [410]. Die Auswertung der prospektiven Daten eines US-amerikanischen tertiären onkologischen Zentrums zeigte eine Genauigkeit der Risikostratifizierung durch EUS von 73 %. In 19 % der Fälle ergab sich eine Überschätzung (und damit potenzielle Übertherapie), in nur 9 % der Fälle eine Unterschätzung des pathologischen Risikos [411]. Die vergleichende und interdisziplinäre Interpretation der Ergebnisse von EUS und CT im Tumorboard verbessert im Vergleich zu Einzelbefunden die Genauigkeit und führt zur Optimierung therapeutischer Entscheidungen [379], [381], [385].

| 7.4 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|--------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad A | Bei Patienten mit kurativem Therapieansatz soll die CT mit i.v. Kontrastmittel und Distension des Magens mit oralem Kontrastmittel oder Wasser durchgeführt werden. | |
| Level of Evidence 2b | [412], [354], [360], [413] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Die Computertomographie (CT) sollte als Multidetektorcomputer-Tomografie (MDCT) und kontrastmittelverstärkte Untersuchung mit einer portalvenösen Kontrastmittelphase für die Leber und sollte mit einem zumindest biphasischen Protokoll durchgeführt werden (Nativphase und portalvenöse Phase). Eine eindeutige Empfehlung zur Durchführung einer arteriellen Phase kann nicht gegeben werden. Die Schichtdicke sollte ≤ 3 mm betragen.

Die Distension des Magens mit (negativem) Kontrastmittel (z. B. Wasser als sog. „Hydro-CT“) ist in der aktuellen Literatur durchgehend empfohlen, da ohne zusätzliche Kosten der Lokalbefund wesentlich besser abgrenzbar ist und eine Infiltration in Nachbarorgane/-strukturen bzw. die Abgrenzung von anatomischen Strukturen jenseits der Magenwand wesentlich besser möglich ist. In optimierter Technik ist somit ein korrektes T-Staging mit der CT von 77 – 89 % möglich [412]. Für die Beurteilung der Serosainfiltration mit MDCT werden Sensitivitäten zwischen 82 – 100 % erreicht, Spezifitäten von 80 – 97 %.

Eine Meta-Analyse von Nie et al. aus dem Jahr 2017 beschreibt eine Überlegenheit der Endosonographie in der Sensitivität gegenüber der Multidetektor-CT im präoperativen T1- und Nodal-Staging. In den T-Stadien 2-4 liefern beide Modalitäten vergleichbare Ergebnisse [398].

Table 2 Sensitivity and specificity for EUS and MDCT imaging to diagnose T and N staging

| Stage | Sensitivity (%) | | | Specificity (%) | | |
|-------|-----------------|------------|---------|-----------------|-------------|---------|
| | EUS | MDCT | P value | EUS | MDCT | P value |
| T1 | 82 (64–92) | 41 (13–77) | 0.030 | 89 (52–98) | 97 (80–100) | 0.228 |
| T2 | 72 (54–85) | 48 (29–68) | 0.056 | 84 (80–88) | 86 (78–92) | 0.629 |
| T3 | 68 (52–80) | 64 (37–84) | 0.749 | 87 (77–93) | 87 (70–95) | 0.455 |
| T4 | 52 (25–78) | 61 (29–86) | 0.613 | 97 (90–99) | 97 (92–99) | 0.731 |
| N | 91 (81–96) | 77 (66–86) | 0.001 | 49 (20–79) | 63 (42–80) | 0.079 |

MDCT multidetector computed tomography, EUS Endoscopic ultrasonography

Abbildung 1: Tabellarische Übersicht, Sensitivity and specificity für EUS and MDCT imaging to diagnose T and N staging

Die Verwendung der Lymphknotengröße als Indikator einer Lymphknotenmetastasierung ist ein unzuverlässiger Parameter, was für alle morphologischen bildgebenden Verfahren gilt. In einer aktuellen systematischen Meta-Analyse von Kwee et al. [360] konnte kein Verfahren (abd. Ultraschall, EUS, CT, MRT) eine verlässliche Aussage zum Befall/Nichtbefall von Lymphknoten beim Magenkarzinom leisten. Bezuglich Fernmetastasen ist die Sensitivität der Computertomographie gesamt 70 % (95% KI, 0,63-0,77), die Spezifität: 72 % (95% KI, 0,63-0,80). Das CT zeigt bei höherer Spezifität einen Trend zu besserer Sensitivität. Spiral-CT versus Nicht-Spiral-CT zeigt keine signifikanten Unterschiede [412]. Für die Detektion von Lebermetastasen des Magenkarzinoms beschreibt eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2011 eine Sensitivität des CT von 74 % bei einer sehr hohen Spezifität von 99 % [351].

Die Zeichen eines Rundherdes in der Lunge sind nicht ausreichend genau, um die Diagnose eines malignen Rundherdes sicher zu stellen. Insgesamt ist die Sensitivität der CT in der Entdeckung von Läsionen sehr hoch, während die Spezifität gering ist [354], [413]. Die Thorax-CT ist das sensitivste Verfahren zur Detektion von Lungenmetastasen in der Detektion von kleinen Läsionen (<3mm) und dem konventionellen Röntgen-Thorax vorzuziehen.

Für die Detektion peritonealer Metastasen des Magenkarzinoms durch CT liegen nur limitierte Daten vor (Sensitivität 33 %, Spezifität 99 %, diagnostische Odds ratio 66,2) [351]. In einer vom Primärtumor unabhängigen Meta-Analyse wurden für die CT-Diagnose einer Peritonealkarzinose eine deutlich höhere Sensitivität (83 %) bei einer Spezifität von 86 % ermittelt und eine gute Korrelation eines CT-basierten mit dem chirurgisch erhobenen Peritoneal Cancer Index (PCI) beschrieben [414].

Auch für das Staging konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Erfahrung des Radiologen, der Qualität der CT-Untersuchung und einem korrekten Stagingergebnis nachgewiesen werden [354], [413]. Das computertomographische Staging sollte daher nur von ausreichend erfahrenen Untersuchern mit adäquater Untersuchungstechnik durchgeführt werden.

| 7.5 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|--------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad B | Die MRT sollte Patienten vorbehalten sein, bei denen keine CT durchgeführt werden kann. | |
| Level of Evidence 2a | [360], [415] | |
| | Starker Konsens | |

| 7.6 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|-----------|---|--------------|
| EK | Eine Knochenszintigraphie soll im Rahmen des Stagings ohne Verdacht auf eine Knochenmetastasierung nicht durchgeführt werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Mehrere aktuelle Studien zeigen eine zunehmende Wertigkeit der MRT im T-Staging von Magenkarzinomen [415], insbesondere unter Verwendung der sog. Diffusions-MRT [416]. Die diagnostische Genauigkeit bewegt sich dabei zwischen 73,5 – 87,5 % für die T-Kategorie [417], [418] und zwischen 55,2 bis zu 65 % für die N-Kategorie [418], [419]. Die längeren Aquisitionszeiten und hierdurch bedingte Bewegungsartefakte machen diese Methode aber anfälliger als die schnellen Aquisitionen z. B. im CT. In einer publizierten Studie von Giganti et al. kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass die MRT zwar das Potenzial hat, zum Staging des Magenkarzinoms beizutragen, aber aufgrund der Limitationen die Kombination aus EUS und CT als Methoden der ersten Wahl anzusehen sind [396].

Die MRT sollte mit einer Feldstärke von mindestens 1,5 Tesla und Standardwichtungen (T1 und T2) durchgeführt werden. Die Schichtdicke sollte analog zur CT erfolgen. Eine sequenzspezifische Empfehlung kann aufgrund heterogener Untersuchungsprotokolle nicht gegeben werden. Auf eine KM-Gabe mit Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln sollte nicht verzichtet werden. MRT in Hydro-Technik kann bei höheren T-Kategorien eine Sensitivität bis 80 % erreichen und liegt damit nicht signifikant unter den erreichten Ergebnissen für MDCT [360]. Inwieweit der Einsatz spezifischer MRT-Kontrastmittel (hepato-biliäre Kontrastmittel o.ä.) sinnvoll ist, z. B. zur genaueren Detektion von Lebermetastasen, ist Gegenstand aktueller Studien [360], [415].

Gemäß der Studie von Giganti et al. kann bei Kontraindikationen gegen eine CT aufgrund der vergleichbaren Ergebnisse der MRT bei optimalen Bedingungen (mit o.g. Einschränkungen) auch eine MRT in Kombination mit der EUS erwogen werden [396].

| 7.7 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|--------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad A | Das 18F-FDG PET-CT soll nicht für das routinemäßige Staging von Magenkarzinomen durchgeführt werden. | |
| Level of Evidence 1b | [420], [421], [422], [423], [424], [279] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Das 18-F-FDG PET-CT wird nicht routinemäßig empfohlen. Es kann jedoch bei Vorliegen von lokal fortgeschrittenen Tumoren („mass-forming tumours“) des intestinalen Typs bzw. beim Nicht-Siegelringzelligen Magenkarzinom bei kurativer Therapieoption in Betracht gezogen werden. Das 18-F-FDG PET-CT als Prognosemarker oder zum Monitoring des Therapieansprechens bei neoadjuvanter Chemotherapie ist weiterhin Gegenstand wissenschaftlicher Analysen und ist außerhalb klinischer Studien kein Standardvorgehen [279], [414], [420], [421], [422], [423], [424], [425], [426].

7.3 Laparoskopie

| 7.8 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|--------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad B | Die Staging-Laparoskopie verbessert die Therapieentscheidungen beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom (Insbesondere cT3, cT4) und sollte vor Beginn der neoadjuvanten Therapie durchgeführt werden. | |
| Level of Evidence 1a | [99], [279], [420], [421], [427], [428], [429], [430], [2] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Die Staging-Laparoskopie mit Peritoneal-Lavage auf maligne Zellen wird bei allen Patienten mit Magenkarzinom im Stadium IB-III, die als potenziell resezierbar gelten, empfohlen, um radiologisch und makroskopisch okklute peritoneale Metastasen auszuschließen. Sie verbessert die Therapieentscheidungen beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom und vermindert unnötige Explorativ-Laparotomien [431]. Dabei zeigt sich eine große Heterogenität sowohl der Technik der Staging-Laparoskopie als auch der Beurteilung der peritonealen Flüssigkeit, so dass hier weitere Forschung und eine Standardisierung dringend erforderlich sind [432]. Der Nutzen der Laparoskopie mit Lavage ist bei Patienten mit T3/T4-Erkrankung und schlecht kohäsiven Tumoren größer [431], [433]. Die Genauigkeit beim Nachweis von Peritonealmetastasen ist mit einer Gesamtsensitivität von 84,6% und einer Spezifität

von 100% gut [427], während aufgrund ihrer geringen Sensitivität Sonographie, Endosonographie und CT zum Ausschluss einer Peritonealkarzinose ungeeignet sind (sh. [Kapitel 7.2](#)).

Da sich das Behandlungskonzept bei Nachweis einer Peritonealkarzinose relevant ändern kann [434] und deren Quantifizierung für weitere Therapiekonzepte entscheidend ist, wie beispielsweise zur zytoreduktiven Chirurgie mit PIC (Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy), als HIPEC (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy) oder als EPIC (Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy), [435], sollte sie vor Beginn der neoadjuvanten Therapie nach standardisiertem Protokoll durchgeführt werden. Die Erhebung des PCI (Peritoneal Carcinomatosis Index) nach Sugarbaker ist hierbei essentiell (Abbildung [2](#)) [436], [437], [438]. Ein geringer PCI bei limitierter Peritonealkarzinose [427], [430], [434], [435], [437], [438] ist mit der besten Überlebensprognose assoziiert [435], [439].

Bei der cytoreduktiven Chirurgie (CRS) mit hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) sind ein im Vergleich zur Ausgangssituation verringelter PCI und ein CCS (= Completeness of Cytoreduction Score) von 0 (entsprechend einer kompletten makroskopischen Resektion) Kriterien für eine bessere Prognose [440] (s. [Kapitel 16.4](#)).

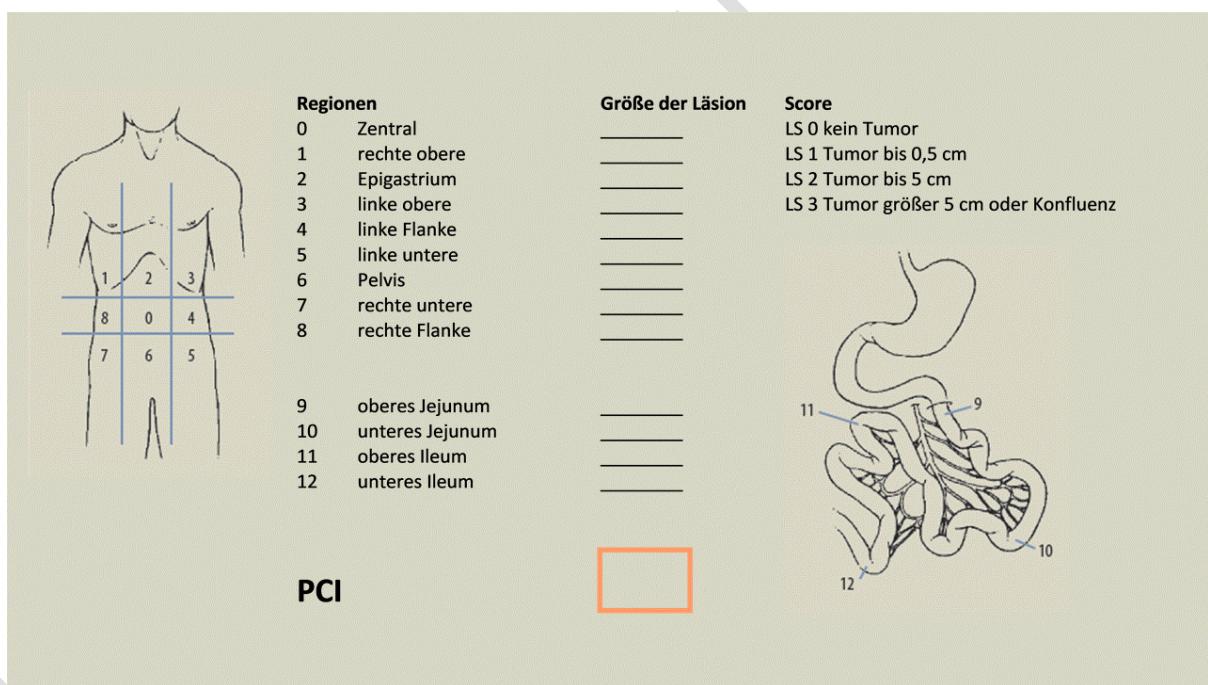


Abbildung 2: Erhebung des PCI (Peritoneal Carcinomatosis Index) nach Sugarbaker im Rahmen der Staging-Laparoskopie

7.4 Prognostische und prädiktive Parameter

Serum-Tumormarker

| 7.9 | Evidenzbasiertes Statement | geprüft 2024 |
|--------------------------------|--|--------------|
| Level of Evidence 2a | Es gibt keine Evidenz für einen Nutzen der Bestimmung von Serum-Tumormarkern. | |
| | [429], [441], [442], [443], [444], [445], [446], [447], [448], [449], [450], [451], [452], [453], [454], [455] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Die Analyse der Bedeutung von *Serum-Tumormarkern* für die Primärdiagnostik von Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs (AEG) und Magens (GC) war Gegenstand zahlreicher Studien. Viele Arbeiten untersuchten verschiedene traditionelle Tumormarker wie CEA, CA19-9 und CA72-4, und neuere Marker, die Hinweise auf Tumormetabolismus oder pathophysiologische Veränderungen der Karzinogenese (z. B. Pepsinogen) erlauben sollen. Vorwiegend sind die Marker nur retrospektiv an Fall-Kontroll-Studien untersucht, aber nicht an großen Kollektiven prospektiv validiert. Für alle Marker sind die berichtete Sensitivität und Spezifität für Screening und Primärdiagnostik nicht ausreichend (Positivrate für CEA von 21,1%, für CA19-9 von 27,8 % und für CA72-4 von 30,0% . Die Kombination von Tumormarkern erhöht die Sensitivität .

Ein primär erhöhter Tumormarker korrelierte jedoch in einzelnen Studien und einem systematischen Review aus dem Jahre 2014 mit dem Stadium und einem reduzierten Outcome nach primärer Resektion . In mehreren Studien im Rahmen eines neoadjuvanten Settings zeigte sich eine Korrelation eines Rezidivs mit primär erhöhten Tumormarkern bzw. einem präoperativen Wiederanstieg. Für die metastasierte Situation ergab sich keine prognostische Relevanz der Tumormarker CA72-4, CEA und CA19-9 , . Zum Nutzen serieller Markerbestimmung z. B. zur Diagnose eines Rezidivs oder zur Verlaufsbeurteilung gibt es keine validierten Daten [429], [444], [445], [450].

Molekulare prognostische und prädiktive Marker

| 7.10 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|-------------------------------|--|----------|
| Empfehlungsgrad A | Bei therapiefähigen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem irresektablen Magenkarzinom sollen der MSI-, der PD-L1- und der HER2-Status aufgrund ihrer Bedeutung für die Prognose und/oder die Gestaltung der medikamentösen Tumortherapie bestimmt werden. Siehe Supplement, Evidenzbericht AG 2_prognostische & prädiktive Marker , Tabelle 7 und 8 | |
| Level of Evidence 2 | [333], [441], [442], [443], [444], [445], [446], [447], [448], [449], [450], [451], [452], [453], [454], [455] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Untersuchungen zu *prognostischen und prädiktiven Markern* bezogen sich sehr früh auf Mechanismen der 5-FU Metabolisierung (Dihydropyrimidin Dehydrogenase, DPD), Thymidylat Synthetase, TS), Thymidin Phosphorylase, TP)), des Nukleotid-Exzisionsreparaturstatus (*excision repair cross-complementation group 1*, ERCC-1; *damaged DNA binding protein complex subunit 2*, DDB2)), der Zellzyklusregulation (p21, p53, Cyclin E, p-Stat3), Apoptoseregulation (bcl-2, *BAX* und *Survivin*), der Zelladhäsion und Zelldifferenzierung (E-Cadherin, CDX2, sonic hedgehog, Trop2, PTEN, Claudin18.2, Muc5AC), der Tumorphypoxie (HIF-1alpha), der Histondemethylierung (JMJD2A), der Regulation der Transkription durch miRNAs und des Immunmechanismus (Epstein-Barr Virus (EBV), Mikrosatelliteninstabilität (MSI), programmed death-ligand1 (PD-L1) und die Neutrophilen-Leukozyten Ratio (NLR). Diese Aufzählung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Verschiedene dieser molekularen Marker korrelieren zwar mit der Prognose der Magenkarzinomerkrankung. Sie erlangten bisher in der Praxis jedoch bis auf eine Bestimmung des DPD-Status zur Dosisberechnung im Rahmen einer 5-FU enthaltenen Therapie sowie MSI, PD-L1 und Her2neu keine klinische Relevanz für Therapieentscheidungen.

Prognostische Relevanz:

Adenokarzinome des Magens mit einer Mikrosatelliten-Instabilität (MSI), zumeist definiert durch den immunhistochemisch nachgewiesenen Verlust einzelner Mismatch-Reparaturenzyme (dann formal als Mismatch-Repair-defizient, dMMR bezeichnet) definieren eine eigene Subgruppe (ca. 10% aller Magenkarzinompatienten, in Asien seltener) mit vermehrt distaler Lokalisation, intestinalem Subtyp, früherem Stadium, seltener Nodalpositivität, häufiger bei Frauen auftretend und mit insgesamt besserer Prognose [114]. Im Rahmen eines systematischen Reviews unter Einschluss von 1.718 Patienten mit Adenokarzinomen des Magens und des ösophagogastralen Übergangs aller Stadien mit einem MSI-high und 16.894 Pat. mit einem Mikrosatelliten-stabilen (MSS-) bzw. MSI-low Status als Vergleichsgruppe konnte ein prognostischer Vorteil für die MSI-high Gruppe gezeigt werden. Die gepoolte Hazard Ratio für das Gesamtüberleben war bei den Mikrosatelliten-instabilen Patienten mit 0,69 (95% KI 0,56

- 0,86) signifikant niedriger als für die Vergleichsgruppe. Weitere aktuelle Meta-Analysen zeigen, dass Patienten mit in kurativer Indikation behandeltem Magenkarzinom und Mismatch Repair Defizienz (dMMR) bzw. Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-high) im Vergleich zu Patienten mit einem pMMR/MSS/MSI-Status ein besseres krankheitsfreies Überleben sowie ein signifikant besseres Gesamtüberleben hatten.

Der Expression von PD-L1 kommt dagegen nach den Ergebnissen einer aktuellen Meta-Analyse bei Patienten mit Magenkarzinom keiner prognostischen Bedeutung zu.

Die prognostische Relevanz von Her2-neu beim Magenkarzinom war auf Grund widersprüchlicher Daten lange unklar, bis 2017 eine Metaanalyse ein insgesamt schlechteres Outcome für Patienten im Stadium III/ IV mit einer Her2neu-Überexpression zeigte.

Prädiktive Relevanz:

Für Patienten mit irresektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Magenkarzinom besteht eine hinreichende Evidenz, die Bestimmung der molekularen Biomarker MSI, PD-L1 und Her2-neu in die Gestaltung des Therapiekonzeptes einzubeziehen (s. [Kapitel 16.4](#)). Aggregierte Evidenz zeigt, dass Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom und MSI-high Status im Gegensatz zu Patienten mit negativem MSI-Status hinsichtlich ihres Gesamtüberlebens im Vergleich zur Standard-Chemotherapie signifikant von einer anti-PD-1-Monotherapie oder (in geringerem Ausmaß) von einer Kombination der anti-PD-1-Therapie mit einer Chemotherapie (Immunochemotherapie) profitieren, [\[456\]](#).

Wenngleich geringer ausgeprägt, korreliert auch die Expression von PD-L1 auf Tumor - bzw. Immunzellen beim fortgeschrittenen Magenkarzinom mit einem Ansprechen auf eine Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie (ICI) , [\[456\]](#). Der Nutzen einer PD/L-1 adressierten Therapie ist in mehreren prospektiven randomisierten klinischen Studien sowohl für Her2 neu-positive als auch HER-2neu-negative Patienten belegt [\[457\]](#), , [\[458\]](#), [\[459\]](#). Daher soll der PDL-1 Status im Kontext einer palliativ intendierten Therapie aktuell nach dem combined positive score (CPS) bestimmt werden. Dieser wurde in den meisten Zulassungsstudien verwendet und berücksichtigt sowohl PDL-1 positive Tumorzellen wie auch positive Lymphozyten und Makrophagen. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass eine aktuelle Meta-Analyse mikrosatelliteninstabile Patienten mit einem CPS ≥ 10 als eine Subgruppe von Patienten mit fortgeschrittenen Adenokarzinomen des Magens und ösophagogastralen Übergangs definieren konnte, die von einer Kombination aus immun- und Chemotherapie hinsichtlich des allgemeinen Überlebens besonders profitieren.

Durch die erste prospektive randomisierte Phase III Studie unter Einsatz von Trastuzumab bei Patienten mit einem mestastasierten Adenokarzinom des Magens oder ösophagogastralen Übergangs wurde der positiv-prädiktive Wert einer Her2-neu Überexpression bereits 2010 erstmals gezeigt [\[460\]](#). Auf der Basis weiterer randomisierter, prospektiver Studien und eines systematischen Literaturreviews, ergibt sich bei Patienten mit einem Her2-neu überexprimierenden metastasiertem Magenkarzinom eine hohe Evidenz für einen Benefit der Kombination einer systemischen Chemotherapie mit Trastuzumab .

Im Gegensatz zu Patienten mit einem palliativen Therapiekonzept hat die Bestimmung der molekularen Biomarker MSI, PD-L1 und Her2-neu im neoadjuvanten Setting keinen

klar definierten Stellenwert. Nach den Ergebnissen zweier Meta-Analysen ist Mikrosatelliteninstabilität zwar ein negativer Prädiktor für die Effizienz einer perioperativen Chemotherapie bei resektabilem Magenkarzinom, allerdings sind die Konsequenzen dieses Befundes vor allem aufgrund bisher unzureichender prospektiver Daten noch Gegenstand der Diskussion und weiterer Untersuchungen. Die Hinzunahme von Immuncheckpoint-Inhibitoren zur perioperativen Systemtherapie wird in aktuellen Studien (KEYNOTE-585: Pembrolizumab; DANTE: Atezolizumab; MATTERHORN: Durvalumab) evaluiert.

Für das Setting der perioperativen Therapie konnte bisher keine klinische Studie einen signifikanten klinischen Benefit einer Her2-neu-Rezettorblockade nachweisen. Dies gilt auch für Studien unter Hinzunahme eines Doppeltargeting [461], [462]. Dies wird durch Daten eines systematischen Reviews unter Einschluss von 17 Studien unterschiedlicher Qualität aus 2021 bestätigt. Aktuelle Studien kombinieren Antikörperstrategien gegen Her2-neu und PDL-1, die Ergebnisse hierzu stehen aus. Daher kann aktuell keine Empfehlung zur Her2neu - Testung im Rahmen einer perioperativen Therapie gegeben werden.

Sarkopenie als Prognosemarker

| 7.11 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|-------------------------------|--|----------|
| Empfehlungsgrad 0 | Bei Patienten mit in kurativer Intention behandelbarem Magenkarzinom kann vor operativer Therapie die CT-gestützte Bestimmung der Muskelmasse auf der Höhe L3 erfolgen, um das Risiko postoperativer Komplikationen abzuschätzen. Siehe Supplement, Evidenzbericht AG 2 und AG 6_Sarkopenie , Tabelle 4 | |
| Level of Evidence 3 | | |
| | Konsens | |

Hintergrund

Sarkopenie ist definiert als eine fortschreitende Abnahme der Muskelmasse und Muskelfunktion. Der Nachweis einer geringen Muskelkraft in Verbindung mit einer Verringerung der Muskelquantität/-qualität ist derzeit das optimale Verfahren, um die Sarkopenie zu beurteilen. Daraus leitet sich der praktische Bedarf an einer indirekten Messung der Muskelkraft mit Hilfe moderner bildgebender Verfahren ab.

Anerkannte bildgebende Verfahren zur Bewertung der Muskelmasse sind dabei die Bewertung mit DEXA (Dual-energy X-ray absorptiometry), CT mit Bestimmung des SMI (skeletal muscle index) und MRT zur Bestimmung der Muskelmasse, der Ultraschallbewertung der Muskeldicke und der Querschnittsfläche (CSA) sowie ihrer Korrelationen mit etablierten Verfahren zur Berechnung der Muskelmasse [463]. Alle Verfahren haben aktuell gleichermaßen Stärken und Schwächen wie hohe Expertise der Untersucher, Anwendung von Röntgenstrahlen, Abhängigkeit vom Hydratationsstatus etc. [463].

Die Computertomographie wird dabei aktuell als Goldstandard für die Evaluation der Muskelmasse angesehen. Gemessen wird sie in einem Einzelschnitt auf Höhe LWK 3 , [464].

Sarkopenie ist dabei negativ mit dem Gesamtüberleben und dem krankheitsspezifischen Überleben von Magenkarzinompatienten assoziiert [465], [466], [467]. Auch das rezidivfreie Überleben ist bei sarkopenischen Patienten reduziert [468], [466]. Bei Patienten, die in kurativer Absicht operativ behandelt werden, geht Sarkopenie mit einem signifikanten Anstieg der Gesamt-Komplikationsrate, der schweren Komplikationen und auch der Gesamt- und krankheitsspezifischen Mortalität einher [465], [466], [467]. Eine Meta-Analyse kommt auch zu der Schlussfolgerung, dass auch bei adipösen Patienten mit niedriger Muskelmasse die Prognose unter Therapie eingeschränkt ist [469]. Die Art des operativen Eingriffs scheint in diesem Zusammenhang ohne Bedeutung zu sein [469]. Für Patienten, die nur eine palliative Chemotherapie erhielten, konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Gesamtüberleben oder progressionsfreiem Überleben und Sarkopenie nachgewiesen werden [470]. Eingeschränkt werden die Ergebnisse neben den Unterschieden der angewandten Messmethoden durch Inkonsistenz der cut-off Werte, Studienheterogenität und die geringe Repräsentation kaukasischer Patienten in den Studien.

In die Beratung von Magenkarzinompatienten sollte gerade in schwierigen therapeutischen Entscheidungssituationen das Ergebnis einer Sarkopenie-Diagnostik mit einfließen. Die Einbeziehung von Ernährungstherapeuten in das multidisziplinäre Behandlungsteam ist eine weitere indirekte Konsequenz.

Die Tabelle Staginguntersuchungen ([Tabelle 8](#)) fasst die Methoden zum Staging zusammen.

Tabelle 10: Staginguntersuchungen

| Nach der klinischen TNM-Klassifikation der UICC, aktuell 8. Auflage 2017 | |
|--|---|
| <i>Nutzung in allen Bildgebungsverfahren</i> | |
| Ausschluss einer Fernmetastasierung | <p><i>Abdominelle Sonographie ggf. mit Kontrastverstärkung, bei AEG-Tumoren zervikale Sonographie</i></p> <p><i>Kontrastverstärkte Computertomographie von Abdomen und Thorax</i></p> |
| Lokoregionäres Staging bei Option der kurativen Therapie | <p>Endosonographie (EUS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • TN-Staging • (M-Staging: ggf. mit Feinnadelpunktion) <p>Computertomographie (CT) mit intravenöser Kontrastmittelapplikation und Magendistension (orales KM oder H₂O)</p> <ul style="list-style-type: none"> • M-Staging • TN-Staging |

Nach der klinischen TNM-Klassifikation der UICC, aktuell 8. Auflage 2017***Nutzung in allen Bildgebungsverfahren***

| | |
|--|---|
| | <p>Magnetresonanztomographie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sofern CT nicht möglich als Alternative • mit intravenöser Kontrastmittelapplikation und Magendistension (H_2O) <p>Knochenszintigraphie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nur gezielt bei Verdacht auf Knochenmetastasierung <p>^{18}F-FDG PET-CT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht routinemäßig |
| Ausschluss/ Nachweis einer Peritonealkarzinose | <p>Laparoskopie mit Lavage (Spülzytologie): bei cT3 und cT4-Tumoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardisiert mit Dokumentation des Peritonealkarzinomatose-Index (PCI) nach Sugarbaker • Vor Beginn einer neoadjuvanten Therapie |
| Prognostische und prädiktive Marker | |
| <ul style="list-style-type: none"> • MSI, PD-L1, HER-2neu | <p>Bei lokal fortgeschrittenen, nicht resektablen und bei metastasierten Tumoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prognostische Aussage • Prädiktive Aussage: Gestaltung der medikamentösen Tumortherapie |
| <ul style="list-style-type: none"> • Sarkopenie | <p>CT-gestützte Bestimmung der Muskelmasse auf der Höhe L3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fakultativ vor Therapie in kurativer Intention • Abschätzung des Risikos postoperativer Komplikationen |

8 Histopathologie

| | | |
|-----------|--|---------------------|
| 8.1 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
| EK | Die Stadieneinteilung und histologische Klassifikation der Karzinome des gastroösophagealen Übergangs und des Magens soll nach der jeweils aktuellen TNM-Klassifikation der UICC und nach der aktuellen WHO-Klassifikation erfolgen. | |
| | Starker Konsens | |

| | | |
|-----------|--|---------------------|
| 8.2 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
| EK | Die pathologisch-anatomische Begutachtung soll vollständig und in standardisierter Form vorgenommen werden (siehe Angaben im Hintergrundtext). | |
| | Starker Konsens | |

| | | |
|-----------|---|---------------------|
| 8.3 | Konsensbasiertes Statement | geprüft 2024 |
| EK | Die Anzahl untersuchter und die Anzahl befallener regionärer Lymphknoten ist anzugeben. | |
| | Starker Konsens | |

| | | |
|-----------|---|---------------------|
| 8.4 | Konsensbasiertes Statement | geprüft 2024 |
| EK | Bei Patienten mit undifferenzierten Tumoren werden immunhistologische Untersuchungen zur weiteren Spezifizierung empfohlen. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Die Notwendigkeit eines vollständigen Befundberichtes der Pathologie ist unumstritten. Dieser Bericht stellt die Basis für eine einheitliche Erhebung von Daten zur Dokumentation der individuellen Befunde von Patienten mit Magenkarzinomen dar.

In der wichtigen makroskopischen Begutachtung sind u. a. Angaben zur Art des entfernten Materials, zur Tumorlokalisation, zur minimalen Entfernung des Tumors zu den Resektionsrändern notwendig. Da nach neoadjuvanter Therapie makroskopisch kein eindeutiger Tumor mehr erkennbar sein kann, gibt es Vorgaben, wie in diesen Fällen vorzugehen ist.

Anzugeben sind weiterhin die Lokalisation und Größe des Tumors, der mikroskopische Tumortyp, das Grading, die anatomische Tumorausbreitung (verschiedene Arten der TNM-Klassifikation (pTNM, ypTNM), insbesondere unter Angabe der untersuchten und befallenen regionären Lymphknoten und mit Angaben zu den klinischen und pathologischen Stadien.

Für die Klassifikation von pN0 (nach UICC und AJCC) ist die Entfernung und histologische Untersuchung von mindestens 16 regionären Lymphknoten erforderlich siehe hierzu auch [Kapitel 10.1](#)). Aus anderen Arbeiten wurde als Richtzahl für eine adäquate D2-Lymphadenektomie die Entfernung und histopathologische Untersuchung von 25 LK festgelegt. Der Richtwert von 25 Lymphknoten ist jedoch nicht bei allen Patienten erzielbar (insbesondere nicht nach einer neoadjuvanten Chemotherapie oder Radiochemotherapie).

Da in mehreren Arbeiten gezeigt wurde, dass auch bei Magenkarzinomen die extranodale Extension (ENE) prognostisch eine Rolle spielt, sollte zu ENE im Befundbericht Stellung geommen werden (ENE+ vs. ENE-).

Fakultativ angegeben werden können Befunde für die einzelnen Lymphknotengruppen (D1-Gruppe, D2-Gruppe) (jeweils Anzahl untersuchter und befallener Lymphknoten). Eine D1-Lymphadenektomie umfasst die regionären LK direkt am Magen (Kompartiment I mit den LK-Stationen 1-6. Eine D2-Lymphadenektomie umfasst zusätzlich zu den LK von Kompartiment I (D1) die LK im Kompartiment II mit den Stationen 7-11. Bei verdächtigen Lymphknoten im Milzhilus sollte eine LAD der Hiluslymphknoten bzw. eine Splenektomie unter Pankreasersatz erfolgen.

Fakultativ: Angabe des Stadiums nach neoadjuvanter Therapie für Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (Siewert-I und Siewert-II) (nach AJCC 2017)

Fakultativ: Angabe des Stadiums nach neoadjuvanter Therapie für Adenokarzinome des Magens (nach AJCC 2017)

Für die Prognose wichtig ist die R-Klassifikation. Die Bestimmung der Residualtumorklassifikation sollte nach den Vorgaben der aktuellen TNM-Klassifikation erfolgen.

Wie in den entsprechenden Leitlinien formuliert, sollte dabei nicht nur das Tumorresektat betrachtet, sondern auch Fernmetastasen berücksichtigt werden (wenn diese klinischerseits mitgeteilt oder histologisch gesichert wurden).

Nach voraus gegangener neoadjuvanter Therapie können am Karzinomgewebe des Resektares in unterschiedlichem Ausmaß regressive Gewebeveränderungen vorkommen, die von einem vollständigen Verschwinden des Karzinomgewebes bis zu vollständig vitalem Tumorgewebe reichen. Diese regressiven Veränderungen des Gewebes werden zum einen in der ypTNM-Klassifikation erfasst, zum anderen in der Beschreibung eines Tumorregressionsscores. Die Beurteilung kann entweder nach der Graduierung der Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRSGC) oder vorzugsweise nach den Vorschlägen von Becker et al. erfolgen (siehe [Kapitel 11.4](#) und [Tabelle 12](#)).

Fakultative Deskriptoren

Die nachfolgenden 3 Parameter werden in der UICC- und AJCC-TNM-Klassifikation von 2017 zwar als fakultative Parameter geführt, der Einheitlichkeit wegen soll in Pathologie-Berichten grundsätzlich zu diesen Klassifikationen Angaben gemacht

werden: Lymphgefäßinvasion (L-Klassifikation), Veneninvasion (V-Klassifikation) und Perineurale Invasion (Pn-Klassifikation).

Die empfohlenen Angaben im pathologischen Befundbericht sind in der folgenden Tabelle ausgeführt und teilweise erläutert:

Tabelle 11: Empfohlene Angaben im pathologischen Befundbericht

| Empfohlene Angaben im pathologischen Befundbericht | |
|---|--|
| Makroskopische Begutachtung und Dokumentation | |
| <p>Wenn makroskopisch ein sichtbarer Tumor vorliegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Übersandtes Material (welche Magenteile?, mit entfernte andere Organe?) mit Maßangaben (Längen über kleiner und großer Kurvatur, Länge von Ösophagus- und Duodenalmanschetten), Tumorlokalisation (Kardia, Fundus, Korpus, Antrum, Pylorus), Lage relativ zu großer / kleiner Kurvatur bzw. Hinterwand oder Vorderwand, Makroskopische Klassifikation der Frühkarzinome, Tumorform (nach Borrmann): flach / ulceriert / ulceropolypös / polypös / Linitistyp, Tumorgröße: Flächenausdehnung, Dicke (in cm), Makroskopisch Serosa-Penetration, Serosa-Reaktion im Bereich des Tumors, Minimale Entfernung des Tumors zum oralen, aboralen und zirkumferentiellen Resektionsrand <p>Sonstige Befunde:</p> <ul style="list-style-type: none"> Beschreibung zusätzlicher Befunde der Magenschleimhaut: Faltensterne, Ulkus, Ulkusnarbe, Polypen, etc., Lymphknotenstatus an kleiner und großer Kurvatur (Anzahl, Größe), Tumordistanz zu und Makrobefund an Gefäßligaturen: Aa. gastrica sinistra und dextra und Aa. gastroepiploica sinistra und dextra. | <p>Falls makroskopisch kein sichtbarer Tumor vorliegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Telefonische Information beim endoskopierenden Arzt und/oder Chirurgen und/oder interventionellen Radiologen einholen, welcher makroskopische Befund vorgelegen hat, der zur Diagnose geführt hat. Damit bekommt man besser die erforderlichen Informationen zur Topographie und kann mit diesen zusätzlichen Informationen viel besser gezielt zuschneiden. Wenn diese Informationen nicht eingeholt werden können, Magen erneut aufspannen, evtl. auf Glasplatte oder Folie mit Filzstift Kontur nachzeichnen (oder Fotodokumentation) und gemäß vorhandener Lokalisationsangaben entweder longitudinale oder horizontale Streifen aus dem durch klinische Angaben eingegrenzten Quadranten entnehmen (entsprechend in Konturzeichnung eintragen) und in entsprechend gekennzeichneten Paraffinblöcken einbetten. |

Empfohlene Angaben im pathologischen Befundbericht

Angaben zur Tumorklassifikation:

- Lokalisation und Größe des Tumors
- Lokalisation (nach ICD-O 3) und Größe (in 3 Dimensionen) des Tumors
- Makroskopischer Tumortyp
- Klassifikation nach Borrmann, Japanische Klassifikation der Frühkarzinome
- Mikroskopischer Tumortyp
- Histologische Klassifikation nach der aktuellen WHO-Klassifikation (2019)
- Klassifikation nach Laurén
- Mikroskopischer Grad (Grading)
- Grading nach der aktuellen WHO-Klassifikation (2019)
- Ein Grading nach neoadjuvanter Therapie ist nicht sinnvoll und sollte nicht angegeben werden.
- Anatomische Tumorausbreitung (TNM)
- Die Bestimmung der anatomischen Ausbreitung sollte nach der aktuellen TNM-Klassifikation erfolgen (siehe Kapitel 7.1)
- pT-Kategorien sollen bestimmt werden wie oben (makroskopische Begutachtung) erläutert:
- Bei pT1b: Ausmaß der Invasion der Submukosa (mm)
- Bei pT3: Ausmaß der Invasion jenseits der Muscularis propria (mm)
- Bei Befall von Nachbarorganen (pT4): Befall welcher Organe
- ypT-Kategorien: es sollen nur vitale Tumorabschnitte berücksichtigt werden. Notwendig ist die Angabe der Anzahl der eingebetteten Paraffinblöcke aus dem Tumorbereich.
- pN-Kategorien der regionären Lymphknoten:
- Anzahl der untersuchten regionären Lymphknoten
- Anzahl der befallenen regionären Lymphknoten

Für die Klassifikation von pNO ist die Entfernung und histologische Untersuchung von mindestens 16 regionären Lymphknoten erforderlich, als Richtzahl für eine adäquate D2-Lymphadenektomie wurde die Entfernung und histopathologische Untersuchung von 25 Lymphknoten festgelegt. Dieser Richtwert ist jedoch nicht bei allen Patienten erzielbar. Dieses gilt insbesondere nach einer neoadjuvanten Chemotherapie oder Radiochemotherapie.

- Angaben zu einer extranodalen Extension (ENE)
- FAKULTATIV: Angaben zu Lymphknotenbefunde für die einzelnen Lymphknotengruppen (D1-Gruppe, D2-Gruppe) (s. Hintergrundtext)
- pM-Kategorien sind insbesondere bei Peritonealmetastasen zu beachten.
- Angabe des klinischen Stadiums beim Magenkarzinom (sofern klinischerseits mitgeteilt)
- Angabe des pathologischen Stadiums beim Magenkarzinom
- Angabe des klinischen Stadiums für Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (Siewert-I und Siewert-II; sofern klinischerseits mitgeteilt)
- Angabe des pathologischen Stadiums für Adenokarzinome des gastroösophagealen

Empfohlene Angaben im pathologischen Befundbericht

Übergangs (Siewert-I und Siewert-II)

- Fakultativ: Angabe des Stadiums nach neoadjuvanter Therapie für Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (Siewert-I und Siewert-II) (nach AJCC 2017)
- Fakultativ: Angabe des Stadiums nach neoadjuvanter Therapie für Adenokarzinome des Magens (nach AJCC 2017)

R-Klassifikation (Die Bestimmung der Residualtumorklassifikation sollte nach den Vorgaben der aktuellen TNM-Klassifikation (2017) erfolgen)

R0Kein Residualtumor

R1Mikroskopischer Residualtumor

R2Makroskopischer Residualtumor

Wie in der Leitlinie formuliert, sollte dabei nicht nur das Tumor-Resektat betrachtet werden, sondern auch Fernmetastasen berücksichtigt werden, d.h. bei vollständiger lokaler Entfernung eines Magenkarzinoms und Lebermetastasen (nicht entferbar) soll R2 klassifiziert werden.

Nach neoadjuvanter Therapie: Tumorregressions-Score

- vorzugsweise nach den Vorschlägen von Becker et al. (siehe Tabelle 15).

Als histologische Regressionszeichen gelten Ödem, Nekrose, Schaumzellen, Fibrose in oberflächlichen Teilen des Tumorbettes, vaskuläre Veränderungen (besonders in der Tumorperipherie), noduläre Fibrose und Hyalinose in den Lymphknoten und ausgedehnte azelluläre Schleimablagerungen (bei muzinösen Adenokarzinomen).

Die histologische Beurteilung der Tumorregression birgt das Risiko eines Stichprobenfehlers. Eine komplettte Regression darf nur dann diagnostiziert werden, wenn das gesamte Areal des Primärtumors eingebettet und die Blöcke in je 3 Stufen bearbeitet wurden.

Fakultative Deskriptoren

- Lymphgefäßinvasion (L-Klassifikation)
- L0 = Keine Lymphgefäßinvasion
- L1 = Lymphgefäßinvasion
- Veneninvasion (V-Klassifikation)
- V0 = Keine Veneninvasion
- V1 = Mikroskopische Veneninvasion
- V2 = Makroskopische Veneninvasion
- Perineurale Invasion (Pn-Klassifikation)
- Pn0 = Keine perineurale Invasion
- Pn1 = Perineurale Invasion

9 Endoskopische Therapie

9.1 Resektion

| 9.1 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|--------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad A | <p>Intraepitheliale Neoplasien (sogenannte Dysplasien) jeglicher Größe sowie Magenfrühkarzinome, die alle vier folgenden Kriterien erfüllen, sollen endoskopisch en-bloc reseziert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 2cm Durchmesser b) nicht ulceriert c) Mukosakarzinom d) intestinaler Typ bzw. histologischer Differenzierungsgrad gut oder mäßig (G1/G2) | |
| Level of Evidence 3b | [471], [472], [473], [474], [475], [476], [2] | |
| | Starker Konsens | |

| 9.2 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|-----------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad 0 | <p>Empfehlungsgrad 0:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Magenfrühkarzinome mit maximal einem „erweiterten Kriterium“ können endoskopisch in kurativer Intention reseziert werden. <p>Empfehlungsgrad B:</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Sofern vor der endoskopischen Resektion nicht mehr als ein erweitertes Kriterium vorliegt, sollte eine endoskopische Resektion in einem Zentrum mit Expertise in der ESD durchgeführt werden. <p>Empfehlungsgrad A:</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Die Resektion soll als en bloc-Resektion erfolgen und die ESD eingesetzt werden. 4. Liegt nach der Resektion doch mehr als ein erweitertes Kriterium vor, soll eine onkologisch-chirurgische Nachresektion erfolgen. <p>Zur Resektion soll die ESD eingesetzt werden. Liegt mehr als ein erweitertes Kriterium vor, soll eine onkologisch-chirurgische Nachresektion erfolgen.</p> <p>Die erweiterten Kriterien sind wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Differenziertes Mukosakarzinom (G1/2) ohne Ulceration und jeglicher Größe • Differenziertes Mukosakarzinom mit Ulceration und Größe ≤ 3 cm | |

| 9.2 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|--------------------------------|--|------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> Gut differenzierte Karzinome mit Submukosainvasion < 500 µm und Größe < 3 cm Undifferenziertes Mukosakarzinom ≤ 2 cm Durchmesser (sofern bioptisch kein Nachweis von Tumorzellen im Abstand ≤ 1 cm besteht (<u>Cave: Bitte Hintergrundtext beachten!</u>) | |
| Level of Evidence 2b | [471], [472], [473], [477], [478], [479], [480], [481], [482] | |
| | Konsens | |

Hintergrund

Da einige Kriterien (Grading, Submukosainvasion) erst nach genauer histopathologischer Diagnose vorliegen, kann die endoskopische Resektion zunächst unter diagnostischen Aspekten durchgeführt werden. Die ESD gilt hier mittlerweile als Standard und die EMR sollte nur mehr bei Läsionen > 1cm sowie Paris 0-IIa eingesetzt werden. [483]

Nach erfolgter endoskopischer Resektion sollen die Patienten nochmals in einem interdisziplinären Tumorboard besprochen werden.

Mit Einführung der ESD in die Therapie von Magenfrühkarzinomen zeigte sich, dass die „Leitlinienkriterien“ zu streng gefasst waren und zahlreiche Patienten unnötig operiert wurden [477]. In der Tat konnte Gotoda et al. zeigen, dass bei 5.265 Patienten mit Magenfrühkarzinomen, die alle gastrektomiert wurden, keine Lymphknotenmetastasen vorhanden waren, wenn die „erweiterten Kriterien“ - wie oben definiert - erfüllt waren [478]. So zeigten sie, dass unabhängig von der Größe beim gut differenzierten Mukosakarzinom ohne Ulkus in 929 Fällen keine Lymphknotenmetastasen vorhanden waren. Unter Berücksichtigung dieser Daten wurde das Risiko für Lymphknotenmetastasen für Läsionen kleiner bzw. größer 30 mm mit einem 95% KI auf 0 – 0,3 % bzw. 0 – 0,4 % kalkuliert. Gotoda fand für Läsionen ≤ 30 mm und einem Ulkus ein Risiko von 0 – 0,3 % für Lymphknotenmetastasen im Gegensatz zu 3,4 % für ulcerierte Läsionen > 30mm. Auch bei einer Submukosainvasion von weniger als 500 µm bei nicht-ulcerierten, gut differenzierten Karzinomen (< 30 mm) ist das Lymphknotenmetastasenrisiko vernachlässigbar. Etwas kontroverser wird der Punkt Differenzierungsgrad des Tumors diskutiert. Auch wenn Gotoda in seiner Serie an undifferenzierten Karzinomen (< 20 mm, nicht-ulceriert, Mukosakarzinom) keine Lymphknotenmetastasen nachweisen konnte und eine weitere Serie von 310 Patienten mit schlecht differenzierten Karzinomen die Resultate bestätigte [479], gibt es Studien, die in 5 % Lymphknotenmetastasen fanden [480], [481]. Auch die Meta-Analyse von Abdelfatah et al. weist daraufhin, dass undifferenzierte Karzinome und submukös invasive Karzinome mit einem höheren Risiko für Lymphknotenmetastasen einhergingen. Es sei jedoch einschränkend darauf hingewiesen, dass es sich hier ausschließlich um Patienten handelte, die gastrektomiert wurden, sodass ein gewisser Selektionsbias in dieser Meta-Analyse nicht auszuschließen ist [482] (siehe Tabellen im Kapitel 20.1).

Isomoto et al. fand bei Patienten mit Magenfrühkarzinomen, die die „Leitlinienkriterien“ bzw. die „erweiterten Kriterien“ erfüllten und mittels ESD behandelt wurden, keinen Unterschied im Überleben. Dennoch lag die en-bloc-Resektionsrate in der „Leitlinienkriterien“-Gruppe höher und das Perforationsrisiko war niedriger als in der „erweiterten Kriterien“-Gruppe [484]. Yamaguchi et al. fand ebenfalls keinen Unterschied hinsichtlich des Überlebens. Die En-bloc- und R0-Resektionsraten waren jedoch signifikant besser in der „Leitlinienkriterien“-Gruppe (98,6 % und 97,1 %) im Vergleich zur „erweiterten Kriterien“-Gruppe (93 % und 91,1 %) [485]. Auch die Studie von Hitomi et al. zeigte, dass die en-bloc Resektionsrate und die R0-Resektionsrate in der „Leitlinienkriterien“-Gruppe höher war als in der „erweiterten Kriterien“-Gruppe [486]. Weitere Studien bestätigten, dass da Outcome (Überleben) für guideline und expanded Kriterien vergleichbar sind [486], [487], [488].

Aus diesem Grund sind in den japanischen Leitlinien die „Leitlinienkriterien“ und die „erweiterten Kriterien“ als Indikationen für eine endoskopische Therapie mit der ESD als Methode der Wahl akzeptiert [489].

Mittlerweile existieren auch Daten aus dem Westen zur ESD zu „Leitlinienkriterien“ und „erweiterten Kriterien“ von Magenfrühkarzinomen. Analog zu den Daten in Japan konnte Probst et al. zeigen, dass kein Unterschied hinsichtlich Überleben in beiden Gruppen besteht, obwohl die en-bloc- und R0-Resektionsraten bei den „Leitlinienkriterien“ signifikant besser waren als bei den „erweiterten Kriterien“ (90,2 % vs. 73,6 %; $p=<0,02$) [471].

Die ESGE hat die japanische Leitlinie hinsichtlich Indikation zur endoskopischen Therapie von Magenfrühkarzinomen wie oben ausgeführt komplett übernommen [483].

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurde die ESD mit der Gastrektomie bei Magenfrühkarzinomen verglichen und es zeigte sich, dass die Eingriffszeit für die OP länger (265 vs. 90 Min) war, ebenso war die Krankenhausverweildauer länger (10 Tage vs. 3 Tage) und die Komplikationsrate höher (33 % vs. 5 %) [490]. Weitere Studien, die die ESD und Operation vergleichen, bestätigen diese Ergebnisse und zeigen zusätzlich eine deutlich bessere Lebensqualität nach ESD im Vergleich zur Operation. Lediglich die Angst, wieder ein Rezidiv zu erleiden, überwiegt in der ESD-Gruppe [474], [491]. Eine koreanische Studie zeigte, dass die Lebensqualität nach kurativer ESD signifikant nach 6 Monaten verbessert war [492].

Letztlich sollte die Therapieentscheidung nach ER von Magenfrühkarzinomen immer in einer interdisziplinären Tumorkonferenz besprochen werden und zumindest bei Resektion außerhalb der zulässigen Resektionskriterien im anschließenden Gespräch (Endoskopiker, Viszeralchirurg, Onkologe und Patient) festgelegt werden.

Tabelle 12: Leitlinienkriterien und erweiterte Kriterien für Magenfrühkarzinome

| rechts Tiefe unten Histologie | Mukosakarzinom | | | | Submukosakarzinom | |
|-------------------------------|-----------------|------|-----------|------|-------------------|-----------------|
| | nicht ulzeriert | | ulzeriert | | SM 1 | SM 2 |
| | ≤ 20 | > 20 | ≤ 30 | > 30 | ≤ 30 | beliebige Größe |
| intestinal | | | | | | |
| diffus | | | | | | |

| | |
|--|--|
| | Leitlinienkriterien für ER |
| | Operation in Betracht ziehen |
| | Erweiterte Kriterien |
| | Magenresektion mit Lymphknotendissektion |

9.2 Rezidiv

| | | |
|-----------|---|--------------|
| 9.3 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
| EK | Die endoskopische Resektion (ER) von Magenfrühkarzinomen soll als komplette en-bloc Resektion erfolgen, die eine vollständige histologische Beurteilung der lateralen und basalen Ränder erlaubt. | |
| | Starker Konsens | |

| | | |
|-----------|--|--------------|
| 9.4 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
| EK | Die ER und ESD von Magenfrühkarzinomen soll nur durch Endoskopiker mit Expertise in der endoskopischen Therapie von gastrointestinalen Frühkarzinomen durchgeführt werden. | |
| | Starker Konsens | |

| | | |
|-----------|---|--------------|
| 9.5 | Konsensbasiertes Statement | geprüft 2024 |
| EK | Bei Nachweis eines positiven horizontalen Randes oder im Falle einer piece-meal-Resektion ist das Lokalrezidivrisiko sehr hoch. Lokalrezidive nach ER eines Magenfrühkarzinoms können erneut endoskopisch behandelt werden, wenn ein mukosaler Befall (rT1a N0 M0) vorliegt. Alternativ soll ein chirurgisches Vorgehen gewählt werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Die lokale Rezidivrate nach piece-meal-ER liegt bei 10 – 30 %, während sie bei erfolgter ESD bei < 1 % liegt [475], [476], [493], [494]. In der Mehrzahl der Fälle können diese Rezidive erneut endoskopisch behandelt werden, ohne dass eine Operation notwendig wäre [495], [496], [497], [498], [499]. Es muss jedoch klar zwischen lateralen und vertikalen positiven Rändern unterschieden werden. Nach piece-meal EMR eines mukosalen Karzinoms war bei positivem lateralem Rand in 7 % eine Operation erforderlich. Bei positivem vertikalem Rand war in 40 % ein Residualkarzinom und in 10 % positive Lymphknoten nachweisbar [500].

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass die ESD eine höhere en bloc Resektionsrate aufweist im Vergleich zur EMR (92 % vs. 52 %; OR 9,69; 95 % KI 7,74-12,13), eine höhere komplettete histologische komplettete Resektionsrate (82 % vs. 42 %; OR 5,66; 95 % KI 2,92-10,96) und niedrige lokale Rezidivhäufigkeiten (1 % vs. 6 %; OR 0,10; 95 % KI 0,06-0,18) [475], [476], [494] und dies selbst für Läsionen die < 10 mm sind. Das bessere Outcome der ESD wird mit einer längeren Eingriffszeit (59,5 Min, 95 % KI 16,8-102) und höheren Perforationsraten (4 % vs. 1 %; OR 4,67; 95 % KI 2,77-7,87) erkauft.

Obwohl die Rezidivraten nach ESD geringer sind, fand Tanabe et al. keinen Unterschied im Überleben zwischen ESD und EMR [501]. Zu denselben Ergebnissen kommt eine Studie aus Europa: Hohe R0-Resektionsraten (91 % vs. 54 %; p<0,001) und niedrigere Rezidivraten (4% vs. 15%; p=0,02) ohne Unterschiede im Überleben [316]. Wobei jedoch anzumerken ist, dass diese Studien einen Selektionsbias haben, da die größeren und fortgeschritteneren Läsionen in der ESD-Gruppe waren.

Die Technik der ESD erfordert eine Lernkurve und ist in unerfahrenen Händen zeitaufwändig und komplikationsträchtig. Sie sollte deshalb nur in erfahrenen Zentren mit entsprechender Expertise durchgeführt werden. In einer deutschlandweiten Registerstudie war die R0-Resektionsrate signifikant erhöht und das Komplikationsrisiko signifikant reduziert, wenn die ESD in einem Zentrum mit mehr als 50 ESDs/Jahr durchgeführt wurde. Das Komplikationsrisiko der ESD im Magen ist akzeptabel; im multizentrischen deutschen ESD-Register betrug die Rate verzögter Blutungen 5,9% (immer endoskopisch behandelbar) und die Perforationsrate 4,2% (in 90% endoskopisch behandelbar). In Zentren mit mehr als 50 ESDs/Jahr war keine Perforation zu beobachten. Außerdem war die kurative Resektionsrate in „High Volume Zentren“ (>50 ESD/Jahr) größer als in „middle Volume Zentren“ (20-50 ESD/Jahr) bzw. „low Volume Zentren“ (<20 ESD/Jahr).

Yamamoto et al. zeigten, dass man als „Anfänger“ für ESD-Eingriffe nach ca. 30 Prozeduren bei Magenfrühkarzinomen („Leitlinien-Kriterien“) unter Supervision eine en-bloc-Resektionsrate von über 93 % und eine Komplikationsrate von unter 4,4 % (2,2 % Blutung bzw. 2,2 % Perforation) erreichen kann [502]. Probst et al. zeigten, dass neben einer Reduktion der Komplikationsrate auch die Geschwindigkeit der ESD-Prozedur mit steigender Fallzahl zunimmt [503].

Die Japanese Gastric Cancer Association hat in Ihrer Leitlinie neben den absoluten und erweiterten Indikation auch den Begriff der „relativen Indikation“ definiert. Hierunter fallen alle Frühkarzinome, die keine absolute oder erweiterte Indikation darstellen und im Prinzip einer Operation zugeführt werden sollen. Das Lymphknotenmetastasenrisiko liegt in dieser Gruppe zwischen 2,5 % für

undifferenzierte, mukosale Karzinome, die größer als 2 cm sind und geht bis 10,6 % für undifferenzierte Karzinome mit sm1 Invasion [489].

Zusätzlich sollte der Endoskopiker die Grenzen seiner therapeutischen Maßnahmen einschätzen können. Gelingt eine R0-Resektion nach einer 2. endoskopischen Resektion nicht, ist ein chirurgisches Vorgehen indiziert, obwohl bekannt ist, dass nach operativer Nachresektion nur in 50 % aller Resektate ein Residualtumor nachweisbar ist [497]. Allerdings sind bei Submukosa-, Lymph- oder Blutgefäßinvasion in bis zu 25 – 30 % Lymphknoten-Metastasen nachweisbar, sodass hier die operative Resektion anzustreben ist [504], [505]. Zuvor sollte der Patient erneut im interdisziplinären Tumorboard besprochen werden.

Unter den endoskopischen Therapieverfahren sind die resezierenden den destruktiven Verfahren vorzuziehen, da nur sie eine histologische Beurteilung erlauben. Mukosa-destruktive Verfahren sollten für die Behandlung von rückständigen Veränderungen nach ER vorbehalten bleiben, wenn resezierende Verfahren nicht möglich sind oder eine Operation ausscheidet. Sie sollten nicht zur initialen Therapie bei bestehender invasiver Erkrankung von Patienten angewendet werden.

9.3

Komplikationen

Blutung und Perforation treten unmittelbar während des operativen Eingriffs oder mit abnehmender Häufigkeit mit einer Latenz von bis zu 10 Tagen auf. Die Häufigkeitsangaben schwanken zwischen 2 % und 23 % für Blutung und 0,5 % bis 10 % für Perforation, wobei beide Komplikationen deutlich häufiger nach ESD als nach klassischer ER gesehen werden [472], [484], [487], [494], [506], [507], [508]. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Komplikationshäufigkeit und der Größe, aber auch mit der proximalen Lokalisation der behandelten Läsionen, sowie der Expertise eines Zentrums [509].

Unmittelbar auftretende Komplikationen werden überwiegend sofort endoskopisch diagnostiziert und therapiert. Zur frühzeitigen Erkennung späterer Komplikationen sollten spezifische Nachsorgeanweisungen gegeben werden. Die notwendigen diagnostischen Maßnahmen bei V.a. eine Komplikation nach endoskopischer Resektion von Magenfrühkarzinomen unterscheiden sich nicht von anderen therapeutischen Eingriffen in der Endoskopie. Abgesehen von einer perioperativen Säuresuppression mit p.o. Protonenpumpenhemmern liegen über spezifische Maßnahmen zur Komplikationsvermeidung derzeit keine Erkenntnisse vor [510], [511], [512], [513]. Insbesondere scheint eine Perforation nach endoskopischer Resektion am Magen nicht mit einem Risiko für eine peritoneale Aussaat assoziiert zu sein [514].

Aufgrund von möglichen Komplikationen wie Blutungen oder Perforationen soll eine endoskopische Resektion ausschließlich in Zentren durchgeführt werden, die über eine 24-Stunden-Rufbereitschaft für Notfall-Endoskopie verfügen sowie einen unmittelbaren und uneingeschränkten Zugang zur Viszeralchirurgie haben und wo die onkologischen Besonderheiten der endoskopischen Therapie von Frühkarzinomen interdisziplinär berücksichtigt werden. Zudem soll eine endoskopische Resektion ausschließlich unter stationären Bedingungen durchgeführt werden.

9.4 Nachsorge

| 9.6 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Patienten, die mit endoskopischer Resektion behandelt wurden, sollen eine endoskopische Überwachung erhalten. Bei Vorliegen erweiterter Kriterien sollten in der Nachsorge zusätzlich bildgebende Verfahren eingesetzt werden. | |
| | Starker Konsens | |
| 9.7 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
| EK | Patienten mit einer R1-Resektion sollen nachreseziert werden. Nach einer Piece-Meal-Resektion ohne Indikation für eine Operation soll nach 3 Monaten endoskopisch-bioptisch kontrolliert werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Nach kurativer ER eines Magenfrühkarzinoms sind Verlaufsgastroskopien zum Ausschluss eines Lokalrezidivs und zur Früherkennung metachroner Läsionen erforderlich.

Nach R0 Resektion beträgt das Risiko eines Lokalrezidivs weniger als 1%; das Risiko für metachrone Neoplasien im übrigen Magen liegt bei ca. 3,5% jährlich [515].

Die japanischen Leitlinien empfehlen alle 6 – 12 Monate eine endoskopische Kontrolle vorzunehmen, um vor allem metachrone Läsionen zu detektieren. Bei Befunden, die „erweiterte Kriterien“ aufweisen, werden zusätzlich Ultraschall und CT zum Ausschluss von Metastasen empfohlen [516], [517].

[489]

Eine Kontrolle früher als 3 Monate scheint nicht hilfreich, da zu diesem Zeitpunkt eine Unterscheidung von regenerativen Schleimhautveränderungen und Rezidiv schwierig ist [518]. Aus diesem Grund schlagen wir die erste Kontrolle nach ESD und R0-Resektion nach 3 – 6 Monaten vor und danach jährlich.

War die Resektion inkomplett (z. B. bei piece-Meal EMR) sollte schon nach 3 Monaten endoskopiert und biopsiert werden, danach ist eine weitere Kontrolle innerhalb des 1. Jahres erforderlich, da in einigen Studien gezeigt wurde, dass das Rezidiv meist innerhalb des 1. Jahres auftritt [495], [497], [316], [518], [519], [520].

Eine Testung auf *H. pylori* sollte erfolgen. Bei positivem Nachweis von *H. pylori* sollte eine Eradikationstherapie durchgeführt werden, da so die Anzahl der metachronen Tumoren reduziert werden kann [143]. In einer japanischen Studie betrug die Rate metachroner Neoplasien nach einem Median von 3 Jahren 8,5% nach erfolgreicher Eradikation gegenüber 14,3% bei persistierender Helicobacter-Infektion [142].

10 Chirurgische Therapie

10.1 Resektion

| 10.1 | Konsensbasiertes Statement | geprüft 2024 |
|-----------|--|--------------|
| EK | <p>Die chirurgische Resektion stellt die einzige Möglichkeit zur kurativen Behandlung und damit die Standardtherapie für alle potenziell resektablen Magenkarzinome dar.</p> <p>Eine Ausnahme stellen die endoskopisch kurativ resezierbaren Frühkarzinome dar (siehe Empfehlung 9.2).</p> <p>Siehe Supplement, Evidenzbericht AG 4_kurative Anwendung der LECS/NEWS</p> | |
| | Konsens | |

| 10.2 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|-------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad 0 | <p>Bei Magenfrühkarzinomen kann eine laparoskopische subtotale distale Resektion oder Gastrektomie durchgeführt werden und ist einer offenen Resektion onkologisch gleichwertig.</p> <p>Siehe Supplement, Evidenzbericht AG 4_Chirurgie und perioperative Therapie, Tabelle 9 und 12</p> | |
| Level of Evidence 2 | <p>[521], [522], [523], [524], [525], [526], [527], [528], [529], [530], [531], [532], [533], [534], [535], [536], [537], [538], [539], [540]</p> | |
| | Konsens | |

Hintergrund

Neben einer Reihe von retrospektiven Studien sind in den vergangenen Jahren 6 prospektiv randomisierte Phase-III-Studien [404], [525], [526], [527], [528], [529], ein Cochrane-Review [521] und 7 Meta-Analysen [530], [531], [532], [533], [534], [535], [536] publiziert worden, welche laparoskopische und konventionell-offene Resektionen bei Magenfrühkarzinomen verglichen haben.

Zusammenfassend lassen die Ergebnisse der Studien und Meta-Analysen die Schlussfolgerungen zu, dass laparoskopische Resektionen bei Magenfrühkarzinom technisch sicher durchgeführt werden können. Patienten nach laparoskopischer Resektion erholen sich im Vergleich mit konventionell-offen operierten Patienten in der frühpostoperativen Phase schneller und weisen jeweils signifikant eine frühere orale Toleranz der Nahrungsaufnahme, eine verkürzte postoperative Atonie, eine raschere Mobilisation und einen kürzeren stationären Krankenhausaufenthalt auf [404], [522], [527], [528], [529], [534], [535], [536]. Die Gesamt-Morbidität nach laparoskopischer Chirurgie ist in den RCT's signifikant geringer (laparoskopisch vs. offen: 2,0 – 28,6 %

vs 2,0 – 57,1 %, p<0,05) [531], [536]. Die 30-d-Letalität ist im laparoskopischen Arm äquivalent zur offenen Resektion und wird zwischen 0 – 1,3 % angegeben [523], [533], [534]. Für laparoskopische Resektionen muss eine durchschnittlich 45 – 65 Minuten längere OP-Zeit kalkuliert werden. Inzwischen wurde auch nachgewiesen, dass eine LAD mit jeweils mehr als 25 entfernten LK sowie eine D2-LAD laparoskopisch ohne Erhöhung der Morbidität durchführbar ist [535].

Es liegen ausreichend Daten vor, welche belastbare Aussagen zum onkologischen Outcome nach laparoskopischer Resektion von Magenfrühkarzinomen zulassen. Im koreanischen COACT 0301-Trial wurde bei jeweils 82 eingeschlossenen Patienten mit Frühkarzinom dabei ein 5-Jahres DFS von 98,8 % in der laparoskopischen Gruppe und 97,6 % in der offenen Gruppe registriert. Das 5-Jahres OS war mit 97,6 % im laparoskopischen Arm und 96,3 % im offenen Arm auch nicht different [537]. Lee et al. konnten in einer weiteren Vergleichsstudie über 211 Patienten ein gleichwertiges 5 Jahres OS von 95,9 % in der laparoskopischen Gruppe und 94,9 % in der offen operierten Gruppe nachweisen [538]. Bei Takiguchi et al. überlebten alle Patienten (N=40) unabhängig von der Resektionstechnik rezidivfrei die ersten 5 Jahre [529].

Im Gegensatz zur minimal-invasiven Magenchirurgie bei Frühkarzinomen befinden sich laparoskopische Resektionsverfahren bei fortgeschrittenen Tumoren (> T2) aktuell in der Evaluierung. Tendenziell scheinen sich vergleichbare Effekte wie bei der Behandlung von Frühkarzinomen abzuzeichnen [524], [539], [540]. Eine abschließende Bewertung und Empfehlung ist derzeit jedoch noch nicht möglich.

| 10.3 | Evidenzbasiertes Statement | geprüft 2024 |
|--------------------------------|--|--------------|
| Level of Evidence 2a | Ziel der kurativen Chirurgie des Magenkarzinoms ist die vollständige Entfernung des Tumors und der regionären Lymphknoten mit histologisch bestätigt tumorfreien proximalen, distalen und zirkumferentiellen Resektionsrändern (R0). | |
| | [541], [542], [543], [544], [545], [546], [547], [548], [549], [550], [551] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Bei proximalen Tumoren bedarf es in der Regel einer Gastrektomie. Bei einem Adenokarzinom des gastroösophagealen Überganges (Kardiakarzinom, AEG Typ II und III) wird zusätzlich zur Gastrektomie eine distale Ösophagusresektion notwendig. Gegebenenfalls ist aufgrund der luminalen Tumorausdehnung auch eine subtotale Ösophagektomie mit proximaler Magenresektion bzw. eine Ösophagogastrektomie zum Erreichen einer R0-Resektion erforderlich. Bei distalen Tumoren kann ohne Verschlechterung der Prognose der proximale Magen erhalten werden. Ein ausreichender Resektionsabstand von 5 cm (intestinaler Typ n. Lauren) bzw. 8 cm (diffuser Typ n. Laurén) ist dabei anzustreben. Wenn möglich sollten an dem Tumor adhärente Strukturen (z. B. Zwerchfell, Milz) en-bloc mit dem Tumor entfernt werden. Eine Routine-Splenektomie soll vermieden werden [546], [547], [548], [549], [550], [551], [552].

Laparoskopische Verfahren können zur kurativen Chirurgie des Magenkarzinoms derzeit nicht generell empfohlen werden, auch wenn erste Arbeiten die Möglichkeit der laparoskopischen Magenresektion zeigen [530], [541].

Das Ziel der kurativen Chirurgie sollte bei allen funktionell operablen Patienten mit T1-T4-Tumoren [542] angestrebt werden. Patienten mit T4b-Tumoren, die nicht-resektable Strukturen betreffen und solche mit Fernmetastasen, sollten keiner radikalen Chirurgie unterzogen werden.

Es liegen derzeit keine ausreichenden Daten darüber vor, ob und wie häufig nach neoadjuvanter Therapie mit Tumorregression ein primär inoperabler Tumor (z. B. mit Peritonealmetastasen) sekundär kurativ operiert werden kann. Im Einzelfall kann eine kurative Resektion angestrebt werden. Ebenso liegen keine ausreichenden Daten darüber vor, ob im Falle einer R1-Resektion eine Nachresektion in einer weiteren Operation kurativ ist. In Abhängigkeit von der Lokalisation der vorausgegangenen R1-Resektion und der funktionellen Operabilität, sollte der Versuch einer Nachoperation mit dem Ziel der R0-Resektion unternommen werden.

| 10.4 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|--------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad A | Um tumorfreie Resektionsränder bei chirurgischer Resektion zu erzielen, sollte ein proximaler Sicherheitsabstand am Magen von 5 cm (intestinaler Typ n. Laurén) bzw. 8 cm (diffuser Typ n. Laurén) <i>in situ</i> angestrebt werden. Bei Unterschreitung des Sicherheitsabstandes nach oral soll ein Schnellschnitt erfolgen. | |
| Level of Evidence 2b | [328], [545], [546], [547], [548], [549], [550], [553], [554], [555] | |
| | Konsens | |

| 10.5 | Konsensbasiertes Statement | geprüft 2024 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Das Resektionsausmaß wird bestimmt durch Tumorlokalisation, TNM-Kategorien und histologischen Typ (intestinaler versus diffuser Typ nach Laurén-Klassifikation). | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Die Angaben zu den proximalen Sicherheitsabständen basieren auf Arbeiten von Hermanek et al. [543], [544] aus den 80er und 90er Jahren. Sie beruhen auf der Beobachtung, dass diffuse Magenkarzinome gelegentlich eine diskontinuierliche Ausbreitung in der Magenwand nach proximal zeigen können. Es wurde nachgewiesen, dass bei einem Sicherheitsabstand zum proximalen Resektionsrand von 5 - 8 cm *in situ* (entsprechend >5 cm am frischen Präparat ohne Zug und Spannung) mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit ein Tumornachweis am Resektionsrand erfolgt. Für die intestinalen Magenkarzinome wurde eine derartige diskontinuierliche Ausbreitung nicht nachgewiesen, deswegen wurde ein Sicherheitsabstand nach proximal von 4 - 5 cm (entsprechend 2 - 3 cm am frischen Präparat ohne Zug und Spannung) als ausreichend empfunden. Die Beachtung dieser nach proximal einzuhaltenden

Sicherheitsabständen bedeutet für Patienten mit diffusen Karzinomen, dass nur bei Karzinomen des unteren Magendrittels eine subtotale distale Magenresektion in Frage kommt. Bei Karzinomen des oberen und mittleren Drittels wird in der Regel eine Gastrektomie vorzunehmen sein, da sonst die Sicherheitsabstände nicht eingehalten werden können. Bei Patienten mit Karzinomen des intestinalen Typs kann neben dem unteren Drittel auch eine subtotale distale Magenresektion bei Karzinomen des mittleren Drittels möglich sein. Die Richtigkeit dieser Angaben bezüglich des notwendigen Abstands nach proximal wurde in keiner weiteren Studie überprüft. Daher werden zunehmend in der internationalen Literatur kürzere Sicherheitsabstände insbesondere für intestinale Karzinome diskutiert [553], [554]. Zwei Studien der „US Gastric Cancer Collaborative“ befassten sich mit den proximalen Sicherheitsabständen bei der Magenresektion.

Alle Resektate (inkl. Gastrektomien) wurden vom proximal gelegenen Tumor aus nach oral in 0,5 cm Schritten zugeschnitten, eingebettet und befundet. Primäre Endpunkte waren Lokalrezidive und Gesamtüberleben. Alle 162 Patienten waren distal R0 reseziert, 151 (93,2 %) hatten auch proximal freie Resektionsränder mit einer mittleren Länge von 2,6 cm (median 1,7 cm; 0,1-15). Ein größerer proximaler Sicherheitsabstand war nicht mit einer niedrigeren Rezidivrate oder einem besseren Gesamtüberleben verknüpft. Eine proximale R1-Resektion ging signifikant mit einem höheren Lymphknoten-Stadium (N3: 73 % vs. 26 %; p=0,007) sowie einer höheren Lokalrezidiv-Rate einher – jedoch nicht mit einem geringeren Gesamtüberleben (multivariat) [545].

Der proximale Resektionsrand aller Präparate der 465 Patienten, die eine distale Magenresektion erhalten hatten, wurde histopathologisch aufbereitet wie oben beschrieben. 435 waren R0-reseziert, 30 hatten einen positiven Resektionsrand (R1). Bei 143 Patienten lag ein Stadium I, bei 322 ein Stadium 2 – 3 vor. Das mediane Follow-up lag bei 44 Monaten; der durchschnittliche Abstand betrug 4,8 cm. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit einem Abstand von 3,1 – 5 cm (N=110) war gegenüber den Patienten mit einem Abstand ≤ 3 cm (N=176) signifikant besser (48,1 vs. 29,3 Monate; p=0,01), während ein Abstand > 5 cm keinen weiteren Überlebensvorteil brachte. Der Einfluss des Abstands war stadienspezifisch: im Stadium I blieb in der multivariaten Analyse der Abstand von 3,1 – 5 cm positiv mit dem Gesamtüberleben korreliert (HR 0,16; P = 0,01), in den Stadien 2 und 3 nicht mehr [546].

Die „US Gastric Cancer Collaborative“, untersuchte in einer Studie [547] die Auswirkungen der intra-operativen Schnellschnittuntersuchung (SS) des proximalen Resektionsrandes bei der Magenresektion auf die Lokalrezidiv-Rate. Sekundäre Endpunkte waren rezidivfreies- und Gesamtüberleben. Bei 520 von 860 Patienten wurden SS durchgeführt, von diesen waren 67 tumorbefallen. Bei 48 dieser 67 Patienten wurde durch Nachresektion eine R0-Resektion ermöglicht. Insgesamt konnte also bei 447 Patienten (86 %) eine R0-Resektion erreicht werden, eine R0-Resektion durch Nachresektion nach initial „positivem“ SS bei 48 (9 %) und eine R1-Situation trotz SS verblieb bei 25 Patienten (5 %).

Das mediane Follow-up lag bei 44 Monaten. Die Lokalrezidivrate war in der zu R0 konvertierten Gruppe signifikant niedriger als in der R1-Gruppe (10 % versus 32 %; p=0,001), das mediane rezidivfreie Überleben war jedoch in beiden Gruppen vergleichbar (25 versus 20 Monate; p=0,49). Noch besser war dies nach primärer R0-Resektion (37 Monate). Das mediane Gesamtüberleben war in beiden SS-Gruppen (SS R1 zu R0 und SS R1: 36 versus 26 Monate; p=0,14) kürzer als nach primärer R0-Resektion (50 Monate). In der Multi-variaten Analyse hatten nur T- und N-Stadium einen

signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie- und das Gesamtüberleben, die intraoperative Konversion von R1 zu R0 nicht.

In der Arbeit aus Südkorea [548] wurde ein großes Kollektiv von Patienten mit Magenkarzinomen (N=1.888) nachuntersucht, die zwischen 1992 und 2010 in kurativer Intention magenreseziert und in einer Datenbank erfasst waren. Unter anderem wurde der Einfluss des Abstandes vom proximalen Resektionsrand zum Tumor auf das Überleben analysiert. Ergebnis: Die 5-Jahres-Überlebensrate bei tumorpositivem Resektionsrand lag bei 5,9 %. Für alle tumornegativen (R0) Gruppen wurde in der multivariaten Analyse nachgewiesen, dass unterschiedliche Abstände des Resektionsrandes zum Tumor keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten. Die Autoren schlussfolgerten, dass es bei histologisch gesichertem, tumornegativen Resektionsrand nicht notwendig sei, den Abstand zu vergrößern. Unabdingbare Voraussetzung für kürzere Sicherheitsabstände bei der onkologischen Magenresektion ist eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung des proximalen Resektionsrandes.

Für Karzinome im oberen Drittel des Magens und Karzinome des gastroösophagealen Überganges vom Typ III sollte das Resektionsausmaß eine erweiterte Gastrektomie mit distaler Ösophagusresektion umfassen [549].

Bisherige Studien hatten einen proximalen Sicherheitsabstand beim AEG Typ II und III von 5 bis 12 cm gefordert – vor allem wegen Tumor Skip-Läsionen bis 4 cm proximal der sichtbaren Tumorgrenze. Diese Vorgabe wurde nun in einer Arbeit aus Tokio noch einmal untersucht [550]. 120 Patienten hatten wegen eines T2 bis 4 N0 bis N3-Karzinoms eine totale Gastrektomie erhalten. Bei 2 Patienten lag proximal eine R1-Resektion vor (1,4 %) und weitere 2 entwickelten ein Anastomosen-Rezidiv. Von den 100 Patienten, die eine transhiatal erweiterte Gastrektomie erhalten hatten, wiesen die mit einem proximalen Tumorabstand >20 mm ein signifikant besseres Überleben auf als die mit einem geringen Abstand ($p=0,027$). In der multivariaten Analyse war ein proximaler Sicherheitsabstand von 20 mm oder weniger ein unabhängiger Risikofaktor (HR 3,56; $p=0,008$), ebenso wie der pN-Status (HR 1,76; $p=0,024$). Die Grenze von 20 mm wurde am fixierten Präparat ermittelt, durch Schrumpfung des Präparates im Rahmen der Fixierung entsprach dies einer Länge von 28 mm in vivo. Die zwei in der Arbeit berichteten Anastomosen-Rezidive traten bei deutlich geringeren Abständen auf (11 bzw. 15 mm), sodass ein proximaler Sicherheitsabstand von 30 mm in vivo anzustreben ist, wobei ein intraoperativer Schnellschnitt obligat ist.

| 10.6 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Kliniken mit hoher Fallzahl haben eine geringere perioperative Letalität als Kliniken mit niedriger Fallzahl. Patienten sollten an zertifizierten Magenkarzinomzentren oder Zentren, die vergleichbare Anforderungen erfüllen, behandelt werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Einige Studien konnten einen Zusammenhang zwischen Patientenoutcome (30-Tage Letalität) und dem Fallzahlvolumen des Chirurgen bzw. der behandelnden Einrichtungen für Magenkarzinomresektionen nachweisen. Die französische FREGAT-Gruppe untersuchte, ob auch Patienten mit niedrigem Operationsrisiko von einer Zentralisierung profitieren würden [556]. Analysiert wurde das Ergebnis aller Patienten, bei denen zwischen 2010 und 2012 in Frankreich eine Ösophagus-oder Magenresektionen durchgeführt war (N=11.196). Erfasst wurde die postoperative 30-Tages-Mortalität, die Anzahl der Operationen/Krankenhaus und der Charlson-Score als Ausdruck der Komorbidität. Definiert war: <20 Fälle/Jahr als „low-volume“, 20-39 Fälle als „intermediate“, 40-59 als „high“ und >60 als „very high“. Unterschiede zwischen der 30-Tage- und 90-Tage-Mortalität bei Ösophaguskarzinomen (N=3.286) und Magenkarzinomen (N=7.910) wurden ebenfalls erfasst. In „low-volume“-Institutionen wurden 64,2% der Patienten behandelt. Mit zunehmender Anzahl der Fälle/Jahr fand sich ein lineares Absinken der 30-Tage und 90-Tage-Mortalität ($p<0,001$): 5,7% bzw. 10,2% „low-volume“; 4,3% bzw. 7,9% („intermediate“); 3,3% bzw. 6,7% („high“); 1% bzw. 3,6% („very high“). Beim Vergleich der „low“ mit den „very high“-Zentren lag die 30-Tage postoperative Mortalität bei 4% vs. 1,1% bei niedrigem Operationsrisiko (Charlson 0; $p=0,001$), bei 7,5% vs. 3,4% bei intermediärem Risiko (Charlson 1-2; $p<0,001$) und bei 14,7% vs. 3,7% bei hohem Risiko (Charlson >3; $p<0,001$). Die negative, lineare Korrelation zwischen Anzahl der Operationen/Jahr und der postoperativen Mortalität bestand sowohl für das Ösophagus- als auch das Magenkarzinom. Die Risikoreduktion postoperativ zu versterben, betrug in einem „very high“-Zentrum für jedes Operationsrisiko und für jede Tumorlokalisierung 70% gegenüber einem „low-volume“-Zentrum. Obgleich dieser Vorteil für Zentren mit hoher Fallzahl im Zusammenhang mit der Magenchirurgie weniger deutlich ist als nach Ösophaguschirurgie, sollte dennoch auf der Grundlage dieser Studien die Durchführung der Magenkarzinomchirurgie in Einrichtungen mit hoher Fallzahl und von erfahrenen Chirurgen empfohlen werden [557], [558], [559]. Die zusätzliche Profilierung an der Magenchirurgie beteiligter assoziierter Fachabteilungen ist tendenziell mit einer geringeren postoperativen Letalität verbunden. Allerdings lässt sich für diese Beziehung kein statistisch relevantes Niveau nachweisen [420], [560], [561]. Nach Diskussion wurde aufgrund der Bedeutung diese Empfehlung mit mehrheitlicher Zustimmung in die Leitlinie aufgenommen.

| 10.7 | Konsensbasiertes Statement | modifiziert 2024 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Es gibt keinen allgemein anerkannten Standard zur Rekonstruktion nach Gastrektomie oder subtotal distaler Magenresektion. Weltweit wird die ausgeschaltete ROUX-Schlinge bevorzugt verwendet. Alternativ kann mit dem Ziel der Verbesserung des nutritiven und funktionellen Outcomes nach Gastrektomie eine Rekonstruktion mit Pouchbildung erfolgen. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Weltweit wird zur Passagewiederherstellung im oberen Gastrointestinaltrakt die ausgeschaltete ROUX-Schlinge bevorzugt verwendet. Grundsätzlich kann das

Rekonstruktionsverfahren individuell nach der Erfahrung des Operateurs gewählt werden.

Die Rekonstruktion nach subtotaler distaler Magenresektion und nach transhiatal erweiterter Gastrektomie sollte durch eine ausgeschaltete Jejunumschlinge nach Roux-Y erfolgen.

Die Verwendung eines Pouches geht nach Literaturangaben mit einer möglicherweise früheren und höheren Gewichtszunahme und einer Verbesserung der frühpostoperativen Lebensqualität einher [562]. Nach einer aktuellen Metaanalyse prospektiver randomisierter und nicht randomisierter Studien [563] spricht viel dafür, dass eine Pouch-Rekonstruktion sowohl frühpostoperativ als auch nach 12 - 24 Monaten zu weniger Dumping, weniger Störungen bei der Nahrungsaufnahme und höheren Albuminwerten als Parameter für einen besseren Ernährungsstatus führt. Die weitaus am häufigsten angewendete Pouch-Rekonstruktion war der jejunalen J-Pouch.

Nachstehend werden zwei Arbeiten zum Vergleich Pouch- vs. Roux-Y-Rekonstruktion vorgestellt und kommentiert.

Retrospektiv wurden die Patientendaten dreier chinesischer großer Krankenhäuser ausgewertet, in denen zwischen 2010 und 2015 insgesamt 60 Patienten gastrektomiert und entweder mit Pouch (N = 32) oder nach Roux-Y (N = 28) rekonstruiert waren [564]. Die demographischen Daten beider Gruppen waren vergleichbar, ausgewertet wurden perioperative Ergebnisse sowie die Lebensqualität (Spitzer QLI und Visick-Grad). Zwar dauerte die Pouch-Rekonstruktion signifikant länger (ca. 23 Min; P = 0,01) war jedoch mit einer besseren Lebensqualität (weniger Dumping) korreliert.

Die wichtigste Studie zu dieser Thematik ist eine Metaanalyse, die 17 randomisierte kontrollierte Studien, 5 retrospektive, 1 gematchte sowie 2 prospektive Kohortenstudien auswertete [563]. In Subgruppen-Analysen wurden unterschiedliche Pouch-Rekonstruktionen getrennt ausgewertet, wobei der jejunahe J-Pouch (19 Studien) die häufigste Rekonstruktionsform darstellte. Auch in dieser Studie dauerte die Pouch-Rekonstruktion 23,5 min länger, führte jedoch nicht zu einem längeren Krankenhausaufenthalt. Es fanden sich keine Unterschiede in Bezug auf die postoperativen Komplikationsraten, insbesondere nicht bei den Anastomoseninsuffizienzen, den intraabdominalen Abszessen oder den Letalitätsraten. Durch die Pouch-Rekonstruktion reduzierte sich das Risiko, ein Dumping-Syndrom zu entwickeln nach 3 - 6 Monaten (8,1 % vs. 32,4 %) und nach 12-24 Monaten (2,8 % vs. 23,6 %) signifikant. Alle funktionellen Vorteile der Pouch-Rekonstruktion wie: geringere Ösophagitis, weniger Sodbrennen (relative Risikoreduktion 63 %), Dumping-Syndrom (73 % seltener) sowie Störungen bei der Nahrungsaufnahme (50 % seltener) bestanden auch 1-2 Jahre postoperativ. Ebenso lagen nach 1-2 Jahren die Albuminwerte sowie der BMI in der Pouch-Gruppe signifikant höher.

| 10.8 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|-----------------|---|--------------|
| EK | <p>Bei Lokalisation des Tumors im gastroösophagealen Übergang (AEG Typ II) mit Infiltration der unteren Speiseröhre kann eine transthorakale subtotale Ösophagektomie mit proximaler Magenresektion nach Ivor Lewis durchgeführt werden.</p> <p>Alternativ kann eine transhiatal erweiterte Gastrektomie mit distaler Ösophagusresektion erfolgen.</p> <p>Bei zusätzlich ausgedehntem Magenbefall kann eine Ösophagogastrektomie erforderlich sein.</p> | |
| Starker Konsens | | |

Hintergrund

Karzinome des gastroösophagealen Übergangs werden nach der 1987 von Siewert und Hölscher inaugurierten topografisch-anatomischen Klassifikation in 3 Typen eingeteilt (AEG I-III). Diese Tumoren werden nach der 2016 publizierten TNM-Klassifikation wie Ösophaguskarzinome klassifiziert, solange ihr Epizentrum maximal 2 cm distal der Z-Linie liegt, was der in Japan weit verbreiteten Nishi-Klassifikation entspricht. Die Klassifikation nach Siewert [565] ist nach wie vor für die Therapieentscheidung von zentraler Bedeutung. Für AEG Typ I wurde die Empfehlung aus der S3-Leitlinie Ösophagus-Karzinom übernommen. Im distalen (incl. AEG Typ I) und mittleren thorakalen Ösophagus sollte eine transthorakale subtotale Ösophagektomie durchgeführt werden [2].

Für die sogenannten Kardiakarzinome (AEG Typ II) stehen die transthorakale Ösophagektomie und die transhiatal erweiterte Gastrektomie. Nachteil des transhiatalen Verfahrens ist eine eingeschränkte mediastinale LAD und ein verminderter proximaler Resektionsabstand im Vergleich zur transthorakalen Ösophagektomie. Daher ist häufig eine transthorakale Ösophagektomie indiziert, um einen ausreichenden proximalen Resektionsabstand zu gewährleisten. Im Falle eines transhiatalen Verfahrens sollte zu Beginn der Operation der proximale Resektionsrand durch einen Schnellschnitt auf Tumorfreiheit überprüft werden. Ist eine sichere R0-Resektion von abdominal nicht zu erreichen, so ist ein Verfahrenswechsel auf eine subtotale Ösophagektomie mit proximaler Magenresektion und Magenschlauchbildung als Rekonstruktionsverfahren indiziert. Eine randomisierte Studie aus Japan mit AEG Typ II und III konnte keinen Überlebensvorteil des transthorakalen gegenüber dem transhiatalen Verfahren feststellen. Aufgrund der erhöhten Morbidität des transthorakalen Verfahrens votierten die Autoren gegen eine transthorakale Chirurgie bei Typ II und III-Karzinomen [566]. Eine Studie zum Vergleich der Lebensqualität von Patienten nach transhiatalem gegenüber transthorakalem Verfahren ergab eine bessere Lebensqualität beim transhiatalen Verfahren mit geringerer Reflux- und Dyspnö-Symptomatik [567]. Zusammenfassend kann man also für Typ II-Karzinome keine eindeutige Empfehlung für ein entweder transthorakales oder transhiatales Verfahren aussprechen. Mit den zunehmend eingesetzten minimalinvasiven Verfahren konnte allerdings die Morbidität der transthorakalen Ösophagektomie deutlich vermindert werden [568], sodass aktuell viele Zentren bei AEG Typ II eher eine Ösophagektomie als eine transhiatal erweiterte Gastrektomie durchführen.

Bei AEG Typ III, die Magenkarzinome entsprechen und wie diese klassifiziert werden, konnte in der japanischen Studie ein Prognosevorteil der transhiatal erweiterten Gastrektomie gegenüber der transthorakalen Ösophagektomie aufgezeigt werden [566]. Die transhiatal erweiterte Gastrektomie ist für Typ III AEG das Verfahren der ersten Wahl.

Bei AEG mit ausgedehnter Infiltration sowohl des Ösophagus als auch des Magens kann eine totale Ösophagogastrektomie notwendig sein, die durch eine Koloninterposition rekonstruiert wird [2].

| 10.9 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|-----------------|---|--------------|
| A | Die Entfernung der regionalen Lymphknoten von Kompartiment I und II (D2-Lymphadenektomie) soll bei der operativen Behandlung in kurativer Intention erfolgen. | |
| 1b | [420] | |
| Starker Konsens | | |

| 10.10 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|-----------------|--|--------------|
| EK | Bei der D2-Lymphadenektomie ohne Splenektomie/Pankreaslinksresektion sollten mindestens 25 regionäre Lymphknoten entfernt und histopathologisch untersucht werden. | |
| Starker Konsens | | |

| 10.11 | Evidenzbasiertes Statement | geprüft 2024 |
|-----------------|---|--------------|
| 2a | Für die Klassifikation von pNO ist die Entfernung und histologische Untersuchung von mindestens 16 regionalen Lymphknoten erforderlich. | |
| | [343], [569] | |
| Starker Konsens | | |

Hintergrund

Das Konzept der therapeutischen Lymphadenektomie (LAD) beruht auf der Annahme, dass die regionalen Lymphknoten (LK) als Filterstation für Tumorzellen wirken und eine systemische Tumorzellausbreitung für eine gewisse Zeit verhindern können. Die Befunde an den regionalen LK stellen daher einen entscheidenden Faktor für die

Prognose dar und sind somit unerlässlich für die Analyse der Therapieergebnisse [420], [551], [569], [570].

Die Bedeutung der Lymphadenektomie für das exakte postoperative Tumorstaging ist allgemein umstritten. Dieses gilt insbesondere für den pN-Status, wobei für das Magenkarzinom eine Mindestanzahl von 15 untersuchten Lymphknoten für eine zuverlässige Beurteilung des pN-Status gefordert wird. Der therapeutische Effekt der Lymphadenektomie bezieht sich zum einen auf eine Verbesserung der Langzeitprognose und zum anderen auf eine Verminderung der lokoregionalen Rezidive [551], [569], [570].

In verschiedenen nicht randomisierten Studien konnten bei niedriger Morbidität und Letalität 5-Jahresüberlebensraten für die D2-LAD zwischen 43 und 64 % erreicht werden. Im Vergleich zur D1-LAD zeigte die Mehrzahl der nicht-randomisierten Studien bei ebenfalls geringer Morbidität und Letalität einen Prognosevorteil der radikalen D2-LAD gegenüber der D1-LAD. In der Deutschen Magenkarzinomstudie konnte insbesondere für die UICC-Stadien II und IIIa ein Prognosevorteil der D2-LAD festgestellt werden [571], [572]. Zwei weitere prospektive Beobachtungsstudien bestätigten die Ergebnisse aus nicht-randomisierten Studien der 90er Jahre [573], [574]. Die randomisierten Studien aus den Niederlanden und aus Großbritannien bestätigten die in früheren Arbeiten gefundene geringere Rate an lokoregionalen Rezidiven nach D2-LAD [575]. In beiden randomisierten Studien mit einem hohen Anteil von Splenektomien/Pankreaslinksresektionen im D2-LAD-Studienarm konnte kein Prognosegewinn nach D2-LAD nachgewiesen werden [575], [576]. In beiden Studien war die kombinierte Splenektomie/Pankreaslinksresektion mit einer deutlichen Erhöhung der Morbidität und der Letalität verbunden. Ursächlich hierfür wurden die nach Resektion des Pankreaschwanzes in 20 – 25 % der Fälle aufgetretenen septischen Komplikationen angeführt (Pankreasfisteln und -abszesse). In der multivariaten Analyse konnte die kombinierte Splenektomie/Pankreaslinksresektion als unabhängiger negativer Prognosefaktor evaluiert werden. Aufgrund dieser Ergebnisse wird von einer Pankreaslinksresektion, wenn immer möglich, abgeraten und die Indikation zur Splenektomie sehr zurückhaltend gestellt. Die Publikation der 10-Jahresergebnisse sowie der 15-Jahresergebnisse der niederländischen Magenkarzinomstudie [577], [578], [579] zeigte demgegenüber eine reduzierte Magenkarzinom bezogene Sterblichkeit nach D2-LAD sowie eine geringere Rate an lokoregionalen Rezidiven.

Eine Cochrane-Übersichtsarbeit [580] bestätigt diese Ergebnisse, lässt jedoch eine abschließende Bewertung der Lymphadenektomie beim Magenkarzinom nicht zu. Insgesamt unterstreichen die vorliegenden Arbeiten sowie drei randomisierte Studien zum Vergleich einer D2- versus D2+-LAD, dass eine D2-LAD ohne Splenektomie und Pankreaslinksresektion in Zentren mit entsprechender Erfahrung nicht zu einer Erhöhung der Letalität führt [579]. Für diese Fälle ist auch ein Prognosegewinn gegenüber der eingeschränkten LAD zu erwarten. Da die Patientengruppe, die von der erweiterten LAD profitieren wird, bislang weder präoperativ noch intraoperativ identifiziert werden kann, bleibt die D2-LAD das Standardverfahren bei lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen. Ein aktueller systematischer Review bestätigt die D2-LAD als Standardverfahren [581].

Eine Ausweitung der LAD z. B. auf die paraaortalen Lymphknoten führt nicht zu einer weiteren Prognoseverbesserung [579]. Aufgrund der Ergebnisse von zwei randomisierten Studien wird daher eine D2+, D3- oder D4-LAD beim Magenkarzinom nicht empfohlen.

Eine D1-Lymphadenektomie umfasst die regionären LK direkt am Magen (Kompartiment I mit den LK-Stationen 1-6 (siehe [Abbildung 3](#)).

Eine D2-Lymphadenektomie umfasst zusätzlich zu den LK von Kompartiment I (D1) die LK im Kompartiment II mit den Stationen 7-11 (siehe [Abbildung 3](#)). Bei verdächtigen Lymphknoten im Milzhilus sollte eine LAD der Hiluslymphknoten bzw. eine Splenektomie unter Pankreaserhalt erfolgen.

In einer anatomischen Studie wurden im Kompartiment I und II (D2-Lymphadenektomie) im Mittel 27 (Bereich: 17-44) Lymphknoten gefunden. Aufgrund dieser Arbeit sowie den Ergebnissen der Deutschen Magenkarzinomstudie wurde als Richtzahl für eine adäquate D2-Lymphadenektomie die Entfernung und histopathologische Untersuchung von 25 LK festgelegt [572]. Der Richtwert von 25 Lymphknoten ist jedoch nicht bei allen Patienten erzielbar. Dieses gilt insbesondere nach einer neoadjuvanten Chemotherapie oder Radiochemotherapie.

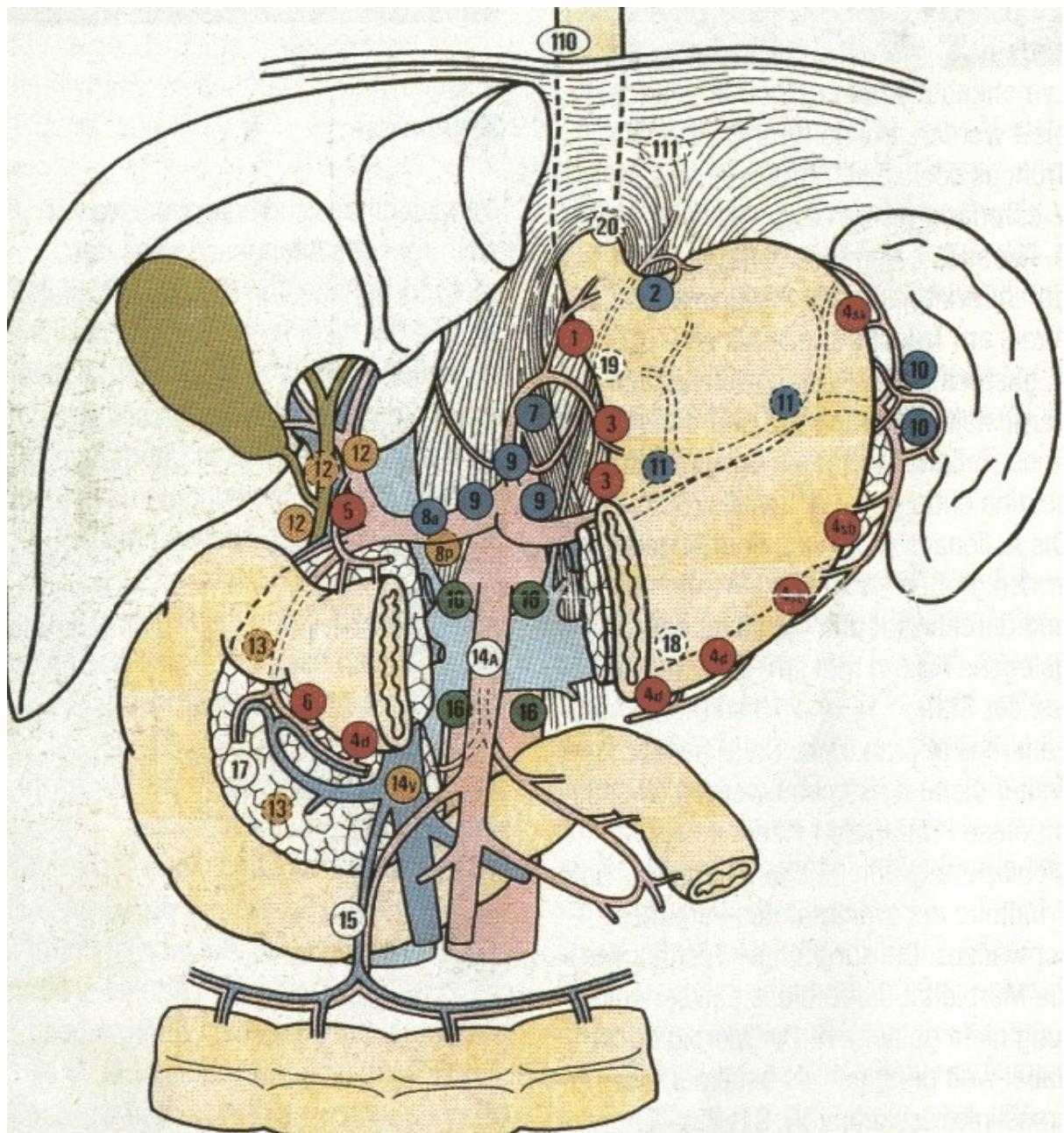


Abbildung 3: Lymphknotenstationen nach der Japanese Gastric Cancer Association.
Zeichnung mit freundlicher Genehmigung von Springer Science, Business Media und dem Autor Siewert et. al.

Quelle: [\[582\]](#)

| 10.12 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|-----------|--|--------------|
| EK | In der Palliativsituation sollte bei asymptomatischen Patienten ohne Tumorblutung eine Resektion des Primärtumors nicht durchgeführt werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Derzeit existiert keine Evidenz für einen Vorteil einer palliativen Resektion des Primärtumors bei asymptomatischen Patienten in der fernmetastasierten nicht kurablen Situation. Innerhalb der einzigen prospektiven randomisierten Phase III-Studie (Regatta-Studie) wurden 175 Patienten mit nicht kurativ therapiertem Magenkarzinom entweder nur chemotherapiert oder reseziert und danach chemotherapiert. Die Metastasen wurde nicht mitreseziert. Es zeigte sich kein Überlebensvorteil nach Magenresektion. Somit sollte beim nicht kurativ therapierten metastasierten Magenkarzinom keine palliative Resektion des Primärtumors durchgeführt werden [582].

Zwei Meta-Analysen [583], [584] zeigten, dass durch eine palliative Gastrektomie eventuell das Überleben der Patienten verbessert werden könnte. Allerdings ist keine der eingeschlossenen Studien randomisiert, alle sind retrospektiv, es gibt Unterschiede in den Einschlusskriterien, im Metastasierungsmuster, Metastasierungsgrad, kombinierter Resektion von Primärtumor und Metastasen sowie Gabe einer Chemotherapie im Behandlungsverlauf. Ebenso wird die Lebensqualität nicht berücksichtigt. Es kann somit ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden und die beiden Meta-Analysen sollten mit Vorsicht interpretiert werden.

Die Ausnahme-Indikation zur palliativen Chirurgie ist vom Ausmaß der funktionellen Beeinträchtigung, vom Ernährungszustand, dem Alter, den zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen und der Lebenserwartung abhängig. Während eine limitierte en-bloc-Resektion mit Omentektomie einen Vorteil erbringen könnte, erbringt eine ausgedehnte Lymphadenektomie wohl keinen Vorteil. Die Letalität der palliativen Gastrektomie liegt bei 5 % in der Literatur im letzten Jahrzehnt und wird von asiatischen Studien bestimmt [583]. Die FLOT III-Studie [585] erhärtet den Verdacht, dass eine selektierte Subgruppe allerdings von limitiert metastasierten Magenkarzinomen von einer Resektion profitieren könnte (vgl. [586]). Deshalb wird diese Fragestellung aktuell in einer randomisierten AIO/CAOGI-Studie (FLOT5/RENAISSANCE) überprüft [587].

| 10.13 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|-----------|--|------------------|
| EK | <p>Nach R1-Resektion beim Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs soll die Indikation für eine kurative Nachresektion überprüft werden.</p> <p>Falls dies nicht möglich ist, kann eine postoperative Radiochemotherapie nach Konsens in der interdisziplinären Tumorkonferenz durchgeführt werden.</p> | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

In der Literatur existieren nur wenige retrospektive Studien zu dieser Fragestellung [588], [589], [590]. Es ist wichtig, dass unterschieden wird, wo die R1-Situation vorliegt. Singulär orale oder aborale positive Schnittländer könnten theoretisch nachreseziert werden [554], [589]. Positive Schnittländer in der Tiefe in der 3. Dimension oder die Kombination von mehreren positiven Schnittländern sollten chirurgisch nicht nachreseziert werden [590], da sie meist Ausdruck einer onkologisch weit fortgeschrittenen Tumorerkrankung und chirurgisch nicht verbesserbar sind.

Die operative Strategie sollte generell so gewählt werden, dass zu Operationsbeginn die kritischen Resektionsränder geklärt werden, um das definitive Operationsverfahren festzulegen. Positive Schnittränder oral und aboral sollten intraoperativ durch einen Schnellschnitt möglichst vermieden werden [590], [591]. Bei einem positiven intraoperativen Schnellschnitt sollte möglichst nachreseziert werden oder das OP-Verfahren gewechselt werden, wobei das Risiko der Eingriffserweiterung mit dem onkologischen Vorteil abgewogen werden sollte [554], [590], [592]. Die Literatur beschreibt zum Teil keinen Prognosevorteil bei intraoperativer Konversion von positivem zu negativem Schnittrand bei fortgeschrittenen Tumoren [547], weil andere Faktoren wie fortgeschrittene N-oder T-Kategorie, Tumorgröße oder Lymphangiose die Prognose des Patienten bestimmen [547], [588], [592].

Nachresektionen nach einer singulären oralen oder aboralen R1-Situation in der endgültigen Histologie sind oft technisch schwierig, erfordern große Eingriffe mit daraus resultierenden Komplikationen, die die Lebensqualität einschränken und die Lebensdauer verringern können. Daher sollten möglicher onkologischer Vorteil und chirurgisches Risiko durch ein interdisziplinäres Tumorboard besprochen und sorgfältig abgewogen werden. Patienten mit dieser Problematik sollten an Kliniken mit großer Fallzahl und Erfahrung mit dieser Thematik überwiesen werden. Nachresektionen sollten nur dann erfolgen, wenn eine Kuration möglich ist [554] und kommen vor allem bei frühen Stadien in Frage [589], [592], da dann der positive Schnittrand noch prognostisch relevant zu sein scheint. So sollten Patienten mit mehr als 3 positiven Lymphknoten entsprechend eines systematischen Reviews nicht mehr nachreseziert werden [589].

Die R1-Situation ist oft Ausdruck eines weit fortgeschrittenen Tumorstadiums und einer ungünstigen Tumorbiologie [588], [591], [592]. Meist erleiden Patienten mit R1-Situation einen systemischen Progress mit Fernmetastasen und kein Lokalrezidiv [588], [591], was ebenfalls die genaue Indikationsstellung zur Nachresektion untermauert. Eine Reihe von retrospektiven Fallsammlungen weisen unabhängig voneinander darauf hin, dass für Patienten mit R1-Situation eine postoperative Radiochemotherapie nicht nur die lokale Rückfallrate senkt, sondern auch das Überleben verbessert [593], [588], [594], [595].

Hintergrund

In einer Phase II-Studie untersuchten Henning et al. ein Kollektiv von 60 Patienten mit Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs mit primär nicht resezierbaren Tumoren, lokalen Rückfällen oder makroskopischen Resttumoren nach inkompletter Resektion [596]. Die Patienten erhielten eine externe Strahlentherapie mit Dosen zwischen 36 und 50,4 Gy in konventioneller Fraktionierung in Kombination mit einer 5-FU-Chemotherapie. Ein Teil der Patienten erhielt zusätzlich eine intraoperative Strahlentherapie mit Einzeit-Dosen zwischen 10 und 20 Gy. Das 4-Jahres-Überleben dieser Kollektive betrug 20 %. Die lokoregionale Tumorfreiheit nach 4 Jahren lag bei 36 % bei den nur extern bestrahlten Patienten und bei 70 % bei den extern und intraoperativ bestrahlten Patienten. Die Daten weisen darauf hin, dass auch bei makroskopischem Tumor(rest) durch die Kombination von Strahlen- und Chemotherapie für einen kleinen Teil der Patienten ein kurativer Therapieansatz mittels Radiochemotherapie (+/- intraoperativer Strahlentherapie) möglich ist. Sind weder Nachresektion noch Radiochemotherapie durchführbar, gelten die Empfehlungen für die palliative Therapie.

10.2 Rezidiv

| | | |
|-----------|---|------------------|
| 10.14 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
| EK | Beim isolierten Lokalrezidiv soll die Indikation für eine erneute Resektion überprüft werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Die meisten Publikationen betreffen Rezidive nach Lokaltherapie früher Karzinome bei asiatischen Patienten oder Karzinomrezidive im Restmagen nach Magenteilresektion. Die Behandlung des Lokalrezidivs soll für jeden Patienten individuell (auch abhängig von der Primärtherapie) in der interdisziplinären Diskussion (Tumorkonferenz) festgelegt werden. Die aktuellste Arbeit zur Rescue Operation nach nichtkurativer, endoskopischer Resektion früher Karzinome kommt aus Seoul [597]. Retrospektiv wurden die Daten von 247 Patienten ausgewertet, von denen 194 operiert und 80 beobachtet wurden. Laterale Rezidive waren aus der Analyse ausgeschlossen, da diese erneut endoskopisch therapiert werden können. Bei 5,2 % der operierten Patienten fanden sich intragastrale Tumorrezidive, bei 5,7 % Lymphknotenmetastasen. Die operierten Patienten wiesen ein signifikant besseres 5-Jahres-Überleben auf. In der multivariaten Analyse war die operative Resektion die einzige unabhängige Variable für das bessere Gesamtüberleben.

In der Literatur liegen mehrere Fallserien vor, in denen ein erneutes operatives Vorgehen nach Rezidiven des Magens oder der Kardia gewählt wurde, die initial auch operativ behandelt worden waren [504], [598], [599], [600]. In diesen Serien konnten 10 % bis 25 % der Rezidive erneut reseziert werden. Diese Patienten lebten median 18 – 26 Monate rezidivfrei und damit signifikant länger als Patienten, bei denen keine Resektion erfolgte.

10.3 Definitive Radiochemotherapie

| | | |
|-----------|---|------------------|
| 10.15 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
| EK | Bei funktioneller Inoperabilität des Patienten oder lokaler Irresekabilität des Tumors soll die Indikation für eine definitive Radiochemotherapie oder eine Systemtherapie in Abhängigkeit molekular-pathologischer Faktoren und der Tumorlokalisierung überprüft werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Zur alleinigen definitiven Radiochemotherapie liegen isoliert für Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs keine aussagekräftigen Daten aus randomisierten Studien vor. Die Indikation zur definitiven Therapie erfolgt daher in Analogie zur Behandlung von Adenokarzinomen des Ösophagus. Mehrere Meta-Analysen zeigten in der neoadjuvanten Therapie keinen relevanten Unterschied der Effektivität einer

Radiochemotherapie bei Adenokarzinomen im Vergleich mit Plattenepithelkarzinomen [601], [602]. Ferner zeigte eine retrospektive Analyse bei Patienten, die im neoadjuvanten Therapieansatz mit einer Radiochemotherapie (und damit niedrigerer Enddosis) behandelt wurden, und meist aufgrund frühzeitiger Fernmetastasierung nicht operiert wurden, ein höheres medianes Überleben als vergleichbare Patienten mit alleiniger Chemotherapie (10,1 Mon. zu 6 – 8,7 Mon.) [603]. Auch eine Subgruppenanalyse aus einer randomisierten chinesischen Studie zur neoadjuvanten Strahlentherapie versus alleinige Operation zeigt bei nicht durchgeföhrter Operation einen Überlebensvorteil für die zusätzlich bestrahlten Patienten (7 Mon. vs. 4 Mon., p=0,008) [604].

Liu et al. [605] verabreichten 50,4 Gy mit 1,8 Gy Einzeldosis in Kombination mit Docetaxel, Cisplatin und 5-FU bei 36 Patienten mit Magenkarzinomen, die entweder eine Operation abgelehnt hatten (n=7), zu gravierende Komorbiditäten für eine OP aufwiesen (n=22) oder nicht resektable Befunde (n=8) hatten (alle M0) mit vertretbarer Toxizität. Die Ansprechraten waren in allen Subgruppen hoch (75 – 83 %). Das mediane Überleben lag bei den Patienten, die medizinisch nicht fit genug für eine OP waren und denen, die eine OP abgelehnt hatten, immerhin bei 37 bzw. 38,8 Monaten (2-Jahres-Überleben 52 % bzw. 67 %). Bei irresektabler Erkrankung wurde ein medianes Überleben von 17,7 Monaten (2-Jahres-Überleben 20 %) berichtet. Der Allgemeinzustand und entsprechende Funktionsparameter der Patienten müssen für eine kombinierte Radiochemotherapie noch geeignet sein. Die Chemotherapie parallel zur Bestrahlung ist zumeist platinbasiert und orientiert sich an den etablierten Standard-Protokollen der S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophaguskarzinom in der jeweils aktuell gültigen Version, derzeit Version 4.0 – Dezember 2023 AWMF-Register-Nummer: 021/023OL [606], [603]. Aufgrund der sehr komplexen anatomischen Verhältnisse und der Lagevariabilität der Organe sind moderne Bestrahlungsverfahren wie intensitätsmodulierte Radiotherapie IMRT und Nachfolgetechniken (VMAT, volumenmodulierte Arc-Therapie) in Kombination mit einer bildgeführten Bestrahlung (IGRT, image guided radiotherapy) und eine Bestrahlungsplanung in 4D-Technik zu bevorzugen, da sie eine bessere Schonung benachbarter Organe und eine sicherere Erfassung der zu behandelnden Region ermöglichen [603], [607], [608], [609], [610]. Die Dosierung der Strahlentherapie erfolgt ebenfalls analog zur definitiven Radiochemotherapie des Ösophaguskarzinoms.

11 Multimodale Therapie

11.1 Perioperative Chemotherapie

| 11.1 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad 0 | Bei lokalisierten Adenokarzinomen des Magens oder gastroösophagealen Übergangs mit Kategorie cT2 N0 kann eine perioperative Chemotherapie durchgeführt werden. | |
| Level of Evidence 1b | [611], [612], [613], [614], [615], [616], [617] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Derzeit liegen zu dieser Thematik mehrere randomisierte Studien vor. Die erste Landmark-Studie hierzu ist die MAGIC-Studie [611].

Diese britische Phase-III-Studie zeigte eine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate von 23 % auf 36 % [Hazard Ratio (HR) für Tod 0,75; 95 % Konfidenzintervall (KI) 0,60-0,93; P = 0,009] bei Patienten im resektablen Stadium II und III, die mit sechs Zyklen (drei prä- und drei postoperativ) Epirubicin-Cisplatin-5-FU (ECF) im Vergleich zur alleinigen Operation behandelt wurden.

Diese Daten wurden durch eine ähnlich konzipierte, aber kleinere französische Phase-III-Studie gestützt [612], in der ein Schema aus peri-operativem Cisplatin-5-FU untersucht wurde, was darauf hindeutet, dass für vergleichbare Ergebnisse keine Anthrazykline erforderlich sind [612].

Die perioperative Chemotherapie wurde daher in Europa und vielen westlichen Ländern als Standardbehandlung übernommen. Beide Chemotherape-Schemata sind heute nicht mehr die erste Wahl.

Die Rolle der perioperativen Chemotherapie wurde beim lokalisierten Adenokarzinom des Magens und gastroösophagealen Übergangs mit der Dreierkombination FLOT (FLOT4-Studie) in einer randomisierten Phase II/III-Studie als Standardverfahren klar bestätigt. Die Ergebnisse des Phase-II-Teils (n=300) wurden 2016 publiziert [614]. Die Ergebnisse des Phase-III-Teils in 2019 [614] publiziert. In der FLOT4-Studie wurden 716 Patienten mit lokalisierten Kategorien (>cT2 und/oder cN+) eines Magenkarzinoms (46 %) oder Adenokarzinoms des ÖGÜ (54 %) eingeschlossen und mit perioperativer Therapie bestehend aus entweder 3+3 Zyklen ECF (oder alternativ ECX) oder 4+4 Zyklen FLOT behandelt. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Dieser wurde im Median von 35 Monaten mit ECF auf 50 Monate mit FLOT signifikant verbessert (HR 0,77 (0,63-0,94); p=0,012). FLOT verbesserte zudem signifikant die progressionsfreie Überlebenszeit von 18 Monaten mit ECF auf 30 Monate mit FLOT (HR 0,75 (0,62-0,91); p=0,004). Patienten, die FLOT erhielten, wiesen zudem eine signifikant höhere R0-Resektionsrate sowie im Vergleich zur ECF-Gruppe kleinere postoperative Stadien auf. Das Gesamtüberleben nach 2, 3 und (extrapoliert) 5 Jahren wurde durch FLOT jeweils

um 9 % verbessert. Die perioperativen Morbiditäts- und Mortalitätsraten waren tendenziell geringer mit FLOT. Nur ca. 20 % der Patienten in der FLOT4-Studie hatten eine cT2-Kategorie. Diese Patientengruppe schien jedoch in der Subgruppenanalyse auch von FLOT zu profitieren.

Damit ist FLOT seit 2016 Standard in der perioperativen Therapie für Patienten, die keine entsprechenden Kontraindikationen aufweisen. Die Studie untermauert aber auch generell den Stellenwert der perioperativen Therapie.

Zum unterschiedlich starken Empfehlungsgrad zwischen lokal fortgeschrittenen (cT3-4) und weniger ausgedehnten (cT2)-Tumoren kommt es aufgrund der Tatsache, dass die cT2-Kategorien in allen Studien nur eine relativ kleine Subgruppe darstellen. Für Patienten mit cT2 N0-klassifizierten Tumoren liegen keine alleinigen Studienergebnisse aus randomisierten Phase III-Studien vor. Die prätherapeutische Festlegung des Nodalstatus ist aus oben dargestellten Gründen (siehe [Kapitel 7](#)) methodisch mit großen Unsicherheiten behaftet und kann in der Regel nicht als verlässliche Entscheidungsgrundlage betrachtet werden. Insgesamt ist bei Vorliegen einer T2-Kategorie in etwa 40 % der Fälle mit einem nodalen Tumorbefall zu rechnen. Etwa 60 % der T2-klassifizierten Karzinome weisen keine nodale Beteiligung auf und entsprechen damit dem klinischen Stadium IB. Im Stadium IB wurde eine neoadjuvante oder perioperative Chemotherapie bislang nicht geprüft, der mögliche Benefit oder mögliche Nachteile sind deshalb unklar. Aus diesem Grund wird die Empfehlung zur neoadjuvanten Chemotherapie bei Vorliegen einer Tumorkategorie cT2 mit entsprechender Zurückhaltung als „kann-Empfehlung“ ausgesprochen.

Die o.g. Empfehlungen werden auch deshalb ausgesprochen, weil alle voll publizierten Studien belegen, dass durch die neoadjuvante Chemotherapie die Rate der postoperativen Morbidität und Letalität nicht erhöht wird (Cunningham [\[612\]](#), 5,6 % vs. 5,9 %; Al-Batran, 516 2% vs 3% [\[614\]](#)).

| 11.2 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad A | Bei lokalisierten Magenkarzinom der Kategorien \geq cT3 Tumoren und/oder N+ soll eine perioperative Chemotherapie durchgeführt, d.h. präoperativ begonnen und postoperativ fortgesetzt werden. | |
| Level of Evidence 1a | [571] , [611] , [613] , [615] , [617] , [618] , [619] , [620] , [621] , [622] , [623] | |
| | Starker Konsens | |

| 11.3 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|---|---|------------------|
| Empfehlungsgrad A | <p>Beim nicht-fernmetastasierten Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs der Kategorien cT3 und resektablen cT4 Tumoren soll eine neoadjuvante Radiochemotherapie gefolgt von adjuvanter Immuntherapie bei Nachweis vitaler Tumorzellen im Resektaat oder eine perioperative Chemotherapie durchgeführt werden.</p> <p>Siehe Supplement, Evidenzbericht AG 4_Neoadjuvante Radio- und Perioperative Chemotherapie bei GEJ-Patienten, Tabelle 5</p> | |
| Level of Evidence 2 2 | <p>[571], [601], [602], [604], [611], [613], [615], [616], [617], [621], [623], [624], [625], [626], [627], [628], [629], [630], [631], [632], [633], [634], [635], [636], [637], [638], [639], [640], [641], [642], [643], [644], [645], [646], [647], [648]</p> <p>2: Neoadjuvante RCTX 2: Perioperative Chemo</p> | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Die Experten würdigen mit der Empfehlung für die perioperative Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren die Tatsache, dass dieses Therapiekonzept in zahlreichen prospektiv randomisierten Studien und Meta-Analysen einen signifikanten Überlebensvorteil gezeigt hat.

In der Beurteilung bleibt aber, wie schon in der vorherigen Fassung der Leitlinie erwähnt, das Problem bestehen, dass in den Studien zumeist Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus, des gastroösophagealen Übergangs (ÖGÜ) oder des Magens einschlossen wurden, bei denen der Anteil der einzelnen Lokalisationen oft unklar bleibt und die Ergebnisse für die einzelnen Lokalisationen oft nicht getrennt berichtet werden.

Zur neoadjuvanten Therapie liegen neben den Daten aus zahlreichen randomisierten Studien, die auch oder überwiegend Patienten mit Adenokarzinomen des ÖGÜ und unteren Ösophagus einschlossen hatten, [611], [613], [615], [616], [617], [625] auch mehrere z.T. aktuelle Meta-Analysen vor [602], [624], [649]. Teilweise wurde die Chemotherapie in den Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie auch postoperativ fortgesetzt, was aber nur bei etwa 50 % der Patienten im multimodalen Therapiearm möglich war.

Die aktuellen Meta-Analysen zeigen hierbei recht konsistent einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil. Für die neoadjuvante Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie zeigt die Meta-Analyse von Ronellenfitsch [638] (14 Studien, 2.422 Patienten), die zu einem größeren Teil auch auf individuellen Patientendaten basiert, eine Hazard Ratio für das Gesamtüberleben von 0,81 (p<0,0001; 95% Kl: 0,73-0,89) entsprechend 19 % relativem bzw. 9 % absolutem Überlebensvorteil nach 5 Jahren.

Die Meta-Analyse von Sjoquist [601] über die neoadjuvante Therapie bei Ösophaguskarzinomen (insges. 24 Studien mit 4.188 Pat.) gibt in der Subgruppe der Adenokarzinome des Ösophagus (3 Studien, 470 Patienten) für eine neoadjuvante

Chemotherapie eine HR von 0,83 (p=0,01; 95% KI: 0,71–0,95) für die Gesamt mortalität an.

Die Meta-Analyse von Fu [639] kommt bei insgesamt 1.085 ausgewerteten Patienten aus 7 randomisierten Studien (davon 869 mit Adenokarzinomen) zur Radiochemotherapie von Karzinomen des Ösophagus, ÖGÜ und Magens zu einer Hazard Ratio von 0,74 (95% KI: 0,63–0,88) für das Gesamtüberleben.

Entsprechend der Ergebnisse der o.g. Untersuchungen beschreibt auch die Meta-Analyse von Pasquali [640] (6.072 Patienten in 33 Studien zur adjuvanten und neoadjuvanten Chemotherapie, Radiotherapie und kombinierten Radiochemotherapie vs. alleiniger OP bei Ösophagus-Karzinomen) einen signifikanten Überlebensvorteil für eine neoadjuvante Therapie (Chemotherapie oder Radiochemotherapie) mit einer HR von 0,83 (95% KI: 0,76–0,90), der allerdings in der Subgruppen-Analyse lediglich für die neoadjuvante Radiochemotherapie noch einen statistisch signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben mit einer Hazard ratio von 0,77 (95% KI: 0,68–0,87) zeigte.

Ähnlich wie bei den randomisierten Studien selbst sind auch in den Meta-Analysen die Ein- und Ausschluss-Kriterien für die ausgewählten Studien zwar nicht immer sehr gut nachzuvollziehen, die hohe Ergebnis-Konsistenz der einzelnen Analysen lässt jedoch insgesamt keinen Zweifel an der Validität der Ergebnisse zu.

Post hoc-Analysen aus den Studien des Medical Research Council zeigen, dass die Wirksamkeit der Chemotherapie bei Adenokarzinomen des Ösophagus, des Übergangs und Magens nicht unterschiedlich ist [621].

Im Gegensatz hierzu war der Effekt der neoadjuvanten Therapie in der Meta-Analyse von Ronellenfitsch [638] je nach Lage des Tumors deutlich unterschiedlich ausgeprägt. Die HR betrug bei Tumoren im Ösophagus 0,87 (95% KI: 0,73–1,05), für Tumoren des ÖGÜ 0,69 (95% KI: 0,73–0,89) und im Magen 0,94 (95% KI: 0,82–1,06).

Die Empfehlung für die präoperative Chemotherapie wird von onkologischer bzw. gastroenterologischer Seite auch deshalb ausgesprochen, weil die neoadjuvante Chemotherapie nicht die perioperative Morbidität und Letalität erhöht. Die Experten kommen zur starken Empfehlung für die präoperative Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren, da dieses Therapiekonzept beim Magenkarzinom zu einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil geführt hat, allerdings die chirurgischen und pathologischen Qualitätskriterien im MAGIC-Trial [611] nicht klar definiert waren und in der französischen Studie [613] eine Inhomogenität des Patientenkollektivs mit Einschluss von Ösophaguskarzinomen vorlag. Im rein chirurgischen Arm gab es einen relevanten Unterschied zu den (besseren) Ergebnissen deutscher Schwerpunkt kliniken [571]. Daher ist nicht klar, inwieweit das Ergebnis nach optimalem chirurgischem Standard durch neoadjuvante Therapie weiter verbessert werden kann. Die FLOT 4-Studie allerdings fand unter relevanter Beteiligung vieler deutscher Schwerpunkt kliniken statt und zeigte trotz optimaler Chirurgie eine Verbesserung des Überlebens durch Taxan-haltige Chemotherapie.

Neoadjuvante Radiochemotherapie

Eine alleinige präoperative Radiotherapie stellt keinen etablierten Therapiestandard dar. In der definitiven Therapiesituation (ohne Resektion) ist die alleinige Radiotherapie einer Radiochemotherapie eindeutig hinsichtlich lokaler Tumorkontrolle und Gesamtüberleben unterlegen (Cochrane Meta-Analyse [641]). Dementsprechend konnte eine weitere Cochrane Meta-Analyse zur alleinigen

präoperativen Radiotherapie [642] bei 1.147 ausgewerteten Patienten auch nur eine statistisch nicht signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens nachweisen (Hazard Ratio 0,89; 95% KI: 0,78-1,01).

Zur neoadjuvanten Radiochemotherapie (RCT) vs. alleiniger Resektion beim Ösophaguskarzinom liegen inzwischen jedoch zahlreiche prospektiv randomisierte Studien vor, aus denen sich Daten für Adenokarzinome extrahieren lassen und die in entsprechenden Meta-Analysen aufgearbeitet wurden, so dass für diese Fragestellung ein sehr hoher Evidenzlevel (LoE 1a) erreicht wird [627], [629], [630], [631], [632], [633], [634], [648].

Frühere Studien, die überwiegend noch deutlich vor der Jahrtausendwende und daher mit heute obsoleten strahlentherapeutischen Behandlungsmethoden durchgeführt worden waren, hatten zwar teilweise Hinweise auf eine erhöhte perioperative Mortalität gezeigt, die sich jedoch in Meta-Analysen auf Patienten mit Plattenepithelkarzinomen beschränkte. Dennoch hatte es bereits damals deutliche Hinweise auf eine sehr hohe Rate von kompletten Remissionen und einen Überlebensvorteil durch eine neoadjuvante Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation gegeben [604], [626], [635], [636].

Die Meta-Analyse von Fu [639] gibt für den sekundären Endpunkt R0-Resektionsrate eine Odds Ratio von 2,35 zu Gunsten einer neoadjuvanten Therapie an (95% KI: 1,29-4,3), die bei den Studien, die eine Radiochemotherapie mit alleiniger OP vergleichen, noch deutlicher ausfällt (Odds ratio 3,55; 95% KI: 2,34-5,39). Für die Radiochemotherapie fand sich in dieser Meta-Analyse kein Unterschied in der perioperativen Mortalität im Vergleich zu einer alleinigen Resektion.

Die 2012 erstmals publizierte CROSS-Studie [643] war aus radioonkologischer Sicht ein Meilenstein für die neoadjuvante Radiochemotherapie. Von der Studie liegen inzwischen Langzeitdaten mit einem minimalen Follow-up von 60 Monaten [644] und detaillierte Analysen zu lokaler Kontrolle bzw. Rezidivmustern vor [645]. Von den 368 Patienten hatten 75 % ein Adenokarzinom und mehr als 80% der Tumoren lagen im distalen Ösophagus und gastroösophagealen Übergang, so dass sich die Ergebnisse der Studie sehr gut auf den Kontext der Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs übertragen lassen. In der Subgruppenanalyse zeigte sich für Adenokarzinome eine signifikante Verbesserung des medianen Überlebens von 27,1 auf 43,2 Monate mit einer Hazard ratio von 0,73 (95% KI: 0,55-0,98, p=0,038). Der Effekt war im Gesamtkollektiv und der Subgruppe der Plattenepithelkarzinome noch ausgeprägter. Signifikante Unterschiede in der peri- und postoperativen Mortalität fanden sich nicht. 23 % der Patienten mit Adenokarzinomen hatten eine pathologisch komplettte Remission. Die Therapie war mit 7 % Grad 3-4 Toxizität (überwiegend Hämatotoxizität) gut durchführbar. 99 % der Patienten der Kontrollgruppe und 94 % der Radiochemotherapie-Patienten wurden operiert. Die Rate lokoregionärer Rezidive wurde bei Adenokarzinomen durch die neoadjuvante Radiochemotherapie halbiert (30 % vs. 14 %).

Der optimale kombinierte kurative Ansatz bei lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs (AEG) ist bislang offen. Eine Schlüsselfrage ist, ob die neoadjuvante multimodale Therapie, insbesondere CROSS (Carboplatin/Paclitaxel, 41,4Gy Strahlentherapie), den optimalen perioperativen Chemotherapieschemata einschließlich modifiziertem MAGIC (Epirubicin, Cisplatin (Oxaliplatin), 5-FU (Capecitabin)) und neuerdings FLOT (Docetaxel, 5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin) überlegen ist. Neo-AEGIS wurde als erste randomisierte kontrollierte Studie

konzipiert, um diese Frage zu untersuchen. Ziel war es eine 10% Verbesserung im Gesamtüberleben mit dem CROSS Regime zu zeigen. Die NeoAegis Studie ist auch die derzeit einzige vollpublizierte Studie zu dieser Fragestellung [650] und NeoRes Studie [651]. 85% der Patienten erhielten das MAGIC Regime, 15% FLOT nach Amendmend. Alle Patienten wurden initial mittels PET-CT gestaged. Die Rekrutierung wurde auf Grund einer Futilitätsanalyse vorzeitig im Dezember 2020 nach Einschluss von 362 Patienten geschlossen. Nach einem medianen Follow-up von 38.8 Monaten lag die 3-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit mit perioperativer Chemotherapie bei 55% und mit CROSS bei 57% (HR 1,02 (95 % KI: 0,74-1,42). Die sekundären Endpunkte waren alle signifikant zu Gunsten der Radiochemotherapie verbessert (pCR: 16% vs. 5%; major pathologic remission TRG 1+2: 32% vs. 12%; R0 Resektion: 95% vs. 82%; nodal Downstaging: 60% vs. 45%). Die postoperative Morbidität und Mortalität waren in beiden Armen vergleichbar. Damit definiert die Neo-AEGIS Studie keinen neuen Behandlungsstandard- beide Therapieoptionen, perioperative Chemotherapie und neoadjuvante Radiochemotherapie behalten weiterhin ihre Gültigkeit. Die sehr guten 3- Jahres Überlebenswahrscheinlichkeiten sprechen für ein selektioniertes Patientenkollektiv. Die Ergebnisse dreier weiterer Phase III Studien zu dieser Fragestellung (TOP-GEAR, ESOPEC und RACE) bleiben abzuwarten.

Abschließend sind neoadjuvante Chemotherapie und neoadjuvante Radiochemotherapie als zwei nachgewiesen effektive Verfahren mit dokumentierter Verbesserung des Gesamtüberlebens anzusehen. Die Reihenfolge Ihrer Nennung stellt ausdrücklich keine Wertung dar. Die Wahl des neoadjuvanten Therapieverfahrens sollte daher in interdisziplinärer Abstimmung unter Würdigung der onkologischen Situation, des Alters und der Komorbiditäten erfolgen.

Allerdings vergleicht die bisher nur als ASCO 2024 Vortrag vorliegende ESOPEC Studie als erste Head-to-Head Studie beide Standardtherapien für ösophageale und AEG-Adenokarzinome: perioperativer Chemotherapy mit FLOT versus neoadjuvant RCT nach CROSS. Jens Hoeppner, Thomas Brunner, Florain Lordick, Claudia Schmoor, Birte Kulemann, Ulf Peter Neumann, et al. LBA1: Prospective randomized multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (ESOPEC trial). J Clin Oncol 42, 2024 (suppl 17; abstr LBA1).

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Eingeschlossen wurden Patienten mit cT1N+ oder cT2-4a, cN0/+, cM0. Mit einem medianen Follow-up von 55 Monaten zeigte die Studie einen signifikanten Vorteil im med. Gesamtüberleben von 66 Monaten mit FLOT gegenüber 37 Monaten mit CROSS (HR 0.70) und einer 3-Jahres OS Rate von 57.4% vs. 50.7% in der ITT Population. Dieser Vorteil war für alle Subgruppen vorhanden, allerdings mit besonderem Effekt bei T3-4 (HR 0.70) und N+ Tumoren (HR 0.68). Die 3- Jahres PFS Rate der ITT Population war ebenso signifikant für FLOT verbessert (51.6% vs. 35%; HR 0.66, p=0.001) Auch die Rate kompletter pathologischer Remissionen, definiert als ypT0, ypN0, war mit 16.8% unter FLOT vs 10% mit CROSS verbessert. Ob eine Kombination beider Therapieformen einen zusätzlichen Nutzen bringt, ist die Fragestellung der AIO-RACE Studie. Verglichen wird hier der aktuelle Standard einer perioperativen Chemotherapie mit FLOT mit einer Induktionschemotherapie mit 2 Zyklen FLOT gefolgt von Radiochemotherapie (5-FU/Oxaliplatin. Die Rekrutierung wurde kürzlich abgeschlossen. Anzumerken ist, allerdings dass weder die ESOPEC noch die RACE Studie den derzeitigen Therapiestandard einer adjuvanten Immuntherapie mit Nivolumab analog der Daten der CM 577 Studie für Patienten mit postoperativ residueller Tumorerkrankung im Studiendesign berücksichtigt haben. [652]

Hinweise für die Praxis

Die Chemotherapie während der kombinierten Radiochemotherapie ist platin-basiert und sollte aus einer Zweifach-Chemotherapie bestehen. Etablierte Kombinationspartner sind Cisplatin und 5-FU, Carboplatin und Paclitaxel oder Oxaliplatin und 5FU [653]. Bei der Bestrahlungsplanung ist ein besonderes Augenmerk auf eine geringe Lungenbelastung zu legen, weil dadurch wahrscheinlich das postoperative Risiko reduziert werden kann [637]. Patienten mit erhöhtem pulmonalem oder kardialem OP-Risiko erfordern die Behandlung in einem erfahrenen Team (Zentrum), um die postoperative Letalität niedrig zu halten.

11.2 Präoperative Antikörper-Therapie

Hintergrund

Trotz vorhandener Hinweise auf eine Wirksamkeit [654] erlauben die vorliegenden überwiegend sehr kleinen Fallserien [655] mit zumeist unter 50 Patienten aufgrund der unterschiedlich applizierten Radiochemotherapie-Schemata, der mangelnden Kontrollgruppen etc. keine validen Aussagen bezüglich des Einsatzes einer präoperativen Radiochemotherapie beim Magenkarzinom bzw. bei Tumoren distal des gastroösophagealen Übergangs. Insbesondere im Hinblick auf die beschriebenen Nebenwirkungen und Progressionsraten ist eine präoperative Radiochemotherapie außerhalb von Studien daher nicht indiziert [656], [657].

11.3 Die Rolle der zielgerichteten Therapie in der perioperativen Therapie

| 11.4 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|----------|---|--------------|
| A | Antikörper und „small molecules“ sollen in der präoperativen Therapie nicht außerhalb klinischer Studien eingesetzt werden. Siehe Supplement, Evidenzbericht AG 4 Chirurgie und perioperative Therapie , Tabelle 7 | |

| | |
|----------|-----------------|
| 3 | Starker Konsens |
|----------|-----------------|

| 11.5 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Prädiktive Biomarker sollen derzeit für die Lenkung der präoperativen Therapie des Magenkarzinoms noch nicht außerhalb klinischer Studien eingesetzt werden. | |

Stellenwert der Immuntherapie in der perioperativen Therapie

In zahlreichen Studien konnte eine klare Korrelation von histopathologischem Ansprechen (Becker 1a/1b) und einem verbesserten Gesamtüberleben (OS) nachgewiesen werden. Eine Verbesserung der pCR-Rate ist daher in vielen Studien ein valider Endpunkt.

Die Hinzunahme von Immuncheckpoint-Inhibitoren zur perioperativen Systemtherapie wird in aktuellen Studien (DANTE, MATTERHORN, KEYNOTE-585) evaluiert. Kürzlich wurde die DANTE Phase II Studie vorgestellt [658], die in 295 Patient*innen den Nutzen einer PD-L1 Inhibition mit Atezolizumab (n=146, Arm A) in Kombination mit FLOT gegenüber FLOT allein (n=149, Arm B) bewertet. Es wurden höhere Raten an pCR in der Gesamtpopulation der resezierbaren Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (AEG) unter FLOT und Atezolizumab berichtet (pCR in 24% vs. 15%). Dies war insbesondere in immunogenen Tumoren mit einem PD-L1 CPS ≥ 10 (pCR in 33% vs. 12%) und mikrosatelliteninstabilen Karzinomen (pCR in 63% vs. 27%) der Fall. Insgesamt zeigten in der DANTE Phase II Studie 8,5% der Tumore eine Mikrosatelliteninstabilität (n=25) und 15% eine PD-L1 Expression mit einem CPS ≥ 10 . Zudem konnte unter FLOT und Atezolizumab ein stärkeres Downstaging der Tumore (ypT0: 23% vs. 15%; ypN0: 68% vs. 54%) erreicht werden. Der primäre Endpunkt des progressionsfreien Überlebens (PFS) steht noch aus. Das Sicherheitsprofil der beiden Gruppen war mit ähnlichen Morbiditäts- (45% vs. 43%) und Mortalitäts- (insgesamt 2,5%) sowie R0-Resektionsraten (in beiden Gruppen 92%) vergleichbar. Aufgrund dieser vielversprechenden Daten wurde die Phase III DANTE Studie initiiert und rekrutiert derzeit Patienten.

Für die perioperative Kombination aus Chemotherapie und ICI lieferten die Phase III MATTERHORN und KEYNOTE-585 Studien erste Ergebnisse [659], [660]. Die KEYNOTE-585 verbesserte durch die Kombination aus perioperativer Chemotherapie und Pembrolizumab verglichen mit alleiniger Chemotherapie die pCR-Rate um 11% (12,9% vs. 2%), zeigte jedoch formal keinen statistisch signifikanten Vorteil im Ereignis-freien Überleben (EFS 44,4 vs. 25,3 Monate, HR 0,81, p = 0,0198, Signifikanzgrenze p=0,0178). Patienten wurden unabhängig von ihrer PD-L1 Expression eingeschlossen. Nur 20% erhielten den aktuellen Standard FLOT und die Mehrheit der Kohorte eine Chemodoublette (Cisplatin und 5-FU/Capécitabin) [659]. In der MATTERHORN Studie erzielte FLOT plus Durvalumab ebenfalls eine bessere pCR gegenüber FLOT allein (19% vs. 7%, p<0.00001). Auch hier wurden Patienten unabhängig vom PD-L1 Score eingeschlossen. In Subgruppen mit PD-L1 Überexpression schien der Nutzen der ICI größer zu sein. Überlebensdaten stehen aktuell noch aus [660].

Stellenwert von anti-Her2 gerichteten Antikörpern in der perioperativen Therapie

Neben der Immuntherapie sind zielgerichtete Therapien ein weiterer Ansatz, um die perioperative Therapie bei lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen zu verbessern. 20% der Magenkarzinome zeigen eine HER2-Überexpression. Bei metastasierten Erkrankungen sind anti-HER2 gerichtete Therapien bereits fester Bestandteil in der Therapie.

Für lokal fortgeschrittene HER2-positive AEG-Tumore und Magenkarzinome hat die Phase II HERFLOT Studie gezeigt, dass die Hinzunahme von Trastuzumab zur perioperativen Chemotherapie mit FLOT sicher und durchführbar ist und pCR-Raten erhöht (21,4 % gegenüber 16 % bei FLOT). Dabei wurde in keinem Karzinom mit

diffusem Typen nach Laurén eine pCR beobachtet, in intestinale Typen nach Laurén hingegen in 33,3% [461].

Auf Grundlage dieser Ergebnisse wurde die Phase II PETRARCA Studie konzipiert, die FLOT mit einer dualen HER2-Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab kombiniert. In 81 Patient*innen zeigte FLOT/Pertuzumab/Trastuzumab eine signifikant verbesserte pCR-Rate (35% vs. 12%, $p=0,02$) und eine Erhöhung der Überlebensraten nach 24 Monaten (DFS 70% vs. 54% und OS 84% vs. 77%) im Vergleich zu FLOT allein. Dieser Vorteil ging allerdings mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen (Diarröh und Leukopenie) einher und die Studie wurde vorzeitig abgebrochen [462].

Insgesamt werden noch weitere Daten benötigt, um eine klare Empfehlung für eine HER2-gerichtete Therapie im Rahmen der perioperativen Therapie bei Magenkarzinomen auszusprechen und die Sicherheit der Therapie zu bewerten. Daher sollten HER2-gerichtete Therapien in der perioperativen Behandlung von Magenkarzinomen derzeit nur innerhalb klinischer Studien eingesetzt werden.

Die 3-armige multimodale Phase-II-Studie EORTC1203 INNOVATION (NCT NCT02205047) vergleicht die alleinige perioperative Chemotherapie mit der zusätzlichen Gabe von entweder Trastuzumab oder Trastuzumab und Pertuzumab und soll Aufschluss über diese Frage und die Art der HER2- gerichteten Therapie geben. Diese Studie zeigt vor allem bei der Kombination FLOT + Trastuzumab bei guter Machbarkeit des Regimes sehr vielversprechende komplett pathologische Ansprechraten, während FLOT + Trastuzumab + Pertuzumab sich aus Gründen vermehrter Toxizität nicht bewährt hat [661]. Die Daten bedürfen der Validierung in größeren und unabhängigen Kohorten.

Die aktuell initiierte Phase II PHERFLOT Studie (NCT05504720) kombiniert sowohl Immuntherapie (Pembrolizumab) als auch HER2-gerichtete Therapie (Trastuzumab) mit FLOT in der perioperativen Therapie. Der Einsatz zielgerichteter Substanzen ist daher außerhalb klinischer Studien zum jetzigen Zeitpunkt nicht indiziert.

Trotz dieser zahlreichen vielversprechenden ersten Phase II-III-Studien und guten neuen Konzepten müssen die Ergebnisse laufender randomisierter Studien abgewartet werden. Um Patienten mit nicht eindeutigem Tumorstadium- und Lymphknotenstatus die Chance auf wirksame Therapie-Kombinationen nicht zu verwehren, sind alle Medikamente gemäß den zugelassenen palliativen Indikationen, wie z. B. Chemotherapie FLOT kombiniert mit Antikörper- und/oder Immuntherapie (s.u.) sinnvoll, vor allem um nach 3 Monaten diese Patienten in der interdisziplinären Tumorkonferenz erneut für weiterre Optionen zu evaluateiren.

Bei Mikrosatelliten-instabilen lokalisierten Magenkarzinomen bestehen auf der Grundlage retrospektiver Datenanalysen Zweifel an der Wirksamkeit einer perioperativen Chemotherapie [662]. Aktuelle Daten aus der DANTE-Studie zeigen allerdings, dass mittels FLOT-Chemotherapie auch bei Magenkarzinomen vom MSI-Subtyp komplett und subtotale Tumorremissionen erreicht werden können [662], [661]. Somit bleibt nach aktuellem Stand auch für MSI-Magenkarzinom eine perioperative Chemotherapie mit dem FLOT-Schema indiziert, wenn eine Tumorresponse erreicht werden soll. Mehrere Studien zeigen aber, dass die Hinzunahme eines Immunkontroll-Punkt-Inhibitors zur neoadjuvanten Therapie beim Status der defizienten DNA Mismatch Repair / Mikrosatelliteninstabilität zu dramatisch besseren Remissionsraten führt [658], [660]. Daneben erscheint - entsprechend explorativer Subgruppenanalysen - auch das Ereignis-freie und das Gesamtüberleben

deutlich verbessert, wenn bei MSI-high Magenkarzinomen die perioperative Chemotherapie durch einen Immuncheckpoint-Inhibitor ergänzt wird [659].

Die FFCD-NEONIPIGA Phase-2 Studie zeigt eine hohe histopathologische Remissionsrate, nach 12 Wochen Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab ohne Chemotherapie bei resektablen MSI-Karzinomen [113].

Die Daten bedürfen formal zwar der Validierung in größeren und unabhängigen Kohorten. Trotzdem ist schon heute die präoperative Immunchemotherapie oder Doppel-Immuncheckpoint-Blockade bei gesichertem MSI-high-Status unabhängig vom Zulassungsstatus der Medikamente zu erwägen oder Patienten in Studien einzuschließen, die eine Chance auf eine prä-operative Immuntherapie eröffnen.

11.4 Restaging nach neoadjuvanter Therapie

| 11.6 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|--------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad A | Ein Restaging zur Bewertung der Response soll mittels CT und ÖGD nach Abschluss der präoperativen Therapie durchgeführt werden. | |
| Level of Evidence 2b | [663] | |
| Starker Konsens | | |

| 11.7 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|-----------------|--|------------------|
| EK | Im Falle eines lokalen Tumorprogresses unter neoadjuvanter Therapie soll die Entscheidung über die weitere Therapie – insbesondere eine frühzeitige Operation – interdisziplinär getroffen werden. | |
| Starker Konsens | | |

Hintergrund

Die therapieinduzierte Abnahme vitalen Tumorgewebes ist ein langsamer Prozess und führt nur mit zeitlicher Verzögerung zu einer messbaren Verminderung von Tumordicke oder Tumorvolumen. Da die Möglichkeiten für die frühzeitige Erfassung einer Tumorresponse durch die Bildgebung begrenzt sind, wird ein programmiertes endoskopisches, endsonographisches oder bildgebendes Re-Staging während der präoperativen Chemotherapie zur Beurteilung der Response nicht empfohlen. Zur Erfassung einer fehlenden Response auf die präoperative Therapie sollte während der präoperativen Therapie eine regelmäßige klinische Re-Evaluation mit Befragung des Patienten nach relevanten Symptomen wie Gewichtsverhalten, Erbrechen und Völlegefühl erfolgen. Bei klinischem Verdacht auf fehlendes Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie ist eine endoskopische und bildgebende Re-Evaluation sinnvoll, um Non-Respondern die Weiterführung der ineffektiven und potenziell toxischen Chemotherapie zu ersparen und eine frühzeitige operative Therapie

ermöglichen. Der unmittelbar präoperative Ausschluss einer zwischenzeitlich eingetretenen Fernmetastasierung mittels Schnittbildgebung ist erforderlich, um gegebenenfalls eine unnötige Operation zu vermeiden.

In der prospektiven deutschen Studie an Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom unter präoperativer Chemotherapie korrelierte die endoskopisch evaluierte Response sowohl nach der Hälfte der vorgesehenen Therapie als auch nach deren Abschluss signifikant mit der Prognose. Dies galt ebenso für die CT-Response (> 50% Reduktion der Magenwanddicke) und die klinische Response (Kombination aus endoskopischer und CT-Response) [664]. In der prospektiven koreanischen Studie unter palliativer Chemotherapie erwies sich die Kombination aus endoskopischer und CT-Evaluation als besseres prognostisches Tool als das CT alleine [665]. Die Relevanz dieser Befunde wird aber durch geringe Fallzahlen und die Subjektivität endoskopischer Responsekriterien eingeschränkt.

Die Korrelation zwischen endosonographisch [666], [667], [668] oder computertomographisch [663], [664], [665], [667], [669], [670], [671] bestimmter klinischen cyTN-Kategorie und pathologischer pyTN-Kategorie nach neoadjuvanter/präoperativer Chemotherapie ist schwach bis moderat. Allerdings sind ein EUS-erfasstes T- und N-Downstaging sowie eine CT-detektierte Reduktion des Tumordurchmessers Indikatoren für eine bessere Prognose [666], [672]. Die endosonographisch nach neoadjuvanter Radiochemotherapie bestimmte TN-Kategorie erwies sich bei Adenokarzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs (n=74) als ein besserer Prädiktor für die Prognose des Patienten nach in kurativer Intention durchgeföhrter Operation als die vor Einleitung der neoadjuvanten Therapie erhobene endosonographische TN-Kategorie [667], [673], [674].

Erste Daten sprechen für die Korrelation der CT-volumetrisch ermittelten Tumorvolumenreduktion mit der histopathologisch ermittelten Regression unter präoperativer Chemotherapie [670], [675]. Drei asiatische und eine prospektive deutsche Studie zeigten, dass auf der Japanese Gastric Cancer Association Klassifikation [676] basierende endoskopische Responsekriterien (komplette Tumorregression oder < 50 % bzw. < 75 % residualer intraluminaler Tumor) mit der Prognose von Patienten mit Magenkarzinom korrelieren [664], [665], [677], [678]. Daten zum Stellenwert einer funktionellen Bildgebung wie PET(-CT) [670], [672], [679], [680], [681], [682], [683], [684], [685] und Perfusionsbildgebung mit CT [686], [687] kontrastverstärktem Ultraschall [688], [689] sind bisher präliminär und kontrovers.

| 11.8 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad A | Nach präoperativer Therapie soll eine histologische Bestimmung des Tumorregressionsgrades erfolgen. | |
| Level of Evidence 1b | [690], [691], [692], [693], [694], [695] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Prognostisch relevante Faktoren des Adenokarzinoms des Magens sind die Tumorlokalisation, die lokale Tiefeninfiltration und der Lymphknotenbefall. Zur Beurteilung des Nodalstatus gehören die Präparation aller Lymphknoten und die Bestimmung der Anzahl befallener Lymphknoten im Verhältnis zur Anzahl der untersuchten Lymphknoten. Die Resektionslinien des Resektes sollten untersucht und beschrieben werden (R0, R1, R2). Weiterhin sind prognostisch relevant: das Vorhandensein von Fernmetastasen, die Gefäßinvasion und die Tumorzelldissoziation an der Invasionsfront. Die Gefäßinvasion ist ein unabhängiger Prognosefaktor der Kardiakarzinome und der distalen Magenkarzinome [690]. Da Daten zur Wirksamkeit von molekular-gezielten Substanzen bei operablen Magenkarzinomen fehlen, können Genalterationen oder Rezeptor-Expressionsmuster derzeit nicht zur Therapieentscheidung beitragen [696]. Andere Gewebe-basierte Marker sind bislang ebenso nicht als prädiktive Marker etabliert [697], [694], [698], [699], [700]. Inzwischen belegt eine Reihe von Studien, dass der Tumorregressionsgrad nach neoadjuvanter Chemotherapie beim Magenkarzinom und Adenokarzinom des ÖGÜ eine prognostische Bedeutung hat. Patienten mit einer kompletten oder beinahe kompletten (subtotalen) histopathologischen Regression haben ein längeres Überleben als Andere [691], [701], [702], [703], [704], [705], [706].

Nachdem heute die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit Ösophagus- oder Magenkarzinom präoperativ multimodal therapiert werden, müssen die therapieinduzierten Veränderungen des Tumors bei Klassifikationen einheitlich berücksichtigt werden [683].

Momentan werden regressive Veränderungen weder national noch international einheitlich bewertet und darüber hinaus unterschiedlich klassifiziert. Grundsätzlich gilt jedoch, dass ausschließlich vitale Tumorzellen für die Festlegung der pTNM-Kategorie berücksichtigt werden dürfen. Auch wird nur der Primärtumor hinsichtlich seiner Regression bewertet, nicht jedoch die Lymphknotenmetastasen [692].

Aus Praktikabilitätsgründen wird empfohlen, die möglichen therapieinduzierten Effekte als solche zu werten, da im Einzelfall die zweifelsfreie Unterscheidung zwischen spontanen regressiven Tumoreffekten und therapeutisch induzierten schwierig sein kann.

Grundsätzlich werden zwei unterschiedliche Klassifikationssysteme in Deutschland verwendet: das häufigere, sog. Becker-Regressionsgrading (auch „TU-München“ Grading genannt) und das Japanische Regressionsgrading nach JRGCC (Siehe [Tabelle 11](#) und [Tabelle 12](#)).

Generell werden als histologische therapieassoziierte Regressionszeichen Nekrosen, Schaumzellen, Gewebsödem, Fibrose, besonders in den oberflächlichen Teilen des ehemaligen Tumorbettes gewertet. Vaskuläre Veränderungen (Strahlenvaskulopathie) gelten insbesondere in der Tumorperipherie als therapieassoziiert. Azelluläre Schleimablagerungen, umschriebene Fibrosierungen und hyaline Ablagerungen in den Lymphknoten gelten als therapieassoziiert. Obwohl erste Studien zeigen, dass ein vollständiger Verlust vitaler Tumorzellen (ypT0) bei bestimmten neoadjuvanten Therapien häufiger vorkommen soll, ist die prognostische Bedeutung bisher in unabhängiger Weise nicht gezeigt. Als eine Ursache könnte die fehlende Standardisierung der Anwendung des Regressionsgradings angesehen werden. Auch werden die beiden derzeitigen bei uns angewandten Regressionsgradings international als zu kompliziert angesehen. Aktuell wird ein vereinfachtes, dreistufiges Regressionsgrading nach Ryan et al. an gastrointestinalen

Tumoren insbesondere im angloamerikanischen Sprachraum bevorzugt [707]. Hier wird der Anteil von Fibrose und Tumorzellen zueinander in Beziehung gesetzt und zwischen vollständiger Regression (keine oder wenige vitalen Tumorzellen) und mehr oder weniger Tumorzellen im Vergleich zu Fibrose/Desmoplasie unterschieden. Am etabliertesten ist das Regressionsgrading bei Rektumkarzinom – hier konnte im Langzeitverlauf gezeigt werden, dass bei Vergleich aller Regressionsschemata zwar ein gewisser prognostischer Einfluss besteht, allerdings die „yp-Tumorkategorie“-prognostisch bedeutsamer ist [708].

Die stärksten Hinweise auf eine potenziell prognostische Bedeutung ist bei vollständigem Verlust vitaler Tumorzellen (vollständiger Tumorregression) zu erwarten.

Obwohl multivariate Analysen fehlen, liefert der Grad der Tumorregression einen wichtigen Hinweis auf das Ansprechen der neoadjuvanten Therapie und gibt Hinweise auf eine zu wählende adjuvante/additive Therapie. Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen nach neoadjuvanter Therapie („ypN+“) kann als negativer Prognosefaktor – gemeinsam mit Tumorhistologie und therapie-assoziierten Faktoren (R-Klassifikation) – gelten. Der positive Lymphknotenstatus nach neoadjuvanter Therapie ist ein negativer Prognosefaktor, der in mehreren, allerdings retrospektiven Fallserien zusammen mit weiteren Faktoren, wie z. B. Siegelringzell-Histologie, identifiziert wurde [693]. Hier fehlen größere, prospektive Studien, die Lymphknotenmetastasen einheitlich untersuchen, ihr Ansprechen mit einem einheitlichen Regressionsgrading beurteilen und im Hinblick auf Tumorhistologie sowie Differenzierungsgrad des Tumors beurteilen.

Tabelle 13: Regressionsgrading der Japanischen Gesellschaft für Magenkarzinome (JRSGC)

| Regression | Anmerkung |
|---|---|
| Grad 0 (keine Regression) | Keine Veränderungen; weder Nekrosen noch zelluläre oder strukturelle Veränderungen (als zelluläre Veränderungen gelten Ballonierung oder Vakuolisierung der Zellen und Kernpyknosen, als strukturelle Veränderung Verminderung und Desorganisation der drüsigen Strukturen) |
| Grad 1 (geringe Regression) | Nekrose oder Verschwinden des Tumors und/oder zelluläre oder strukturelle Veränderungen – in weniger als 1/3 des Tumors: Grad 1a, in 1/3 des Tumors oder mehr, aber in nicht mehr als 2/3 des Tumors: Grad 1b |
| Grad 2 (mäßiggradige Regression) | Nekrose oder Verschwinden des Tumors in mehr als 2/3 des Tumors; aber noch vitale Tumorzellen erkennbar |
| Grad 3 (ausgeprägte Regression) | Tumor komplett nekrotisch und/oder komplett durch Fibrose (mit oder ohne granulomatöse Veränderungen) ersetzt; keine vitalen Tumorzellen nachweisbar |

Tabelle 14: Regressionsgrading nach Becker

| Regressionsgrading nach Becker | Anmerkung |
|-------------------------------------|---|
| Kompletter Response (CR) Grad 1a | Keine Tumorzellen erkennbar |
| Subtotaler Response (SR) Grad 1b | In < 10 % des Tumorbettes morphologisch intakte neoplastische Zellen |
| Partieller Response (PR) Grad 2 | In 10 bis 50 % des Tumorbettes morphologisch intakte neoplastische Zellen |
| Geringer Response (MR) Grad 3 | In > 50 % des Tumorbettes morphologisch intakte neoplastische Zellen |
| Kein Response (NR) | Keine histologischen Regressionszeichen |
| | |

Quelle: [695]

11.5 Postoperative und adjuvante Therapie

| 11.9 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Nach präoperativer Chemotherapie und anschließender Operation sollte die postoperative Chemotherapie fortgesetzt werden. | |
| | Konsens | |

| 11.10 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|-----------|---|------------------|
| EK | In diese Entscheidung sollen klinisches Ansprechen, Verträglichkeit der Chemotherapie, Allgemeinzustand und Regressionsgrad einfließen. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

In den vorliegenden Phase III-Studien wurde der Vorteil der perioperativen Therapie gegenüber einer alleinigen Operation belegt. Da in den Studien lediglich etwa 50 % der Patienten eine postoperative Chemotherapie erhalten konnten, ist allerdings derzeit unklar, welche Rolle die postoperative Therapie in der Verbesserung der Prognose spielt bzw. welche Patienten von der postoperativen Therapie profitieren [611]. In allen durchgeführten Phase III-Studien mit perioperativer Therapie war vorgesehen, bei allen

Patienten, die nicht unter der Therapie progradient waren, die Chemotherapie postoperativ fortzusetzen. Somit erhielten in den Studien sowohl Patienten mit stabiler Erkrankung, als auch Patineten mit pathologisch kompletter Tumorremission eine postoperative Chemotherapiefortsetzung. Trotz der vorliegenden Unklarheit bezüglich der prognostischen Relevanz der postoperativen Therapie (siehe oben) wird daher empfohlen, analog der erhobenen Studiendaten bei allen Patienten, die keinen Progress unter Chemotherapie aufgewiesen haben, eine postoperative Chemotherapiefortsetzung anzustreben.

Fazit für die Praxis:

Die postoperative Therapie sollte insbesondere dann durchgeführt werden, wenn die Patienten auf die präoperative Therapie klinisch und/oder histopathologisch angesprochen haben und diese gut vertragen haben. Patienten mit Progression unter der präoperativen Therapie und/oder Patienten mit Unverträglichkeit bzw. chirurgischen Komplikationen sollten nicht weiter behandelt werden. Daten für einen Regimewechsel aus Gründen der Effektivität in der postoperativen Therapie liegen nicht vor, wenngleich sowohl in den Studien als auch in der klinischen Routine häufig eine Deeskalation (z. B. von FLOT auf FLO) zum Einsatz kommt.

| 11.11 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|-----------|---|------------------|
| EK | Bei radiologischem und/oder endoskopischen Progress soll die präoperative Therapie postoperativ nicht fortgesetzt werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

In allen Referenzstudien (MAGIC, FFCD, FLOT4) wurde im Falle der Progression unter der präoperativen Therapie die postoperative Komponente nicht fortgesetzt. Daher ist eine Fortsetzung der Therapie bei Progress nicht begründet. Daten für einen Regimewechsel in der postoperativen Therapie liegen nicht vor.

In einer Meta-Analyse von insgesamt 9 Studien mit zusammen 2.025 Patienten [709] konnte insgesamt ein signifikanter Überlebensvorteil für den Einsatz einer peri- oder intraoperativen Radiotherapie nachgewiesen werden. In 4 dieser 9 Studien wurde der Stellenwert der postoperativen Radiotherapie untersucht, wobei in 2 Studien eine parallele Chemotherapie mit 5-FU eingesetzt wurde. Die beiden älteren Studien, die die alleinige Strahlentherapie nach kurativ intendierter Resektion [710], [711] getestet haben, zeigten keinen Vorteil im Gesamtüberleben, allerdings eine Reduktion der lokoregionären Rückfallrate. Bei Allum [710] lag bei der Hälfte der Patienten eine R1-Resektion vor. Die Qualität des chirurgischen Eingriffs ist in beiden Studien unklar.

Erste Hinweise, dass eine postoperative simultane Radiochemotherapie die Prognose verbessert, gingen aus der kleinen Studie von Moertel [712] hervor. Obwohl nur 66 Patienten randomisiert wurden, zeigte sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zugunsten der Radiochemotherapie (nach 5 Jahren: 4 % vs. 23 %). Angaben über das Ausmaß der durchgeführten Lymphknotenresektion fehlen in dieser Studie

Basierend auf den Erfahrungen von Moertel [712], testete die South-West Oncology Group (SWOG) in einer wesentlich größeren Studie (n=556) den Stellenwert einer

adjuvanten Radiochemotherapie bestehend aus 4 Zyklen 5-FU + Leukovorin in Kombination mit 45 Gy (5x 1,8 Gy pro Woche) Strahlentherapie appliziert zum 2.+3. Zyklus der Chemotherapie [713]. Eingeschlossen waren alle Tumorstadien außer Frühkarzinome (T1 N0), wobei es sich mehrheitlich um Hochrisikopatienten (70 % T3-T4, 85 % N+) und in etwa 80 % um Karzinome des Magenantrums und -corpus handelte. Zielvolumen war das Tumorbett sowie die regionären Lymphknoten (etwa entsprechend dem Kompartiment II) inklusive 2 cm Abstand zu den proximalen und distalen Anastomosen. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren ergab sich ein absoluter Überlebensvorteil ($p<0,005$) von 15 % nach 5 Jahren und 11 % nach 10 Jahren zugunsten der adjuvanten Radiochemotherapie [714]. Der Überlebensvorteil resultierte aus einer geringeren lokoregionären Rückfallrate (17 % bzw. 14 % nach 5 und 10 Jahren), wohingegen keine Reduktion der distalen Metastasierung zu beobachten war. Die Toxizität des Regimes war insgesamt tolerabel, jedoch konnten nur 64 % aller Patienten die intendierte Therapie vollständig erhalten. Bei etwa der Hälfte der Patienten trat eine hämatologische Toxizität >CTC Grad 2 (meist Leukopenie), in einem Drittel eine gastrointestinale Toxizität >Grad 2 auf. In 17 % bedingte dies einen Therapieabbruch, 3 Patienten verstarben. Obwohl in der Studie eine D2-Lymphknotendissektion empfohlen wurde, erfolgte laut Angabe der Chirurgen nur bei 10 % tatsächlich eine D2-Resektion. Bei 36 % wurde eine D1-Resektion und bei 54 % der Patienten eine Lymphknotendissektion. In einer explorativen Subgruppenanalyse [715] konnte gezeigt werden, dass der Überlebensvorteil bei D1- und [714].

Ho et al. wertete die Daten der „Netherlands Cancer Registry“ ($n=3.277$, $n=99$ Radiochemotherapie) bezüglich des Effektes einer adjuvanten Radiochemotherapie nach Gastrektomie und Lymphknotenresektion aus und fand in der multivariaten Analyse einen signifikanten Überlebensvorteil zugunsten der Radiochemotherapie [595]. Kim et al. gingen dieser Frage in einer nicht randomisierten prospektiven Beobachtungsstudie nach: 990 Patienten in den Stadien II-IV wurde nach kurativer D2-Resektion über die Datenlage aufgeklärt und durften selber entscheiden, ob sie keine adjuvante Therapie erhalten wollten oder eine adjuvante Radiochemotherapie nach dem Macdonald-Schema [716]. 544 Patienten entschieden sich für eine adjuvante Radiochemotherapie. Im Vergleich zu den 446 nicht adjuvant behandelten Patienten verlängerte die adjuvante Radiochemotherapie das mediane Überleben von 63 Monaten auf 95 Monate ($p<0,02$).

Die Toxizität und Durchführbarkeit der adjuvanten Radiochemotherapie war besser als in der Macdonald-Studie. In beiden Studien [713], [716] wurden aus heutiger Sicht veraltete Bestrahlungstechniken eingesetzt. Aus neueren Studien [717] gibt es Hinweise, dass die Toxizität und Durchführbarkeit einer adjuvanten Radiochemotherapie durch den Einsatz moderner Bestrahlungstechniken verbessert wird, selbst wenn intensivierte Chemotherapieschemata zum Einsatz kommen.

In 6 randomisierten Studien mit insgesamt 1.171 Patienten wurde der Effekt einer adjuvanten Chemotherapie mit dem Effekt einer adjuvanten Radiochemotherapie nach kompletter Resektion beim Magenkarzinom verglichen. Fünf dieser Studien sind an asiatischen Patienten (3x Korea, 2x China) durchgeführt worden, da dort die adjuvante Chemotherapie als Standardtherapie angesehen wird. Die 6. Studie hat griechische Patienten eingeschlossen. Über 95 % der asiatischen Patienten hatten eine Gastrektomie mit einer D2-Lymphknotenresektion erhalten, wohingegen bei den griechischen Patienten in weniger als 50 % eine D2-Resektion erfolgt war. Die Meta-Analyse dieser Studien zeigte eine Verbesserung des rezidivfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,73, 95% VB 0,63-0,97) und des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio 0,80, 95% VB

0,65-0,98 [718]). Der Benefit zugunsten der Radiochemotherapie resultierte wiederum aus einer Senkung der lokoregionären Rückfallrate. Die Toxizität unterschied sich zwischen beiden Therapieverfahren nicht signifikant. Ergebnisse von Subgruppen sind nur von einer der koreanischen Studien verfügbar [719]. Demnach profitieren insbesondere Patienten mit intestinalem Tumortyp sowie mit Lymphknotenbefall von einer Radiochemotherapie.

Ob eine postoperative Radiochemotherapie auch nach präoperativer Chemotherapie besser ist als eine postoperative Weiterführung der Chemotherapie wurde in der europäischen CRITICS-Studie (n=788) untersucht [720]. Die präoperative Chemotherapie bestand aus 3 Kursen Epirubicin, Cisplatin, Oxaliplatin und Capecitabin gefolgt von Operation und weiteren 3 Kursen derselben Chemotherapie im Standardarm oder einer Radiochemotherapie des Tumorbetts und des regionalen Lymphabflusses mit 45 Gy in 25 Fraktionen über 5 Wochen in Kombination mit 2x täglich 575 mg/m² Capecitabin an sämtlichen Bestrahlungstagen und 20 mg/m² Cisplatin 1x pro Woche während der Strahlentherapie. Das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben war in beiden Studienarmen fast identisch ($p\geq 0,9$). Die postoperative Radiochemotherapie hat im Vergleich zur Fortführung der perioperativen Chemotherapie das Überleben nicht verbessert. Abgesehen von einer signifikant höheren Hämatotoxizität im Chemotherapiearm, die aber nicht zu einer erhöhten Rate schwerer Infektionen führte, waren die Toxizitäten in beiden Armen nicht unterschiedlich. In der Subgruppenanalyse profitierten Frauen mehr von einer Radiochemotherapie und Männer mehr von einer alleinigen Chemotherapie ($p=0,0012$). Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu der Subgruppenanalyse der SWOG-Studie [714], in der eher Männer den größeren Vorteil von einer postoperativen Radiochemotherapie hatten. In dieser Studie war allerdings keine präoperative Chemotherapie erfolgt. Bevor hieraus geschlechtsspezifische Empfehlungen abgeleitet werden können, sind konfirmatorische Daten notwendig.

Zusammenfassend sprechen die Daten dafür, dass durch eine adjuvante Radiochemotherapie nach D1- oder Ob eine adjuvante Radiochemotherapie auch nach D2-Lymphknotendissektion (ohne präoperative Chemotherapie) das Überleben verbessert, bleibt ungeklärt, wobei allerdings eine größere Beobachtungsstudie auch für dieses Kollektiv einen Vorteil nahelegt [595], [716]. Nach D2-Resektion und nicht erfolgter präoperativer Chemotherapie kann daher die Indikation zur adjuvanten Radiochemotherapie interdisziplinär gestellt werden. Dabei wurde diskutiert, dass insbesondere Patienten mit befallenen Lymphknoten und Patienten mit intestinalem Tumortyp hiervon profitieren. Wenn die Indikation zur adjuvanten Radiochemotherapie gestellt wird, sollten moderne Bestrahlungstechniken (3D oder IMRT) unter Berücksichtigung des EORTC-ROG Zielvolumenkonzeptes [721] mit 45 Gy (5x 1,8 Gy pro Woche) zum Einsatz kommen. Aus einer kleinen (n=65) Beobachtungsstudie [722] ergeben sich Hinweise, dass durch den Einsatz der IMRT nicht nur die Toxizität gesenkt werden kann, sondern sich auch bessere onkologische Ergebnisse erreichen lassen.

Als Chemotherapie wird anstelle der Bolus-Injektion von 5-FU heute das infusionale 5-FU-Schema von den meisten Experten als vorteilhaft angesehen [717], [723], [724]. Während der Strahlentherapie können 225mg/m²/24h Dauerinfusion empfohlen werden. In einer kleineren Serie [722] zeigte auch der Einsatz von 2x täglich 825 mg/m² Capecitabin eine gute Verträglichkeit. Kombinationen von Capecitabin mit Cisplatin und Oxaliplatin in Kombination mit Strahlentherapie sind von Seiten der Toxizität ebenfalls ohne Reduktion der Strahlendosis oder des Bestrahlungsvolumens möglich [720]. Ob die Kombinationsschemata in Kombination mit Strahlentherapie zu besseren onkologischen Ergebnissen führen, ist allerdings noch nicht gezeigt worden.

Vor und nach Radiotherapie können jeweils 2 Zyklen 5-FU 2000mg/m²/24h CI+Leucovorin 500mg/m² über 2h an den Tagen 1, 8, und 15, Wiederholung Tag 29 empfohlen werden. Diese Therapie lässt sich auch mit Cisplatin (und ggf. Paclitaxel) oder Irinotecan kombinieren [717]. Wenn Cisplatin vor oder nach der Strahlentherapie appliziert wird, sollten besondere Dosisrestriktionen bezüglich der Nieren bei der Bestrahlungsplanung eingehalten werden [725].

| 11.12 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Eine adjuvante Therapie mit zielgerichteten Substanzen alleine oder in Kombination mit Chemotherapie soll außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Es existieren 9 randomisierte Studien, die eine adjuvante Chemotherapie versus eine adjuvante Immuno-Chemotherapie untersucht haben. Alle wurden mit asiatischen Patientenkollektiven durchgeführt. Es wurden ausschließlich passiv-unspezifische Immuntherapieverfahren angewendet, in 8 Studien Polysaccharid K (PSK), in 1 Studie (poly A:U). Eine Meta-Analyse der PSK-Studien mit 8.009 eingeschlossenen Patienten belegt einen Überlebensvorteil für die adjuvante Immuno-Chemotherapie mit einer HR von 0,88 (95% KI, 0,79-0,98; p=0,018). Auch die Phase III-Studie (n=280) mit (poly A:U) zeigt einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil zugunsten der Immuno-Chemotherapie. Diese Ergebnisse sind aber nicht auf die europäischen Populationen übertragbar, da bei Europäern möglicherweise eine andere Immunantwort vorliegt. Daher kann für eine adjuvante Immuno-Chemotherapie keine klare Empfehlung außerhalb von Studien abgegeben werden. Studien mit Integration perioperativer oder adjuvanter Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren laufen [705]. Auch Daten prospektiver Studien für zielgerichtete Substanzen müssen zunächst abgewartet werden.

12 Tumorgerichtete palliative Therapie

| | | |
|-----------|---|----------|
| 12.1 | Konsensbasiertes Statement | neu 2024 |
| EK | Präambel: Der Wunsch, der ECOG-Status und die Prognose des Patienten entscheiden darüber, ob und in welchem Umfang palliative und supportive Therapien eingesetzt werden. | |
| | Starker Konsens | |

12.1 Medikamentöse Tumortherapie

| | | |
|-----------|--|------------------|
| 12.2 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
| A | Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine medikamentöse Tumortherapie angeboten werden. Therapieziel ist die Verbesserung des Überlebens und der Erhalt der Lebensqualität. Ein erhöhtes Alter stellt keine Kontraindikation dar. | |
| 1a | [696], [726], [727], [728], [729], [730], [731], [732], [733], [734], [735], [736], [737], [738], [739], [740], [741], [742], [743], [744], [745] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Im Vergleich mit den supportiven Maßnahmen („best supportive care“, BSC) konnten für die systemische Chemotherapie nicht nur eine statistisch signifikante Verbesserung der Überlebenszeit (HR 0,39; 95% KI, 0,28-0,52) [746], [727], [728], [729], [747], [748], sondern auch ein längerer Erhalt der Lebensqualität [727], eine bessere Symptomkontrolle, und eine Verbesserung des Allgemeinzustands [727], [730], [731], [749] nachgewiesen werden. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass in diese Studien ausschließlich Patienten mit Allgemeinzustand ECOG 0-2 eingeschlossen wurden. Bei Patienten mit deutlich reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 3) und/oder sehr hohem Lebensalter ist der Nutzen einer systemischen Chemotherapie nicht belegt [732] und die Therapie oftmals auch nicht durchführbar [750].

Das mittlere Erkrankungsalter für das Magenkarzinom in Deutschland liegt gegenwärtig bei 70 Jahren für Männer und bei 75 Jahren für Frauen [1], [733]. Im Gegensatz dazu liegt das mediane Alter der in die meisten klinischen Studien eingeschlossenen Patienten zwischen 55 und 65 Jahren. Nur solche älteren Patienten, die einen ausreichenden Performance-Status und keine signifikanten Komorbiditäten haben, wurden in die genannten Therapiestudien eingeschlossen. Weil mit zunehmendem Alter auch die Häufigkeit altersassozierter Veränderungen steigt, wie in nachfolgender [Tabelle 13](#) genannt, ist bei entsprechendem Verdacht eine systematische Erfassung von Komorbiditäten sinnvoll [736], [737], [738], [739], [740], [741], [742], [743], [744], [745].

Auf die Frage, ob die Altersverteilung der in die jeweilige Therapiestudie eingeschlossenen Patienten für die Population von Patienten mit Magenkarzinom in Deutschland repräsentativ ist, wird bei der Darstellung und Diskussion der einzelnen Therapieregime eingegangen (siehe v.a. [Kapitel 12.2](#)). Aktuell liegen nur wenige Phase II-Studien vor, in die ausschließlich ältere Patienten eingeschlossen wurden.

Die Frage nach dem Vergleich der Kombinations- versus Monotherapie speziell bei älteren Patienten wurde in aktuellen Studien kaum untersucht [751]. Allerdings profitieren Patienten in guten Allgemeinzustand auch in höherem Alter von einer intensiveren Therapie [752]. Eine 2008 publizierte, randomisierte Phase II-Studie [734], in der die Monotherapien mit S-1 und Capecitabin miteinander verglichen wurden, konnte die Durchführbarkeit einer Monotherapie mit Capecitabin und mit S-1 bei älteren Patienten belegen. Die Ergebnisse entsprechen anderen Studien für die Monotherapie mit Fluoropyrimidinen [696], [735] (AWMF Reg.- Nr. 032/009).

Tabelle 15: Kategorien des geriatrischen Assessments und Instrumente zu ihrer Erfassung

| Kategorie | Instrumente zur Erfassung | Literatur |
|----------------------|--|-----------|
| Funktioneller Status | Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) | [753] |
| | Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL) | [736] |
| Depression | Geriatric Depression Scale (GDS) | [738] |
| Demenz | Uhr-Zeichen-Test | [738] |
| | Mini-Mental-Status-Examination (MMSE) | [739] |
| | Demenz-Detektionstest (Demtect) | [740] |
| Ernährung | Mini-Nutritional-Assessment (MNA) | [741] |
| Mobilität | Tinetti-Test | [742] |
| | Timed Up & Go-Test | [744] |
| Soziale Situation | Sozialassessment | [745] |
| | Fragebogen zur sozialen Unterstützung (F-Sozu) | [745] |

| 12.3 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|--------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad B | Eine palliative medikamentöse Tumortherapie sollte zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach Diagnosestellung der lokal fortgeschritten inoperablen oder metastasierten Erkrankung eingeleitet werden. | |
| Level of Evidence 1a | [619] , [620] , [697] , [746] , [735] , [754] , [755] , [756] , [757] , [758] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Da das mediane Überleben von Patienten mit einem metastasierten Magenkarzinom ohne Therapie kurz ist und die Progression in der Regel mit einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes einhergeht, ist der möglichst rasche Beginn einer Chemotherapie essentiell [\[619\]](#), [\[620\]](#), [\[697\]](#), [\[735\]](#).

Durch eine palliative Chemotherapie wird die Überlebenszeit von Patienten mit Magenkarzinom im Stadium IV im Vergleich zu einer ausschließlich supportive orientierten Therapie erheblich verlängert. In der aktuellen Cochrane Meta-Analyse wurden hierzu 60 randomisierte Studien mit fast 11.700 Patienten ausgewertet. Es zeigte sich eine klinisch überaus relevante und hoch signifikante Verbesserung des Überlebens um durchschnittlich 6,7 Monate mit einer Hazard ratio von 0,3 (KI 0,24–0,55) [\[746\]](#).

Durch eine Kombinationschemotherapie wird nach dieser Meta-Analyse – um den Preis etwas erhöhter hämatologischer und gastrointestinaler Toxizitäten – eine weitere Überlebensverbesserung um etwa 1 Monat erzielt: Hazard ratio von 0,84 (KI 0,79–0,89). Außerdem wird durch eine Chemotherapie eine Stabilisierung des Allgemeinzustandes und der Lebensqualität erreicht [\[754\]](#), [\[755\]](#), [\[756\]](#), [\[757\]](#), [\[758\]](#).

| 12.4 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|-----------|---|------------------|
| EK | Während der medikamentösen Tumortherapie sollen das allgemeine Befinden des Patienten, Tumorsymptome und vitale Körperfunktionen regelmäßig geprüft werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes und von tumorassoziierten Symptomen können erste Hinweise auf eine Erkrankungsprogression sein, die dann obligat eine Modifikation der Therapiestrategie erfordert. Insbesondere bei toxischen Kombinations-Chemotherapien ist in der Risiko-Nutzen-Abwägung der Allgemeinzustand der Patienten ein wesentlicher Faktor, der daher regelmäßig evaluiert werden sollte [\[746\]](#).

| 12.5 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Unter laufender palliativer medikamentöser Tumortherapie sollte alle 6 – 12 Wochen eine klinische Re-Evaluation und geeignete Bildgebung erfolgen, um negative Entwicklungen der Erkrankung rechtzeitig zu erkennen und Patienten nicht unnötig lange unwirksamen Therapien auszusetzen bzw. die Chance auf wirksamere Therapien zu ermöglichen. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Durch eine medikamentöse Systemtherapie in der ersten palliativen Therapielinie wie auch in der Zweitlinie wird - zumindest bei Patienten in gutem Allgemeinzustand - eine verlängerte Überlebenszeit erreicht, zusätzlich verlängert sich die Zeit bis zur klinisch-symptomatischen Progression, wodurch sich eine bessere Symptomkontrolle ableiten lässt.

Die Zeit bis zur Progression kann aber recht kurz sein.

Da eine unbemerkte Erkrankungsprogression zu einer Exposition der Patienten mit einer ineffektiven Therapie führt, sind klinische und bildgebende Kontrolluntersuchungen in regelmäßigen Abständen erforderlich. Die Zeit bis zur bildgebenden Progression kann jedoch recht kurz sein. Eine mögliche Belastung durch engmaschige bildgebende Untersuchungen ist gegenüber der Belastung durch Fortführung einer möglicherweise ineffektiven Chemotherapie zu vernachlässigen. Daher ist eine engmaschige Reevaluation und Bildgebung alle 6-12 Wochen indiziert. Das Zeitintervall und die Art der Diagnostik sollten sich dabei an der klinischen Situation orientieren. [748].

| 12.6 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|-----------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad B | Über die Dauer der palliativen medikamentösen Tumortherapie sollte in Abhängigkeit vom Tumoransprechen, der therapieassoziierten Toxizität und der Patientenvorstellungen entschieden werden. | |
| Level of Evidence 1a | [619], [620], [697], [746], [735], [754], [755], [756], [757] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

In der überwiegenden Mehrzahl der Studien [619], [697], [735], [754], [755], [756] wurde die Therapie bis zur Tumorprogression, inakzeptabler Toxizität oder Zurücknahme des Einverständnisses durch den Patienten durchgeführt. In drei Studien wurde die Dauer für die Erstlinientherapie folgendermaßen festgelegt:

1. Cunningham [620]: Maximale Therapiedauer 8 Zyklen (entspricht 24 Wochen); bei Einsatz der anthrazyklinhaltigen Regime (ECF, EOX, EOF, ECX) sollte daher – auch bei guter Verträglichkeit und Wirksamkeit - die Dauer der Erstlinientherapie auf 24 Wochen begrenzt werden.
2. Für das Cisplatin/HD-5-FU/PLV-Regime [757] wurde die Dauer der Erstlinientherapie auf 4 Zyklen von jeweils 7 Wochen begrenzt. Dabei wurde im letzten Zyklus kein Cisplatin eingesetzt. Der Nutzen einer längeren Therapiedauer ist für dieses Regime nicht belegt.
3. In der ToGA Studie, die den Einsatz von Trastuzumab zusammen mit Cisplatin/Fluoropyrimidin in der Erstlinientherapie bei HER-2-positiven Patienten untersucht hat, wurde die Chemotherapie auf 6 Zyklen begrenzt und anschließend eine Erhaltungstherapie mit Trastuzumab fortgesetzt [697]. Die Lebensqualität blieb auch unter der Erhaltungstherapie mit Trastuzumab längere Zeit stabil als im Arm ohne Trastuzumab [759].

Die Dauer einer palliativen Chemotherapie selbst war aber bislang nicht Gegenstand von klinischen Studien. Die negativen Auswirkungen der palliativen Chemotherapie auf Aspekte der Lebensqualität sind auch bei intensiveren Therapie-Schemata nur gering [752], [760]. Bei der Wahl der individuellen Chemotherapie sollte daher das Nebenwirkungsprofil, die damit verbundene potenzielle Beeinflussung der Lebensqualität des individuellen Patienten, die Tumorlast und der Remissionsdruck in Betracht gezogen werden [746].

| 12.7 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|-----------------|--|------------------|
| EK | Vor dem Einsatz einer palliativen medikamentösen Tumortherapie sollen der HER-2-Status und der PD-L1 Status (CPS) und der MSI-Status als positive prädiktive Faktoren für eine Therapie mit Trastuzumab oder PD-1 Inhibitoren bestimmt werden. | |
| Starker Konsens | | |

Hintergrund

Der prädiktive Wert der HER-2-Überexpression beruht im Wesentlichen auf der ToGA-Studie [460]. Die Ergebnisse dieser randomisierten Phase III-Studie zeigten, dass die Addition des HER-2-Antikörpers Trastuzumab zur Standardchemotherapie bei Patienten mit positivem HER-2-Status eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit (s. unten) bewirkt.

Im Vorfeld dieser Studie war der HER-2-Status bei 3.807 Patienten aus Europa, Lateinamerika und Asien bestimmt worden. Der Anteil der HER-2-positiven Magenkarzinome – in der o. g. Studie definiert als eine HER-2-Genamplifikation, nachgewiesen mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH+) oder immunhistochemisch dreifach positiver HER-2-Expression (IHC 3+) - lag bei 22 %. In der Subgruppe der Patienten, deren Tumoren IHC3+ oder IHC2+/FISH+ waren, war Trastuzumab besonders wirksam. Das mediane Überleben der so behandelten Patienten in dieser Subgruppe lag bei 16 Monaten (versus 11,8 Monaten bei Therapie ohne Trastuzumab). In den Subgruppen IHC0/FISH+ und IHC1+/FISH+ konnte hingegen

für die mit Trastuzumab behandelten Patienten kein Vorteil in Bezug auf die Überlebenszeit beobachtet werden.

Bei kritischer Analyse liefert die ToGA-Studie lediglich einen indirekten Hinweis dafür, dass die HER-2-Überexpression prädiktiv für das Ansprechen auf Trastuzumab beim Magenkarzinom ist, da HER-2-negative Patienten in die Studie nicht eingeschlossen wurden. Aufgrund der vermutet starken Analogie dieser Daten zum Mammakarzinom, wo die HER-2-Inhibition als therapeutische Strategie bei HER-2-überexprimierenden Tumoren etabliert ist, wird die prädiktive Wertigkeit der HER-2-Überexpression beim Magenkarzinom als überzeugend beurteilt. Allerdings wurde analog zur Subgruppenanalyse der ToGA-Studie, für die Indikationsstellung zur Behandlung mit Trastuzumab die HER-2-Positivität als IHC3+ oder IHC2+/FISH+ definiert [460], [761].

PD-L1 Status. Die Wirkung von Checkpoint-Inhibitoren bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom, gastroösophagealem Übergangskarzinom oder Adenokarzinom des Ösophagus korreliert in einer Vielzahl von Studien mit der immunhistologisch nachweisbaren Expression von PD-L1 auf Tumorzellen und/oder Immunzellen. Zur Beurteilung der PD-L1-Expression im Tumorgewebe und im umgebenden Mikromilieu wurden verschiedene Algorithmen entwickelt.

Beim *TC (Tumor Cells) Score/Tumor Proportion Score* (TPS) wird das Verhältnis der PD-L1-positiv gefärbten Tumorzellen zu allen vitalen Tumorzellen in Prozent ausgedrückt.

Beim *Combined Positive Score* (CPS) werden die positiv gefärbten Tumorzellen und Immunzellen auf die vitalen Tumorzellen bezogen und mit 100 multipliziert, woraus sich ein rechnerischer Scorewert (kein Prozentwert!) ergibt, der theoretisch auch > 100 sein kann. Per Definition ist der CPS auf einen Wert von 100 begrenzt. Als Immunzellen werden hier Lymphozyten und Makrophagen betrachtet. Granulozyten werden nicht berücksichtigt.

Beim *Immune Cells (IC) Score* werden alle Immunzellen, die eine PD-L1-Färbung beliebiger Intensität aufweisen und sich im Tumor oder im intratumoralen und angrenzenden peritumoralen Stroma befinden, bei der Auswertung berücksichtigt. Der Wert wird ebenfalls in Prozent angegeben und bezieht sich auf das Tumoreal.

Der prädiktive Wert des PD-L1 Expressionsstatus ermittelt mittels CPS basiert im Wesentlichen auf den Studien CheckMate 649 und KEYNOTE-859 [457], [458]. Die Ergebnisse dieser randomisierten Phase-III-Studien zeigten, dass die Zugabe des PD-1-Inhibitors Nivolumab oder Pembrolizumab zu einer Fluoropyrimidin-Platin-basierten Kombinationschemotherapie in der Erstlinientherapie zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit führt, wenn eine immunhistologisch nachweisbare Expression von PD-L1 auf Tumorzellen und/oder Immunzellen (CPS) im Tumorgewebe (Biopsie oder Resektat) vorliegt.

CheckMate-649 war eine randomisierte, nicht verblindete Phase-III-Studie, die die Kombinationstherapie von Nivolumab und Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) im Vergleich zu Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem HER2-negativem, Magenkarzinom, gastroösophagealem Übergangskarzinom oder Adenokarzinom des Ösophagus untersuchte [457]. In der präspezifizierten Subgruppe mit CPS ≥ 5 zeigte der Nivolumab-Chemotherapiearm ein medianes Gesamtüberleben von 14,4 Monaten gegenüber 11,1 Monaten in der Kontrollgruppe (HR 0,71 [0,59-0,86], p < 0,0001). Gemäß CheckMate-649 wurde Nivolumab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin-

Platin-basierten Chemotherapie bei Patienten mit einem Tumor mit einem CPS ≥ 5 von der EMA zugelassen.

Bei KEYNOTE-859 handelte es sich um eine Phase-3-Studie, in der eine dreiwöchige Kombinationstherapie mit Chemotherapie (FLP oder XELOX) plus Pembrolizumab oder Placebo bei Patienten mit zuvor unbehandeltem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs untersucht wurde [458]. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben, das in der Intention-to-Treat (ITT)-Population und in der Population mit einem CPS ≥ 1 und einem CPS ≥ 10 gemessen wurde. In der ITT-Population war das mediane Gesamtüberleben in der Pembrolizumab-Gruppe länger als in der Placebo-Gruppe, sowohl bei Teilnehmern mit einem CPS ≥ 1 (13,0 Monate [11,6-14,2] vs. 11,4 Monate [10,5-12,0]; 0,74 [0,65-0,84]; p<0,0001) als auch bei Teilnehmern mit einem CPS ≥ 10 (15,7 Monate [13,8-19,3] vs. 11,8 Monate [10,3-12,7]; 0,65 [0,53-0,79]; p<0,0001). Gemäß KEYNOTE-859 wurde Pembrolizumab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin-Platin-basierten Chemotherapie bei Patienten mit einem Tumor mit einem CPS ≥ 1 von der EMA zugelassen.

MSI-Status. Das Vorliegen einer hochfrequenten Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) als Folge eines defekten Mismatch-Reparatur (MMR)-Systems (MMRd) im Tumor ist prädiktiv für das Ansprechen auf eine Therapie mit PD-1-Inhibitoren. Beim fortgeschrittenen Magenkarzinom liegt die Prävalenz von MSI-H/MMRd bei ca. 5% [762], [763], [764]. Ergebnisse einer RCT zur Wirksamkeit von PD-1 Inhibitoren für diese Subgruppe liegen nicht vor. Allerdings zeigt sich konsistent in Subgruppenanalysen aus den o.g. Phase-III-Studien, dass MSI-H/MMRd der stärkste Biomarker für das Ansprechen auf eine Therapie mit PD-1 Inhibitoren ist. Beispielsweise zeigte sich in der Subgruppenanalyse der CheckMate-649-Studie bei Patienten mit MSI-H/MMRd-Tumoren ein medianes Gesamtüberleben von 38,7 Monaten im Nivolumab-Chemotherapiearm gegenüber 12,3 Monaten in der Kontrollgruppe (HR 0,34 [0,16-0,74]) [765]. Ein ähnlicher Überlebensvorteil zeigte sich in der Pembrolizumab-Chemotherapiegruppe gegenüber der Placebogruppe in der KEYNOTE-859-Studie (HR 0,34 [0,18-0,66]) [458].

Weitere Hinweise auf die Wirksamkeit einer Therapie mit PD-1-Inhibitoren bei Patienten mit MSI-H/MMRd-Tumoren liefert die randomisierte, 3-armige Phase-3-Studie Keynote-062 [764], in der Pembrolizumab allein oder Pembrolizumab plus Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie bei Patienten mit zuvor unbehandeltem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit einem CPS ≥ 1 untersucht wurde. In den verschiedenen Behandlungsarmen hatten jeweils 14, 17 bzw. 19 Patienten einen MSI-H/MMRd-Status. Auch hier zeigte sich in der Subgruppenanalyse der Patienten mit MSI-H/MMRd-Tumoren ein ähnlicher Überlebensvorteil in der Pembrolizumab-Chemotherapiegruppe gegenüber der Kontrollgruppe mit alleiniger Chemotherapie (HR 0,37 [0,14-0,97]). Noch deutlicher war der Überlebensvorteil in der Gruppe, die Pembrolizumab als Monotherapie erhielt, gegenüber der Kontrollgruppe mit alleiniger Chemotherapie (HR 0,29, 95% KI: 0,11-0,81).

Hinweis für die pathologische Aufarbeitung: Die Behandlung des metastasierten Magenkarzinoms mit Trastuzumab ist gemäß Europäischer Arzneimittelagentur an die Bestimmung des HER-2neu-Status gekoppelt [766]. Bei der Bestimmung des HER-2-Status muss die Zuverlässigkeit der eingesetzten Nachweisverfahren sichergestellt sein. Dies beinhaltet die interne Testvalidierung, die Verwendung standardisierter Protokolle und interner Kontrollen sowie die regelmäßige erfolgreiche Teilnahme an

externen Qualitätssicherungsmaßnahmen [767]. Prinzipien zur Durchführung der HER-2-Testung sind von einem deutschen Expertenforum zusammengefasst worden [761].

12.2 Vorgehen bei Tumoren ohne HER-2-Überexpression

| 12.8 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad A | Bei Patienten mit fortgeschrittenem, irresektablen oder metastasiertem Erkrankungsstadium soll eine medikamentöse Tumortherapie erfolgen. Diese soll in der Erstlinientherapie auf der Kombination eines Platinderivats mit einem Fluoropyrimidin (und ggf. weiteren Medikamenten) basieren. | |
| Level of Evidence 1a | [746] | |
| | Starker Konsens | |

| 12.9 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad 0 | Bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen ein Platindrivat kann eine Kombination aus Fluoropyrimidin mit Irinotecan erwogen werden (Off Label Use). | |
| Level of Evidence 1a | [746] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Bereits eine systematische Aufarbeitung der bis einschließlich März 2009 publizierten Literatur in einer Meta-Analyse [726], [768] konnte einen statistisch signifikanten und konsistenten Überlebensvorteil für Cisplatin/Fluoropyrimidin-haltige Kombinationstherapien im Vergleich zur Monotherapie mit 5-FU nachweisen (N=1.914 Patienten in 13 Studien; HR für das Gesamtüberleben 0,82; 95% KI 0,74-0,90). Dies entspricht medianen Überlebenszeiten von 8,3 vs. 6,7 Monaten für die mit Kombinations- versus Monotherapie behandelten Patienten. Bei Analyse der Zeit zur Tumorprogression konnte eine noch stärkere Überlegenheit der Kombinationstherapie nachgewiesen werden (HR 0,67; 95% KI, 0,49-0,93). Beim Vergleich der Toxizitäten bestanden keine signifikanten Unterschiede [769]. Fluoropyrimidin-/Platin-haltige Kombinationen werden in den meisten aktuellen Phase III-Studien als Referenzarm eingesetzt [619], [622], [745], [756], [770], [771].

In der aktuellen Fassung der Cochrane-Meta-Analyse mit nunmehr 60 randomisierten Studien und beinahe 11.700 Patienten wurden diese Ergebnisse noch einmal bestätigt mit einer signifikanten Verbesserung des Überlebens um durchschnittlich 6,7 Monate

und einer Hazard ratio von 0,3 (KI 0,24–0,55) [746]. Eine Kombinationschemotherapie erzielt eine weitere Überlebensverbesserung um etwa 1 Monat: Hazard ratio von 0,84 (KI 0,79–0,89) um den Preis einer erhöhten, in der Regel aber gut steuer- und therapierbaren Toxizität. Allerdings repräsentieren diese gepoolten Ergebnisse eine generelle Abschätzung der in den letzten 25 Jahren gebräuchlichen Kombinationstherapien. Der Zusatznutzen einer modernen Zweifach-Kombination mit 5-FU und Irinotecan oder Oxaliplatin vs. einer 5-FU-Monotherapie könnte die Ergebnisse gegenüber Cisplatin/5-FU weiter verbessern [746]. Mögliche Nebenwirkungen dieser modernen Kombinationstherapien sind gut behandelbar.

Bei Vorliegen von Kontraindikationen ist eine Therapie mit FOLFIRI eine mögliche Behandlungsalternative [772], [773]. Für die weiterführende, methodische und inhaltliche Diskussion dieser Frage wird auf den Evidenzbericht, Themenbereich palliative tumorspezifische Therapie, verwiesen.

| 12.10 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad 0 | Eine Docetaxel-haltige Dreifachkombination kann bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand erwogen werden. | |
| Level of Evidence 1a | [746] | |
| Starker Konsens | | |

Hintergrund

Die Evaluierung von Docetaxel beim metastasierten Magenkarzinom erfolgte in der pivotalen V325-Studie, in der Docetaxel in Kombination mit Cisplatin/5-FU mit Cisplatin/5-FU allein als Kontrollarm verglichen wurde [770]. DCF verbesserte die Zeit bis zur Progression (primärer Endpunkt) und darüber hinaus die Ansprechraten und das Gesamtüberleben (HR 0,77; log-rank p=0,02; 2-Jahres-Überlebensrate 18,4 v 8,8 %). Dies übersetzte sich in einen längeren Erhalt der Lebensqualität und des Allgemeinzustandes (Karnofsky-Index) der Patienten [774].

Eine weitere randomisierte Phase II-Studie bestätigte die verbesserten Ansprechraten von DCF im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit Epirubicin (ECF) [771], lieferte noch keine signifikant bessere Lebensqualität. Dabei wurde in dieser kleineren Studie eine andere methodische Herangehensweise bei der Auswertung der Lebensqualität gewählt: Roth verglich die durchschnittlichen Werte der Lebensqualität, während Ajani die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität verglich. In der Studie von Roth betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen einer objektiven Remission bei DCF 1,6 Monate, im Vergleich zu 3 Monaten bei ECF. Dieser Aspekt kann bei Patienten mit hohem Remissionsdruck wie z. B. im Falle einer tumorbedingten Obstruktion und in der neoadjuvanten Situation von Bedeutung sein.

Die Addition von Docetaxel zu CF verschlechterte allerdings das ohnehin ungünstige hämatologische Toxizitätsprofil des CF-Schemas [770]. Neutropenien Grad 3 und 4 traten mit DCF häufiger auf (82 % vs. 57 %). Damit stieg das Infektionsrisiko während

der Neutropenie von 12 % mit CF auf 29 % mit DCF an. Die Nebenwirkungsraten waren bei älteren Patienten (> 65 Jahre) besonderes hoch. Eine primär-prophylaktische Applikation von G-CSF fand in der Studie nicht statt. Es gab keine Unterschiede in der Rate toxischer Todesfälle zwischen den beiden Studienarmen [770].

Bei der Interpretation der Studie von van Cutsem sollte berücksichtigt werden, dass das mediane Alter der Patienten in beiden Therapiearmen bei 55 Jahren lag. Damit waren die in diese Studie eingeschlossenen Patienten etwa 10 Jahre jünger als in anderen Studien [620]. Die wenigen älteren Patienten litten mehr unter der Toxizität des DCF-Regimes. Die Ergebnisse dieser Studie sind deshalb nur mit Einschränkung auf die allgemeine Population von Patienten mit Magenkarzinom in Deutschland zu übertragen (medianes Erkrankungsalter bei Männern je 70 Jahre, bei Frauen 75 Jahre [1]).

Ziele der Entwicklung „modifizierter“ Protokolle mit der Kombination von Docetaxel, Fluoropyrimidinen und Platinderivaten waren die Verbesserung des Nebenwirkungsprofiles und die Evaluation Docetaxel-haltiger Regime bei älteren Patienten [746].

Auf Grund der erhöhten Nebenwirkungsrate mit dem klassischen DCF-Regime, insbesondere bei älteren Patienten, wurden alternative, besser verträgliche Therapieprotokolle wie das Gastro-Tax- und das FLOT-Regime evaluiert [768], [775].

In der FLOT-Studie wurde das vorpublizierte FLO-Schema um Docetaxel 50 mg/m² ergänzt [754]. 59 Patienten wurden mit einem medianen Alter von 60 Jahren eingeschlossen. 93 % der Patienten hatten eine metastasierte Erkrankung. Dosisreduktionen waren nicht nötig. 46,3 % der Patienten zeigten eine Neutropenie Grad 3-4, 3,7 % hatten eine febrile Neutropenie. Die Raten an Grad 3-4 Durchfall und Fatigue lagen bei 14,8 % und 11,1 %. Die Ansprechraten lag bei ~50 %. Das progressionsfreie bzw. das Gesamtüberleben lag bei 5,3 bzw. 11,3 Monaten.

Die Dreifach-Kombination FLOT wurde explizit auch bei älteren Patienten untersucht. Hier zeigte sich bei guter Wirksamkeit jedoch eine höhere Rate an Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Zweifach-Kombination [776]. Im Vergleich mit dem FLO-Regime war die Dreifachtherapie mit FLOT bei Patienten älter als 65 Jahre mit einer signifikant höheren Rate an Grad 3-4 Nebenwirkungen assoziiert (81,9 % vs. 38,6 %). Bei Patienten mit metastasierter Erkrankung und >70 Jahre zeigte sich kein Vorteil in der Wirksamkeit für die Dreifachtherapie. Trotz höherer Nebenwirkungsrate zeigte sich kein negativer Einfluss auf die Lebensqualität [752]. Diese Phase II-Studie mit 143 Patienten legt den Schluss nahe, dass eine solche Dreifachkombination bei älteren Patienten nur im Einzelfall indiziert erscheint.

In der mDCF-Studie von Shah [776] wurde erstmals ein 2-wöchentliches modifiziertes DCF-Regime (n=54) gegenüber dem 3-wöchentlichen Standard DCF-Regime (n=31) evaluiert. Der Therapiearm mit DCF musste aufgrund von Toxizität (71 % Grad 3/4 innerhalb der ersten 3 Monate) vorzeitig geschlossen werden. Die Therapie mit modifiziertem DCF war weniger toxisch und aufgrund besserer Durchführbarkeit wirksamer mit einer 6-Monats PFS Rate von 63 % gegenüber 53 % mit DCF und einem signifikant verbesserten Überleben auf 18,8 Monate vs. 12,6 Monate mit DCF.

Zusammenfassend sprechen die vorliegenden Ergebnisse einer Meta-Analyse und mehrerer Phase II-Studien für eine reduzierte hämatologische Toxizität der FLOT, T-PLF (TEX) und mDCF-Schemata. Allerdings wurden keine Phase III-Studien zum Nachweis

der Nicht-Unterlegenheit dieser Schemata im Vergleich zum klassischen DCF durchgeführt.

In einer chinesischen Phase-III-Studie (n=243) [777] wurde modifiziertes DCF mit Cisplatin/5-FU als Kontrollarm verglichen. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Im Vergleich zu Cisplatin/5-FU waren PFS (7,2 vs. 4,9 Monate), OS (10,2 vs. 8,5 Monate) und die Gesamtansprechrate (48,7 % vs 33,9 %) signifikant mit mDCF verbessert. Allerdings war auch der Anteil an Grad 3/4 AEs signifikant mit mDCF erhöht (77,3 % vs. 46,1 %).

Die französische GASTFOX-Studie [778] verglich randomisiert modifiziertes FLOT gegen FOLFOX bei 506 Taxan-naiven Patienten mit HER2-negativem Tumor. Sowohl im primären Endpunkt PFS (7,5 vs 6,6 Monate) als auch in den sekundären Endpunkten OS (15,1 vs. 12,7 Monate) und Gesamtansprechrate (66,0 vs. 56,7%) zeigte sich eine signifikante Überlegenheit des mFLOT-Schemas gegenüber FOLFOX. Obwohl auch hier der Anteil an therapie-assoziierten AE's im mFLOT-Arm erhöht war, war die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität verlängert. In den Subgruppenanalysen profitierten insbesondere Patienten mit einem ECOG Performance Status von 0, jüngere Patienten <65 Jahre sowie Patienten mit einem diffusen Subtyp des Magenkarzinoms von dem mFLOT-Schema.

Demgegenüber konnte die japanische JCOG1013-Studie durch die randomisierte Hinzunahme von Docetaxel zu der Kombination von Cisplatin und S1 [779] in 741 Patienten keine Verbesserung des OS, PFS oder der Ansprechrate zeigen bei einer erhöhten Toxizität im Docetaxel-Arm. Inwieweit diese Ergebnisse auf ein europäisches Patientenkollektiv übertragen lassen, ist unklar.

Zusammenfassend sprechen die Daten dafür, dass ein modifiziertes DCF-Schema insbesondere bei jüngeren, fitten Patienten mit hohem Remissionsdruck eingesetzt werden kann. Zur Wirksamkeit nach einer Taxan-Vorbehandlung im neoadjuvanten/perioperativen Setting liegen keine belastbaren Daten vor.

Tabelle 16: Phase II- und III-Studien bei nicht-asiatischen Populationen zu Taxan-haltigen Kombinationstherapien

| Referenz | Patienten N= | Therapie-Regime | Ansprechraten | Medianes Gesamtüberleben |
|------------------|--------------|------------------|-----------------|-----------------------------|
| Van Cutsem [770] | 445 | DCF vs. CF | 36,7% vs. 25,4% | 9,2 Monate vs. 8,2 Monate |
| Lorenzen [780] | 60 | T-PLF | 47% | 17,3 Monate * |
| Al-Batran [754] | 59 | FLOT | 57,7% | 11,1 Monate |
| Shah [776] | 85 | mDCF vs. DCF | 49% vs. 33% | 18,8 Monate vs. 12,6 Monate |
| Zaanan [778] | 508 | mFLOT vs. FOLFOX | 66,0% vs. 56,7% | 15,1 Monate vs. 12,7 Monate |

* 20 Patienten hatten lokal fortgeschrittene nicht metastasierte Stadien

| 12.11 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|--------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad A | Bei der Therapieentscheidung zwischen Oxaliplatin und Cisplatin sollen aufgrund vergleichbarer Wirksamkeit und unterschiedlicher Nebenwirkungen die Begleiterkrankungen des jeweiligen Patienten berücksichtigt werden. | |
| Level of Evidence 1a | [746] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Oxaliplatin, ein Platinderivat der dritten Generation, hat in der Therapie des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs und des Magens einen festen Stellenwert. Wesentlicher Unterschied zu Cisplatin ist die geringere Nephrotoxizität, welche die Hyperhydratation überflüssig macht. Allerdings wird dieser Vorteil mit einer höheren Rate an peripherer Neuropathie erkauft. Die Details sind sehr gut in der Meta-Analyse [746] dargestellt.

Zur weiteren Klärung werden folgende Studien besprochen: Auf der Basis vieler Phase II-Studien beim Magenkarzinom wurden in den letzten Jahren zwei randomisierte Phase III-Studien [621], [622] sowie eine weitere randomisierte Phase II-Studie [619] zum Stellenwert von Oxaliplatin beim

Magenkarzinom durchgeführt: Die englische REAL-2-Studie (n=1.002) [620] hat den Stellenwert von Oxaliplatin (O) als Alternative zu Cisplatin (C) und Capecitabin (X) als Alternative zu 5-FU (F) innerhalb der Permutation des ECF-Protokolls (Epirubicin, Cisplatin, 5-FU) überprüft (2x2-Randomisierung; insgesamt 4 Therapiearme ECF, ECX, EOF, EOX). Diese Studie konnte die Non-Inferiorität von Oxaliplatin im Vergleich zu Cisplatin und von Capecitabin im Vergleich zu 5-FU belegen. Die Patienten im EOX-Arm hatten - im Vergleich zu den Patienten im ECF-Arm - zudem ein signifikant verlängertes Überleben (11,2 vs. 9,9 Monate; HR 0,66-0,97; p=0,02). Die Rate an thromboembolischen Ereignissen, Anämie und Leukopenie war bei den mit Cisplatin behandelten Patienten deutlich höher als unter Therapie mit Oxaliplatin.

Eine zweite Studie (n=220) [622] verglich die Oxaliplatin-haltige Zweifachkombination FLO (5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin) mit der Cisplatin-haltigen Kombination FLP (5-FU, Leucovorin, Cisplatin). Die Ergebnisse zeigten für die Gesamtpopulation dieser Studie nicht-signifikante Trends zur Verbesserung des progressionsfreien und Gesamtüberlebens. Eine ungeplante Subgruppenanalyse zeigte, dass besonders Patienten über 65 Jahre (n=94) von dem Oxaliplatin-haltigen Protokoll FLO profitiert haben (Ansprechrate 40 % vs. 16 %, progressionsfreies Überleben 6,0 vs. 3,1 Monate, Gesamtüberleben 13,9 vs. 7,2 Monate). Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis ist die hohe Rate an frühen Therapieabbrüchen bei älteren Patienten im Cisplatinarm. In der Gesamtpopulation verursachte FLO signifikant weniger Grad 1-4 Anämie, Leukopenie, Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Alopezie, Nierentoxizität und thromboembolische Ereignisse als FLP.

Diese Daten bestätigen die Ergebnisse einer früheren retrospektiven Analyse (n=1.080), in der Effektivität und Toxizität Cisplatin-haltiger Kombinationschemotherapien bei Patienten mit Magenkarzinomen unter 70 und > 70 Jahre miteinander verglichen wurden [781]. Dabei war bezüglich der Toxizitäten insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen festzustellen. Allerdings musste die Cisplatin-haltige Chemotherapie bei Patienten > 70 Jahre häufiger vorzeitig abgebrochen werden (49 vs. 37 %. p=0,06).

Die Chochrane Meta-Analyse von 2017 bestätigt eindeutig, dass Oxaliplatin dem Cisplatin keinesfalls unterlegen ist [746]. Zusammenfassend lässt sich zum Stellenwert der Oxaliplatin- im Vergleich zu Cisplatin-basierten Therapieregimen feststellen, dass die Evidenz aus zwei großen, methodisch adäquaten, randomisierten Studien mit insgesamt 1.222 Patienten gegen signifikante Unterschiede im Gesamt- und progressionsfreien Überleben zwischen den Therapieregimen spricht. Relevante Unterschiede bestehen im Toxizitätsprofil. Diese sind im Evidenzbericht im Detail aufgeführt. Der gegenüber der Evidenz abgeschwächte Empfehlungsgrad ergibt sich daraus, dass Oxaliplatin in der gegebenen Indikation in Deutschland nicht zugelassen ist.

Inzwischen wird Oxaliplatin auch international häufig als Kombinationspartner von Chemotherapien beim Magenkarzinom eingesetzt.

Fazit: Sowohl Oxaliplatin als auch Cisplatin sind in Kombination mit infusionsalem 5-FU oder oralen Fluoropyrimidinen Standardmedikamente für die Behandlung gastro-ösophagealer Adenokarzinome.

Tabelle 17: Randomisierte Studien zum Vergleich Capecitabin versus 5-FU-haltige Kombinationstherapien

| Referenz | Patienten N = | Therapieregime | Ansprechrate | Medianes Überleben |
|---|------------------|----------------|--------------|-----------------------|
| Al-Batran [622] | 112 | FLO | 34,8% | 10,7 Monate |
| | 106 | FLP | 24,5% | 8,8 Monate |
| Al-Batran [622] Subgruppe >64 Jahre | 46 | FLO | 41,3% | 13,9 Monate |
| | 48 | FLP | 16,7% | 7,2 Monate |
| Cunningham [620] | 245 | ECF | 42,4% | 9,3 Monate |
| | 244 | EOX | 47,9% | 11,2 Monate |

Quelle: [746]

| 12.12 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|--------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad A | Die Therapieentscheidung zwischen oralen und infusionalen Fluoropyrimidinen soll aufgrund vergleichbarer Wirksamkeit und unterschiedlicher Nebenwirkungen die Begleiterkrankungen und Präferenz des jeweiligen Patienten berücksichtigen. | |
| Level of Evidence 1a | [746] | |
| Starker Konsens | | |

Hintergrund

Capecitabin

Durch den Einsatz von Capecitabin statt intravenösem 5-FU kann auf die Implantation eines venösen Portsysteams verzichtet werden, welches mit Risiken wie der Infektion und thrombembolischen Komplikationen verbunden ist. Außerdem scheinen Patienten - bei gleicher Wirksamkeit - eine orale Chemotherapie zu bevorzugen, solange die Verträglichkeit nicht schlechter ist [782].

Die methodische Diskussion der Cunningham-Studie wurde im vorherigen Abschnitt behandelt. Zusätzlich liegt eine weitere, randomisierte Studie zum Vergleich Capecitabin- versus 5-FU-haltiger Kombinationstherapien vor [619]. Der primäre Endpunkt dieser Studie, die Nicht-Unterlegenheit von Capecitabin plus Cisplatin gegenüber 5-FU plus Cisplatin hinsichtlich der Überlebenszeit, wurde erreicht. Interessanterweise konnte allerdings eine 2009 publizierte Meta-Analyse [621], in der die Ergebnisse beider Studien für den Vergleich von Capecitabin und 5-FU zusammengefasst sind, eine signifikante Verbesserung sowohl des Gesamtüberlebens

(HR 0,87 95% KI, 0,77-0,98; p=0,02), als auch der Ansprechraten (OR 1,38 95% KI, 1,10-1,73; p=0,006) und einen Unterschied im gepoolten medianen Überleben von einem Monat (10,5 vs. 9,5 Monate) zugunsten der mit Capecitabin behandelten Patienten nachweisen.

Eine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien konnte ausgeschlossen werden. Bezuglich der Toxizität sind beide Regime vergleichbar. Allerdings soll darauf hingewiesen werden, dass eine ausreichende Compliance der Patienten eine Voraussetzung für die erfolgreiche orale Therapie mit Capecitabin ist. Die Lebensqualität wurde nur in der Studie von Cunningham et al. untersucht und zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den mit 5-FU und den mit Capecitabin behandelten Patienten. Zusammenfassend spricht die Evidenz aus insgesamt 2 methodisch adäquaten Phase III-Studien für die Nicht-Unterlegenheit von Capecitabin im Vergleich zu 5-FU.

S1

Das Fluoropyrimidin der vierten Generation S-1 enthält Tegafur, Gimeracil und Oteracil Kalium in einem molaren Verhältnis von 1,0:0,4:1,0. S1 wurde in Kombination mit Cisplatin untersucht. Ajani et al. [783] behandelten in einer randomisierten Phase III-Studie 527 Patienten mit 75 mg/m² Cisplatin an Tag 1 und S-1 50 mg/m² Tag 1-21 (CS-Arm) und 526 Patienten mit 100 mg/m² Cisplatin Tag 1 und Fluorouracil mit 1000 mg/m²/24 h über 120h (CF-Arm), wiederholt wurden die Protokolle alle vier Wochen. Das mediane Überleben war mit CS bei 8,6 Monaten und mit CF bei 7,9 Monaten nicht signifikant verschieden.

In einer post-hoc Analyse derselben Studie wurden das Überleben hinsichtlich Nicht-Unterlegenheit und die Sicherheitsparameter evaluiert [727]. Es konnte eine Nicht-Unterlegenheit des S-1 nachgewiesen werden.

Statistisch signifikante Vorteile traten im CS-Arm bei der Grad 3/4 Neutropenie (CS 18,6 %; CF 40,0 %) zu Tage, ebenso bei der febrilen Neutropenie (CS 1,7 %; CF 6,9 %), bei der Grad 3/4 Stomatitis (CS 1,3 %; CF 13,6 %), bei der Diarrhoe (alle Schweregrade: CS 29,2 %; CF 38,4 %) und bei renalen adverse Events (alle Grade: CS 18,8 %; CF 33,5 %), allerdings bei einer höheren Cisplatin-Dosis im CF-Arm. Ein Hand-Fuß-Syndrom wurde nur gelegentlich berichtet und betrug in beiden Armen meist Grad 1 und 2. Die Rate der Therapie-bezogenen Todesfälle war im CS-Arm signifikant geringer als im CF-Arm (2,5 % bzw. 4,9%; p<0,047). Insgesamt war die Toxizität im CS-Arm geringer als im CF-Arm. Lediglich eine Hyperbilirubinämie wurde mit CS häufiger als bei CF dokumentiert (CS 9,2 %; CF 4,9; p= 0,008).

Bezuglich der Effektivität konnte die Cochrane-Meta-Analyse keinen Unterschied zwischen 5-FU und Capecitabin beweisen. Auch S-1 erschien keinesfalls schlechter als 5-FU [746].

Tabelle 18: Randomisierte Studien zum Vergleich Capecitabin - versus 5-FU-haltige Kombinationstherapien

| Studie | Patienten N= | Therapieregime | Ansprechrat | Medianes Überleben |
|------------------|--------------|---------------------------------|-------------|--------------------|
| Cunningham [620] | 480 | Capecitabin-haltig ECX oder EOX | 44,6% | 10,9 Monate |
| | 484 | 5-FU-haltig ECF oder EOF | 39,4% | 9,6 Monate |
| Kang [619] | 160 | XP Capecitabin/Cisplatin | 41% | 10,5 Monate |
| | 156 | FP 5-FU/Cisplatin | 29% | 9,5 Monate |
| Ajani [783] | 527 | SP S-1/Cisplatin | 29,1% | 8,6 Monate |
| | 526 | FP 5-FU/Cisplatin | 31,9% | 7,9 Monate |

12.3 Vorgehen bei metastasierten Karzinomen mit HER-2-Überexpression/-Amplifikation

| 12.13 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad A | Bei HER2-überexprimierenden Tumoren soll eine Platin-/Fluoropyrimidin-basierte Erstlinienchemotherapie um Trastuzumab ergänzt werden. | |
| Level of Evidence 1b | [697], [784] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Zahlreiche Studien haben verschiedene Antikörper beim Magenkarzinom untersucht [785]. Die Ergebnisse einer randomisierten Phase III-Studie zeigen, dass die Addition des HER-2-Antikörpers Trastuzumab zur Standardchemotherapie bei Patienten mit positivem HER-2-Status eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der medianen Überlebenszeit von 11,1 auf 13,8 Monate bewirkt [460].

Im Vorfeld dieser Studie war der HER-2-Status bei 3.807 Patienten aus Europa, Lateinamerika und Asien bestimmt worden. Der Anteil der HER-2-positiven Magenkarzinome - definiert als eine HER-2-Genamplifikation, nachgewiesen mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH+) oder immunhistochemisch dreifach positiver HER-2-Expression (IHC3+), lag bei 22 % [784]. In der Subgruppe der Patienten, deren Tumoren IHC3+ oder IHC2+/FISH+ waren, war der Einsatz des HER-2-Inhibitors Trastuzumab besonders wirksam. Das mediane Überleben mit Trastuzumab betrug in dieser Subgruppe 16 Monate (versus 11,8 Monate in der Gruppe ohne Trastuzumab). In den Subgruppen IHC0/FISH+ und IHC1+/FISH+ konnte hingegen für Trastuzumab kein Vorteil in Bezug auf die Überlebenszeit beobachtet werden.

Diese Korrelation zwischen dem HER-2-Status und der Wirksamkeit von Trastuzumab zeigt eine starke Analogie zum Mammakarzinom. Die Ergebnisse der ToGA-Studie führen dazu, dass die medikamentöse Therapie des metastasierten Magenkarzinoms und Adenokarzinoms des gastroösophagealen Überganges erstmals aufgrund eines prädiktiven molekular-biologischen Faktors definiert wird [697], [784]. Für eine Indikation zur Therapie mit Trastuzumab wird (gemäß der Richtlinien der EMA) die HER-2-Positivität als IHC3+ oder IHC2+/FISH+ definiert [460]. Aufgrund der intratumoralen Heterogenität wird es als sinnvoll erachtet, eine an einer Biopsie durchgeführte negative HER-2-Bestimmung bei Vorliegen eines Magenresektates gegebenenfalls zu wiederholen [761].

Die FISH kann durch andere *in situ* Hybridisierungsverfahren ersetzt werden. Aufgrund der intratumoralen Heterogenität wird es als sinnvoll erachtet, eine an einer Biopsie durchgeführte negative HER-2-Bestimmung bei Vorliegen eines Magenresektates gegebenenfalls zu wiederholen [761]. Aufgrund des deutlichen Effektivitätszugewinns durch Hinzunahme von Trastuzumab bei HER-2-positiven Tumoren, hielten die Autoren der ersten Leitlinie von 2011 es für sinnvoll, Trastuzumab auch in Kombination mit einer anderen Chemotherapie außer Cisplatin anzubieten. Dabei handelt es sich allerdings um einen Off-Label-Use [786]!

| 12.14 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|-----------|---|----------|
| EK | Bei HER2-überexprimierenden und PDL-1-positiven Tumoren (CPS ≥ 1) sollte eine Platin-/Fluoropyrimidin-basierte Erstlinienchemotherapie zusätzlich zu Trastuzumab um Pembrolizumab ergänzt werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Zusammenfassung der Keynote 811 Studie:

Die Empfehlung basiert auf der Keynote 811 Studie: In dieser randomisierten Phase 3 Studie wurden 698 Patienten mit Her2-überexprimierenden Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs zwischen einer Standard-Chemotherapie, bestehend aus 5-FU oder Capecitabin plus Cisplatin oder Oxaliplatin (wobei 85% die Kombination aus Capecitabin mit Oxaliplatin erhalten hatte), jeweils plus Trastuzumab und (randomisiert) Placebo versus Pembrolizumab untersucht. 85% der Pat. hatten eine

PD-L1 CPS Score von >1. In dieser Kohorte war das progressionsfreie Überleben statistisch signifikant verlängert, im Median 10,9 versus 7,3; HR 0,71 (0,59-0,86). Die Rate der Patienten, die nach 24 Monaten noch Progressions-frei waren wurde von 13,3 % in der Placebogruppe auf 27,0 % in der Pembrolizumab Gruppe verlängert.

Auch das Gesamtüberleben war in der Pembrolizumab Gruppe mit 20,0 versus 15,7 Monaten bei dem Patienten mit einem Tumor PD-L1 CPS größer gleich 1 verlängert. Zum Zeitpunkt der aktuellen Publikation ist das Gesamtüberleben jedoch noch nicht signifikant verlängert. In der finalen Analyse (Pressemitteilung, Veröffentlichung ausstehend) ist jedoch auch das Gesamtüberleben signifikant verbessert.

Die Zulassung wurde für Patientinnen und Patienten mit einem PD-L1 CPS größer gleich 1 erteilt. Es gibt aktuell keine Daten dazu ob auch hier der Zusatz Effekt von einer Hinzunahme von Pembrolizumab mit steigender PD-L1 Expression zunimmt [459].

Merck Announces Phase 3 KEYNOTE-811 Trial Met Dual Primary Endpoint of Overall Survival (OS) as First-Line Treatment in Patients With HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma - [Merck.com](#)

| 12.15 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|-----------------|---|----------|
| EK | Zur Behandlung von Patienten mit HER 2 negativen und PD-L1 positiven Tumoren (definiert als CPS ≥ 1) sollte zu einer Fluoropyrimidin-/Platin-basierten Chemotherapie ein PD-1-Inhibitor hinzugefügt werden. Der Nutzen hängt von der Höhe des PD-L1-/CPS-Status ab. | |
| Starker Konsens | | |

Hintergrund

Bei PD-L1 positiven Tumoren konnte die Hinzunahme eines Checkpointhemmern zur Chemotherapie in verschiedenen Studien die Überlebenswahrscheinlichkeit verbessern. Metaanalysen zeigen, dass das Ausmaß der Verbesserung mit der Höhe der PD-L1 Expression korreliert. [456]

Die erste Studie, die die Wirksamkeit eines PD-L1 Inhibitors beweisen konnte war die Checkmate 649 Studie. 1581 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom in der palliativen Erstlinien Therapie wurden zwischen 3 unterschiedlichen Armen randomisiert: Nivolumab plus Ipilimumab; Nivolumab plus FOLFOX oder Capecitabin/Oxaliplatin oder alleinige Chemotherapie mit FOLFOX oder Capecitabin/ Oxaliplatin. Der primäre Endpunkt der Studie bezog sich auf Patientinnen und Patienten mit Tumoren, die eine PD-L1 Expression mit einem CPS Score von ≥ 5 besaßen (n = 955). In dieser Patientengruppe konnte das mediane Überleben von 11,1 auf 14,4 Monate signifikant verlängert werden (HR 0,71; 98,4 % Konfidenzintervall 0,59-0,86). Ein Effekt bezüglich des Überlebens ließ sich nicht für die Patientengruppe mit einem PD-L1 CPS <5 nachweisen. [457]

In der Keynote 859 Studie wurde in der Erstlinientherapie Pembrolizumab zusätzlich zu einer Chemotherapie mit Capecitabin/Oxaliplatin oder Cisplatin/5-FU mit der alleinigen Chemotherapie verglichen. Bei der Patientenpopulation mit einem PDL 1 CPS ≥ 1 zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteile mit einer Verlängerung des

medianen Überlebens von 11,4 auf 13,0 Monate (HR 0,74; 95 % Konfidenzintervall 0,65-0,84). Auch hier zeigt sich eine Abhängigkeit der Wirksamkeit von Pembrolizumab mit der Höhe der PD-L1 Expression. Bei einem PD-L1 CPS von ≥ 10 (35 % der Patienten) betrug die HR 0,65 (95 % Konfidenzintervall 0,53-0,79). [458]

Der Rationale 305 Studie konnte auch Tislelizumab im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu einer Chemotherapie das Gesamtüberleben signifikant verlängern. Auch hier war der Effekt deutlicher bei einer erhöhten PD-L1 Expression .

In unterschiedlichen Studien wurden unterschiedliche PDL 1 Cut offs definiert, sodass sich die Zulassung unterscheidet. Pembrolizumab ist ab einem PDL 1 CPS von ≥ 1 zugelassen mit Nivolumab auf einen PD-L1 CPS ≥ 5 . Auch wenn der Zusatznutzen eines CPS-Hemmerns für einzelne Subgruppen in den Studien (PD-L1 CPS 1-4, A 5-9, größer 10) am ehesten aufgrund statistischer Ungenauigkeiten nicht ganz konsistent ist, ergibt sich jedoch insgesamt über die verschiedenen Studien hinweg das eindeutige Bild, dass eine Zunahme der PD-L1 Expression mit einer Zunahme des Effektes eines Checkpoint Hemmers zusammenhängen. Daher ist auch die Empfehlungsstärke einer Hinzunahme eines Checkpointhemmers nach Einschätzung der Autoren von der Höhe des PDL 1 CPS in den unterschiedlichen Subgruppen (PD-L1 CPS 1-4 „kann hinzugefügt werden“, versus CPS 5-9 „sollte hinzugefügt werden“, versus CPS ≥ 10 „soll hinzugefügt werden“) abhängig.

12.4 Zweitlinientherapie

| 12.16 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad A | Patienten in gutem Allgemeinzustand soll eine Zweitlinien-Chemotherapie angeboten werden. Das zu wählende Behandlungsschema soll sich nach der jeweiligen Vortherapie sowie nach dem HER 2 Status und dem Mikrosatellitenstatus richten. | |
| Level of Evidence 1a | [747], [748], [785], [787], [788], [789], [790], [791] | |
| | Starker Konsens | |

| 12.17 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad B | Eine Zweitlinientherapie sollte Irinotecan*, Docetaxel*, Paclitaxel*, Ramucirumab oder Paclitaxel mit Ramucirumab, Pembrolizumab oder Trastuzumab Deruxtecan beinhalten. Der Evidenzgrad und die Effektstärke unterscheidet sich für die genannten Substanzen. * = off-Label Use | |
| Level of Evidence 1a | [747], [748], [785], [787], [788], [789], [790], [791] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) wurde von der EMA für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs zugelassen, die zuvor mit Trastuzumab behandelt wurden. T-DXd ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das einen humanisierten monoklonalen Anti-HER2-IgG1-Antikörper (mAb) mit der gleichen Aminosäuresequenz wie Trastuzumab enthält, der über einen spaltbaren Tetrapeptid-Linker kovalent an den Topoisomerase-I-Inhibitor DXd gebunden ist. An jedes Antikörpermolekül sind etwa 8 DXd-Moleküle gebunden. Die empfohlene Dosis beträgt (anders als beim Mammakarzinom) 6,4 mg/kg und wird als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen (21-Tage Zyklus) verabreicht. Diese Empfehlung basiert auf den Daten der Studien Destiny-GC-01 [792] und Destiny-GC-02 [793]. Bei Destiny-GC-01 handelte es sich um eine 2:1 randomisierte Phase-II-Studie, in der T-DXd mit Irinotecan oder Paclitaxel nach Wahl des behandelnden Arztes bei Patienten mit zuvor bestätigtem HER2-positivem Tumor verglichen wurde. Die Patienten hatten mindestens zwei vorangegangene Therapielinien und waren zuvor mit Trastuzumab behandelt worden. Die Studie wurde nur in Ostasien durchgeführt. Das mediane Gesamtüberleben war in der T-DXd-Gruppe länger als in der Kontrollgruppe (12,5 Monate [10,3-15,2] vs. 8,9 Monate [6,4-10,4];

HR 0,60 [0,42-0,86]; p=0,0051). Nur ein Drittel der Patienten wurde während oder nach der Trastuzumab-basierten Therapie erneut auf HER2 getestet. In der Subgruppenanalyse war die Wirksamkeit von T-DXd, bezogen auf die Ansprechraten (57% vs. 49%) und das mediane Gesamtüberleben (12,5 Monate [8,3-21,2] vs. 12,1 Monate [8,6-14,3]), jedoch unabhängig vom Zeitpunkt der HER2-Testung. Die Wirksamkeit von T-DXd konnte auch bei nicht-asiatischen Patienten in der einarmigen Phase-II-Studie Destiny-GC-02 bestätigt werden, die diesmal T-DXd als Zweitlinientherapie nach einer Vorbehandlung mit Trastuzumab erhielten. Im Gegensatz zur Destiny-GC-01-Studie war für die Teilnahme an der Destiny-GC-02-Studie die Bestätigung der HER2-Positivität in einer Tumorbiopsie nach Progress unter Trastuzumab-basierter Erstlinientherapie obligatorisch.

Gemäß Zulassungstext ist eine erneute HER2-Bestimmung vor T-DXd-Therapie nicht erforderlich. Bei ca. 30% der Magenkarzinome kommt es jedoch während der Erstlinientherapie mit Trastuzumab zu einem Verlust des positiven HER2-Status [794]. Daher scheint eine Überprüfung des HER2-Status vor einer Therapie mit T-DXd sinnvoll, insbesondere wenn T-DXd in der Zweitlinientherapie eingesetzt wird, wo mit Paclitaxel-Ramucirumab eine valide Alternative zur Verfügung steht. Gründe gegen eine erneute Testung sind zum einen die Wirksamkeit von T-DXd unabhängig vom Zeitpunkt der HER2-Testung in der Destiny-GC-01-Studie und zum anderen die Wahl der zu punktierenden Läsion bei möglicher Heterogenität der HER2-Expression im Primärtumor und unterschiedlichen Metastasen. Eine pragmatische Empfehlung ist die Durchführung kürzerer Staging-Intervalle, um die Wirksamkeit von T-DXd zu überprüfen.

Hintergrund

Zu MSIh/dMMR:

Bei Patienten mit Tumoren mit nachgewiesener Mikrosatelliten-Instabilität (MSI high (MSIh)/ defizientem Mismatchrepair-System (dMMR)) und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer Vortherapie, die nicht bereits zuvor mit einer anti-PD(L)1-Therapie behandelt worden sind, soll eine Behandlung mit Pembrolizumab erfolgen.

Hintergrund dieser Empfehlung ist die Studie Keynote-158 [795], [796], in der Pat. mit verschiedenen nicht-kolorektalen Karzinomerkrankungen und MSI-H/dMMR-Tumoren (und messbarer Erkrankung) mit Pembrolizumab (200 mg q3wk, für bis zu 35 Zyklen) behandelt worden sind. Unter den 311 eingeschlossenen Patienten (mit verschiedenen Tumorentitäten) gehörten 14,5% der Subkohorte von Patienten mit Adenokarzinomen des Magens an. Die Ansprechraten (primärer Effektivitätsparameter) aller Pat. betrug 30,8 % (95 % KI: 25,8% bis 36,2%) und für die Subkohorte der Pat. mit Magenkarzinom 31,0% (95% KI: 17,6% bis 47,1%). Das mediane Ansprechens betrug 47,5 Monate (Range: 2,1 bis 51,1 Monate); das mediane progressionsfreie Überleben bzw. Gesamtüberleben lag bei 3,5 Monaten bzw. bei 20,1 Monaten (95% KI 14,1-27,1 Monate).

In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pembrolizumab auf der Basis dieser Studien den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)) (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-334-1>)

3 weitere Studien haben den Nutzen von Pembrolizumab bei Pat. mit MSIh/dMMR-Magen-Ca. und GEJ-Tumoren gezeigt: Die einarmige Studie Keynote-059 [797]

(insgesamt N0259 Pat. mit mindestens 2 Vortherapielinien) hat bei 4 der 7 Patienten mit MSIh/dMMR-Staus ein objektives Ansprechen gezeigt.

Die randomisierte zweiarmige Studie Keynote-061 [798] (insgesamt 592 Pat. mit einer Vortherapie ohne Checkpoint-Inhibitor; metastasiertes Magen-Ca./GEJ-Ca.) hat Pembrolizumab alleine versus Placebo untersucht. 27 Patienten (in beiden Behandlungsarmen) wiesen einen MSIH/dMMR-Status auf. Die ORR der mit Pembrolizumab Behandelten betrug 46.7% (plus weitere 40% mit stable disease) versus 16.6%. Das mediane PFS betrug 17.8 versus 3.5 Monate. Das mediane Überleben war mit Pembrolizumab als Monotherapie nicht erreicht (versus 8.1 Monate). Die Analyse von Chao et al. deutet auf den Therapielinien-unabhängigen Effekt von Pembrolizumab bei Pat. mit MSIh/dMMR-Status hin [799].

Bei Patienten ohne HER2 oder MSI-high sollte Paclitaxel/Ramucirumab eingesetzt werden.

Wesentlich vor Einleitung einer palliativen Zweittherapie ist die Abwägung, ob bei Patientenwunsch, gutem Allgemeinzustand und gesicherter Versorgungssituation erneut eine antitumorale Therapie sinnvoll ist, und ob unterstützend oder alternativ eine palliativmedizinische Betreuung/Mitbetreuung unter Einbeziehen der Angehörigen und spezialisierten Palliativversorgung (ambulant SAPV Teams, stationär Palliativstationen oder Palliativmedizinische Dienste oder Hospize) einzuleiten ist (siehe hierzu auch die S3-Leitlinie zur Palliativmedizin).

Zulassungsstatus für die Zweitlinientherapie des Magenkarzinoms: Irinotecan nicht zugelassen, Docetaxel nicht zugelassen, Paclitaxel nicht zugelassen, Ramucirumab Monotherapie zugelassen, Paclitaxel in Kombination mit Ramucirumab zugelassen.

Zulassungstext Fußnote:

Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie.

Ramucirumab ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind.

Der gemeinsame Bundesausschuss der Krankenkassen hat Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und einer Ramucirumab-Monotherapie keinen Zusatznutzen bescheinigt.

Viele Onkologen können die Beschlüsse des G-BA aus klinischer Sicht nicht ganz nachvollziehen, da Hauptkritikpunkt der fehlende Vergleich mit einer zugelassenen adäquaten Vergleichstherapie war. Hier befindet sich der klinisch tätige Onkologe in einem Dilemma, denn als zugelassene Vergleichstherapie für die Zweitlinie gibt es nur alte Medikamente wie Mitomycin C und 5-FU. Aufgrund der vorliegenden im folgenden beschriebenen Datenlage wird von der Leitliniengruppe die Effektivität der Medikamente Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel oder Ramucirumab als Monotherapie, oder Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel höher eingeschätzt als die der zugelassenen alten Medikamente.

Bei fast allen Patienten, die wegen eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinoms mit einer palliativen Chemotherapie behandelt werden, tritt im Verlauf der Behandlung eine Tumorprogression auf. In dieser Situation stellt sich die Frage nach dem Stellenwert der Zweitlinientherapie. Der Nutzen einer Zweitlinienchemotherapie bezüglich einer Verlängerung des Überlebens im Vergleich zu best supportive care wurde in einer randomisierten Phase III-Studie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) erstmals untersucht [747]. Obwohl diese Studie nach 40 eingebrachten Patienten aufgrund schlechter Rekrutierung vorzeitig beendet werden musste, zeigt sich ein signifikanter Überlebensunterschied zwischen einer Zweitlinien-Chemotherapie mit Irinotecan im Vergleich zur alleinigen supportiven Behandlung (best supportive care; Überlebensverlängerung von median 2,4 auf 4,0 Monate; HR 0,48 (95% KI 0,25–0,92) [747].

Der positive Effekt einer Chemotherapie auf die Überlebenszeit und die Lebensqualität konnte durch zwei größere randomisierte Phase III-Studien bestätigt werden [785], [787]. Kang et al. [785] schlossen 202 Patienten in eine Studie ein, bei der Patienten zwischen Irinotecan oder Docetaxel (je nach Wahl des Arztes) und bester supportiver Therapie randomisiert wurden. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung des Überlebens (HR 0,66) von im Median 3,8 auf 5,3 Monate ($p=0,007$). Ford et al. [787] randomisierten 168 Patienten zwischen Docetaxel und bester supportiver Therapie. Auch in dieser Studie zeigte sich ein signifikanter Überlebenszugewinn von im Median 3,6 auf 5,2 Monate ($p=0,001$; HR 0,67). Diese drei Studien wurden in einer Meta-Analyse basierend auf individuellen Patientendaten zusammengefasst, welche ebenfalls den signifikanten Überlebenszugewinn bestätigte [748]. Die Wirksamkeit von Irinotecan ist als ähnlich der von Paclitaxel einzuschätzen, was eine randomisierte Vergleichsstudie ergab [788].

Der Anti-VEGF-Rezeptor-Antikörper Ramucirumab führt sowohl in der Monotherapie (vs. bester supportiver Therapie) als auch in Kombination mit einer Chemotherapie (Ramucirumab + Paclitaxel versus Paclitaxel alleine) zu einer weiteren Verbesserung des Überlebens in der Zweitlinien-Therapie und steht sowohl als Monotherapie oder in Kombination mit Paclitaxel als Therapieoption zur Verfügung. In der Regard-Studie [789] wurden 355 vorbehandelte Patienten 2:1 zwischen Ramucirumab-Monotherapie und Placebo randomisiert. Das mediane Überleben betrug 5,2 Monate in der Ramucirumab-Gruppe und 3,8 Monate im Placebo-Arm (HR 0,776, $p=0,047$). In der Rainbow-Studie [790] wurden 665 Patienten in einer Zweitlinien-Therapie zwischen Paclitaxel + Ramucirumab versus Paclitaxel + Placebo 2:1 randomisiert. Das mediane Überleben konnte durch Hinzunahme von Ramucirumab auf 9,6 versus 7,4 Monate verbessert werden ($p=0,017$, HR 0,807).

Eine randomisierte Phase III-Studie konnte die Wirksamkeit des PD-1-Antikörpers Nivolumab als Monotherapie bei 493 ausgiebig vorbehandelten asiatischen Patienten (mindestens zwei Vortherapien) mit einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigen [791], [800]. Die 12-Monats-Überlebensraten betrugen 10,9 % (Placebo) bzw. 26,2 %. Bislang geht man davon aus, dass sich die Wirksamkeit von PD-1-Hemmern nicht zwischen Asiaten und Kaukasiern unterscheidet. Nivolumab ist bislang nicht für das Magenkarzinom zugelassen.

In Phase III-Studien etablierte Therapieregime für die Zweitlinien-Therapie sind eine Monotherapie mit Irinotecan 250 mg/m² alle 3 Wochen, steigerbar auf 350 mg/m² alle 3 Wochen, bzw. 150–180 mg/m² alle 14 Tage, Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen, oder Paclitaxel 80 mg/m² wöchentlich, bzw. Paclitaxel 80 mg/m² wöchentlich + Ramucirumab 8 mg/kg alle 14 Tage oder eine Monotherapie mit Ramucirumab. Die

höchsten Ansprechraten wurden mit Paclitaxel/Ramucirumab bei nicht Taxan-vorbehandelten Patienten beschrieben, sodass dieses Regime bei hohem Remissionsdruck oder bei nicht mit Taxanen vorbehandelten Patienten oft bevorzugt wird. Die Destiny Gastric 01 Studie [792] randomisierte 187 Patienten mit HER 2 positiven Tumoren, die alle mindestens 2 Vortherapien inklusive Trastuzumab erhalten hatten zwischen Trastuzumab Deruxtecan versus Chemotherapie (Irinotecan oder Paclitaxel). Es zeigte sich ein signifikant verlängertes Überleben für Trastuzumab Deruxtecan (HR 0,59; 95% KI 0,39-0,88), p=0,01). Eine Studie, die Trastuzumab Deruxtecan mit Paclitaxel/Ramucirumab in der Zweitlinie vergleicht, rekrutiert noch und liefert daher noch keine Ergebnisse. Zudem ist bekannt, dass 30 % - 60 % der Patienten bei Progress unter Trastuzumab ihre HER 2 Überexpression verloren haben [1801], [1802]. Bei der Entscheidung, ob man in der Zweitlinie Trastuzumab Deruxtecan oder Paclitaxel/Ramucirumab einsetzt, ist daher eine erneute Testung der HER 2 Expression an frischem Tumormaterial sinnvoll. Bei HER2-positiven Tumoren, welche in der Erstlinie mit Trastuzumab behandelt wurden, wird daher die Wiederholung der HER2-Bestimmung, und im Fall einer persistierenden HER2-Positivität eine Behandlung mit Trastuzumab Deruxtecan empfohlen, bei Patienten mit MSI-h und / oder dMMR-Tumoren ohne vorherige Behandlung mit einem PD1/PDL1-Antikörper die Behandlung mit Pembrolizumab. Patienten mit nicht zielgerichtet behandelbaren Tumoren und einer Behandlung mit einem Taxan in der Erstlinie innerhalb der letzten 6 Monaten wird die erneute Behandlung mit einem Taxan nicht empfohlen. Alternativen sind eine Monotherapie mit Irinotecan oder Ramucirumab, welche auch bei Kontraindikationen gegen Paclitaxel eingesetzt werden können. Die Therapiewahl sollte sich hier am Nebenwirkungsprofil orientieren.

Tabelle 19: Randomisierte Phase III-Studien zur Zweitlinien-Therapie des Magenkarzinoms

| Autor | Patienten N= | Vergleichsarme | Medianes Überleben | Hazard Ratio |
|----------------------|--------------|----------------------------------|-------------------------------------|--------------|
| Thuss-Patience [747] | 40 | Irinotecan vs. BSC | 4,0 Monate 2,4 Monate p=0,012 | 0,48 |
| Kang [785] | 202 | Irinotecan /Docetaxel vs. BSC | 5,3 Monate 3,8 Monate p=0,007 | 0,657 |
| Ford [787] | 168 | Docetaxel vs. BSC | 5,2 Monate 3,6 Monate p=0,001 | 0,67 |
| Hironaka [788] | 223 | Paclitaxel vs. Irinotecan | 9,5 Monate 8,4 Monate p=0,38 | - |
| Fuchs [789] | 355 | Ramucirumab vs. Placebo (2:1) | 5,2 Monate 3,8 Monate p=0,047 | 0,776 |

| Autor | Patienten N= | Vergleichsarme | Medianes Überleben | Hazard Ratio |
|-------------|--------------|---|-------------------------------------|--------------|
| Wilke [790] | 665 | Paclitaxel + Ramucirumab vs. Paclitaxel + Placebo (2:1) | 9,6 Monate 7,4 Monate p=0,017 | 0,807 |

| | | |
|-----------|--|----------|
| 12.18 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
| EK | Bei mikrosatelliten-instabilen Tumoren, die noch keine PD-L1 gerichtete Immuntherapie erhalten haben, soll in der Zweitlinientherapie Pembrolizumab eingesetzt werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Bei Patienten mit Tumoren mit nachgewiesener Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-high /dMMR) und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer Vortherapie, die nicht bereits zuvor mit einer anti-PD(L)1-Therapie behandelt worden sind, soll eine Behandlung mit Pembrolizumab erfolgen. Siehe hierzu die detaillierten Ausführungen im Kapitel 12.4 zu den Studien Keynote-059 [797], Keynote-061 [803], Keynote-158 [795], [796], welche Pembrolizumab in der 2nd- und/oder 3rd-line eingesetzt haben.

Die Analyse von Chao et al. deutet auf den Therapielinien-unabhängigen Effekt von Pembrolizumab bei Pat. mit MSIh/dMMR-Status hin, wenn sie keine Checkpoint-Inhibitor-Therapie in der Vorbehandlung erhalten haben [799].

In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pembrolizumab auf der Basis der Keynote-158-Studie den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)) (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-334-1>)

| | | |
|-----------|---|----------|
| 12.19 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
| EK | Patienten in gutem Allgemeinzustand sollte nach Versagen von zwei vorherigen Therapien neben Best Supportiv Care (BSC) auch eine Drittlinien-Therapie angeboten werden. | |
| | Konsens | |

| 12.20 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|-----------|--|----------|
| EK | Bei Patienten, die mit mindestens zwei systemischen Therapien vorbehandelt sind, kann in Abhängigkeit vom HER 2 Status auch Tiperacil/Trifluridin oder Trastuzumab Deruxtecan eingesetzt werden. | |
| | Konsens | |

Hintergrund

Durch die Flexibilisierung der Therapiealgorithmen (wie mit Abkürzungen der maximalen potenziellen Therapieadministration, und Konzepten wird geplanten Unterbrechungen, Re-Induktionen, etc.) sind nun auch in der Therapie des Magen- und GEJ-Ca. keine fixen Definitionen von "Linien" mehr sinnvoll. Klinische Studien haben gezeigt, dass sich auch nach der (ursprünglich so definierten) „Zweitlinie“ objektive Tumorremissionen zeigen, wenn früher verwendete – und aktive – Therapiesubstanzen und -Protokolle wieder eingesetzt werden.

Studien, die (explizit) neue Therapieprinzipien bzw. -medikamente in der fortgeschrittenen Therapiesequenz („Drittlinie“, oder danach) eingesetzt haben, sind:

- a) Studien mit Pembrolizumab bei Pat. mit Magenkarzinom und MSIh/dMMR-Tumoren, die noch keinen Vortherapie mit einem anti-PD(L)1-Medikament erhalten hatten (siehe Hintergrundtexte in [Kapitel 12.4](#))
- b) Destiny-Gastric-01 mit Trastuzumab/Deruxtecan [\[792\]](#) bei Pat. mit Magenkarzinom und GEJ-Tumoren, mit zentral bestätigtem HER2-positivem Tumor, die mit mindestens zwei früheren Therapien, einschließlich mit Trastuzumab, vorbehandelt waren: Trastuzumab-Deruxtecan (6,4 mg/kg KG) wurde hier mit einer Chemotherapie (nach Wahl) im randomisierten Vergleich untersucht (187 Patienten). Die ORR betrug 51 % (vs.14 %) ($p<0,001$). Das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben war ebenfalls statistisch signifikant verlängert (PFS: Mediane 3,5 vs. 5,6 Monate; HR 0.47 (95% KI: 0.31-0.71) $p=0.0003$; Gesamtüberleben: Mediane 12,5 vs. 8,4 Monate; HR 0.59, 95% KI 0.39 bis 0.88; $p=0.01$).
- c) In der randomisierten Phase III TAGS Studie wurden 507 Pat. mit Magen-Ca. und GEJ-Tumoren, deren Tumor nach mindestens zwei Vortherapien progredient war, zwischen Tipiracil/Trifluridine (FTD/TPI) und Placebo randomisiert. Das mediane Überleben wurde von 3,6 auf 5,7 Monate signifikant verbessert (HR 0,69; 95% KI 0,56-0,85; $p=0,00058$) [\[798\]](#). Zudem wurde in der TAGS Studie eine ungeplante, explorative Subgruppenanalyse der Effektivität in Abhängigkeit von Therapielinie durchgeführt [\[804\]](#). Das mediane ÜL für FTD/TPI (im Vergleich zu Placebo) betrug 6,8 vs. 3,2 Monate (HR 0,68, $p=0,0318$) in der 3L-Kohorte, und 5,2 versus 3,7 Monate (HR: 0,73 (0,55-0,95), $p=0,0192$) in der 4L+-Kohorte. Das mediane PFS für FTD/TPI im betrug 3,1 versus 1,9 Monate (HR 0,54 (0,38-0,77), $p =0,0004$) in der 3L- und 1,9 versus 1,8 Monate (HR 0,57 (0,44-0,74), $p<0,0001$) in der 4L+-Kohorte. Die ähnlichen HR-Werte legen den Schluss nahe, dass der Therapieeffekt weitgehend unabhängig vom Einsatz in der Therapielinie ist.

13 Weitere palliative Situationen und deren Therapie

13.1 Palliative Therapieoptionen

| 13.1 | Konsensbasiertes Statement | geprüft 2024 |
|-----------|---|--------------|
| EK | Die Wahl des palliativen Therapieverfahrens einer symptomatischen Tumorstenose des Magens hängt von der Tumorkontrolle, -ausdehnung und Schwere der Symptomatik und der Vortherapie ab. | |
| | Starker Konsens | |

| 13.2 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad 0 | Bei symptomatischer lokalisierter Magenausgangstenose kommen in Abhängigkeit von der Prognose, Symptomatik und Vorbehandlung eine chirurgische oder endoskopische Gastroenterostomie, eine Stentanlage, eine jejunale Ernährungsfistel, eine palliative Bestrahlung, eine PEG-Ablaufsonde oder eine medikamentöse Tumorthерапie in Betracht. Eine palliative Magen(teil)resektion sollte nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden. | |
| Level of Evidence 1a | [805], [806], [807], [808], [809], [810], [811], [812], [813] | |
| | Starker Konsens | |

| 13.3 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Bei symptomatischen Tumorstenosen im Bereich des gastroösophagealen Übergangs sollen in Abhängigkeit von der Prognose und Symptomatik und Vorbehandlung selbstexpandierende Metallstents (SEMS), eine hoch dosierte intraluminale Brachytherapie und/oder eine perkutane Radiotherapie und/oder eine medikamentöse Tumorthерапie angeboten werden. | |
| | Konsens | |

Hintergrund

Vor Einleitung weiterer palliativer Therapieoptionen steht die sorgfältige Evaluation im Arzt-Patienten Gespräch, ob die folgenden Maßnahmen dem Patientenwunsch entsprechen, ob ggf. erneut eine antitumorale Therapie sinnvoll ist und ob unterstützend oder alternativ eine palliativmedizinische Betreuung/Mitbetreuung unter

Einbeziehen der Angehörigen und spezialisierte Palliativversorgung (ambulant SAPV Teams, stationär Palliativstationen oder Palliativmedizinische Dienste oder Hospize) einzuleiten ist (siehe hierzu auch die S3-Leitlinie zur Palliativmedizin).

Symptomatische Stenosen des Magens kommen in den meisten Lokalisationen erst bei lokal weit fortgeschritten Erkrankung und daher oft bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand vor. Eine rasche Linderung ist daher vorrangiges Behandlungsziel und kann durch interventionelle Maßnahmen am schnellsten erzielt werden. Während endoskopische Verfahren und Gastroenterostomie hinsichtlich ihrer Effektivität gut dokumentiert sind, sind nur wenige Angaben zur Wirksamkeit der Radiotherapie in dieser Indikation zu finden.

Im direkten Vergleich von palliativer Resektion und Gastroenterostomie zeigte sich in einer insgesamt 285 Patienten umfassenden Studie [806] zwar eine signifikant, um 3 Monate längere mittlere Überlebenszeit der resezierten Patienten bei jedoch höherer Morbidität und längerem Krankenhausaufenthalt. Zudem ging die Lebensqualität nicht mit in die Analyse ein.

In einer systematischen Übersichtsarbeit [807] und einer Meta-Analyse [808] zeigten sich für Stent und Gastrostomie keine wesentlichen Unterschiede bei den Raten größerer Komplikationen und Mortalität. Die Erfolgsraten wurden nicht einheitlich angeben. In der Meta-Analyse wurden bessere Erfolgsraten für das Stentverfahren beschrieben, in der systematischen Übersichtsarbeit die Ergebnisse als gleichwertig beurteilt. Geringere Morbidität und raschere Nahrungsaufnahme sprechen für das Stentverfahren. Der Effekt der operativen Therapie war jedoch hinsichtlich der Dauer der Symptomfreiheit überlegen [805].

Die Mehrzahl der Patienten mit Karzinomen im Bereich des gastroösophagealen Übergangs haben zum Zeitpunkt der Diagnose bereits fortgeschrittene Tumoren und somit symptomatische Tumorstenosen. Bei vielen Patienten kann diese Symptomatik sehr rasch durch eine effektive Chemotherapie verbessert werden. Andere Patienten brauchen aufgrund der Dysphagie lokale palliative Maßnahmen. Der Einsatz selbstexpandierender Metallstents (SEMS) zur schnellen Linderung der Dysphagie hat sich in den letzten Jahren als Standardtherapie etabliert [809]. Die meisten Studien zu diesem Thema haben die Verbesserung der Dysphagie als primären Endpunkt. Ein Cochrane Library Review bewertet die verschiedenen Modalitäten hinsichtlich ihrer Effektivität [810]. Die Arbeit stellt ein Update einer bereits 2009 publizierten Version dar. In diese Studie konnten 3.684 Patienten aus 53 Studien inkludiert werden. Die SEMS-Insertion ist das schnellste und sicherste Verfahren. Thermale oder chemische Verfahren liefern vergleichbare Effekte bei der Dysphagie-Palliation, haben aber eine höhere Re-Interventions- und Nebenwirkungsrate. Anti-Reflux-Stents zeigen hinsichtlich der Verbesserung der Dysphagie ähnliche Ergebnisse wie konventionelle SEMS. Allerdings reduzieren diese den gastroösophagealen Reflux und sich daraus ergebende Komplikationen. Neue doppelagige Nitinolstents haben im Vergleich zu einfachen Nitinolstents eine geringere Komplikationsrate sowie längere Überlebenszeiten.

Neuere Verfahren wie die endoskopische Gastrojejunostomie (EUS-GE) sind in Folge der geringeren Invasivität des Eingriffs bei vergleichbarer Effektivität bei Verfügbarkeit eine alternative Option: [814]

Die verschiedenen Stent-Arten - ungecovert (USEMS) / gecovert (CSEMS) / teilgecovert PCSEMS) - unterscheiden sich hinsichtlich der Raten an Dislokation und Überwucherung und kommen daher je nach Lage der Stenose differentiell zum Einsatz. [815]

Eine perkutane Radiotherapie kommt als Therapieoption von Stenosen mit einer Ansprechraten von 60-80% vor allem dann in Betracht, wenn andere Verfahren nicht erfolgversprechend oder verfügbar sind. [816], [817]

Die intraluminale Brachytherapie stellt eine geeignete Alternative dar und scheint einen Überlebensvorteil mit besserer Lebensqualität zu liefern. Signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Brachytherapie-Regimen scheinen nicht zu bestehen [811], [812]. Die Ergebnisse insbesondere hinsichtlich Re-Interventionen können durch additive Kombination mit Argon-Plasma-Koagulation oder externe Radiotherapie noch verbessert werden. Die Insertion von rüdigen Plastiktuben, endoskopische Dilatation alleine oder in Kombination mit anderen Modalitäten sowie Chemotherapie alleine kann aufgrund der hohen Inzidenz von Spätkomplikationen und wiederauftretender Dysphagie nicht empfohlen werden.

Darüber hinaus bietet sich die Möglichkeit der Anlage einer jejunalen Ernährungsfistel, bei technischer Durchführbarkeit einer PEG. Eine palliative Ösophagusresektion sollte nicht durchgeführt werden.

13.2 Therapie der Tumorblutung in palliativer Situation

| 13.4 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|------|----------------------------|--------------|
|------|----------------------------|--------------|

| | | |
|-----------|---|--------------|
| EK | Die Wahl des Therapieverfahrens zur Behandlung einer tumorbedingten Blutung hängt von der Blutungslokalisation und -stärke ab. Siehe Supplement, Evidenzbericht AG 5_Wirksamkeit und Sicherheit HIPEC und Hämostase mittels Hemospray , Tabelle 12 | geprüft 2024 |
| | Starker Konsens | |

| 13.5 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|-----------|---|--------------|
| EK | Bei endoskopisch nicht stillbaren, bedrohlichen Tumorblutungen in der palliativen Situation sollte eine angiographische Embolisation angeboten werden. Führen konservative Verfahren nicht zur Blutstillung, kann eine palliative Resektion erwogen werden. Bei chronischer Sickerblutung sollte eine palliative Radiotherapie angeboten werden. | geprüft 2024 |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Ist bei Tumorblutungen im Magen endoskopisch keine Blutstillung möglich, so sollte eine palliative Radiotherapie, ggf. angiographische Embolisation oder als ultima Ratio eine palliative Resektion erwogen werden. Prospektive Studien bezüglich nicht-

endoskopischer lokaler palliativer Verfahren existieren nicht. Retrospektive Fallserien finden sich vor allem für die Radiotherapie. In diesen Arbeiten werden Ansprechraten der palliativen Bestrahlung von 50 – 70 % angegeben [371], [818], [819], [820], [816].

Dabei handelte es sich zumeist um kleinere Patientenkollektive. Den Arbeiten war oftmals nicht zu entnehmen, ob die Indikationen zu alternativen Therapieverfahren wegen ungenügendem Ansprechen bzw. ausbleibendem Erfolg der endoskopischen Verfahren gestellt wurden. In einer monozentrischen Analyse von Kondoh et al. [820] erhielten in einem 5-Jahreszeitraum 17/353 Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom eine Bestrahlung mit 10x3 Gy wegen Blutungen. In 73 % trat eine Blutstillung ein, erste Effekte schon nach der zweiten Bestrahlung.

In dem systematischen Review von Tey et al. [816] wurden die Daten aus 7 Publikationen aktuelleren Datums zur palliativen Bestrahlung zusammengefasst. Die Ansprechraten bezüglich Blutstillung betrug 74 % in einer Gesamtpopulation von 254 Patienten. Ansprechraten für Schmerz und Obstruktion lagen bei 67 und 68 %. Eine klare Dosisabhängigkeit fand sich nicht bezüglich eines Cutoffs bei 39 Gy BED, sodass z. B. eine Behandlung mit 10 x 3 Gy gut abgesichert scheint. Die Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Chemotherapie waren erhöht. Weitere retrospektive Auswertungen kommen zu ähnlichen Ergebnissen hinsichtlich der Effektivität einer hämostyptischen Radiotherapie, die Effektivität der Radiotherapie scheint dabei äquivalent zu den Ansprechraten bei Tumorblutung anderer Entitäten zu sein.

[821], [822], [823]

13.3 Therapie bei limitierter Metastasierung

| | | |
|------|--|------------------|
| 13.6 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
| EK | Patienten mit limitierten Metastasen (sogenannte Oligometastasierung) sollte die Überweisung in eine Einrichtung mit hoher Fallzahl angeboten werden. | |
| | Konsens | |
| 13.7 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
| EK | Bei einer limitierten Metastasierung (sogenannte Oligometastasierung) kann in ausgewählten Fällen, mit Konsens im Tumorboard nach erfolgter medikamentöser Tumortherapie mit Remission, eine Resektion des Primärtumors mit Resektion oder Ablation der Metastasen erfolgen, sofern alle Tumormanifestationen komplett entfernt werden können. | |
| | Konsens | |

| 13.8 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Im Einzelfall können erst intraoperativ entdeckte limitierte Metastasen, wenn R0 resektable, reseziert werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Chirurgie beim limitiert metastasierten Magenkarzinom wird immer noch sehr kontrovers diskutiert. Aktuell liegen drei randomisierte Studien und eine prospektive Studie sowie mehrere Meta-Analysen vor, die allerdings keine randomisierten Studien enthalten [582], [584], [585], [824], [825], [826].

Problematisch sind geringe Fallzahlen, sehr heterogene Patientenkollektive, zum Teil ohne exakte Definition der Metastasierungsmuster, Vermischung von syn- und metachron aufgetretener Metastasierung und unterschiedliche Therapiekonzepte (siehe [Tabelle 17](#) des Leitlinienreports). Die Ergebnisse der vorzeitig abgeschlossenen RENAISSANCE/FLOT5-Studie, die eine palliative Chemotherapie mit einer Chemotherapie gefolgt von einer Resektion bei limitiert metastasierten Patienten vergleicht, bleiben abzuwarten [585].

In der ESMO-Leitlinie zum Magenkarzinom von 2022 wird keine generelle Empfehlung für eine multimodale Therapie mit Resektion des Primärtumors und der Metastasen gegeben. Als individualisierter Ansatz kann aber in ausgewählten Fällen mit oligometastasierter Erkrankung und gutem Ansprechen auf die (primäre) medikamentöse Therapie eine Resektion erwogen werden.

Die aus Deutschland vorliegende Studie von Al-Batran et al. [775], in der Patienten prospektiv in Gruppen unterschiedlichen Ausmaßes von Metastasierung eingeteilt wurden, zeigte, dass die Gruppe mit nur limitierter Metastasierung, welche eine Chemotherapie und Operation erhielt, länger lebte als die ausgedehnt metastasierte Patientengruppe, bei der eine Operation nicht erwogen werden konnte. Dieses Ergebnis war Grund für die in der Renaissance-Studie zu überprüfende Hypothese, dass eine selektierte Subgruppe mit limitierter metastasierter Erkrankung nach Chemotherapie von einer Resektion des Primärtumors und der Metastasen profitiert.

Aus den aktuell vorliegenden pro- und retrospektiven Studien lassen sich Voraussetzungen definieren, unter denen Patienten mit synchron limitiert metastasiertem Magenkarzinom von einer Resektion des Primärtumors und der Metastasen zu profitieren scheinen. Begünstigende Faktoren sind insbesondere die R0-Resektion, guter Allgemeinzustand, singuläre Metastasen, fehlende Peritonealkarzinose bzw. keine weiteren Tumormanifestationen und das Ansprechen auf eine systemische Chemotherapie. Auch die Resektion solitärer metachroner Lebermetastasen [827] sowie solitärer metachroner Ovarialmetastasen (Krukenberg-Tumoren) scheint für bestimmte Patienten und Patientinnen unter ähnlichen Voraussetzungen erwägenswert. Relevante Voraussetzung für die Entscheidung zur Resektion sollte die 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. Der Vorteil einer Kombinationsbehandlung von Chirurgie und Chemotherapie im Vergleich zu alleiniger Chirurgie wird durch eine Meta-Analyse belegt [584].

Die Beurteilung der R0-Resektabilität und der onkologischen Sinnhaftigkeit der Resektion eines synchron metastasierten Magenkarzinoms sollte an einer Klinik erfolgen mit Erfahrung sowohl in der Magenkarzinomchirurgie als auch in Metastasenchirurgie mit interdisziplinärer Entscheidungsfindung und Möglichkeit zum Studieneinschluss. Analog der aktuellen S3-Leitlinie beim Ösophaguskarzinom kann eine erst intraoperativ entdeckte limitierte Metastasierung, wenn R0 resektable, auch beim Magenkarzinom mit reseziert werden [2].

Definition des limitierten metastatischen Status gemäß der Flot3-Studie mit Modifikation

Nur retroperitoneale Lymphknotenmetastasen (RPLM) (z. B. para-aortale, infra-aortocavale, para-pankreatische oder mesenteriale Lymphknoten);

- Hinweis: In Duodenum eindringender Magenkrebs und retro-pankreatische Lymphknoten werden nicht als M1 angesehen.
- Als Oligo-Metastasierung gilt, wenn nach dem folgenden Schema maximal ein Organ einbezogen ist, mit oder ohne RPLM:
 - Lokalisierte potenziell operable Peritonealkarzinose: Stadium P1 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 resezierbare metastatische Läsionen
 - Lunge: einseitige Beteiligung, potenziell resezierbar (meist < 5 Herde)
 - Uni- oder bilaterale Krukenberg-Tumoren (Ovariale Metastasen), jedoch nur in Abwesenheit von makroskopisch sichtbarer Peritonealkarzinose
 - Uni- oder bilaterale Nebennierenmetastasen oder
 - extra-abdominale Lymphknotenmetastasen wie supra-klavikuläre oder zervikale Lymphknotenbeteiligung (Virchow-Knoten) oder
 - Klar lokalisierte Knochenbeteiligung (definiert als innerhalb eines Bestrahlungsfeldes)

Quelle: [587]

13.4 Chemotherapie-refraktärer maligner Aszites

| 13.9 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|-----------|--|----------|
| EK | Diuretika sollten zu der Therapie des symptomatischen Aszites bei einem Serum:Aszites Albumingradienten < 1,1 nicht eingesetzt werden. | |
| | Starker Konsens | |

| | | |
|-----------|--|--------------|
| 13.10 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
| EK | Die Therapie des symptomatischen, Chemotherapie-refraktären Aszites soll mittels Parazentese erfolgen. | |
| | Starker Konsens | |

| | | |
|-----------|---|--------------|
| 13.11 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
| EK | Bei repetitiven hochvolumigen Aszitesdrainagen in kurzem Intervall kann die Implantation eines getunnelten Verweilkatheters erwogen werden. | |
| | | |

| | | |
|----------|---|--------------|
| 13.12 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
| A | HIPEC soll beim Chemotherapie-refraktären Aszites – aufgrund der relevanten Morbidität und Letalität – bei fraglichem Nutzen in der Palliativsituation nicht durchgeführt werden. Siehe Supplement, Evidenzbericht AG 5_Wirksamkeit und Sicherheit HIPEC und Hämostase mittels Hemospray , Tabelle 6 | |
| 2 | [828] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Die Peritonealkarzinose mit regelmäßig punktionswürdigem Aszites entwickelt sich bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Krebskrankung und kann die Lebensqualität stark beeinträchtigen [828]. Im Gegensatz zum Ovarialkarzinom gibt es für Chemotherapie-refraktäre Magenkarzinome mit Peritonealkarzinose und regelmäßig punktionswürdigem Aszites keine evidenzbasierte Standardtherapie, auch wenn eine intraperitoneale Chemotherapie (z. B. mit Cisplatin) in Einzelfällen eine Tumorstabilisierung und eine Besserung der Lebensqualität erreichen konnte [829].

Der Serum:Aszites Albumin Gradient (SAAG) ist der Bestimmung des Gesamteiweißgehalts im Aszites bezüglich der Differenzierung der Genese eines malignen Aszites überlegen [830]. Ein SAAG von >1,1 zeigt eine portalvenöse Hypertonie als Ursache des Aszites an, z. B. durch eine massive Lebermetastasierung, während ein SAAG von <1,1 einen Aszites aufgrund einer Peritonealkarzinose anzeigen [831]. In einer kleinen Studie an insgesamt 16 Patienten mit beiden Formen des malignen Aszites [832] profitierten ausschließlich Patienten mit einem Aszites

aufgrund portaler Hypertension bei massiver Lebermetastasierung von einer diuretischen Therapie mit einer Abnahme der Aszitesmenge von 0,23l/Tag, während Patienten mit einer Peritonealkarzinose keine messbare Reduktion der Aszitesmenge unter der diuretischen Therapie zeigten (0,03l/Tag, p<0,05). 30% der Patienten mit Peritonealkarzinose entwickelten unter der diuretischen Therapie relevante Nebenwirkungen in Form von Nierenfunktionsstörung oder symptomatischer Hypotonie, verglichen mit keinem Patienten mit portalvenöser Ursache des malignen Aszites.

Für Patienten mit der Notwendigkeit einer regelmäßigen hochvolumigen Aszitespunktion besteht die Möglichkeit der Implantation von getunnelten Katheterverweilsystemen. Die Implantation eines solchen Verweilsystems geht mit einer 100%igen technischen Erfolgsrate und einer Komplikationsrate vom 0,43 Komplikationen pro Patientenjahr einher [833]. Randomisierte Studien gegenüber der Fortführung der repetitiven Aszitesdrainage liegen nicht vor. In Vergleichen vor und nach der Implantation verbessert die Implantation eines getunnelten Verweilkatheters mit der Möglichkeit zur ambulanten Selbstdrainage signifikant die Beschwerdesymptomatik und die Hospitalisationsrate und verbessert die Lebensqualität [834], [835], [836].

Eine Therapieempfehlung für Chemotherapie-refraktäre Magenkarzinome mit Peritonealkarzinose und regelmäßig punktionswürdigem Aszites mittels HIPEC ist obsolet. Für die Palliativsituation liegen keine Studienergebnisse vor.

13.5 Limitierte Peritonealkarzinose

| 13.13 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|-------------------------------|---|----------|
| Empfehlungsgrad 0 | Patienten mit limitierter Peritonealkarzinose, die der Definition der Oligometastasierung entsprechen (PCI kleiner 7), können nach Remission nach Chemotherapie und Konsens im Tumorboard mittels Zytoreduktion in einem Zentrum operiert werden. Siehe Supplement, Evidenzbericht AG 5_Wirksamkeit und Sicherheit HIPEC und Hämostase mittels Hemospray , Tabelle 6 | |
| Level of Evidence 2 | | |
| | Konsens | |

Hintergrund

In der individuellen Fallabwägung können selektierte Patienten mit einem guten Allgemeinzustand von einer interdisziplinär abgestimmten, multimodalen Therapie profitieren, wenn es sich um folgende Voraussetzungen handelt: synchrone peritoneale Metastasen, prätherapeutischer Laparoskopie isolierter peritonealer Befall mit einem Peritoneal Cancer Index <7, perioperativer Chemotherapie und hoher Wahrscheinlichkeit einer kompletten makroskopischen Zyot reduktion.

Zur Beurteilung des Nutzens einer HIPEC liegen 2 systematische Übersichtsarbeiten [837], [838] mit insgesamt 3235 Patienten und 3 randomisierte kontrollierte Studien [824], [839], [840] vor. Beide systematische Übersichtsarbeiten zeigen, auf Grundlagen von insgesamt 20 Studien, dass HIPEC vor allem in der Kombination mit adjuvanter systemischer Chemotherapie einen Vorteil bezüglich Gesamtüberleben, rezidivfreiem Überleben und Rezidivwahrscheinlichkeit bietet, ohne die Komplikationswahrscheinlichkeit signifikant zu erhöhen. Die 3 randomisierte kontrollierten Studien mit westlichen Patienten bestätigen diese Ergebnisse.

Allerdings erlaubt die Datenlage, da ein Großteil der Studien aus dem asiatischen Raum stammt, die Einschlusskriterien sehr heterogen sind, Vergleichskollektive zum Teil nicht mehr dem Standard entsprechen, keinen höheren Empfehlungsgrad, da alle Studien in ihrem Evidenzgrad abgewertet werden mussten.

Bei der systematischen Übersicht von Filis et al 2023 untersuchten von den 13 Magenkarzinomstudien 10 den prophylaktischen Nutzen einer HIPEC nach einer radikalen Resektion des Magenkarzinoms und 3 randomisiert kontrollierte Studien den therapeutischen Nutzen bei vorhandener Peritonealkarzinose. Die 10 Studien, die den prophylaktischen Einsatz einer HIPEC untersuchten, enthalten wiederum Studien, die die HIPEC in Kombination mit einer adjuvanten systemischen Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen adjuvanten Chemotherapie und Studien, die eine HIPEC mit einer alleinigen chirurgischen Resektion vergleichen. Auch Patell et al untersucht den therapeutischen und prophylaktischen Einsatz der HIPEC mit oder ohne Peritonealkarzinose im Vergleich zu jeglichen anderen Therapieformen.

Gesamtüberleben

Für den prophylaktischen Nutzen einer HIPEC mit adjuvanter Chemotherapie konnte Ellis et al keinen Vorteil im Vergleich zu adjuvanter Chemotherapie ohne HIPEC für das Gesamtüberleben zeigen (RR 1.11, 95% KI 0.71- 1.76; p= 0.642). Ein signifikanter Vorteil der HIPEC als prophylaktische Maßnahme zeigt sich nur zu alleiniger chirurgischer Resektion ohne jegliche Form der adjuvanten Therapie für das Gesamtüberleben (RR 0.72, 95% KI 0.61-0.85; p< 0.001, I²=0%) - eine Therapiestrategie, die heute nicht mehr den Leitlinien entspricht.

Für den therapeutischen Nutzen einer HIPEC mit adjuvanter Chemotherapie konnte Filis et al, einen nicht signifikanten Trend für einen Überlebensvorteil im ersten Jahr zeigen (RR 0,80, 95% KI 0,62-1,02; p= 0,07, I²=0%), für das Zweijahres und Dreijahresüberleben konnten signifikante Werte erreicht werden (2-JÜL RR 0,86, 95% KI 0,75-0,99; p= 0,036, I²= 0%; SJÜL RR 0,85, 95% KI 0,77- 0,93; p< 0,001, I²= 0%), allerdings können aufgrund der Gesamtgröße keine sicheren Schlussfolgerungen gezogen werden. Die Übersicht von Patel et al zeigt für Patienten mit Magenkarzinom mit oder ohne Peritonealkarzinose durch HIPEC keine signifikante Verbesserung des Einjahres-Gesamtüberlebens, allerdings ein signifikant höheres Dreijahresüberleben sowie Fünfjahres Überleben gegenüber der Standardtherapie.

Daten zum Gesamtüberleben werden in den Primärstudien mit westlichen Patienten nur von Rudloff et al und Rau et al angegeben. Bei Rudloff zeigt sich zwar ein signifikant höheres medianes Gesamtüberleben (11,3 Monate versus 4,3 Monate), allerdings lässt sich aufgrund der geringen Probandenzahl keine Signifikanz ableiten. Bei Rau et al war das mediane Gesamtüberleben beider Gruppen identisch: 14,9 Monate. Beide Gruppen hatten zytoreduktive Chirurgie, adjuvante Chemotherapie und die Interventionsgruppe zusätzlich eine HIPEC.

Rezidivraten

Nur die Übersichtsarbeit von Patell et al untersucht die Rezidivraten. Die Rezidivrate für Peritonealkarzinose war signifikant geringer bei HIPEC Patienten (OR 0,22, 95% KI: 0,11-0,47).

Progression freies Überleben

Beim prophylaktischen Nutzen einer HIPEC mit adjuvanter Chemotherapie konnte Filis et al keinen Vorteil im Vergleich zu alleiniger adjuvanter Chemotherapie für das progressionsfreie Überleben zeigen, allerdings zeigt die HIPEC wieder einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu alleiniger Resektion ohne adjuvante Therapie (RR 0.57, 95% KI 0.38-0.86; p= 0.008). Auch Patel et al konnte keinen Unterschied im rezidivfreien Überleben zeigen.

In den Einzelstudien zeigte sich ein signifikant verbessertes Dreijahres Progressionsfreies Überleben von 28 Monaten versus 13 Monaten (P = 0,0024). Bei Rau war das progressionsfreie Überleben in der Interventionsgruppe mit 7,1 Monaten signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit 3,5 Monaten (P = 0,0472). Beide Studien sind aufgrund von unterschiedlichen Patientencharakteristika schwer vergleichbar.

Komplikationswahrscheinlichkeit und Spektrum

Bei Patel et al. zeigte sich keine signifikante Erhöhung der Rate an Knochenmarkssuppression, Anastomoseninsuffizienzen, postoperativer Passagestörung, Leberfunktionsstörung Nierenfunktionsstörung und Dreijahresmortalität durch eine HIPEC. Auch die beiden Einzelstudien [839], [840] ließen keinen signifikanten Zusammenhang von postoperativen Komplikationen und HIPEC erkennen. Schwere HIPEC Nebenwirkungen wurden in keiner der beiden Studien berichtet.

Zusammenfassend scheint es so zu sein, dass in selektierten Patientenkollektiven mit gutem Allgemeinzustand die HIPEC einen Vorteil bezüglich Gesamtüberleben, rezidivfreiem Überleben und Dreijahresüberleben ohne signifikanten Anstieg von Komplikationen bewirkt. Dennoch bedarf es weiterer qualitativ hochwertiger randomisierte Studien, die die aktuellen Therapiestandards als Kontrollarm enthalten, um eine sinnvolle Patientenselektion und standardisiertes Vorgehen zu etablieren.

| | | |
|-----------|--|--------------|
| 13.14 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
| EK | Patienten mit limitierter Peritonealkarzinose sollte die Überweisung an eine Klinik mit hoher Fallzahl angeboten werden. | |
| | Starker Konsens | |

| | | |
|-----------|---|--------------|
| 13.15 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
| EK | Eine PIPAC zur Therapie der Peritonealkarzinose soll nicht außerhalb von Studien durchgeführt werden. | |

| 13.15 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|-------|----------------------------|--------------|
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

PIPAC (pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy) ist eine Applikationsweise intraperitonealer Chemotherapie, die bislang am besten ihre Machbarkeit bei Frauen mit Ovarialkarzinom gezeigt hat [841]. 24 konsekutive Patienten mit Peritonealkarzinose bei Magenkarzinom erhielten 60 PIPAC-Applikationen und wurden retrospektiv beschrieben [842]. Größere Daten zur Therapie beim Magenkarzinom, die Rückschlüsse auf den Nutzen der PIPAC bei Peritonealkarzinose des Magenkarzinoms bieten könnten, gibt es nicht, sodass eine PIPAC-Therapie außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden soll.

14 Ernährung

14.1 Ernährung – Allgemeine Entscheidungshilfen

| 14.1 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|-----------------|--|------------------|
| EK | Der Ernährungsstatus soll bei allen Tumorpatienten, beginnend mit der Diagnosestellung, bei jeder stationären Aufnahme und jedem ambulanten Patientenkontakt mit einem Screening beurteilt werden. Im Falle eines auffälligen Ergebnisses soll der Ernährungsstatus genauer erfasst werden (Assessment), um Interventionen frühzeitig einleiten zu können. | |
| Starker Konsens | | |

Hintergrund

Prognose-relevante Veränderungen der Stoffwechselsituation und des Ernährungszustands treten bei Patienten mit Magenkarzinom häufig auf [843], werden jedoch häufig übersehen und unzureichend behandelt [844], [845], [846], [847], [848]. Zur zuverlässigen frühzeitigen Erfassung relevanter Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen empfehlen deutsche und europäische Fachgesellschaften bei allen Personen ab Diagnose eine Tumorerkrankung ein zweistufiges Vorgehen [849], [850], [851], [852]: In einer ersten Stufe werden Risikopersonen erfasst, die in einer zweiten Stufe einer gezielten Diagnostik zugeführt werden.

Ein regelmäßig zu wiederholendes Screening soll allen Patienten angeboten werden und prüfen, ob ein Risiko für das Vorliegen einer Mangelernährung besteht. Screeningverfahren sollten einfach und rasch umsetzbar, kostengünstig und auf gute Sensitivität und Spezifität validiert sein; Wiederholungsintervalle sollten sich an der Krankheitsaktivität orientieren. Publizierte Screeningverfahren unterscheiden sich in der Anzahl und Auswahl von Testparametern sowie in der Berechnung und Bewertung des Screeningergebnisses [853]. Relevante Leitlinien empfehlen mehrere validierte Verfahren als gleichwertig [849], [850], [851]. Hierzu gehören das Nutrition Risk Screening (NRS-2002), das Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), die kurze Version des Mini Nutritional Assessment (MNA sf), der Short Nutritional Assessment Questionnaire (SNAQ), das Malnutrition Screening Tool (MST) sowie das komplexere patienten-generierte Subjektive Globale Assessment (pg SGA) [851].

Personen, die im Screening eine Risikokonstellation aufweisen, sollten zum Vorliegen und Ausmaß spezifischer Defizite untersucht werden, die eine Mangelernährung auslösen können. Hierzu gehören direkte und indirekte Störungen des Appetits, der Nahrungsaufnahme und des -transports, der Verdauung und Absorption sowie Veränderungen der Balance zwischen Anabolie und Katabolie. Neben Störungen gastrointestinaler Funktionen sind insbesondere chronische Schmerzen sowie psychologischer und sozialer Distress zu beachten. Relevante katabole Faktoren sind v.a. die Komponenten einer systemischen Inflammationsreaktion, anabole Faktoren umfassen v.a. eine ausreichende Versorgung mit Energie und Nährstoffen sowie körperliche Aktivität mit Stimulation und Training der Skelettmuskulatur.

Nachgewiesene Störungen und Defizite sollten möglichst umfassend therapeutisch adressiert werden. Dies erfordert interprofessionelle Kooperation und betrifft professionelle ernährungsmedizinische Beratung und Behandlung, die Optimierung gastrointestinaler Funktionen, Anleitung und Unterstützung körperlicher Aktivität sowie bedarfsorientierte Schmerztherapie und psychosoziale Hilfe [851].

| 14.2 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|-------------------------------|--|----------|
| Empfehlungsgrad B | Die im Rahmen des Tumorstagings durchgeführten Computertomografien können zur Erfassung und Verlaufskontrolle des Skelettmuskelindex herangezogen werden. Siehe Supplement, Evidenzbericht AG 2 und AG 6_Sarkopenie , Tabelle 4 | |
| Level of Evidence 3 | | |
| | Konsens | |

Hintergrund

Die bei Patienten mit Magenkarzinom im Staging und Verlauf verfügbaren Computertomografien können für die Analyse der Körperzusammensetzung und Sarkopeniediagnostik genutzt werden (s. Kapitel "Röntgendiagnostik"). Dies gilt besonders auch für übergewichtige und adipöse Patienten [854]. Die Röntgendichte der Muskulatur gilt als Parameter der Muskelqualität. Axial kann auf der Höhe L3 der Skelettmuskelindex (SMI) berechnet werden. In mehreren retrospektiven Analysen ist auch für Patienten mit Ösophagus- und Magenkarzinom der prognostische Wert des SMI sowohl für das Entstehen postoperativer Komplikationen als auch das Langzeitüberleben gezeigt worden [855], [856], [857], [858].

| 14.3 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|-------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad A | Patienten sollen eine Ernährungstherapie erhalten, wenn der Ernährungszustand so weit kompromittiert ist, dass ein hohes Risiko für Komplikationen besteht oder eine geplante onkologische Therapie deshalb nicht durchgeführt werden kann. Siehe Supplement, Evidenzbericht AG 6_prä- und postoperative Ernährungstherapie , Tabelle 5 | |
| Level of Evidence 3 | | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Eine unzureichende Nahrungsaufnahme gefährdet die Körperreserven und führt zu zunehmenden Verlusten an Zell- und Muskelmasse [849], [850]. Eine umfangreiche Literatur belegt die negativen Auswirkungen einer Mangelernährung mit Gewichtsverlust und geringer Muskelmasse auf Lebensqualität, Therapieverträglichkeit, Therapieansprechen und Überleben bei Tumorpatienten [850], [859]. Dies gilt vergleichbar für Patienten mit Magenkarzinom [860], [861], [862], [858], [843]. Die Auswertung großer Datenbanken zeigt, dass sowohl das Ausmaß eines Gewichtsverlustes als auch ein niedriger Body Mass Index bei Tumorpatienten mit der Prognose assoziiert sind. Auch die mit der Computertomografie gemessene Sarkopenie (Muskelquantität und Muskelqualität) hat sich bei Patienten mit verminderter Handkraft im Dynamometer nach Gastrektomie sowohl für das Entstehen postoperativer Komplikationen als auch das Langzeit- und krankheitsfreie Überleben als prognoserelevant erwiesen [856].

Darüber hinaus sind sowohl die körperliche Leistungsfähigkeit [863] als auch katabole Stoffwechselveränderungen im Sinne einer systemischen Inflammationsreaktion [864] mit der Überlebensprognose onkologischer Patienten assoziiert. Diese Zusammenhänge erfordern neben einer bedarfsoorientierten Ernährungstherapie die Stärkung anaboler Signale mit Aktivierung körperlicher Aktivität, ausreichender Eiweißzufuhr und Dämpfung kataboler Stoffwechselprozesse.

Eine Ernährungstherapie sollte regelmäßig erfolgen, wenn die normale Nahrungsaufnahme unzureichend ist, um einer mit Mangelernährung assoziierten Prognoseeinschränkung entgegenzuwirken.

Eine Ernährungstherapie soll eine adäquate Zufuhr von Nahrungsstoffen und Energie sichern und so das Auftreten oder das Fortschreiten einer bereits bestehenden Mangelernährung verhindern. Parallel empfiehlt die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Klinische Ernährung (ESPEN) insbesondere beim Vorliegen inflammatorischer Zustände mit anaboler Resistenz, dass eine Eiweißzufuhr gesichert werden sollte, die mit 1,0-1,5 g/kg Körpergewicht höher angesetzt wird als für gesunde Personen (0,8 g/kg KG) [849], [850]. Dies gilt auch für die Motivation der Patienten zu einem Muskeltraining, um Muskelerhalt und -aufbau zu fördern [850]. Zur Dämpfung einer tumor-assoziierten chronisch aktivierten Inflammationsreaktion mit messbar veränderten Inflammationsmarkern (CRP erhöht, Albumin erniedrigt) werden unterschiedliche Ansätze diskutiert (u.a. N-3 Fettsäuren/Fischöl, nicht-steroidale Antirheumatika, Steroide, Zytokinantagonisten) [850].

Zur Sicherung der Nahrungszufuhr ist eine parenterale oder enterale Ernährungstherapie zumeist nicht erforderlich. Neben Maßnahmen zur Linderung Nahrungs-assozierter Beschwerden (Nausea, Erbrechen, Kau- und Schluckstörungen, Geruchs- und Geschmacksstörungen, abdominellen Schmerzen, Diarrhoe) sind chronische Schmerzen und psychosoziale Stressoren zu lindern [849], [850].

Grundlegende Ernährungsmaßnahmen umfassen eine dem Bedarf entsprechende und nach Bedarf wiederholte professionelle Ernährungsberatung mit Adaptieren der Kostauswahl an die individuellen Erfahrungen und Verträglichkeiten, Anreichern der Kost mit Eiweiß- und Fettträgern sowie das Angebot von Trinknahrungen [849], [850]. Sind diese Maßnahmen nicht oder nur unzureichend umsetzbar, dann sollten zusätzlich bei lokalisierten gastrointestinalen Störungen proximal des Jejunums eine enterale Sondernährung oder bei schweren Motilitäts- oder Absorptionsstörungen distaler Darmabschnitte eine parenterale Ernährung eingesetzt werden.

Häufig angesprochen wird die Frage, ob durch eine enterale oder parenterale Supplementierung auch der Tumor ernährt wird. Metabolisch sind eine supplementierende enterale und eine normale orale Nahrungsaufnahme vergleichbar, während bei parenteraler Ernährung höhere Substratspiegel im Blut erreicht werden können. In-vitro ist gezeigt worden, dass eine Versorgung mit Nährstoffen auch bei Tumorzellen wachstumsfördernd wirkt [865]. Es liegen jedoch keine klinischen Daten vor, dass eine am Bedarf orientierte Ernährungsbehandlung das Wachstum von Tumoren fördert, die Behandelbarkeit einer Tumorerkrankung behindert oder die Prognose einschränkt. Erwägungen zu möglichen Wirkungen auf das Tumorwachstum sollten deshalb nicht die Entscheidung zur Einleitung einer Ernährungstherapie beeinflussen [849], [850].

| 14.4 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|-------------------------------|---|----------|
| Empfehlungsgrad B | Patienten sollten wiederholt zur körperlichen Aktivität ermutigt werden. Siehe Supplement, Evidenzbericht AG 2 und AG 6_Sarkopenie , Tabelle 4 | |
| Level of Evidence 3 | | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Zur Stärkung der Muskelkraft und Muskelfunktionen werden von europäischen Fachgesellschaften auch bei älteren und chronisch kranken Personen tägliche körperliche Aktivität und/oder ein Bewegungstraining empfohlen, da Alterungsprozesse, chronische Erkrankungen und Inaktivität die Antwort der Muskulatur auf anabole Stimuli vermindern (anabole Resistenz) und zu muskulären Dysfunktionen führen [866], [867], [868].

Körperliche Aktivität wird deshalb als integraler Teil eines multimodalen Therapiekonzepts gesehen [869]. Ein Muskeltraining wirkt antiinflammatorisch und antikatabol und ist damit potenziell antikachektisch [870], [871].

| 14.5 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|-----------|---|----------|
| EK | Eine ausreichende Versorgung mit essenziellen Mikronährstoffen soll gesichert und Mangelzustände sollen behoben werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Vitamine und essentielle Spurenelemente sind unerlässliche Komponenten jeder Ernährung. Mehr noch als bei Gesunden sollte bei Tumopatienten darauf geachtet werden, dass eine ausreichende Zufuhr von Mikronährstoffen gesichert ist [872], [873],

[874], [875], da die Versorgung in mehrfacher Hinsicht gefährdet sein kann [849], [876], [877]. Am ehesten werden bei Patienten mit Malignomen Mangelzustände von Vitamin D beobachtet [878] und von einigen Autoren mit der Erkrankungsinzidenz und -prognose in Verbindung gebracht [879], [880], [881], [882].

Bei oraler und enteraler Ernährung gelten für die Zufuhr von Mikronährstoffen die DACH-Empfehlungen [883]. Die Nährstoffgehalte von bilanzierten Diäten zur oralen oder Sondernährung sollen der Diätverordnung entsprechen. Bei komplett parenteraler Ernährung ist die parallele Zugabe von Vitaminen und essenziellen Spurenelementen erforderlich; die intravenös erforderlichen Tagesdosen sollten sich an den Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften orientieren [884], [885].

Bei nachgewiesener oder mit der Krankheitssituation des Patienten regelhaft einhergehenden Mangelsituation (z. B. Vitamin B12) ist eine Substitution orientiert am physiologischen Bedarf und den Zufuhr- und Resorptionsmöglichkeiten des Patienten erforderlich. Für eine Zufuhr von Mikronährstoffen, die den empfohlenen Tagesbedarf oder die zur Behandlung von Mangelzuständen erforderlichen Mengen langfristig übersteigt, liegen keine Daten vor, die einen zusätzlichen Nutzen belegen könnten. Bei langfristig überhöhter Zufuhr können dagegen für die unterschiedlichen Mikronährstoffe spezifische toxische Wirkungen auftreten [885], [884].

Nahrungsergänzungsmittel (NEM) gehören zu den Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs und unterliegen besonderen lebensmittelrechtlichen Vorschriften, insbesondere der Verordnung über Nahrungsergänzungsmittel (NemV). NEM enthalten Vitamine und Spurenelemente, Aminosäuren, Fettsäuren und sekundäre Pflanzenstoffe; z.T. werden sie als Einzelsubstanzen, meist aber als Mischungen angeboten. Die Zusammensetzung variiert stark, nur einige Präparate sind am physiologischen Bedarf orientiert [886], [887], [888].

Insbesondere Antioxidantien können in hoher Dosierung die Wirkung von Chemo- und Strahlentherapie abschwächen. Hierzu gehören die Vitamine C und E sowie Betacarotin. Folsäure könnte die Wirkung von 5-FU beeinflussen. Bisher gibt es nur wenige klinische Studien, die auf die Sicherheit der Gabe von Antioxidantien geachtet haben und eine ausreichende Patientenzahl zur Beurteilung aufweisen. Vitamin E wurde prophylaktisch zum Schutz vor der Entwicklung der Neurotoxizität unter Cisplatin und Taxol eingesetzt. Da keine Daten zum Einfluss auf das Überleben vorliegen, ist der Einsatz außerhalb von Studien nicht empfehlenswert [723], [724].

Es gibt keinen Beweis, dass Selen Nebenwirkungen vermindert, die im Zusammenhang mit Therapien des Magenkarzinoms relevant sind. Die bisher publizierten klinischen Studien wurden in der Cochrane-Übersicht von Dennert et al. zusammengefasst. Seitdem sind keine für den Kontext Magenkarzinom relevanten weiteren Studien publiziert worden [889].

Unabhängig vom physiologischen Bedarf werden in der supportive Therapie unterschiedliche Substanzen parallel oder kurz nach der antitumoralen Therapie eingesetzt (s. auch S3- Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung onkologischer PatientInnen). In diesem Zusammenhang ist es neben der Bewertung der Datenlage für die Wirkung der Methode von großer Bedeutung, Hinweise auf negative Wirkungen (direkte Schädigung und Interaktionen) sind zu beachten. Hierzu ist die Datenlage z.T. gering. Da die Sicherheit der Patienten im Vordergrund steht, sind auch Hinweise auf mögliche negative Wirkungen aus Präklinik und Fallberichten

bei der Risikoabwägung zu berücksichtigen. Keinesfalls ersetzt die Verordnung eine Betreuung des Patienten durch einen erfahrenen Ernährungsmediziner.

Bei Tumorkachexie wurden Omega-3-Fettsäuren geprüft. Die Datenlage aus den Studien ist widersprüchlich, so dass ASCO und ESMO entweder keine Empfehlung zum Einsatz bei kachektischen Tumorpatienten geben [890] oder einen Einsatz nur während einer Radio- und/oder Chemotherapie in Erwägung ziehen [851].

Das intestinale Mikrobiom spielt eine wesentliche Rolle für die allgemeine Gesundheit des einzelnen Menschen; die normalen Mikrobiota tragen bei zum Stoffwechsel von Nährstoffen, Xenobiotika und Medikamenten, zum Erhalt der strukturellen Integrität der Darmmukosabarriere und sind beteiligt an der Immunmodulation sowie am Schutz vor Pathogenen [891], [892]. Bei unterschiedlichen Tumorerkrankungen differiert das Mikrobiom in seiner Zusammensetzung u.a. in Abhängigkeit von der Erkrankungsprognose [893], [894], [895], dem Ansprechen auf immunonkologische Therapien [896], [897], [898] oder der Entwicklung einer Mangelernährung und Kachexie [899], [900]. Es konnte bisher jedoch noch nicht gezeigt werden, dass eine gezielte Beeinflussung des Mikrobioms durch die Applikation von speziellen Nährstoffen (Präbiotika) oder ausgewählter lebender Darmkeime (Probiotika) eine Verbesserung des Erkrankungsverlaufs bei Tumorpatienten im Allgemeinen oder bei Patienten mit Magenkarzinom im Besonderen erreichen kann [901], [902], [903], [904]. Bei Patienten mit starker Immunsuppression sind Präparate zu vermeiden, die lebende Keime enthalten [905].

14.2 Präoperative Ernährungstherapie

| 14.6 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|-------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad A | Zur Begleitung während einer multimodalen Therapie und zur Vorbereitung auf die funktionellen Auswirkungen einer Ösophagektomie oder Gastrektomie soll bereits präoperativ eine Ernährungsfachkraft einbezogen werden. Siehe Supplement, Evidenzbericht AG 6_prä- und postoperative Ernährungstherapie , Tabelle 5 | |
| Level of Evidence 3 | | |
| Starker Konsens | | |

Hintergrund

Während in Deutschland eine Diätberatung, wenn überhaupt, zumeist postoperativ vor der Entlassung oder während einer Rehabilitationsbehandlung erfolgt, werden in vielen europäischen Ländern die Ernährungsfachkräfte – Diätassistentinnen („dietitians“) – in der Chirurgie bereits sehr früh präoperativ eingebunden.

So ist von einer niederländischen Arbeitsgruppe in einer prospektiven, jedoch nicht-randomisierten Studie der Einfluss einer intensiven perioperativen Ernährungstherapie (INS) bei Patienten mit Ösophaguskarzinom über ein Jahr untersucht worden. Hierbei

wurden 37 Patienten (35 mit neoadjuvanter Therapie) in der Interventionsgruppe mit 28 in den drei Jahren zuvor nach Standard, wenn auch mit einem geringeren Anteil neoadjuvant behandelten Patienten verglichen [906] (2b).

In der Interventionsgruppe stieg das Körpergewicht zwischen dem ersten Kontakt und der Operation relativ zur Kontrollgruppe um +4,7adjustiert für die möglichen Confounder neoadjuvante Vorbehandlung, ASA Score, Rauchen und Alkohol signifikant an ($p=0,009$).

Die postoperative Rate schwerer Komplikationen (>IIIb) nach Dindo war signifikant niedriger in der Interventionsgruppe (9/28=32 % vs. 22/37=60 %; HR 0,23, 95%-KI 0,053-0,97, $p=0,045$). Keine Komplikation trat bei 7/28=25 % vs. 3/37=8 %; $p=0,037$ auf. Sowohl die Länge des Intensivaufenthalts als auch die Krankenhausverweildauer (25 vs. 19,5 Tage) waren signifikant kürzer ($p=0,039$). Die Krankenhausletalität (3/28=11 % vs. 1/37=3 %) war ohne signifikanten Unterschied [2], [906].

In einer multizentrischen australischen Beobachtungsstudie bei 200 Patienten mit Resektionen am oberen Gastrointestinaltrakt waren mehr als drei Kontakte mit einer Ernährungsfachkraft bei den malgenährten Patienten mit einer signifikant reduzierten Komplikationsrate (OR 0,2, 95% KI 0,1-0,9, $p=0,04$) assoziiert [907] (2a).

| 14.7 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|--------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad A | Patienten sollen auch ohne Zeichen einer Mangelernährung präoperativ für 5 - 7 Tage zur Einnahme bilanzierter Trinknahrungen zusätzlich zur normalen Ernährung motiviert werden. | |
| Level of Evidence 1b | [908], [909] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Viele Patienten decken präoperativ durch die normale Ernährung ihren Energiebedarf nicht ausreichend. Prospektiv ist für viszeralchirurgische Patienten eine signifikante Assoziation der Nahrungsaufnahme in der letzten Woche vor der Operation und dem Risiko für postoperative Komplikationen gezeigt worden [910]. Die perioperative Supplementierung mit einer Trinknahrung ist bezüglich der Outcomeparameter vorteilhaft und kosteneffektiv [911] (1a). Auch der aktuelle Evidenzbericht hat, wenn auch mit niedriger Evidenz, Vorteile für eine präoperative Supplementierung gezeigt [912].

In einer multizentrischen australischen Beobachtungsstudie bei 200 Patienten mit Resektionen am oberen Gastrointestinaltrakt hatten Patienten mit präoperativer Einnahme einer Trinknahrung für mehr als zwei Wochen einen signifikant niedrigeren postoperativen Gewichtsverlust als solche ohne ($1,2 \pm 1,8$ vs. $2,9 \pm 3,4$, $p=0,001$). Bei den mangelnährten Patienten war die Einnahme der Trinknahrung über mehr als zwei Wochen mit einer verminderten Krankenhausverweildauer assoziiert [907].

Für die Gabe immunmodulierender Trinklösungen bei Tumorpatienten haben Burden et al. [913] in einer Cochrane Meta-Analyse von sechs Studien hoher Qualität vor gastrointestinalen Eingriffen und auch [914] in einer aktuellen Metaanalyse von 61 RCT signifikante Vorteile bezüglich der Senkung postoperativer Komplikationen gezeigt. Für mangelernährte onkologische Patienten haben die American Society of Parenteral and Enteral Nutrition Guidelines (ASPEN) bereits früher eine starke Empfehlung ausgesprochen [915].

Insgesamt ist die Datenlage zur so genannten Immunonutrition für Patienten vor Magenresektion/Gastrektomie wegen eines Karzinoms jedoch nicht eindeutig. Insbesondere besteht eine Heterogenität bei Verwendung verschiedener immunmodulierender Nahrungen sowie die nicht einheitliche peri-, prä- und postoperative Applikation.

Vorteile einer Immunonutrition sind bei Patienten mit Magenkarzinom in einer Metaanalyse bezüglich einer verminderten Entzündungsaktivität (TNF alpha und IL-6) sowie einer stimulierten Immunabwehr (IgA, IgG, IgM, CD3, CD3/CD4, NK-Zellen) gezeigt worden [916] und in einer weiteren Metaanalyse bestätigt worden [917].

Eine über 5-7 Tage präoperativ verabreichte immunmodulierende Trinklösung mit Arginin, Omega-3-Fettsäuren und Ribonukleotiden mit postoperativ enteraler Fortsetzung der Ernährungstherapie reduzierte signifikant postoperative Infektionen und die Krankenhausverweildauer [908], [909], [918]. 138 der 305 Patienten (45 %) hatten eine Ösophagus-Magenresektion. Die Intervention war vor allem präoperativ effektiv, da die prä- und postoperative Gabe keine Vorteile gegenüber der alleinigen präoperativen Supplementierung aufwies. An der Studie ist das Fehlen einer weiteren Kontrollgruppe mit einer Standard-Trinknahrung zu kritisieren.

Eine weitere RCT (n=244) mit präoperativer Immunonutrition (Arginin, Omega-3-Fettsäuren und Ribonukleotiden) ergab im Vergleich mit normaler Krankenhauskost bei gut ernährten Patienten für 5 Tage vor der Gastrektomie keine klinischen Vorteile [919]. Bei 123 Patienten ohne Mangelernährung zeigte eine PRCT mit ausschließlich enteraler Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren 7 Tage vor Gastrektomie mit Fortsetzung für 21 Tage postoperativ weder einen Unterschied in der postoperativen Morbidität noch im Gewichtsverlust 1 und 3 Monate postoperativ [920].

Adiamah et al. haben in ihrer auf Patienten mit gastrointestinalem Karzinom zielenden Metaanalyse von 16 RCT die signifikante Senkung der infektiösen Komplikationen auch im Vergleich mit einer isokalorischen und isonitrogenen Standardtrinknahrung gezeigt, während dies für die Krankenhausverweildauer nur tendenziell zutraf [921]. Durch zwei weitere Metaanalysen für die prä- und perioperative Applikation sind die Senkung der infektiösen Komplikationen und auch der Surgical Site Infections bestätigt worden [922].

Ein Umbrella Review von 20 Metaanalysen zur Immunonutrition hat die signifikante Verminderung der postoperativen infektiösen Komplikationen und der Morbidität bestätigt, wobei hier die Vorteile sowohl bei prä-, peri- und postoperativer Gabe beobachtet wurden [923].

In der Zusammenschau ist für die klinischen Outcomeparameter in den aktuellen Metaanalysen bei ausschließlich präoperativem Einsatz kein sicherer Vorteil immunmodulierender Trinklösungen im Vergleich mit einem Standardsupplement nachweisbar [916], [924], [925], [926], [927].

| 14.8 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|--------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad B | Mangelernährte Patienten mit hohem ernährungsmedizinischem Risiko sollten für eine Dauer von 10 – 14 Tagen präoperativ eine gezielte Ernährungstherapie erhalten, auch wenn dafür die Operation verschoben werden muss. | |
| Level of Evidence 1a | [849] , [909] | |
| | Starker Konsens | |

| 14.9 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad B | Schwer mangelernährte Patienten, die sich nicht ausreichend oral oder enteral ernähren, sollten präoperativ parenteral ernährt werden. Als Grenze wird eine Energiezufuhr unter 50 % des täglichen Bedarfes gesehen. | |
| Level of Evidence 1b | [849] , [909] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Der Einfluss des Ernährungsstatus auf die postoperative Morbidität und Letalität ist für Patienten mit Magenkarzinom klar gezeigt worden [\[928\]](#), [\[859\]](#). Meyer et al. [\[559\]](#) haben in einer Analyse von 1.199 Patienten mit Resektion eines Tumors des Magens oder gastroösophagealen Übergangs eine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz und einer präoperativen Dysphagie oder Magenausgangstenose als Ursache einer eingeschränkten Nahrungsaufnahme festgestellt. Für Patienten mit Gastrektomie und hohem metabolischen Risiko (SGA C) wurde randomisiert bei perioperativer Gabe einer Trinknahrung (500 ml/d) eine signifikante Senkung der Komplikationsrate insgesamt, besonders der schweren Komplikationen (Clavien-Dindo > IIIa) gezeigt [\[929\]](#).

Bei einer Ernährungstherapie sollte, wenn immer möglich, der enterale Zufuhr der Vorzug gegeben werden. Eine kombinierte Therapie mit parenteraler Ernährung kommt in Betracht, wenn bei bestehender Indikation für eine künstliche Ernährungstherapie der Energiebedarf über die enterale Ernährung allein nicht ausreichend gedeckt werden kann (< 50 % des Energiebedarfs). Nur für den Fall, dass eine orale oder enterale Zufuhr nicht möglich ist, besteht die Indikation zur total parenteralen Ernährung [\[849\]](#), [\[909\]](#).

Ein hohes ernährungsmedizinisches Risiko für chirurgische Komplikationen besteht, wenn zumindest einer der folgenden Befunde vorliegt:

- Gewichtsverlust >10 – 15 % innerhalb von 6 Monaten

- BMI < 18,5 kg/m²
- Subjective Global Assessment (SGA) Score C, NRS > 5
- Serum-Albumin <30 g/l (ohne Zeichen einer Leber- oder Nierenstörung)

Die Grenze zum Untergewicht („thinness“) wird von der WHO bei einem BMI < 18,5 g/m² gezogen [930].

Das Serumalbumin gilt als negatives Akutphasenprotein und ist – sofern keine Leber- oder Nierenerkrankungen vorliegen – mit einem erhöhten Risiko assoziiert [931].

In einer US-amerikanischen Datenbank von 105.951 Patienten hat sich das niedrige präoperative Serumalbumin als signifikanter Faktor für das Entstehen einer postoperativen Komplikation innerhalb von 30 Tagen gezeigt [932]. Auch aktuelle Studien haben diese Wertigkeit bestätigt [933], [934], [935]. In einer Propensity Score Matching Analyse von jeweils 166 sarkopenen Patienten mit Gastrektomie konnten Huang et al. bei einer präoperativen parenteralen Ernährung für 3 - 7 Tage eine Senkung der postoperativen Komplikationen und der Krankenhausverweildauer nur bei gleichzeitig bestehender Hypalbuminämie (< 35 g/l) beobachten [936].

In einer Metaanalyse der Studien zur präoperativen Ernährung brachte die Verschiebung einer Operation zur Durchführung einer parenteralen Ernährungstherapie nur bei schwerer Mangelernährung Vorteile [937]. Für chirurgische Patienten mit gastrointestinalem Karzinom und schwerer Mangelernährung (Gewichtsverlust von mehr als 10%) konnte gezeigt werden, dass eine präoperative Ernährungstherapie von mindestens 10 Tagen die postoperative Komplikationsrate signifikant um ein Drittel senkt und die Letalität vermindert [938].

In der Studie von Fukuda et al. [928] war die Inzidenz der Rate an surgical site infections (SSI) signifikant niedriger, sofern eine adäquate Ernährungstherapie über mindestens 14 Tage erfolgte, als wenn diese nur eingeschränkt durchgeführt oder sogar darauf verzichtet wurde (17,0 vs. 45,4 %; p=0,0006). In der multivariaten Analyse war die systematische Ernährungstherapie ein unabhängiger Faktor für ein signifikant geringeres Auftreten einer surgical site infection (SSI). In der von Jie et al. [939] an 1.085 Patienten durchgeföhrten Studie fanden sich bei präoperativer Ernährungstherapie signifikant weniger Komplikationen (25,6 % vs. 50,6 %), und eine kürzere Krankenhausverweildauer (13,7+7,9 Tage vs. 17,9+11,3 Tage, p=0,018) nur bei den Patienten mit einem NRS >5 (n=120). Bei einem NRS von 3 oder 4 wurden keine Vorteile beobachtet.

| 14.10 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|----------|---|--------------|
| B | Eine Bewegungstherapie sollte allen Patienten angeboten werden. Bei Patienten mit eingeschränktem funktionellem Status sollte diese präoperativ im Rahmen einer „Prähabilitation“ durchgeführt werden. Siehe Supplement, Evidenzbericht AG 2 und AG 6_Sarkopenie , Tabelle 4 | |
| 3 | | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Bewegungstrainingsprogramme werden bereits bei Patienten mit unterschiedlichen Tumoren, Stadien und Behandlungssituationen erfolgreich in das therapeutische Konzept integriert [870]. Zur Charakterisierung der Wirksamkeit bei Tumorpatienten liegen bisher allerdings nur unzureichend qualitativ hochwertige Untersuchungen vor. So fand eine Cochrane-Arbeitsgruppe bei der Frage zum alleinigen Effekt eines Bewegungstrainingsprogramms auf die Körpermagermasse bei erwachsenen Tumorpatienten keine entsprechende Studie [940]. Gerade bei aktiver Tumorerkrankung sind jedoch zumeist - aufgrund tumorassozierter Symptome und durch Therapiebelastungen induziert - die körperliche Leistungsfähigkeit und die Tagesaktivität deutlich reduziert [941]. Symptome einer tumorassoziierten Fatigue wie Kurzatmigkeit, Tachykardie, rasche Ermüdbarkeit, ausgeprägte Schwäche und depressive Stimmungslage werden ebenso durch ein Bewegungstraining verbessert wie Parameter der Lebensqualität [942]. Dies gilt auch für Patienten in palliativer Situation [943], [944].

Über eine reine Bewegungstherapie hinaus geht das von dem kanadischen Anästhesisten Franco Carli entwickelte „Prähabilitations“-Konzept, das präoperativ trimodal eine 4 – 6 wöchige Vorbereitung in der Kombination mit Ernährungstherapie und psychologischem Coaching vorsieht [945]. Diese Konditionierungsstrategie zielt neben der Besserung der kardiopulmonalen Belastbarkeit auch auf den Ernährungsstatus und die psychologische Vorbereitung.

Derzeit bietet das präoperative Erholungsintervall nach neoadjuvanter Therapie ein Zeitfenster, das für die gezielte Konditionierung als Prähabilitation genutzt werden kann [946]. Viele Patienten sind in dieser Phase sich selbst überlassen. Hier können prästationär Hausarzt, Onkologe, Chirurg und Anästhesist zusammenarbeiten und multimodal von Bewegungs-, Ernährungs- und auch Psychotherapeuten unterstützt werden.

Möglicherweise profitieren vor allem Hochrisikopatienten mit Frailty [947]. Für Patienten mit Magenkarzinom liegen nur wenig prospektive Daten vor. Für 22 Magenkarzinompatienten mit einem Alter über 65 Jahre und einer vorbestehenden Sarkopenie haben Yamamoto et al. [948] bei einer Programmdauer von 16 Tagen im Median eine signifikant höhere Kalorien- und Proteinaufnahme sowie Handgriffstärke gezeigt. Gehgeschwindigkeit und Skelettmuskelindex stiegen nicht signifikant an. Bei vier Patienten konnte eine Sarkopenie aufgehoben bzw. verbessert werden. Postoperativ wurden bei drei Patienten Komplikationen beobachtet, keine davon erreichte Grad III nach Clavien-Dindo. Nicht-randomisiert haben [949] bei 58 Patienten (15 Prähabilitation) signifikante Vorteile für die Verminderung der postoperativen Komplikationsrate und der Krankenhausverweildauer gezeigt.

In einer randomisierten Studie sind für 128 Patienten mit Magenkarzinom mit einer häuslichen präoperativen Prähabilitation eine signifikante Verbesserung der funktionellen Kapazität in der 6-Minuten-Gehstrecke, sowie postoperativ eine Verminderung der Komplikationen innerhalb von 90 Tagen und eine bessere Lebensqualität gezeigt worden [950].

In einem Umbrella Review von 55 systematischen Reviews und Metaanalysen wurde die erhebliche Heterogenität der verfügbaren Daten gezeigt. Obwohl eine moderate

Evidenz für eine funktionelle Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke durch Prähabilitation besteht, findet sich nur niedrige bis sehr niedrige Evidenz für eine Senkung der Komplikationsrate, der Nicht-Entlassung in die Häuslichkeit und der Krankenhausverweildauer [951]. Unklar ist der Einfluss von Ort der Durchführung einer Prähabilitation und die Intensität einer Supervision. So wird auch in der S3-Leitlinie Perioperatives Management bei Gastrointestinalen Tumoren (POMGAT) keine Empfehlung für eine ressourcenaufwändige Prähabilitation ausgesprochen (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/perioperatives-management-bei-gastrointestinalen-tumoren-pomgat>).

14.3 Postoperative Ernährungstherapie

| 14.11 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad 0 | Nach Ösophagektomie oder Gastrektomie kann die orale/enterale Substratzufuhr in der Regel frühzeitig (innerhalb von 24 Stunden) begonnen werden. | |
| Level of Evidence 1a | [2] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Die Vorteile einer frühzeitigen enteralen Ernährung sind mit signifikanter Verminderung der Infektionsrate und der Krankenhausverweildauer nach gastrointestinalen Operationen in mehreren Metaanalysen von Andersen et al, 2006; Mazaki et al, 2008, Lewis et al. 2009 und Osland et al, 2011 [952], [953], [954], [955] gezeigt worden. Auch nach Gastrektomie oder subtotaler Magenresektion ist eine orale Nahrungsaufnahme frühzeitig ohne Erhöhung der Morbidität möglich [2], [956], [957], [958]. Gemessen am Kalorienbedarf muss hierbei jedoch mit einer unzureichenden Kalorienzufuhr über einen längeren Zeitraum gerechnet werden. Deswegen kann bereits intraoperativ eine Ernährungssonde mit der Spitze distal der Anastomose oder auch geeignet nasojejunale Sonden gelegt oder eine Feinnadelkatheter-Jejunostomie durchgeführt werden. Beide Verfahren sind mit nur geringem Risiko assoziiert [909] und vergleichbar effizient [959]. Da bei enteraler Ernährung das prinzipielle Risiko einer intestinalen Ischämie besteht, ist zu beachten, dass die Nahrungszufuhr über eine Sonde mit geringer Flussrate (10-20 ml/h) begonnen und nur vorsichtig unter klinischer Beobachtung des Abdomens gesteigert wird [909].

| 14.12 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|-------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad B | Postoperativ sollten vor allem im ersten Jahr mehrfach Verlaufskontrollen des Ernährungsstatus (ggf. mit Wiederholung der Ernährungsberatung) zur Frage der Indikation für eine Supplementierung der Ernährung erfolgen. Siehe Supplement, Evidenzbericht AG 6 Prä- und Postoperative Ernährungstherapie , Tabelle 8 | |
| Level of Evidence 3 | | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Nach Gastrektomie kommt es durch Adaptationsprozesse auch bei postoperativ tumorfreien Patienten zu einem deutlichen Gewichtsverlust von bis zu 15 % des gesunden Ausgangsgewichts [960], [961]. Malabsorptionsprobleme und Mangelernährung sind prospektiv gezeigt worden und sprechen für die Substitution mit fettlöslichen Vitaminen und exokrinen Pankreasenzyme [962]. Die bioelektrische Impedanzanalyse kann zur Beurteilung der Körperzusammensetzung hilfreich sein.

Von der Supplementierung mit einer Trinknahrung (ONS) profitieren bezüglich Verminderung des Verlusts an Körpergewicht und Muskelmasse Patienten mit Gastrektomie mehr als solche mit subtotaler Resektion [963].

Die Sicherheit einer enteralen Ernährung über Feinnadelkatheterjeunostomie (FKJ) ist auch bei poststationärer Fortführung prospektiv gezeigt worden [964], [965], [966], [960], [967], [968]. So kann eine vorhandene FKJ auch poststationär gerade bei adjuvanter Therapie zunächst belassen und die enterale Sondernährung für eine längere Zeit supplementierend z. B. mit einer Menge von 500 – 1.000 kcal über Nacht fortgesetzt werden [960], [969].

In einer aktuellen Metaanalyse von 15 RCT mit 1.059 Patienten mit Resektionen am oberen Gastrointestinaltrakt wurden heimenterale Ernährung und ONS verglichen [967]. Bei der heimenteralen Ernährung wurde im Vergleich zur Kontrolle ohne Supplementierung ein signifikant geringerer Gewichtsverlust (-3,95 vs. -5,82 kg; SMD 1,98 kg; 95% KI 1,24 – 2,73, I² = 71 %) mit Verminderung der Entwicklung einer Mangelernährung beobachtet (RR = 0,54; p < 0,01). Keine signifikanten Unterschiede wurden hingegen im Vergleich zwischen den Patienten mit oraler Supplementierung und der Kontrollgruppe ohne Supplementierung gefunden. In der enteral ernährten Gruppe fielen auch die Dimensionen der Lebensqualität, körperliche Funktion und Fatigue signifikant besser aus.

In einer randomisierten Studie konnte bei 353 Patienten mit NRS ≥ 3, die nach Gastrektomie in der Interventionsgruppe eine Ernährungsberatung in Kombination mit ONS erhielten, eine signifikante Verminderung des Gewichtsverlusts bei höherem BMI und Skelettmuskelindex beobachtet werden. Während kein Unterschied in der 90-Tage-

Wiederaufnahmerate bestand, waren Fatigue und Appetitverlust weniger häufig als bei den Patienten mit ausschließlicher Ernährungsberatung [970].

In einer multizentrischen randomisierten Studie von 1.003 Patienten nach Gastrektomie wurden die Auswirkungen der Einnahme einer Trinknahrung mit 400 kcal/d auf den Gewichtsverlust nach einem Jahr mit Kontrollpatienten verglichen. Insgesamt war der Gewichtsverlust in der Interventionsgruppe nach 3 Monaten signifikant geringer. Dies glich sich im weiteren Verlauf an und war nach einem Jahr ohne signifikanten Unterschied. In der ONS Gruppe nahmen nur 50,4 % der Patienten mehr als 200 kcal/d ein, hatten aber nach einem Jahr einen signifikant niedrigeren Verlust des Körpergewichts ($8,2 \pm 7,2\%$) als die Kontrollen ($p = 0,0204$) [971].

15 Nachsorge und Rehabilitation

15.1 Lebensqualität

| | | |
|-----------|--|-------------------------|
| 15.1 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
| EK | Patienten nach kurativer Therapie eines Karzinoms des Magens oder gastroösophagealen Übergangs soll eine strukturierte ganzheitliche Nachsorge angeboten werden. | |
| | Starker Konsens | |

| | | |
|-----------|--|-------------------------|
| 15.2 | Konsensbasiertes Statement | modifiziert 2024 |
| EK | Die strukturierte Nachsorge sollte in den ersten zwei Jahren zumindest halbjährlich und danach bis zum 5. Jahr jährlich stattfinden. | |
| | Starker Konsens | |

| | | |
|-----------|---|-----------------|
| 15.3 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
| EK | Die Nachsorge sollte klinische Kontrollen, Kontrollen des Ernährungsstatus und Schnittbildgebung, bei Symptomatik endoskopische Untersuchungen einschließen. Berufstätige PatientInnen sollen sozialmedizinisch begutachtet werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Es gibt bislang keinen Nachweis einer Prognoseverbesserung durch Nachsorge [972]. Nachsorgeuntersuchungen sollten an das Stadium der Erkrankung, an die persönliche Lebenssituation und die Bedürfnisse der Patienten angepasst werden [973]. Jedoch sollten die körperlichen Symptome, die psychosozialen Unterstützungsbedürfnisse und die persönlichen Präferenzen des Patienten berücksichtigt werden.

15.2 Substitutionen nach Gastrektomie

| | | |
|-----------|--|-------------------------|
| 15.4 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
| EK | Nach einer Gastrektomie soll eine regelmäßige Vitamin B12-Substitution lebenslang durchgeführt werden. Diese kann parenteral oder oral erfolgen. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Als Tagesbedarf (RDA, recommended dietary allowance) für Vitamin B12 empfiehlt das US-amerikanische Institut of Medicine für Erwachsene 2,4 µg [974]. Da der Vitamin B12-Bedarf nicht mit wünschenswerter Genauigkeit angegeben werden kann und die Absorption oraler Dosen mit etwa 50% angenommen wird, empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) als Schätzwert für eine angemessene Zufuhr 4 µg pro Tag [883]. Der gesunde Erwachsene speichert in seiner Leber ca. 2.000 bis 5.000 µg Cobalamin. Ein normales Depot sollte deshalb ausreichen, um eine Unterversorgung über mehrere Jahre hinweg auszugleichen [974].

Das Vitamin B12 wird mit der Nahrung aufgenommen, ständig mit den Gallensäuren im Dünndarm abgegeben und im Ileum mit Hilfe des intrinsischen Faktors wieder aufgenommen. Fehlt der intrinsische Faktor nach Gastrektomie, sollte Vitamin B12 substituiert werden. Subnormale Vitamin B12-Werte werden meist als Serum- oder -Plasmaspiegel unter 200 oder 250 pg/ml (148 oder 185 pMol/l) definiert. Entgegen der theoretischen Erwartung einer jahrelangen B12-Versorgung aus dem Leberspeicher, berichten Aoyama et al., dass Vitamin B12-Blutspiegel bei 50% der Patienten, die nach einer Gastrektomie nicht mit Vitamin B12 substituiert wurden innerhalb von 6 Monaten unter 200 pg/ml sinken [975]. Namikawa et al. beobachteten einen Abfall der B12-Spiegel in den Mangelbereich nach im Median 13 Monaten [976]. Hu et al. fanden nach totaler Gastrektomie bei einer Nachbeobachtung über 4 Jahre in allen Fällen einen Vitamin B12-Mangel [977].

Die Substitution von Vitamin B12 erfolgt üblicherweise parenteral als intramuskuläre Injektion von 1 mg im Abstand von 4 – 12 Wochen. Als Vorteil gilt die Zuverlässigkeit der Applikation. Alternativ kann Vitamin B12 jedoch auch in ausreichend hohen Dosen von 1 bis 2 mg pro Tag oral substituiert werden, denn etwa 1% einer oralen Dosis können durch passive Diffusion aufgenommen werden. Da viele Patienten nach Gastrektomie Fettstühle und Diarrhoe haben, sollten regelmäßige Spiegelbestimmungen bei oraler Substitution erfolgen. Eine orale Substitution ist gegenüber parenteraler Applikation deutlich kostengünstiger. Inzwischen sind auch Sprays zur nasalen Vitamin B12-Applikation verfügbar; die Bioverfügbarkeit scheint mit der oralen Einnahme vergleichbar, so dass ebenfalls Tagesdosen im Milligrammbereich erforderlich zu sein scheinen.

Die parenterale Substitution kann entweder über Cyanocobalamin oder Hydroxcobalamin erfolgen. Die beiden Substitutionsformen unterscheiden sich durch ihre Bioverfügbarkeit [978], [979]. Cyanocobalamin wird nach intramuskulärer oder subkutaner Gabe in die Cyano-Gruppe abgespalten und in Hydroxcobalamin umgewandelt, wobei nur 40 % der Dosis zur Verfügung stehen. Bei Hydroxcobalamin sind dies ca. 70 % der verabreichten Dosierung. Die monatliche Substitution sollte daher zwischen 100 bis 500 µg bzw. die dreimonatige Substitution zwischen 500 und 1000 µg pro Injektion betragen [980].

Parenterale Überdosierungen sind zu vermeiden, da es zu Diarrhoe, Hautjucken oder akneiformen Hauterscheinungen kommen kann [981], [982]. Nach intravenösen Gaben können auch lokal allergische Reaktionen auftreten [983]. Nebenwirkungen durch eine orale Substitution sind nicht zu erwarten.

| 15.5 | Evidenzbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|--------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad A | Eine Substitution mit Pankreasenzymen soll bei Patienten mit Fettstühlen erfolgen. | |
| Level of Evidence 1b | | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Nach einer Gastrektomie geben bis zu 90 % der Patienten gastrointestinale Beschwerden an, wie Diarrhoe, Fettstühle, Meteorismus und Flatulenz. Die Beschwerden gehen mit reduziertem Appetit und einem progredienten Gewichtsverlust einher [984]. Neben der beschleunigten Darmpassage und einem Verlust an Resorptionsfläche im Dünndarm, besteht eine relative Pankreasinsuffizienz bei fehlender Stimulation der exokrinen Pankreassekretion um bis zu 76 % [984], [962]. Eine Atrophie des Pankreasorgans nach Gastrektomie konnte gezeigt werden [985]. Folge ist eine erhöhte Stuhlfettausscheidung und ein sich ausbildender Mangel an den fettlöslichen Vitaminen A und E [962], [985].

Eine Pankreasenzymsubstitution bei Patienten nach Magenoperation ist bei korrekter Einnahme wirksam [986]. Darunter bessern sich Stuhlconsistenz, Stuhlfettausscheidung, die dyspeptischen Beschwerden sowie der Gewichtsverlauf und Mangelerscheinungen [984], [987], [988]. Ebenfalls sollten die fettlöslichen Vitamine A und E regelmäßig innerhalb von Blutuntersuchungen beobachtet werden.

In einer randomisierten kontrollierten prospektiven Studie bei 43 Patienten konnte gezeigt werden, dass eine Enzymeinnahme den Ernährungszustand und die Lebensqualität verbessert, vor allem in den ersten 3 Monaten nach Gastrektomie [989]. Eine qualitative Studie mit Ernährungsfachkräfte wies darauf hin, dass Patienten Schwierigkeiten mit der Einnahme der Pankreasenzympräparate hatten bzw. diese falsch eingenommen haben. Daher sind Schulungen der Patienten durch Ernährungsfachkräfte zwingend erforderlich [990].

| 15.6 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|-----------|---|----------|
| EK | Nach subtotaler und totaler Gastrektomie sollte der Eisenstoffwechsel regelmäßig kontrolliert werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Der tägliche Mindestbedarf von Eisen liegt für Personen über 25 Jahren für Frauen bei 10 - 15mg und für Männer bei 10 mg pro Tag [883]. Die Eisenaufnahme erfolgt in der

Regel über die Nahrung. Nach subtotaler und vor allem nach totaler Gastrektomie inkurativer Intention kann es aufgrund postoperativ bedingter reduzierter Aufnahme oder Einnahme von Eisen über die Nahrung, reduzierter Absorption von Eisen oder reduzierter Magensäure zur Verminderung von Eisen und zu reduzierten Eisendepots kommen [991]. Insbesondere nach Gastrektomie oder Y-Roux-Resektion bei bariatrischen OP ist ein Eisendefizit in der Literatur beschrieben. Ein Comprehensive Review [992] sowie zwei retrospektive Single-Center-Reviews [991], [993] beschrieben einen ähnlichen Effekt bei Patienten nach Operationen bei Magenkrebs. Es sollten daher regelmäßige Kontrollen der Eisenretentionsparameter bis zum Ende der Nachsorge erfolgen und bei Nachweis einer Eisenmangelanämie eine Substitution erfolgen. Entsprechend der Substitution bei Tumorpatienten wäre auch in diesen Fällen aufgrund der teilweise eingeschränkten Resorption eine intravenöse Substitution wünschenswert, wenn auch nicht gefordert [994], [995], [996].

15.3

Medizinische Rehabilitation

Die medizinische Rehabilitation dient der Behandlung Krankheits- und therapiebedingter Folgestörungen zur Wiedererlangung von aktiver Lebensgestaltung und beruflicher, privater sowie sozialer Teilhabe. Neben gezielten multimodalen Ansätzen für einzelne Folgestörungen soll die Lebensqualität der Patienten gesteigert, die Krankheitsverarbeitung verbessert und die Akzeptanz möglicher bleibender Einschränkungen unterstützt werden.

| 15.7 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|------|---|------------------|
| EK | Nach Abschluss der Primärtherapie soll allen rehabilitationsfähigen Patienten eine Anschlussrehabilitation (AHB/AR) angeboten werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Onkologische Patienten haben einen im IX. Buch des Sozialgesetzbuches (SGB IX) verankerten Anspruch auf medizinische Rehabilitationsleistungen. Diese Maßnahmen haben das Ziel, die Selbstbestimmung der Patienten und ihre gleichberechtigte Teilhabe am Leben in der Gesellschaft zu fördern, Benachteiligungen zu vermeiden oder ihnen entgegenzuwirken [997].

Der Bedarf an Rehabilitationsleistungen besteht immer dann, wenn eine tumor- oder therapiebedingte funktionelle Einschränkung vorliegt, die eine nicht nur vorübergehende Beeinträchtigung im täglichen Leben darstellt. Eine Rehabilitationsfähigkeit ist dann gegeben, wenn die körperliche und psychische Verfassung des Patienten (z. B. Belastbarkeit, Motivation bzw. Motivierbarkeit) ausreichend für die Teilnahme an einer Rehabilitationsleistung vorhanden ist.

Leistungen zur Rehabilitation können als Anschlussrehabilitation (AHB/AR) direkt nach Beendigung der stationären oder ambulanten Primärbehandlung erbracht werden. Eingeleitet wird die AHB/AR in diesem Fall durch den zuletzt behandelnden Arzt bzw. Sozialdienst der zuletzt behandelnden Klinik; die Durchführung der AHB/AR erfolgt in speziellen, dafür geeigneten Reha-Einrichtungen [998]. Bei fortbestehenden gravierenden Funktionsstörungen können darüber hinaus weitere

Rehabilitationsleistungen in Anspruch genommen werden. Hierzu muss ein Antrag an den zuständigen Kostenträger gerichtet werden.

Kostenträger für die onkologische Rehabilitation sind neben der Deutschen Rentenversicherung auch Krankenkassen, Berufsgenossenschaften oder andere Sozialversicherungsträger. Gesetzliche Grundlagen hierzu finden sich im SGB V im Falle der GKV oder im SGB VI im Falle der DRV.

Anforderungen an die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität onkologischer Rehabilitation wurden durch die Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR) und die Deutsche Rentenversicherung (DRV) formuliert und werden regelmäßig in einem aufwändigen externen Qualitätsmanagementprozess überwacht [999], [1000], [1001].

Auszurichten ist die medizinische Rehabilitation nach geltenden Rahmenvereinbarungen immer an einem umfassenden biopsychosozialen Krankheitsmodell, das sich an der Internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) orientiert [1002]. Hierbei wird ein Patient unter Einbeziehung individueller, fördernder oder hemmender Kontext-faktoren betrachtet und die Erkrankung, sowie deren Folgen werden als Ergebnis von sich wechselseitig beeinflussenden somatischen, psychischen und sozialen Einflussfaktoren verstanden.

Neben den individuellen, anhand der Kriterien der ICF zu formulierenden, Rehabilitationszielen umfasst die Zielsetzung der onkologischen Rehabilitation im Allgemeinen folgende Punkte:

- Diagnose und die Behandlung von Krankheits- und therapiebedingten Folgestörungen
- Erhalt bzw. Wiederherstellung der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit
- Erhalt bzw. Wiederbefähigung zur Teilhabe am normalen gesellschaftlichen Leben und,
- soweit der Patient noch im Berufsleben steht, Erhalt oder die Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit.

Fast alle Patienten mit Magenkarzinom leiden postoperativ unter einer unzureichenden Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr, die in aller Regel zu einem weiteren Gewichtsverlust führt. Dies betrifft vorrangig auch die Muskelmasse, sodass sich oft ein ausgeprägtes Erschöpfungssyndrom mit eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit einstellt.

Vorrangige Aufgabe einer Anschlussrehabilitation ist daher zunächst die theoretische, aber auch praktische Vermittlung eines ausreichenden Ernährungsverhaltens, um diesen Gewichtsverlust zunächst zu stoppen, mittel- und langfristig dann auch wieder eine Gewichtszunahme (v. a. an Muskelmasse) zu erreichen [1003]. Zusätzlich sollen die Patienten immer auch ein leichtes Ausdauer- und ein spezielles Muskelaufbautraining absolvieren. In einer Cochrane-Übersichtsarbeit [1004] wurden 56 Studien ausgewertet, die in der Übungsgruppe eine signifikante Reduktion von Angst, Depression, Fatigue und Schlafstörung nach einer Bewegungstherapie aufzeigte. Ebenso besserten sich die körperliche Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität, da die Bewegungstherapie zur Verbesserung der Ausdauer und dem Erhalt der Muskelmasse beigetragen hat [1005].

Bei berufstätigen Patienten sollten die Möglichkeit und Notwendigkeit weiterer sozialmedizinischer Begutachtungen im Verlauf der Behandlung bzw. Nachsorge reevaluiert werden, da diese einen hohen Einfluss auf eine mögliche Rückkehr an den Arbeitsplatz haben können. Dies ist nicht zuletzt aus finanziellen und psychologischen Aspekten für die Betroffenen von großer Bedeutung. In einer weiteren Cochrane Analyse von 15 Studien mit 1835 Krebspatienten wurde der Zusammenhang von psycho-educative Schulungen und Motivation von Patienten zu gesundheitsförderndem Verhalten, wie Ernährung und körperlichem Training auf dem bestehenden körperlichen Leistungsstatus bezüglich der Rückkehr an den Arbeitsplatz untersucht. Interdisziplinäre Interventionen wie diese, die während eines Aufenthaltes in Rehabilitationseinrichtungen angeboten und durchgeführt werden, begünstigen die Rückkehr an den Arbeitsplatz [1006]. Daher sollten berufstätigen Patienten mit Magenkrebs sowohl in Therapiephasen als auch insbesondere in der Nachsorge entsprechende Maßnahmen angeboten werden.

| 15.8 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|-----------|--|----------|
| EK | Bei Fortbestehen von Rehabilitationsbedarf sollen die Patienten auch über die Möglichkeit weiterer Rehabilitationsmaßnahmen aufgeklärt werden. | |
| | Starker Konsens | |

| 15.9 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|-----------|---|----------|
| EK | Bei Arzneimittel-induzierter Polyneuropathie sollten neben körperlichem Kraft- und Ausdauertraining auch Therapieansätze wie neuro-perzeptives und/oder sensomotorisches Training, Balancetraining und Funktions- und physikalische Therapie eingesetzt werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Allgemeine Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie einer Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie (CipN) bei onkologischen Patienten, sowie ausführliche Erläuterungen zur Evidenzlage finden sich in der S3-Leitlinie „Supportive Therapie“ in Kapitel 9, auf das hier ausdrücklich verwiesen wird.

Symptome einer Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie führen zu einem hohen Leidensdruck und sind unter Umständen auch therapielimitierend. Sie entstehen bei Patienten mit Magenkarzinom v. a. infolge der antineoplastischen Therapien mit Platin-Derivaten (meist Oxaliplatin) und Taxanen (zumeist Docetaxel). [1007]. Zudem sollten immer auch weitere internistische Erkrankungen, wie etwa ein Diabetes mellitus, bei der Differenzialdiagnose einer peripheren Neuropathie berücksichtigt werden.

Eine systematische Literatursuche ergab nur geringe Evidenzen für pharmakologische oder nicht-pharmakologische Ansätze zur Behandlung der CipN. Ein Review von Duregon et. al. kam zu dem Schluss, dass unterschiedliche Ansätze zur Behandlung

der CiPN bei Krebspatienten machbar und wirksam sind; es fanden sich schwache Evidenzen für eine Verbesserung der Symptomlast, statische- und dynamische Balancekontrolle und Lebensqualität. Insbesondere multimodale Ansätze in der Kombination von leichtem Kraft- und Ausdauertraining mit sensomotorischem Training waren mit positiven Effekten assoziiert [1008]. Auch kleinere Fallserien sowie eine Metaanalyse von Hunter et. al., unter Einschluss von Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten, ergaben für die oben genannten Therapiemodalitäten Hinweise auf eine subjektive Beschwerdelinderung und Verbesserung von Balance und Körperhaltung, sowie bessere Lebensqualität [1009], [1010], [1011].

15.4 Bestimmung von Tumormarkern

| 15.10 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Eine routinemäßige Bestimmung von Tumormarkern soll in der Nachsorge nicht erfolgen. | |
| | Konsens | |

Hintergrund

Es gibt in der Literatur Hinweise darauf, dass einem fehlenden Abfall der Tumormarker CEA und Ca19/9 in den ersten 4 Wochen nach einer kurativen Gastrektomie eine prognostische Bedeutung zukommt [1012], [1013].

Jedoch bleibt die Sensitivität und Spezifität der Tumormarker gering. Ein signifikanter Anstieg von CEA und Ca19/9 beim Tumorrezidiv wird mit 54 % bzw. 40 % angegeben [1014]. Wurden beide Tumormarker bestimmt, lag die Sensitivität bei 85 % [1014]. Bei präoperativ erhöhten Tumormarkern waren die Tumormarker beim Rezidiv ebenfalls zu 90 % erhöht [1014]. In einer weiteren Untersuchung zeigte sich das CEA bei Leberfiliae häufiger erhöht und das Ca19/9 bei peritonealer Aussaat [1015].

Da es keine prospektiven Studien gibt und die retrospektiven Studien keinen Überlebensvorteil bei früherer Diagnostik eines Rezidivs nach kurativer Gastrektomie zeigten, sollte das Ergebnis der Bestimmung molekularer Marker zur Identifikation für prognostische Aussagen abgewartet werden [1016].

Sollten allerdings präoperativ bzw. präinterventionell erhöhte Tumormarker nachgewiesen werden, können diese in die Verlaufskontrollen mit einbezogen werden.

16 Psychoonkologie

16.1 Therapieziel in nicht kurativer Situation

| | | |
|-----------|---|----------|
| 16.1 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
| EK | Bei der Festsetzung von Therapiezielen in der Behandlung von Patienten mit einer nicht-heilbaren Magenkrebskrankung sollen die aktuelle Krankheitssituation, die zur Disposition stehenden Therapieoptionen sowie die Wünsche, Werte und Ziele des Patienten berücksichtigt werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund (Übernahme aus der [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#), dort EK-Empfehlung 7.6 – siehe dort für weiteren Hintergrundtext)

"Die Festsetzung und Priorisierung der anzustrebenden Therapieziele stellt einen bzw. den zentralen Schritt im Entscheidungsfindungsprozess dar. Die Therapieziele werden dabei von der aktuellen Erkrankungssituation und ihren prognostischen Implikationen, den (realistischerweise) zur Verfügung stehenden Therapieoptionen sowie den Wünschen des Patienten determiniert. Zudem werden sich umgekehrt die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen daran bemessen lassen müssen, ob sie in der Lage sind, die erklärten Therapieziele in angemessener Weise zu erreichen.

In einer im onkologischen Sinne „palliativen“, d.h. inkurablen Erkrankungssituation stellt „Heilung“ definitionsgemäß kein realistisches Therapieziel dar. Es verbleiben drei generelle Therapieziele:

- Lebenszeitverlängerung
- Verbesserung/Erhalt der Lebensqualität/Symptomlinderung
- Ermöglichung eines Sterbens in Würde.

Patienten können bei vergleichbaren Erkrankungssituationen sehr unterschiedliche Therapieziele verfolgen [\[1017\]](#), [\[1018\]](#), [\[1019\]](#) und sind in sehr unterschiedlichem Maße dazu bereit, therapiebedingte Belastungen auf sich zu nehmen [\[1020\]](#), [\[1021\]](#), [\[1022\]](#). Zudem können die Therapieziele zwischen Patienten und Behandlern deutlich differieren [\[1023\]](#).

| | | |
|-----------|---|----------|
| 16.2 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
| EK | Therapieziele in der Behandlung von Patienten mit einer nicht-heilbaren Magenkrebskrankung sollen regelmäßig überprüft und der geänderten Krankheits- und Behandlungssituation bzw. den geänderten Wünschen, Werte und Zielen des Patienten angepasst werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund (Übernahme aus der [S3 LL Palliativmedizin](#), dort EK-Empfehlung 7.7 – siehe dort für weiteren Hintergrundtext)

| 16.3 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|-----------|--|----------|
| EK | Beim Umgang mit Patienten mit einer nicht-heilbaren Magenkrebserkrankung, die unrealistische Therapieziele verfolgen, kann eine Therapiemaßnahme mit Verweis auf die fraglich medizinische Indikation ärztlicherseits abgelehnt werden. Bei fehlender Indikation soll die Maßnahme abgelehnt werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund (Übernahme aus der [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#), dort EK-Empfehlung 7.8 – siehe dort für weiteren Hintergrundtext)

Es kommt vor, dass Patienten Therapieziele oder Behandlungswünsche äußern, die nicht oder nur mit einer geringen Wahrscheinlichkeit realisierbar sind, oder die mit unvertretbar hohem Aufwand oder Belastungen verbunden wären. Insbesondere in solchen Situationen bedarf es des klärenden Gespräches über die zugrundeliegenden medizinischen Fakten und die Angemessenheit des Therapieziels. Wünscht der Patient eine Therapiemaßnahme, die nicht bzw. wenig geeignet ist, sein Therapieziel zu erreichen, dann soll bzw. kann die Maßnahme abgelehnt werden [1024], [1025], [1026], [1027], [1028], [1029] [BGB §1901b]. Für Situationen, in denen ein Patient eine lediglich fraglich indizierte Therapie wünscht, besteht im Abwägungsprozess zwischen den Belastungen/dem Schaden der Therapiemaßnahme einerseits und dem erhofften Nutzen andererseits auch eine ärztliche Fürsorgeverpflichtung, den Patienten vor Schaden zu bewahren.

| 16.4 | Konsensbasiertes Statement | neu 2024 |
|-----------|--|----------|
| EK | Die maßgeblichen Kriterien bei der Entscheidung über Beginn, Fortsetzung oder Beendigung einer medizinischen Maßnahme sind die medizinische Indikation und die Einwilligung des Patienten. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund (Übernahme aus der [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#), dort EK-Empfehlung 7.9 – siehe dort für weiteren Hintergrundtext)

| 16.5 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|-----------|--|----------|
| EK | In der Behandlung von Patienten mit einer nicht-heilbaren Magenkrebserkrankung soll die Indikationsstellung mit Blick auf das festgesetzte Therapieziel erfolgen und sowohl die Erreichbarkeit des Therapieziels als auch den möglichen Nutzen und Schaden der Maßnahme für den Patienten berücksichtigen. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund (Übernahme aus der [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#), dort EK-Empfehlung 7.10 – siehe dort für weiteren Hintergrundtext)

| 16.6 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|-----------|--|----------|
| EK | Im Behandlungsverlauf soll regelmäßig geprüft werden, ob die medizinische Indikation und die Einwilligung des Patienten mit einer nicht-heilbaren Magenkrebskrankung für die einzelnen medizinischen Maßnahmen noch bestehen, und ggf. eine Anpassung des Therapieplans oder eine Therapiezieländerung erfolgen. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund (Übernahme aus der [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#), dort EK-Empfehlung 7.14 – siehe dort für weiteren Hintergrundtext)

Die medizinische Indikation stellt die fachlich begründete Einschätzung des behandelnden Arztes dar, dass eine konkrete Therapiemaßnahme angezeigt ist, um ein bestimmtes Therapieziel mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zu erreichen [1030], [1031]. Die Indikation bestimmt so das Therapieangebot und begrenzt zugleich den ärztlichen Heilauftrag: Ist eine Therapiemaßnahme nicht indiziert, muss sie der Arzt nicht anbieten und kann ihre Durchführung verweigern; ist sie sogar kontraindiziert, darf er sie nicht einmal auf ausdrücklichen Wunsch des Patienten durchführen [1030], [1025].

16.2 Belastungs- und Symptomerfassung

| 16.7 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|-----------|--|----------|
| EK | Die Erfassung der psychosozialen Belastung und des individuellen psychoonkologischen Unterstützungs- und Behandlungsbedarfes sollte so früh wie möglich und dann wiederholt im Krankheitsverlauf erfolgen. Als Screeninginstrumente sollen das Distress-Thermometer (DT), die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), der Fragebogen zur Belastung von Krebspatienten (FBK), das Depressionsmodul des Patient Health Questionnaire (PHQ-9) oder die Generalized Anxiety Disorder Scale-7 (GAD-7) eingesetzt werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund (Übernahme aus der [S3-Leitlinie Psychoonkologie](#), dort EK-Empfehlung 7.1 und Empfehlung 7.4 – siehe dort für weiteren Hintergrundtext)

Primäre Zielsetzung der psychoonkologischen Diagnostik ist das frühzeitige Erkennen psychischer, familiärer und sozialer Belastungen, psychischer und psychosomatischer Symptome und der Krankheitsverarbeitung, insbesondere in Hinblick auf die Folgen

der Krebskrankung und der Behandlungsmaßnahmen. Die psychoonkologische Diagnostik stellt neben der Art der Belastung auch deren Schweregrad, den Zeitpunkt des Auftretens sowie den Verlauf der Belastung fest. Sie zielt auch auf die Erfassung individueller und sozialer Ressourcen und der Lebensqualität wie auch auf die Erfassung der subjektiven Behandlungsbedürftigkeit und die Behandlungsmotivation.

„Im Rahmen der psychoonkologischen Diagnostik sollen ausschließlich diagnostische Verfahren eingesetzt werden, die die psychometrischen Gütekriterien (Objektivität, Reliabilität und Validität) erfüllen. Praktikabilität auch bei schwer krebskranken Patient*innen sowie Ökonomie stellen weitere wichtige Voraussetzungen dar. Für Screeningverfahren sollten neben den genannten Gütekriterien empirisch ermittelte Grenz- oder Schwellenwerte (Cut-off-Werte) vorliegen, die gleichzeitig eine zufriedenstellende Sensitivität und Spezifität gewährleisten.“

Für Details siehe Tabelle 8 der S3 LL Psychoonkologie.

| 16.8 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|------|---|----------|
| EK | Alle Magenkrebspatienten sollen ein Screening auf psychosoziale Belastungen erhalten. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund (Übernahme aus [S3-Leitlinie Psychoonkologie](#), dort EK-Empfehlung 7.2 – siehe dort für weiteren Hintergrundtext)

Ein Screening für psychosoziale Belastungen und psychische Störungen weist mit einer spezifischen Wahrscheinlichkeit auf das Fehlen bzw. das Vorliegen einer Belastung hin, die durch ein klinisches Interview weiter abgeklärt werden sollte. Als Verfahren können entweder Selbstbeschreibungsfragebogen oder klinische Screeningfragen eingesetzt werden.

Die meisten Screeninginstrumente für psychosoziale Belastungen und psychische Störungen sind Selbstbeschreibungsfragebögen, die in einer verständlichen Sprache psychische Symptome erfassen. Die Auswertung eines solchen Fragebogens erfolgt über einen bestimmten Grenz- oder Schwellenwert (Cut-off-Wert), der definiert, ob die Summe der gegebenen positiven Antworten das Vorliegen einer psychischen Störung bzw. psychosozialen Belastung wahrscheinlich macht oder nicht.

Für die psychoonkologische Diagnostik liegt eine Reihe von Fragebögen vor, die als Screeningverfahren niederschwellig Patienten mit spezifischen Störungen oder Problemlagen identifizieren.

Ein psychoonkologisches Fragebogenscreening kann in allen Versorgungssettings, d.h. in der stationären wie ambulanten Versorgung eingesetzt werden.

Klinische Screeningfragen sind z. B. „Wie belastet haben Sie sich in der vergangenen Woche gefühlt?“, „Wie stark fühlten Sie sich in den letzten beiden Wochen durch Nervosität, Ängstlichkeit oder Anspannung beeinträchtigt?“ oder „Wie stark fühlten Sie sich in den letzten beiden Wochen durch Niedergeschlagenheit und/oder Depressivität beeinträchtigt?“

Ein Screening nach psychosozialen Belastungen kann in Abhängigkeit von den lokalen Gegebenheiten von jedem Mitglied des Behandlungsteams, das mit der Versorgung von Krebspatient*innen betraut ist, nach entsprechender Einarbeitung durchgeführt werden. Die in der Behandlung von Krebspatient*innen involvierten Berufsgruppen sollten in der Lage sein, Art und Ausmaß psychosozialer Belastungen zu erkennen und bei Bedarf eine gezielte diagnostische Abklärung durch eine(n) Fachärztin/Facharzt bzw. Psychotherapeutin/en in die Wege zu leiten.

| | | |
|-----------------|---|----------|
| 16.9 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
| EK | Ein psychoonkologisches Screening sollte frühestmöglich in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus eines*einer Patient*in (z. B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt im Krankheitsverlauf durchgeführt werden. | |
| Starker Konsens | | |

Hintergrund (Übernahme aus [S3-Leitlinie Psychoonkologie](#), dort EK-Empfehlung 7.3 – siehe dort für weiteren Hintergrundtext)

| | | |
|-----------------|---|----------|
| 16.10 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
| EK | Zusätzlich zum Belastungsscreening soll der subjektive psychosoziale Unterstützungsbedarf erfragt werden. | |
| Starker Konsens | | |

Hintergrund (Übernahme aus [S3-Leitlinie Psychoonkologie](#), dort EK-Empfehlung 7.5 – siehe dort für weiteren Hintergrundtext)

| | | |
|-----------------|---|----------|
| 16.11 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
| EK | Bei einer nicht-heilbaren Magenkrebserkrankung sollen die physischen, psychischen, sozialen und spirituellen Bedürfnisse sowie die Belastungen und Informationsbedürfnisse der Patienten und Angehörigen wiederholt und bei einer Änderung der klinischen Situation erfasst werden. | |
| Starker Konsens | | |

Hintergrund (Übernahme aus der [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#), dort EK-Empfehlung 5.5 – siehe dort für weiteren Hintergrundtext)

Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung und ihre Angehörigen haben unterschiedliche physische, psychische, soziale und spirituelle Bedürfnisse. Die Bedürfnisse der Patienten können vielfältig sein und reichen von der Linderung von belastenden Symptomen über Informationsbedarf und Autonomie, um Entscheidungen treffen zu können, zu psychosozialer Unterstützung, um die Krankheit zu bewältigen,

oder spiritueller Unterstützung bei existentiellen Fragen. Bedürfnisse von Angehörigen können praktische Fragen der Versorgung betreffen oder Unterstützung bei eigener Belastung. Die Bedürfnisse von Angehörigen der Patienten sind häufig hoch in Bezug auf psychische Belastung, praktische Unterstützung inklusive pflegerischer Anleitung sowie allgemeinen Informationen und Informationen speziell über Schmerztherapie und Symptomkontrolle [1032], [1033].

| 16.12 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|-----------|---|----------|
| EK | Bei einer nicht-heilbaren Magenkrebskrankung sollte die Erfassung der Bedürfnisse sowie der Belastungen und der Informationsbedürfnisse der Patienten und Angehörigen mit Hilfe von validierten multidimensionalen Erfassungsinstrumenten erfolgen. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund (Übernahme aus der [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#), dort EK-Empfehlung 5.6 – siehe dort für weiteren Hintergrundtext)

Die Evaluation der physischen, psychischen, sozialen und spirituellen Bedürfnisse sollte im Rahmen eines Gespräches mit dem Patienten und den Angehörigen erfolgen. In dieses Gespräch sollten für die Evaluation der Bedürfnisse validierte Erfassungsinstrumente integriert werden, um die realen Symptomprävalenzen zu ermitteln [1034]. Es liegt kein einzelnes Instrument vor, welches alle Parameter umfasst und empfohlen werden kann.

Für Details siehe Tabelle 4 der S3 LL Palliativmedizin [1035]

16.3 Psychoonkologie

| 16.13 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Magenkrebspatienten und ihre Angehörigen sollen wohnortnah Zugang zu ambulanten qualitätsgesicherten psychoonkologischen Unterstützungs- und Behandlungsangeboten in allen Phasen der Erkrankung erhalten. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund (Übernahme aus [S3-Leitlinie Psychoonkologie](#), dort EK-Empfehlung 4.5 – siehe dort für weiteren Hintergrundtext)

Befragungen von Krebspatienten ergeben übereinstimmend Defizite hinsichtlich ihrer Bedürfnisse nach Information; sie zählen zu den wichtigsten und häufigsten „unmet needs“ von Krebspatienten aller Diagnosen und Krankheitsstadien [1036], [1037]. Studien belegen günstige Auswirkungen angemessener Aufklärung und Informationsvermittlung hinsichtlich Krankheitsverarbeitung, besserem psychischen Befinden und höherer Lebensqualität [1038], [1039], [1040], [1041]. Professionelle kommunikative Kompetenz von Ärzten gewährleistet, dass Informationen angemessen,

orientiert am jeweiligen Bedürfnis und auf eine für Patienten verständliche Weise vermittelt werden [1041], [1042], [1043], [1044], [1045].

Es ist wichtig, dass sich Information und Aufklärung an den aktuellen Informationswünschen des Patienten orientieren. Sie sollten ermutigt werden, dem Arzt ihre derzeitigen Informationsbedürfnisse mitzuteilen, welche Informationen aktuell für sie wichtig sind, wie umfassend und wie detailliert diese sein sollen. Weiter ist mit Patienten ihre individuelle Präferenz bezüglich geteilter Entscheidungsfindung (shared decision making) zu klären (z. B. zur Tumorbehandlung) und zu berücksichtigen.

Behandlungsoptionen einschließlich möglicher Alternativen sollten klar und verständlich vermittelt werden, mit realistischen Informationen zur Wirksamkeit und zu potenziell nachteiligen Auswirkungen auf verschiedene Lebensbereiche. Der adäquaten Vorbereitung auf die Auswirkungen einer Gastrektomie hinsichtlich funktioneller Beeinträchtigungen kommt dabei ein besonders hoher Stellenwert zu [1046]. In einer randomisiert-kontrollierten Studie mit 58 Patienten mit Magen- bzw. Ösophagus-Karzinom wurden Informationen signifikant besser von Patienten erinnert, wenn ihnen Audio-Aufnahmen ihrer Aufklärungsgespräche ausgehändigt wurden [1047].

Angebote weitergehender Beratung durch eine spezialisierte Pflegekraft oder psychosoziale Fachkräfte tragen zu besserem Verständnis und Behalten der erhaltenen Informationen bei.

In einer kontrollierten Studie bei 121 Magenkarzinopatienten waren Kenntnisse und Verständnis mit einer interaktiven Form der Informationsvermittlung bis zu 1 Jahr signifikant besser als mit Vortragsvermittelten Informationen; zudem waren kurzfristig verbesserte Krankheitsverarbeitung und LQ nachzuweisen [1048]. Das persönliche Gespräch ist durch Informationsmaterial (Broschüren usw.) zu ergänzen. Patienten sollten im gesamten Krankheits- und Behandlungsverlauf Zugang zu Informationen – orientiert am jeweiligen Bedürfnis – haben; wiederholte Gespräche mit Arzt/Beratern fördern die Verarbeitung und Integration und sollten eingeplant werden. Angehörige und weitere Bezugspersonen sollten, wann immer möglich, in Information und Aufklärung einbezogen werden.

| 16.14 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|-------|---|----------|
| EK | Psychoonkologische Interventionen sollten entsprechend dem individuellen Bedarf in allen Sektoren der Versorgung sowie in allen Phasen der Erkrankung angeboten werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund (Übernahme aus [S3-Leitlinie Psychoonkologie](#), dort EK-Empfehlung 4.11 – siehe dort für weiteren Hintergrundtext)

Die Wirksamkeit unterschiedlicher psychoedukativer und psychotherapeutischer Interventionen bei Tumorpatienten ist gesichert hinsichtlich: Symptomreduktion (Depression, Angst, Schmerzen, Fatigue), Krankheitsverarbeitung und Verbesserung der Lebensqualität. Dies belegen systematische Übersichtsarbeiten [1049], [1050], [1051], [1052], [1053], [1054], [1055], [1056], [1057], [1058], [1059], [1060], und Meta-Analysen [1057], [1058], [1059], wobei sich keine sichere Überlegenheit

bestimmter Therapieverfahren zeigt. Daher sollte gemeinsam mit dem Patienten, anhand seiner individuellen Problemlage, der Belastungen infolge Krankheit/Behandlung, dem Ausmaß psychischer Beeinträchtigung bzw. Leidens, und unter Berücksichtigung seiner persönlichen und sozialen Ressourcen und Präferenzen geeignete Formen psychischer Unterstützung gewählt werden. Sie umfassen:

- Beratung und Edukation zu körperlichen, psychischen und sozialen Auswirkungen von Krebserkrankung und Behandlung, zur Krankheitsbewältigung
- Supportive Therapie zur Unterstützung bei der Verarbeitung der Krankheitserfahrung und Belastungen
- Entspannungs- und körperorientierte Verfahren zur Symptomlinderung (Schmerz, Übelkeit, Dyspnoe, situative Angst)
- Krisenintervention bei akuten Belastungssituationen oder starker Symptombelastung
- Kognitiv-behaviorale oder psychodynamische Psychotherapie bei psychischen und Traumafolgestörungen bzw. Konflikten, insbesondere, wenn sie durch die Krebserkrankung reaktiviert werden
- Paar- und Familieninterventionen zur Stützung familiärer Beziehungen, Mobilisierung von Ressourcen und elterlicher Kompetenz
- Ggf. Begleitung in der Sterbe- und Trauerphase

| 16.15 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|-----------|---|----------|
| EK | Bei positivem Screening und/oder subjektivem Unterstützungsbedarf soll ein diagnostisches Gespräch zur Abklärung psychosozialer Belastungen, psychischer Komorbidität sowie dem Unterstützungs- und Behandlungsbedarf angeboten werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund (Übernahme aus [S3-Leitlinie Psychoonkologie](#), dort EK-Empfehlung 7.6 – siehe dort für weiteren Hintergrundtext)

Wurde im Gespräch mit dem*der Patient*in bereits eine psychosoziale Belastung festgestellt, ist kein zusätzliches Screening erforderlich, sondern es erfolgt umgehend eine klinische Diagnostik (bzw. die Empfehlung und ggf. die Überweisung an die zuständigen psychosozialen Berufsgruppen).

16.4 Palliativversorgung

16.4.1 Allgemeine Palliativversorgung und Zugang zur spezialisierten Palliativversorgung

| 16.16 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|---------------------------------|--|----------|
| Empfehlungsgrad A | Allen Patienten soll nach der Diagnose einer nicht-heilbaren Magenkrebserkrankung Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird. | |
| Level of Evidence 1 - | [1061], [1062], [1063], [1064], [1065], [1066], [1067], [1068], [1035] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund (Übernahme aus der [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#), dort EK-Empfehlung 5.2 – siehe dort für weiteren Hintergrundtext)

"Wenn im Folgenden von „Palliativversorgung“ gesprochen wird, sind immer beide Formen, d.h. die Allgemeine und spezialisierte Palliativversorgung (kurz: APV und SPV) gemeint. Sollte nur eine der Formen gemeint sein, wird dies explizit benannt.

Grundsätzlich soll jeder von einer Krebserkrankung betroffene Patient Zugang zu Informationen über Palliativversorgung haben, z. B. in Form von ausliegenden Flyern an Orten, wo der Patient aufgrund seiner Krebserkrankung behandelt und betreut wird. Gegebenenfalls wird der Patient von sich aus nach Gesprächen mit einer an der Behandlung beteiligten Person über Palliativversorgung suchen. Das bedeutet für die behandelnde Person die Bereitschaft, in ein offenes Gespräch mit dem Patienten zu diesem Thema zu treten und ihn, wenn nötig, weiter zu verweisen."

| 16.17 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
|-----------|---|----------|
| EK | Jeder von einer nicht-heilbaren Magenkrebserkrankung Betroffene soll Zugang zu allgemeiner Palliativversorgung haben. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund (Übernahme aus der [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#), dort EK-Empfehlung 5.10 – siehe dort für weiteren Hintergrundtext)

| | | |
|-----------|--|----------|
| 16.18 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
| EK | Jeder in der Versorgung von Patienten mit einer Magenkrebserkrankung Tätige soll palliativmedizinische Bedürfnisse erfassen und palliativen Handlungsbedarf erkennen können, um eine Palliativversorgung einzuleiten. Adaptation Leitlinie Palliativmedizin | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund (Übernahme aus der [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#), dort EK-Empfehlung 5.11 – siehe dort für weiteren Hintergrundtext)

| | | |
|-----------|--|----------|
| 16.19 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2024 |
| EK | Die allgemeine Palliativversorgung eines Patienten mit einer nicht-heilbaren Magenkrebserkrankung soll folgende Aufgabenfelder beinhalten: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung von Symptomen und Begleitung bei Problemen niedriger bis mittlerer Komplexität in allen vier Dimensionen (physisch, psychisch, sozial und spirituell) • Kommunikation • Therapiezielfindung • Koordination der Versorgung • Einbeziehung von SPV, wenn indiziert | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund (Übernahme aus der [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#), dort EK-Empfehlung 5.12 – siehe dort für weiteren Hintergrundtext)

| | | |
|----------|---|----------|
| 16.20 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2024 |
| A | Patienten mit einer nicht-heilbaren Magenkrebserkrankung und einer hohen Komplexität ihrer Situation sollen eine spezialisierte Palliativversorgung erhalten. | |
| 3 | [1065] , [1066] , [1067] , [1035] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund (Übernahme aus der [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#), dort Empfehlung 5.9 – siehe dort für weiteren Hintergrundtext)

Die Allgemeine Palliativversorgung (APV) ist die Basis aller palliativen Versorgungskonzepte [1069], [1070]. Das Erkennen der palliativen Situation und Einleitung der Palliativversorgung können als genuine Kompetenz der Allgemeinen Palliativversorgung betrachtet werden, da die Bezugsperson des Patienten im Kontext seiner nicht-heilbaren Erkrankung in der Gesundheitsversorgung in den meisten Fällen eine in der Palliativversorgung nicht-spezialisierte Fachkraft ist. Deshalb können alle Gesundheitsberufe als ambulante und stationäre Leistungsanbieter der Allgemeinen Palliativversorgung betrachtet werden, die an der Versorgung eines Patienten mit einer nicht-heilbaren Erkrankung beteiligt sind. Wer vom Patienten als primärer Ansprechpartner oder Vertrauensperson innerhalb der APV gewählt wird, entscheidet der Patient selbst. Allerdings variiert das Angebot und die Verfügbarkeit von Leistungsanbietern und Gesundheitsberufen regional stark: Vor allem in ländlichen Gebieten haben Patienten oftmals wenige Möglichkeiten, zwischen unterschiedlichen Angeboten zu wählen. Flächendeckende Hauptträger der allgemeinen ambulanten Palliativversorgung sind deshalb die Hausärzte. Der Stellenwert der Hausärzte wird durch eine starke Evidenz untermauert, dass eine hausarztzentrierte Versorgung insbesondere bei chronisch kranken und sozial benachteiligten Patienten erhebliche Vorteile bietet, sowohl auf individueller als auch auf gesundheitssystemischer Ebene (Zugang zu Gesundheitsleistungen, Hospitalisierung, Versorgungskontinuität, Vermeidung von Über-, Unter- und Fehlversorgung) [1071]. Diese Befunde sprechen dafür, die Rolle der Hausärzte strukturell weiter zu stärken. In den Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), der die vertragsärztlichen Leistungen und Vergütungen regelt, wurde die hausärztliche Palliativversorgung zum Oktober 2013 aufgenommen. Dies beinhaltet u. a. die palliativmedizinische Ersterhebung des Patientenstatus.

Die kompetente und umfassende Ersterhebung hat weichenstellende Bedeutung, um die palliative Situation des Patienten und seine individuellen Bedürfnisse korrekt zu erkennen, dies dem Patienten adäquat zu vermitteln und eine entsprechende Palliativbehandlung im Sinne des informierten Patientenwillens einzuleiten. Eine Möglichkeit, dabei strukturiert und vorausschauend vorzugehen und auch Veränderungen der Bedürfnisse und Wünsche des Patienten rechtzeitig zu erkennen und darauf zu reagieren, bietet das Konzept der vorausschauenden Versorgungsplanung (auf Englisch: Advance Care Planning). Die vorausschauende Versorgungsplanung beschreibt einen systematischen, interprofessionell begleiteten Kommunikations- und Implementierungsprozess zwischen Patienten, Angehörigen und relevanten an der Behandlung des Patienten beteiligten Personen (siehe Abschnitt Vorausschauende Versorgungsplanung). Eine Patientenverfügung kann ein Ergebnis der vorausschauenden Versorgungsplanung sein.

Über die Kommunikation und Therapiezielfindung hinaus beinhaltet die allgemeine Palliativversorgung die Symptomkontrolle sowie die Koordination der Behandlung und ggf. die Einbeziehung von spezialisierter Palliativversorgung in das Behandlungskonzept. Für Patienten mit komplexen Begleitungssituationen stehen sowohl für den stationären Bereich in Form von Palliativstationen oder Palliativdiensten als auch im ambulanten Bereich im Rahmen der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung Angebote zur Verfügung, die die ärztliche und pflegerische Primärversorgung ergänzen, ohne sie zu ersetzen [1072].

Indikationen zur Einbeziehung der SPV (ambulant oder stationär) können aus unterschiedlichen Gründen gegeben sein, sei es in Bezug auf die Symptomkontrolle (z.

B. bei refraktären Schmerzsyndromen, bei speziellen parenteralen oder rückenmarksnahen Applikationstechniken), pflegerische Versorgung (z. B. bei speziellen Wundbehandlungen), psychosoziale Unterstützung (z. B. schwierige Verarbeitungsprozesse in der Familie) oder 24h-Erreichbarkeit bei krisenhaften Ereignissen [1072].

Allgemeine Palliativversorgung kann nur adäquat stattfinden, wenn alle beteiligten Gesundheitsberufe Grundkenntnisse zur Palliativversorgung besitzen, die in Aus-, Weiter- und Fortbildungen erworben werden.

16.4.2 Ernährung in der Sterbephase

| 16.21 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2024 |
|-------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad B | Nach sorgfältiger Abwägung im Einzelfall (z. B. Stillen von Hunger und Durst) sollten künstliche Ernährung und Flüssigkeitszufuhr bei Sterbenden nicht fortgeführt bzw. begonnen werden. | |
| Level of Evidence 2 | [1035], [1073], [1074], [1075] | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund (Übernahme aus der [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#), dort Empfehlung 19.38 – siehe dort für weiteren Hintergrundtext)

Das Hauptaugenmerk der Behandelnden in der Sterbephase liegt auf dem Wohlbefinden und der optimalen Symptomkontrolle beim sterbenden Menschen [1076].

Patienten am Lebensende nehmen in der Regel weniger Ernährung und Flüssigkeit auf. Die meisten Patienten beschreiben einen reduzierten Appetit sowie ein reduziertes Durstgefühl. Patienten in der Sterbephase nehmen meistens gar keine Ernährung oder Flüssigkeit oral zu sich. Dies ist oft Teil des Sterbeprozesses. Im Einzelfall kann dies aber auch durch Übelkeit, Dysphagie, Atemnot, Somnolenz oder auch mechanische Obstruktion des Magen-Darm-Trakts bedingt sein. Solange der Patient oral noch kleine Mengen von Ernährung oder Flüssigkeit zu sich nehmen kann, sollten angemessene Angebote gemacht werden (kleinste Mengen, Zeit zum Essen, nach Vorlieben und Geschmack).

Die Versorgung von Sterbenden mit künstlicher Ernährung und Flüssigkeitszufuhr ist eine häufig geübte Praxis u. a. mit der Begründung, belastende Symptome wie Fatigue, Somnolenz, Verwirrtheit oder Übelkeit zu lindern. Allerdings haben künstliche Ernährung und/oder Flüssigkeitszufuhr potenzielle Nebenwirkungen (z. B. periphere Ödeme, Lungenödem, verstärkte Rasselatmung), bedürfen einer invasiven Applikation (i. v., s. c., PEG etc.) und führen zu einer erhöhten medizinischen und pflegerischen Aktivität, die in der Sterbephase unangemessen oder unerwünscht sein kann.

17 Komplementäre Therapie

17.1 Allgemeine Hinweise zu komplementären und alternativen Verfahren

Komplementäre Verfahren werden parallel zur konventionellen Therapie angewendet und unterscheiden sich von alternativen Verfahren dadurch, dass sie den Wert der konventionellen Verfahren nicht in Frage stellen, sondern sich als Ergänzung verstehen.

| 17.1 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|-----------|---|--------------|
| EK | Patienten sollen nach ihrer Nutzung von komplementären und alternativen Therapien befragt werden. | |
| | Starker Konsens | |

| 17.2 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2024 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Patienten, die komplementäre Verfahren einsetzen, sollen auch auf mögliche Risiken und Interaktionen hingewiesen werden. | |
| | Starker Konsens | |

Hintergrund

Bezüglich der komplementären Therapie wird auf die entsprechende S3-Leitlinie „Komplementärmedizin in der Behandlung onkologischer PatientInnen“ [1077] verwiesen. In der S3-Leitlinie von Juli 2021 wurden 155 Empfehlungen und Statements für die komplementäre Therapie von onkologischen PatientInnen erarbeitet und konsentiert.

Es gibt keine allseits anerkannten Definitionen der komplementären und der alternativen Medizin. Auch die [S3-Leitlinie Komplementärmedizin](#) [1077] bleibt eine Definition schuldig. Meist werden solche Verfahren von der sogenannten Schulmedizin abgegrenzt, ohne dass diese Grenzziehung einheitlich erfolgt [1078]. „Alternative Medizin“ stellt sich dabei als Ersatz für oder zumindest unabhängig von schulmedizinischen Verfahren dar und ihre Vertreter können dazu verleiten, erwiesen wirksame Therapien zu unterlassen; dies sind wichtige Argumente, die aus schulmedizinischer Sicht entschieden gegen solche alternativen Therapievorstellungen sprechen. Die komplementäre Therapie steht dagegen auf dem Boden der Regeln der wissenschaftlichen Medizin. Sie geht davon aus, dass Wirksamkeitsnachweise erbringbar sind und sie wird in Abstimmung mit der Schulmedizin ergänzend als integrative Therapie angewendet [1079].

Komplementärmedizin gehört zu den von Patienten sehr häufig genutzten Methoden in der Onkologie - die Prävalenz liegt zwischen 14 und 64% [1080], [1081]. Untersuchungen über die Nutzerrate bei Patienten mit Magenkarzinom liegen nicht vor,

ebenso keine Auswertung, welche Methoden von den Patienten am häufigsten genutzt werden.

Zu den komplementären und alternativen Verfahren gehören diagnostische Methoden und eine Vielzahl von Therapieverfahren.

Zum Teil werden Methoden eingesetzt, die begrifflich wissenschaftlich wirken, die aber nicht dem aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand entsprechen (Beispiel sind „Nachweis zirkulierender Tumorzellen“, „Allergiediagnostik“, „Immunstatus“). Wenn aus unzureichend validierten Verfahren Therapieempfehlungen abgeleitet werden, so stellt dies eine Gefährdung rationaler Entscheidungen dar.

Therapeutisch wird ein großes Spektrum unterschiedlicher an Methoden angeboten: Einzelsubstanzen oder Kombinationen teils hochdosierter Nährstoffe in Form von Nahrungsergänzungsmittel, andere oral einnehmbare Substanzen, die nicht zu den Nährstoffen gehören, tierische und bakterielle Produkte, teils enteral, teils parenteral zu applizieren, Phytotherapie, immunologische Therapien, historisch gewachsene medizinische Systeme/Denkentwürfe wie Homöopathie, Anthroposophische Medizin, Ernährungstherapie, technikgestützte Verfahren, Mind-body-Therapien etc. [\[1082\]](#).

„Alternative Verfahren“ finden sich oft auf dem Boden von ätiologischen Konzepten, die den heutigen wissenschaftlichen Erkenntnissen widersprechen. Zum Teil beruhen die Methoden auf der traditionellen Erfahrungsheilkunde, z.T. nutzen sie Adaptationen moderner Forschungszweige oder eigene Interpretationen von Kanzerogenese und immunologischen Zusammenhängen, die für onkologisch nicht spezialisierte Ärzte manchmal nicht leicht als unseriös zu erkennen sind. Erschwerend ist die kaum überschaubare Vielfalt von Ansätzen, die sich zum Teil rasch ändern oder durch neu auftauchende Verfahren ersetzt werden.

Gelegentlich werden für „alternative Verfahren“ Heilsversprechen bei weit fortgeschrittenener Tumorsituation formuliert; wurden entsprechende Wirksamkeitsnachweise nicht mit den Methoden der wissenschaftlichen Medizin erbracht, so sind diese Verfahren als inadäquat abzulehnen. Bedenklich ist zudem, dass für zahlreiche Anbieter ökonomische Aspekte im Vordergrund stehen.

Die S3-Leitlinie Komplementärmedizin [\[1077\]](#) hat zu einer Vielzahl von komplementären und alternativen Methoden die verfügbare Evidenz gesammelt und bewertet. Während von einer Mehrzahl der Verfahren abgeraten [\[1077\]](#) oder gewarnt wird, finden einzelne Techniken, wie u.a. Entspannungsübungen, Massage, Musiktherapie oder Akupunktur Zustimmung in der S3-Leitlinie [\[1077\]](#), aber auch bei kritischen Experten, bei onkologischen Fachgesellschaften sowie bei international anerkannten Kliniken, wie z. B. der Mayo Clinic .

Die ärztliche Beratung zum Thema „Komplementärmedizin“ sollte zunächst das Patienteninteresse an diesem Thema erfragen [\[1083\]](#). Hilfreich kann es sein, dabei auch die für Patienten relevanten (Laien-ätiologischen) Modelle der Tumorentstehung abzuklären [\[1084\]](#). Das Ziel der weiteren Beratung ist neben einer fachlich fundierten Aufklärung über die Möglichkeiten aber auch Risiken der komplementären Therapie die Arzt-Patientenbeziehung zu stärken und zu einer gegenseitigen Offenheit zu führen [\[1085\]](#), [\[1086\]](#).

18 Forschungsfragen

Das Kapitel Forschungsfragen wird während der Konsultationsphase durch ein Expertengremium der AG Forschungsfragen unter Leitung von Dr. med. Jan Borschein überarbeitet und im Anschluss an die Konsultationsphase in die Leitlinie integriert.

Konsolidationsfassung

19 Qualitätsindikatoren

Das Kapitel Qualitätsindikatoren wird während der Konsultationsphase durch ein Expertengremium unter Federführung von Dr. Martin Utzig (DKG) überarbeitet und im Anschluss an die Konsultationsphase in die Leitlinie integriert.

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements [1087], [1088]. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt [1089]. Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine „Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren“ (AG QI). Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der bereits bestehenden Qualitätsindikatoren der Leitlinie 2012, der starken Empfehlungen (Empfehlungsstärke A, „soll“) der aktualisierten Leitlinie sowie den Ergebnissen der Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG QI sind im Leitlinienreport dargelegt.

Tabelle 20: Qualitätsindikatoren (Stand Leitlinienversion 2.0)

| Qualitätsindikator | Referenz-Empfehlung | Evidenzgrundlage / weitere Informationen |
|--------------------|---------------------|--|
|--------------------|---------------------|--|

QI 1: Vollständiger Pathologiebericht (neu)

| | | |
|---|---|--|
| Zähler Anzahl Patienten mit mindestens folgenden Angaben im pathohistologischen Befundbericht: \- Art des entfernten Materials, \- Tumorlokalisation (makroskopisch / mikroskopisch), \- minimalen Entfernung des Tumors zu den Resektionsrändern, \- Größe des Tumors, \- mikroskopischer Tumortyp (nach aktueller WHO-Klassifikation), \- Grading* (aktuelle WHO-Klassifikation), \- TNM-Klassifikation (unter Angabe der untersuchten und befallenen Lymphknoten), | <u>Empfehlung 8.2</u> Die pathologisch-anatomische Begutachtung soll vollständig und in standardisierter Form vorgenommen werden (siehe Angaben im Hintergrundtext). | **EK** **Qualitätsziel:** Möglichst häufig vollständige pathohistologische Befundberichte nach operativer Resektion eines Karzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. |
|---|---|--|

| Qualitätsindikator | Referenz-Empfehlung | Evidenzgrundlage / weitere Informationen |
|--|---------------------|--|
| <p>\- R-Klassifikation. * ggf entfallend nach neoadj Therapie</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (ICD-10 C16.0¹, C16.1-16.9) und operativer Resektion</p> <p>¹Tumoren, deren Zentrum > 2 cm vom gastroösophagealen Übergang entfernt ist, werden als Magenkarzinome klassifiziert, auch dann, wenn der gastroösophageale Übergang einbezogen ist.</p> | | |

QI 2: Endoskopische en-bloc Resektionen (neu)

| | | |
|---|--|--|
| <p>Zähler</p> <p>Anzahl Patienten mit en-bloc Resektion</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (ICD-10 C16.0¹, C16.1-16.9) und endoskopischer Resektion</p> <p>¹Tumoren, deren Zentrum > 2 cm vom gastroösophagealen Übergang entfernt ist, werden als Magenkarzinome klassifiziert, auch dann, wenn der gastroösophageale Übergang einbezogen ist.</p> | <p>Empfehlung 9.3</p> <p>Die endoskopische Resektion (ER) von Magenfrühkarzinomen soll als komplette en-bloc Resektion erfolgen, die eine vollständige histologische Beurteilung der lateralen und basalen Ränder erlaubt.</p> | <p>**9.1: LoE 3b; 9.2: EK**</p> <p>**Qualitätsziel:** Möglichst häufig en-bloc Resektionen bei endoskopischer Resektion von Karzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.</p> |
|---|--|--|

QI 3: R0-Resektionen (Endoskopie) (neu)

| | | |
|--|---|---|
| <p>Zähler</p> <p>Anzahl Patienten mit R0-Resektion nach</p> | <p>Empfehlung 9.3</p> <p>Die endoskopische Resektion (ER) von</p> | <p>**9.1: LoE 3b; 9.2: EK**</p> <p>**Qualitätsziel:** Möglichst häufig R0-Situationen nach endoskopischer</p> |
|--|---|---|

| Qualitätsindikator | Referenz-Empfehlung | Evidenzgrundlage / weitere Informationen |
|---|---|--|
| <p>Nenner Alle Patienten mit Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (ICD-10 C16.0¹, C16.1-16.9) und endoskopischer Resektion¹Tumoren, deren Zentrum > 2 cm vom gastroösophagealen Übergang entfernt ist, werden als Magenkarzinome klassifiziert, auch dann, wenn der gastroösophageale Übergang einbezogen ist.</p> | <p>Magenfrühkarzinomen soll als komplette en-bloc Resektion erfolgen, die eine vollständige histologische Beurteilung der lateralen und basalen Ränder erlaubt.</p> | <p>Resektion eines Magenkarzinoms oder Karzinoms des gastroösophagealen Übergangs.</p> |

QI 4: Ernährungsstatus (neu)

| | | |
|--|---|---|
| <p>Zähler Anzahl Patienten mit Feststellung des Ernährungsstatus nach Nutritional Risk Score und Body Mass Index Nenner Alle Patienten mit Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (ICD-10 C16.0¹, C16.1-16.9) ¹Tumoren, deren Zentrum > 2 cm vom gastroösophagealen Übergang entfernt ist, werden als Magenkarzinome klassifiziert, auch dann, wenn der gastroösophageale Übergang einbezogen ist.</p> | <p>Der Ernährungsstatus soll bei allen Tumorpatienten, beginnend mit der Diagnosestellung, bei jeder stationären Aufnahme und ambulanter Patientenkontakt beurteilt werden, um Interventionen frühzeitig einleiten zu können.</p> | <p>**EK** Qualitätsziel:** Möglichst häufig Erhebung des Ernährungsstatus bei Patienten mit Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.</p> |
|--|---|---|

QI 5: Anastomoseninsuffizienz Grad III (neu)

| | | |
|----------------------|--|---|
| <p>Zähler</p> | | <p>Qualitätsziel:** Möglichst selten</p> |
|----------------------|--|---|

| Qualitätsindikator | Referenz-Empfehlung | Evidenzgrundlage / weitere Informationen |
|---|---------------------|--|
| <p>Anzahl Patienten mit Anastomoseninsuffizienz Grad III</p> <p>Nenner</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (ICD-10 C16.0¹, C16.1-16.9) und Resektion mit Rekonstruktion mittels Anastomose ¹Tumoren, deren Zentrum > 2 cm vom gastroösophagealen Übergang entfernt ist, werden als Magenkarzinome klassifiziert, auch dann, wenn der gastroösophageale Übergang einbezogen ist.</p> | | <p>Anastomoseninsuffizienzen Grad III nach Resektion mit Rekonstruktion mittels Anastomose bei Patienten mit Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs ²Spezifisches Ziel der Leitlinie:² \- Erfassung Anastomoseninsuffizienz Grad III (Localized defect requiring surgical therapy) nach Gastrektomie.</p> <p>Einteilung der Anastomoseninsuffizienz in I-III.</p> <p>I= locally defect, no change in therapy, only medicaments or diet modification</p> <p>II: Localized defect requiring intervention, but no surgery, e.g. IR drain, stent or bedside opening</p> <p>III: Localized defect requiring surgical therapy</p> <p>(nach: Low, D.E., et al., International Consensus on Standardization of Data Collection for Complications Associated With Esophagectomy: Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG). Ann Surg, 2015 Aug;262(2):286-94)</p> |

QI 6: Vitamin B12 Substitution nach Gastrektomie (seit 2012, in 2019 modifiziert , bisher QI 13)

| Zähler | Empfehlung 15.4 | **EK** **Qualitätsziel:** Möglichst häufig Empfehlung und Durchführung von Vitamin B12 Substitution nach |
|---|--|---|
| Anzahl Patienten mit dokumentierter Empfehlung zu | Nach einer Gastrektomie soll eine regelmäßige Vitamin B12- | |

| Qualitätsindikator | Referenz-Empfehlung | Evidenzgrundlage / weitere Informationen |
|---|---|---|
| <p>Vitamin B12-Substitution (z. B. 1000µg alle 3 Mo) im Arztbrief</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (ICD-10 C16.0¹, C16.1-16.9) nach Gastrektomie 'Tumoren, deren Zentrum > 2 cm vom gastroösophagealen Übergang entfernt ist, werden als Magenkarzinome klassifiziert, auch dann, wenn der gastroösophageale Übergang einbezogen ist.</p> | <p>Substitution lebenslang durchgeführt werden. Diese kann parenteral oder oral erfolgen.</p> | <p>Gastrektomie bei Patienten mit Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs</p> |

QI 7: Perioperative Chemotherapie bei Magenkarzinomen cT3 und cT4, M0 (seit 2012, in 2019 modifiziert)

| | | |
|--|--|---|
| <p>Zähler</p> <p>Anzahl Patienten mit präoperativer Chemotherapie</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose Magenkarzinom (ICD-10 16.1-16.9) cT3 oder cT4, M0 und Resektion</p> | | <p>**LoE 1a, EG A**</p> <p>**Qualitätsziel:** Möglichst häufig präoperative Chemotherapie bei lokalisierten Magenkarzinomen cT3 oder cT4, M0 mit Resektion.</p> |
|--|--|---|

QI 8: Perioperative Chemotherapie oder Radiochemotherapie bei Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs mit cT3 oder cT4, M0 (seit 2012, in 2019 modifiziert)

| | | |
|--|--|---|
| <p>Zähler</p> <p>Anzahl Patienten mit präoperativer Chemotherapie oder Radiochemotherapie</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (ICD-10</p> | | <p>**LoE 1a, EG A**</p> <p>**Qualitätsziel:** Möglichst häufig perioperative Chemotherapie oder Radiochemotherapie bei Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs cT3 oder cT4, M0 und Resektion.</p> |
|--|--|---|

| Qualitätsindikator | Referenz-Empfehlung | Evidenzgrundlage / weitere Informationen |
|--|---------------------|--|
| <p>16.0¹⁾ cT3 oder cT4, M0 und Resektion ¹Tumoren, deren Zentrum > 2 cm vom gastroösophagealen Übergang entfernt ist, werden als Magenkarzinome klassifiziert, auch dann, wenn der gastroösophageale Übergang einbezogen ist.</p> | | |

QI 9: Vorstellung interdisziplinäre Tumorkonferenz (seit 2012, in 2019 modifiziert)

| | | |
|--|---|---|
| <p>Zähler Anzahl Patienten mit postinterventioneller Vorstellung in der Tumorkonferenz Nenner Alle Patienten mit Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (ICD-10 C16.0¹, C16.1-16.9) mit operativer Therapie (endoskopische oder chirurgische Resektion) ¹Tumoren, deren Zentrum > 2 cm vom gastroösophagealen Übergang entfernt ist, werden als Magenkarzinome klassifiziert, auch dann, wenn der gastroösophageale Übergang einbezogen ist.</p> | <p>Empfehlung 11.9 Nach präoperativer Chemotherapie und anschließender Operation sollte die postoperative Chemotherapie fortgesetzt werden.</p> | <p>**EK** **Qualitätsziel:** Möglichst häufig postinterventionelle Vorstellung in der interdisziplinären Tumorkonferenz von Patienten mit Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit operativer Therapie (endoskopische oder chirurgische Resektion)</p> |
|--|---|---|

QI 10: Bestimmung HER-2-Status vor palliativer Tumortherapie (seit 2012, in 2019 modifiziert, bisher QI 11)

| | | |
|---|--|--|
| <p>Zähler Anzahl Patienten mit Bestimmung des HER-2-Status Nenner Alle Patienten mit Karzinom des Magens oder des</p> | <p>Empfehlung 12.7 Vor dem Einsatz einer palliativen medikamentösen Tumortherapie sollen der HER-2-Status und der PD-L1 Status (CPS) und der MSI-Status als positive prädiktive Faktoren</p> | <p>**EK** **Qualitätsziel:** Möglichst häufig Bestimmung des HER-2-Status vor palliativer medikamentöser Tumortherapie bei Patienten mit Karzinom des Magens</p> |
|---|--|--|

| Qualitätsindikator | Referenz-Empfehlung | Evidenzgrundlage / weitere Informationen |
|--|--|--|
| <p>gastroösophagealen Übergangs (ICD-10 C16.0¹, C16.1-16.9) mit palliativer medikamentöser Tumorthерапie</p> <p>¹Tumoren, deren Zentrum > 2 cm vom gastroösophagealen Übergang entfernt ist, werden als Magenkarzinome klassifiziert, auch dann, wenn der gastroösophagealen Übergang einbezogen ist.</p> | für eine Therapie mit Trastuzumab oder PD-1 Inhibitoren bestimmt werden. | oder des gastroösophagealen Übergangs. |

Konsultationsfas-

20 Anlagen

20.1 Anlagen zu Kapitel 9 – Endoskopische Therapie

Tabelle 21: Incidence of nodal metastasis in various categories of early gastric cancer observed from surgically resected specimens operated at National Cancer Hospital and Cancer Institute Hospital (Najajima et al., 2006)

| Dept h | Ulceration | | Differentiated type | | Undifferentiated type | | |
|--------|------------|-------------------------------|---------------------|---------------|-----------------------|----------------|--|
| M | UL0 | Tumor diameter | ≤ 2 cm | > 2 cm | ≤ 2 cm | > 2 cm | |
| | | Incidence of nodal metastasis | 0 % (0/437) | 0 % (0/493) | 0 % (0/310) | 2,8 % (0/310) | |
| | | 95 % confidence interval | 0 ~ 0,7 % | 0 ~ 0,6 % | 0 ~ 0,96 % | 1 ~ 6,0 % | |
| | UL1 | Tumor diameter | ≤ 3 cm | > 3 cm | ≤ 2 cm | > 2 cm | |
| | | Incidence of nodal metastasis | 0 % (0/488) | 3,0 % (7/230) | 2,9 % (8/21) | 5,9 % (44/743) | |
| | | 95 % confidence interval | 0 ~ 0,6 % | 0,3 ~ 9,0 % | 1,2 ~ 5,7 % | 4,3 ~ 7,9 % | |
| SM1 | | Tumor diameter | ≤ 3 cm | > 3 cm | Any diameter | | |
| | | Incidence of nodal metastasis | 0 % (0/145) | 2,6 % (2/78) | 10,6 % (9/85) | | |
| | | 95 % confidence interval | 0 ~ 2,6 % | 0,3 ~ 9,0 % | 5,0 ~ 19,2 % | | |

Green zone indicates absolute indication for endoscopic resection, yellow zone indicates expanded indication and red zone indicates relative indication

Tabelle nach [1090]

Tabelle 22: Risiko für Lymphknotenmetastasen (operierte Patienten mit Nachweis einer Submukosainvasion).

| Gesamtpunktzahl* | Patientenzahl | Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen (%) (95%- Konfidenzintervall) |
|------------------|---------------|--|
| 0 | 62 | 1,6 (0-8,7%) |
| 1 | 341 | 2,6 (1,2-5,0%) |
| 2 | 185 | 4,9 (2,3-9,0%) |
| 3 | 148 | 7,4 (3,8-12,9%) |
| 4 | 132 | 8,3 (4,2-14,4%) |

| Gesamtpunktzahl* | Patientenzahl | Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen (%) (95%- Konfidenzintervall) |
|------------------|---------------|--|
| 5 | 141 | 19,9 (13,6-27,4%) |
| 6 | 77 | 27,3 (17,7-38,6%) |
| 7 | 15 | 26,7 (7,8-55,1%) |

* Jeweils 1 Punkt für Durchmesser >3cm, R1-Resektion am tiefen Resektionsrand, Blutgefäßinvasion, Submukosainvasion >500µm. 3 Punkte für Lymphgefäßinvasion.

20.2 Änderungen der Leitlinie im Rahmen der Aktualisierung

| Version 2 | Version 3.01 | Änderung | Kommentar |
|--|---|---------------------|-----------|
| 3.3 | 3.3 | modifiziert 2024 | |
| Wichtige Risikofaktoren für das Nicht-Kardiakarzinom sind Alter, niedriger sozioökonomischer Status, Tabakrauchen, Alkoholkonsum, familiäre Belastung, vorangegangene Magenoperationen, perniziöse Anämie, Leben in einer Hochrisikopopulation sowie Ernährungs- und Umweltfaktoren. | Wichtige Risikofaktoren für das Nicht-Kardiakarzinom sind Alter, männliches Geschlecht, Übergewicht, niedriger sozioökonomischer Status, Tabakrauchen, hoher Alkoholkonsum, familiäre Belastung, vorangegangene Magenoperationen und Leben in einer Hochrisikopopulation. | | |
| | 3.4 | neu 2024 | |
| | Weitere Ernährungsfaktoren, die das Magenkarzinomrisiko erhöhen, sind eine hohe Zufuhr von in Salz konservierten Lebensmitteln, von verarbeitetem Fleisch und ein geringer Verzehr von Obst. | | |
| 4.2 | 3.6 | modifiziert 2024 | |
| Ein frühes Erkrankungsalter, das Vorliegen eines Magenkarzinoms und eine familiäre Häufung weisen auch bei gesunden Personen auf eine erbliche Form eines Magenkarzinoms hin. In diesen Fällen sollte die Indexperson einem multidisziplinären Team unter Einbeziehung eines Humangenetikers und Zugang zu psychosozialer Beratung vorgestellt werden. | Ein Erkrankungsalter vor dem 50. Lebensjahr und/oder eine familiäre Häufung weisen auf eine erbliche Form eines Magenkarzinoms hin und sollte durch eine humangenetische Beratung weiter geklärt werden. | | |
| | 4.3 | neu 2024 | |

| Version 2 | Version 3.01 | Änderung | Kommentar |
|-----------|--|----------|-----------|
| | Die molekularpathologische Diagnostik auf CDH1- oder CTNNA1-Keimbahnmutationen soll in zertifizierten Laboratorien erfolgen. | | |
| | 4.4 | neu 2024 | |
| | Bei Individuen mit gesicherter pathogener CDH1- oder CTNNA1-Keimbahnmutation soll auf eine <i>H. pylori</i> -Infektion getestet und bei positivem Ergebnis eine Eradikationsbehandlung durchgeführt werden. | | |
| | 4.5 | neu 2024 | |
| | Asymptomatischen Trägern einer pathogenen CTNNA1-Keimbahnmutation wird eine jährliche Endoskopie in einem erfahrenen Zentrum empfohlen. Eine prophylaktische Gastrektomie sollte in Abhängigkeit von den endoskopischen Befunden und der Penetranz des diffusen Magenkarzinoms in der Familie abhängig gemacht werden. | | |
| | 4.6 | neu 2024 | |
| | Familienmitgliedern mit hereditärem lobulären Mammakarzinom (HLBC) und pathogener CDH1-Mutation sollte eine jährliche Endoskopie angeboten werden. | | |
| | 4.8 | neu 2024 | |
| | Familienmitglieder von Familien mit hereditärem diffusen Magenkarzinom-ähnlichen | | |

| Version 2 | Version 3.01 | Änderung | Kommentar |
|---|---|---------------------|-----------|
| | Phänotyp (HDGC-like; ohne Nachweis einer pathogenen CDH1- oder CTNNA1-Keimbahnmutation) sollten für mindestens zwei Jahre einer jährlichen Endoskopie zugeführt werden beginnend ab dem 40. Lebensjahr oder 10 Jahre vor dem Erkrankungsalter des jüngsten an diffusen Magenkarzinom erkrankten Familienmitglieds, bzw. frühestens ab dem 18. Lebensjahr. | | |
| | 4.11 | neu 2024 | |
| | Bei allen Personen mit erhöhtem Magenkarzinomrisiko soll eine Testung auf <i>H. pylori</i> erfolgen. Bei positivem Testergebnis soll eine Eradikationstherapie mit nachfolgender Erfolgskontrolle angeboten werden. | | |
| 5.3 | 4.13 | modifiziert 2024 | |
| Ein bevölkerungsbezogenes endoskopisches Screening zum Nachweis von Magenkarzinomen soll in Deutschland nicht erfolgen. | Ein bevölkerungsbezogenes endoskopisches Screening auf das Vorliegen gastraler neoplastischer Veränderungen und eines Magenkarzinoms soll in Deutschland nicht erfolgen. | | |
| | 4.14 | neu 2024 | |
| | Individuen mit nachgewiesenen fortgeschrittenen präneoplastischen Veränderungen sollen in Übereinstimmung mit internationalen Leitlinien einer endoskopisch-biopsischen Überwachung zugeführt werden. | | |

| Version 2 | Version 3.01 | Änderung | Kommentar |
|-----------|--|----------|-----------|
| | 4.15 | neu 2024 | |
| | Eine Testung auf <i>H. pylori</i> kann asymptomatischen Patienten ab dem Alter von 50 Jahren in einem allgemeinen Vorsorgegespräch, zum Beispiel im Rahmen der kolorektalen Karzinomvorsorge, angeboten werden. | | |
| | 4.16 | neu 2024 | |
| | Vor oder nach endoskopischer Resektion von Magenfrühkarzinomen und Adenomen oder operativen Magenteilresektionen soll eine Testung auf das Vorliegen einer <i>Helicobacter pylori</i> -Infektion erfolgen. Bei positivem Testergebnis soll eine Eradikationstherapie mit nachfolgender Erfolgskontrolle durchgeführt werden. | | |
| | 4.18 | neu 2024 | |
| | Bei Patienten mit Erstdiagnose einer perniziösen Anämie sollte eine ÖGD mit biotisch-histologischer Charakterisierung der gastralnen Mukosa erfolgen. | | |
| | 4.19 | neu 2024 | |
| | Bei Vorliegen einer autoimmun-atrophischen Gastritis soll eine regelmäßige endoskopische Überwachung alle 3 – 5 Jahre angeboten werden. | | |
| 5.5 | 5.1 | | |

| Version 2 | Version 3.01 | Änderung | Kommentar |
|--|---|---------------------|-----------|
| Es gibt keine klinischen Hinweise, dass Protonenpumpeninhibitoren (PPI) das Risiko für ein Magenkarzinom erhöhen. | Klinische Studien zeigen zwar eine Assoziation zwischen Magenkarzinomrisiko und Langzeit-PPI-Einnahme, eine Kausalität ist jedoch nicht belegt. Siehe Supplement, Evidenzbericht AG 1_PPI und Statine, Tabelle 4 | modifiziert 2024 | |
| | 5.3 | neu 2024 | |
| | Statinen sollten nicht mit der Indikation der Prophylaxe eines Magenkarzinoms angewendet werden. Siehe Supplement, Evidenzbericht AG 1_PPI und Statine, Tabelle 6 | | |
| 6.1 | 6.1 | modifiziert 2024 | |
| Patienten mit einem oder mehreren der folgenden Alarmsymptome sollen zu einer frühzeitigen ÖGD mit Entnahme von Biopsien überwiesen werden: • Dysphagie • Rezidivierendes Erbrechen • Inappetenz • Unklarer Gewichtsverlust • Gastrointestinale Blutung • unklare Eisenmangelanämie | Bei Patienten mit einem oder mehreren der folgenden Alarmsymptome für das Vorliegen einer Neoplasie soll zeitnah eine komplette Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) mit Entnahme von Biopsien erfolgen: • Dysphagie • Rezidivierendes Erbrechen • Inappetenz • Unklarer Gewichtsverlust • Gastrointestinale Blutung • unklare Eisenmangelanämie • unklarer Vitamin B-12-Mangel | | |
| | 6.5 | neu 2024 | |

| Version 2 | Version 3.01 | Änderung | Kommentar |
|-----------|--|----------|-----------|
| | <p>Kommt therapeutisch eine endoskopische Resektion in Betracht, sollten zur Detektion einer Helicobacter-Infektion und präneoplastischer Konditionen Biopsien aus endoskopisch nicht vom Tumor befallener Magenschleimhaut entnommen werden.</p> <p>Siehe Supplement, Evidenzbericht AG 2_Biopsien und Nachsorge, Tabelle 6</p> | | |
| | 7.1 | neu 2024 | |
| | <p>Das klinische Staging der Karzinome des ösophagogastralen Übergangs und des Magens soll auf der Grundlage der endoskopischen und bildgebenden Diagnostik nach der jeweils aktuellen klinischen TNM-Klassifikation der UICC erfolgen.</p> | | |
| | 7.10 | neu 2024 | |
| | <p>Bei therapiefähigen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem irresektablen Magenkarzinom sollen der MSI-, der PD-L1- und der HER2- Status aufgrund ihrer Bedeutung für die Prognose und/oder die Gestaltung der medikamentösen Tumorthерапie bestimmt werden.</p> <p>Siehe Supplement, Evidenzbericht AG 2_prognostische & prädiktive Marker, Tabelle 7 und 8</p> | | |
| | 7.11 | neu 2024 | |

| Version 2 | Version 3.01 | Änderung | Kommentar |
|-----------|--|---------------------|-----------|
| | <p>Bei Patienten mit in kurativer Intention behandelbarem Magenkarzinom kann vor operativer Therapie die CT-gestützte Bestimmung der Muskelmasse auf der Höhe L3 erfolgen, um das Risiko postoperativer Komplikationen abzuschätzen.</p> <p>Siehe Supplement, Evidenzbericht AG 2 und AG 6_Sarkopenie, Tabelle 4</p> | | |
| 9.2 | <p>9.2</p> <p>Empfehlungsgrad 0:</p> <p>1. Magenfrühkarzinome mit maximal einem „erweiterten Kriterium“ können endoskopisch kurativ reseziert werden. Zur Resektion soll die ESD eingesetzt werden. Liegt mehr als ein erweitertes Kriterium vor, soll eine onkologisch-chirurgische Nachresektion erfolgen. Die erweiterten Kriterien sind wie folgt definiert: a) differenziertes Mukosakarzinom (G1/2) ohne Ulceration und Größe > 2 cm 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 (Cave: Bitte Hintergrundtext beachten!).</p> <p>Empfehlungsgrad B:</p> <p>2. Sofern vor der endoskopischen Resektion nicht mehr als ein erweitertes Kriterium vorliegt, sollte eine endoskopische Resektion in einem Zentrum mit Expertise in der ESD durchgeführt werden.</p> <p>Empfehlungsgrad A:</p> <p>3. Die Resektion soll als en bloc-Resektion erfolgen und die ESD eingesetzt werden.</p> <p>4. Liegt nach der Resektion doch mehr als ein erweitertes Kriterium vor, soll eine onkologisch-chirurgische Nachresektion erfolgen.</p> <p>Zur Resektion soll die ESD eingesetzt werden. Liegt mehr als ein erweitertes Kriterium vor, soll eine onkologisch-chirurgische Nachresektion erfolgen.</p> | modifiziert 2024 | |

| Version 2 | Version 3.01 | Änderung | Kommentar |
|---|--|---------------------|-----------|
| | <p>Die erweiterten Kriterien sind wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Differenziertes Mukosakarzinom (G1/2) ohne Ulceration und jeglicher Größe • Differenziertes Mukosakarzinom mit Ulceration und Größe ≤ 3 cm • Gut differenzierte Karzinome mit Submukosainvasion < 500 µm und Größe < 3 cm • Undifferenziertes Mukosakarzinom ≤ 2 cm Durchmesser (sofern bioptisch kein Nachweis von Tumorzellen im Abstand ≤ 1 cm besteht (<u>Cave: Bitte Hintergrundtext beachten!</u>) | | |
| 10.6 | 10.6 | modifiziert 2024 | |
| Kliniken mit hoher Fallzahl haben eine geringere perioperative Letalität als Kliniken mit niedriger Fallzahl. Patienten sollte daher die Überweisung an Kliniken mit hoher Fallzahl angeboten werden. | Kliniken mit hoher Fallzahl haben eine geringere perioperative Letalität als Kliniken mit niedriger Fallzahl. Patienten sollten an zertifizierten Magenkarzinomzentren oder Zentren, die vergleichbare Anforderungen erfüllen, behandelt werden. | | |
| 10.7 | 10.7 | modifiziert 2024 | |
| Es gibt keinen allgemein anerkannten Standard zur Rekonstruktion nach Gastrektomie oder subtotal distaler Magenresektion. Weltweit wird die ausgeschaltete ROUX-Schlinge bevorzugt verwendet. | Es gibt keinen allgemein anerkannten Standard zur Rekonstruktion nach Gastrektomie oder subtotal distaler Magenresektion. Weltweit wird die ausgeschaltete ROUX-Schlinge bevorzugt verwendet. Alternativ kann mit dem Ziel | | |

| Version 2 | Version 3.01 | Änderung | Kommentar |
|---|---|---------------------|-----------|
| | der Verbesserung des nutritiven und funktionellen Outcomes nach Gastrektomie eine Rekonstruktion mit Pouchbildung erfolgen. | | |
| 10.13 | 10.13 | modifiziert 2024 | |
| Nach R1-Resektion beim Adenokarzinom des Magens und des ösophagogastralen Übergangs soll zunächst die Möglichkeit einer kurativen Nachresektion geprüft werden. Falls dies nicht möglich ist, kann eine postoperative Radiochemotherapie nach Konsens in der interdisziplinären Tumorkonferenz durchgeführt werden. | Nach R1-Resektion beim Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs soll die Indikation für eine kurative Nachresektion überprüft werden. Falls dies nicht möglich ist, kann eine postoperative Radiochemotherapie nach Konsens in der interdisziplinären Tumorkonferenz durchgeführt werden. | | |
| 10.15 | 10.14 | modifiziert 2024 | |
| Beim isolierten Lokalrezidiv kann eine erneute Operation durchgeführt werden. | Beim isolierten Lokalrezidiv soll die Indikation für eine erneute Resektion überprüft werden. | | |
| 10.16 | 10.15 | modifiziert 2024 | |
| Bei funktioneller Inoperabilität eines Patienten oder Irresektabilität eines lokal begrenzten Adenokarzinom des Magens oder ösophagogastralen Übergangs kann eine definitive Radiochemotherapie durchgeführt werden. | Bei funktioneller Inoperabilität des Patienten oder lokaler Irresektabilität des Tumors soll die Indikation für eine definitive Radiochemotherapie oder eine Systemtherapie in Abhängigkeit molekular-pathologischer Faktoren und der Tumorlokalisierung überprüft werden. | | |
| 11.1 | 11.1 | modifiziert 2024 | |
| Bei lokalisierten Adenokarzinomen des Magens oder ösophagogastralen | Bei lokalisierten Adenokarzinomen des Magens oder gastroösophagealen | | |

| Version 2 | Version 3.01 | Änderung | Kommentar |
|---|---|---------------------|-----------|
| Übergangs mit Kategorie cT2 kann eine perioperative Chemotherapie durchgeführt werden. | Übergangs mit Kategorie cT2 N0 kann eine perioperative Chemotherapie durchgeführt werden. | | |
| 11.2 | 11.2 | modifiziert 2024 | |
| Bei lokalisierten Magenkarzinom der Kategorien cT3 und resektablen cT4 Tumoren soll eine perioperative Chemotherapie durchgeführt, d.h. präoperativ begonnen und postoperativ fortgesetzt werden. | Bei lokalisierten Magenkarzinom der Kategorien \geq cT3 Tumoren und/oder N+ soll eine perioperative Chemotherapie durchgeführt, d.h. präoperativ begonnen und postoperativ fortgesetzt werden. | | |
| 11.3 | 11.3 | modifiziert 2024 | |
| Beim nicht-fernmetastasierten Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs der Kategorien cT3 und resektablen cT4 Tumoren soll eine neoadjuvante Radiochemotherapie oder eine perioperative Chemotherapie durchgeführt werden. | Beim nicht-fernmetastasierten Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs der Kategorien cT3 und resektablen cT4 Tumoren soll eine neoadjuvante Radiochemotherapie gefolgt von adjuvanter Immuntherapie bei Nachweis vitaler Tumorzellen im Resektat oder eine perioperative Chemotherapie durchgeführt werden. Siehe Supplement, Evidenzbericht AG 4_Neoadjuvante Radio- und Perioperative Chemotherapie bei GEJ-Patienten, Tabelle 5 | | |
| 11.7 | 11.7 | modifiziert 2024 | |
| Im Falle eines lokalen Tumorprogresses unter neoadjuvanter Therapie sollte diese abgebrochen und eine frühzeitige Operation durchgeführt werden. | Im Falle eines lokalen Tumorprogresses unter neoadjuvanter Therapie soll die Entscheidung über die weitere Therapie – insbesondere eine frühzeitige Operation – | | |

| Version 2 | Version 3.01 | Änderung | Kommentar |
|--|---|---------------------|-----------|
| | interdisziplinär getroffen werden. | | |
| 11.11 | 11.8 | modifiziert 2024 | |
| Nach präoperativer Therapie soll eine histologische Bestimmung des Tumorregressionsgrades nach Becker erfolgen. | Nach präoperativer Therapie soll eine histologische Bestimmung des Tumorregressionsgrades erfolgen. | | |
| 11.12 | 11.9 | modifiziert 2024 | |
| Nach präoperativer Chemotherapie und anschließender Operation soll über die postoperative Chemotherapie interdisziplinär entschieden werden. In diese Entscheidung sollen Regressionsgrad, klinisches Ansprechen, Verträglichkeit der Chemotherapie und Allgemeinzustand einfließen. | Nach präoperativer Chemotherapie und anschließender Operation sollte die postoperative Chemotherapie fortgesetzt werden. | | |
| 11.12 | 11.10 | modifiziert 2024 | |
| Nach präoperativer Chemotherapie und anschließender Operation soll über die postoperative Chemotherapie interdisziplinär entschieden werden. In diese Entscheidung sollen Regressionsgrad, klinisches Ansprechen, Verträglichkeit der Chemotherapie und Allgemeinzustand einfließen. | In diese Entscheidung sollen klinisches Ansprechen, Verträglichkeit der Chemotherapie, Allgemeinzustand und Regressionsgrad einfließen. | | |
| 11.13 | 11.11 | modifiziert 2024 | |
| Bei Progress soll die präoperative Therapie postoperativ nicht fortgesetzt werden. | Bei radiologischem und/oder endoskopischen Progress soll die präoperative Therapie postoperativ nicht fortgesetzt werden. | | |

| Version 2 | Version 3.01 | Änderung | Kommentar |
|---|--|---------------------|-----------|
| | 12.1 | neu 2024 | |
| | Präambel: Der Wunsch, der ECOG-Status und die Prognose des Patienten entscheiden darüber, ob und in welchem Umfang palliative und supportive Therapien eingesetzt werden. | | |
| 12.1 | 12.2 | modifiziert 2024 | |
| Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine systemische Chemotherapie angeboten werden. Therapieziel ist die Verbesserung des Überlebens und der Erhalt der Lebensqualität. Ein erhöhtes Alter stellt keine Kontraindikation dar. | Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine medikamentöse Tumortherapie angeboten werden. Therapieziel ist die Verbesserung des Überlebens und der Erhalt der Lebensqualität. Ein erhöhtes Alter stellt keine Kontraindikation dar. | | |
| 12.3 | 12.4 | modifiziert 2024 | |
| Während der Chemotherapie sollen das allgemeine Befinden des Patienten, Tumorsymptome und vitale Körperfunktionen regelmäßig geprüft werden. | Während der medikamentösen Tumortherapie sollen das allgemeine Befinden des Patienten, Tumorsymptome und vitale Körperfunktionen regelmäßig geprüft werden. | | |
| 12.4 | 12.5 | modifiziert 2024 | |
| Unter laufender palliativer Chemotherapie sollte alle 6-12 Wochen eine klinische Re-Evaluation und geeignete Bildgebung erfolgen, um negative Entwicklungen der Erkrankung rechtzeitig zu erkennen und Patienten nicht unnötig lange unwirksamen Therapien auszusetzen bzw. die Chance auf wirksamere Therapien zu ermöglichen. | Unter laufender palliativer medikamentöser Tumortherapie sollte alle 6 - 12 Wochen eine klinische Re-Evaluation und geeignete Bildgebung erfolgen, um negative Entwicklungen der Erkrankung rechtzeitig zu erkennen und Patienten nicht unnötig lange unwirksamen Therapien auszusetzen bzw. | | |

| Version 2 | Version 3.01 | Änderung | Kommentar |
|--|---|---------------------|-----------|
| | die Chance auf wirksamere Therapien zu ermöglichen. | | |
| 12.6 | 12.7 | modifiziert 2024 | |
| Vor dem Einsatz einer palliativen medikamentösen Tumortherapie soll der HER-2- Status als positiver prädiktiver Faktor für eine Therapie mit Trastuzumab bestimmt werden. | Vor dem Einsatz einer palliativen medikamentösen Tumortherapie sollen der HER-2-Status und der PD-L1 Status (CPS) und der MSI-Status als positive prädiktive Faktoren für eine Therapie mit Trastuzumab oder PD-1 Inhibitoren bestimmt werden. | | |
| 12.7 | 12.8 | modifiziert 2024 | |
| In der Palliativsituation soll in der Erstlinientherapie eine Platin-/Fluoropyrimidin- hältige Kombinationstherapie durchgeführt werden. Bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen Platin kann alternativ eine Irinotecan/Fluoropyrimidinhältige Kombinationstherapie durchgeführt werden. Dabei handelt es sich um einen Off-Label-Use | Bei Patienten mit fortgeschrittenem, irresektablen oder metastasiertem Erkrankungsstadium soll eine medikamentöse Tumortherapie erfolgen. Diese soll in der Erstlinientherapie auf der Kombination eines Platinderivats mit einem Fluropopyrimidin (und ggf. weiteren Medikamenten) basieren. | | |
| 12.7 | 12.9 | modifiziert 2024 | |
| In der Palliativsituation soll in der Erstlinientherapie eine Platin-/Fluoropyrimidin- hältige Kombinationstherapie durchgeführt werden. Bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen Platin kann alternativ eine Irinotecan/Fluoropyrimidinhältige Kombinationstherapie durchgeführt werden. Dabei handelt es sich um einen Off-Label-Use | Bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen ein Platindrivat kann eine Kombination aus Fluropopyrimidin mit Irinotecan erwogen werden (Off Label Use). | | |
| 12.8 | 12.10 | | |

| Version 2 | Version 3.01 | Änderung | Kommentar |
|---|--|---------------------|-----------|
| Eine Docetaxel-haltige Dreifachkombination kann unter Berücksichtigung von Alter, Allgemeinzustand und Komorbidität erwogen werden. | Eine Docetaxel-haltige Dreifachkombination kann bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand erwogen werden. | modifiziert 2024 | |
| 12.12 | 12.13 | modifiziert 2024 | |
| Bei HER2-überexprimierenden Tumoren soll eine Cisplatin-/Fluoropyrimidin- basierte Erstlinienchemotherapie um Trastuzumab ergänzt werden. | Bei HER2-überexprimierenden Tumoren soll eine Platin-/Fluoropyrimidin-basierte Erstlinienchemotherapie um Trastuzumab ergänzt werden. | | |
| | 12.14 | neu 2024 | |
| | Bei HER2-überexprimierenden und PDL-1-positiven Tumoren (CPS ≥ 1) sollte eine Platin-/Fluoropyrimidin-basierte Erstlinienchemotherapie zusätzlich zu Trastuzumab um Pembrolizumab ergänzt werden. | | |
| | 12.15 | neu 2024 | |
| | Zur Behandlung von Patienten mit HER 2 negativen und PD-L1 positiven Tumoren (definiert als CPS ≥ 1) sollte zu einer Fluoropyrimidin-/Platin- basierten Chemotherapie ein PD-1-Inhibitor hinzugefügt werden. Der Nutzen hängt von der Höhe des PD-L1-/CPS-Status ab. | | |
| 12.14 | 12.16 | modifiziert 2024 | |
| Patienten in gutem Allgemeinzustand soll eine Zweitlinien-Chemotherapie angeboten werden. Das zu wählende Behandlungsschema | Patienten in gutem Allgemeinzustand soll eine Zweitlinien-Chemotherapie angeboten werden. Das zu wählende Behandlungsschema soll sich nach der jeweiligen | | |

| Version 2 | Version 3.01 | Änderung | Kommentar |
|--|---|---------------------|-----------|
| soll sich nach der jeweiligen Vortherapie richten. | Vortherapie sowie nach dem HER 2 Status und dem Mikrosatellitenstatus richten. | | |
| 12.15 | 12.17 | modifiziert 2024 | |
| Eine Zweitlinientherapie sollte Irinotecan*, Docetaxel*, Paclitaxel*, Ramucirumab oder Paclitaxel mit Ramucirumab beinhalten, wobei der Zulassungsstatus zu berücksichtigen ist. | Eine Zweitlinientherapie sollte Irinotecan*, Docetaxel*, Paclitaxel*, Ramucirumab oder Paclitaxel mit Ramucirumab, Pembrolizumab oder Trastuzumab Deruxtecan beinhalten. Der Evidenzgrad und die Effektstärke unterscheidet sich für die genannten Substanzen. * = off-Label Use | | |
| | 12.18 | neu 2024 | |
| | Bei mikrosatelliten-instabilen Tumoren, die noch keine PD-L1 gerichtete Immuntherapie erhalten haben, soll in der Zweitlinientherapie Pembrolizumab eingesetzt werden. | | |
| | 12.19 | neu 2024 | |
| | Patienten in gutem Allgemeinzustand sollte nach Versagen von zwei vorherigen Therapien neben Best Supportive Care (BSC) auch eine Drittlinien-Therapie angeboten werden. | | |
| | 12.20 | neu 2024 | |
| | Bei Patienten, die mit mindestens zwei systemischen Therapien vorbehandelt sind, kann in Abhängigkeit vom HER 2 Status auch Tiperacil/Trifluridin oder | | |

| Version 2 | Version 3.01 | Änderung | Kommentar |
|---|---|---------------------|-----------|
| | Trastuzumab Deruxtecan eingesetzt werden. | | |
| 13.2 | 13.2 | modifiziert 2024 | |
| Im Magen kommen optional in erster Linie eine Stentimplantation oder Anlage einer Gastroenterostomie, ferner eine jejunaile Ernährungsfistel oder eine palliative Bestrahlung in Betracht. Eine palliative Magen(teil)resektion sollte nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden, da es keine hinreichende Evidenz für einen Vorteil dieser Operation gibt. | Bei symptomatischer lokalisierte Magenausgangstenose kommen in Abhängigkeit von der Prognose, Symptomatik und Vorbehandlung eine chirurgische oder endoskopische Gastroenterostomie, eine Stentanlage, eine jejunaile Ernährungsfistel, eine palliative Bestrahlung, eine PEG-Ablaufsonde oder eine medikamentöse Tumortherapie in Betracht. Eine palliative Magen(teil)resektion sollte nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden. | | |
| 13.3 | 13.3 | modifiziert 2024 | |
| Bei symptomatischen Tumorstenosen im Bereich des ösophagogastralen Übergangs sollen in Abhängigkeit von der Prognose selbstexpandierende Metallstents (SEMS), eine hochdosierte intraluminale Brachytherapie oder eine perkutane Radiotherapie angeboten werden. | Bei symptomatischen Tumorstenosen im Bereich des gastroösophagealen Übergangs sollen in Abhängigkeit von der Prognose und Symptomatik und Vorbehandlung selbstexpandierende Metallstents (SEMS), eine hoch dosierte intraluminale Brachytherapie und/oder eine perkutane Radiotherapie und/oder eine medikamentöse Tumortherapie angeboten werden. | | |
| 13.8 | 13.6 | modifiziert 2024 | |
| Patienten mit synchron limitierten Metastasen sollte die Überweisung in eine Klinik mit | Patienten mit limitierten Metastasen (sogenannte Oligometastasierung) sollte die Überweisung in eine | | |

| Version 2 | Version 3.01 | Änderung | Kommentar |
|--|---|---------------------|-----------|
| hoher Fallzahl angeboten werden. | Einrichtung mit hoher Fallzahl angeboten werden. | | |
| 13.6 | 13.7 | modifiziert 2024 | |
| Eine Resektion von Primärtumor und Metastasen sollte außerhalb von Studien nicht erfolgen. | Bei einer limitierten Metastasierung (sogenannte Oligometastasierung) kann in ausgewählten Fällen, mit Konsens im Tumorboard nach erfolgter medikamentöser Tumortherapie mit Remission, eine Resektion des Primärtumors mit Resektion oder Ablation der Metastasen erfolgen, sofern alle Tumormanifestationen komplett entfernt werden können. | | |
| | 13.9 | neu 2024 | |
| | Diuretika sollten zu der Therapie des symptomatischen Aszites bei einem Serum:Aszites Albumingradienten < 1,1 nicht eingesetzt werden. | | |
| | 13.13 | neu 2024 | |
| | Patienten mit limitierter Peritonealkarzinose, die der Definition der Oligometastasierung entsprechen (PCI kleiner 7), können nach Remission nach Chemotherapie und Konsens im Tumorboard mittels Zytoreduktion in einem Zentrum operiert werden. Siehe Supplement, Evidenzbericht AG 5_Wirksamkeit und Sicherheit HIPEC und Hämostase mittels Hemospray, Tabelle 6 | | |

| Version 2 | Version 3.01 | Änderung | Kommentar |
|--|--|---------------------|-----------|
| 14.2 | 14.1 | modifiziert 2024 | |
| Der Ernährungsstatus soll bei allen Tumorpatienten, beginnend mit der Diagnosestellung, bei jeder stationären Aufnahme und ambulanten Patientenkontakt beurteilt werden, um Interventionen frühzeitig einleiten zu können. | Der Ernährungsstatus soll bei allen Tumorpatienten, beginnend mit der Diagnosestellung, bei jeder stationären Aufnahme und jedem ambulanten Patientenkontakt mit einem Screening beurteilt werden. Im Falle eines auffälligen Ergebnisses soll der Ernährungsstatus genauer erfasst werden (Assessment), um Interventionen frühzeitig einleiten zu können. | | |
| | 14.2 | neu 2024 | |
| | Die im Rahmen des Tumorstagings durchgeführten Computertomografien können zur Erfassung und Verlaufskontrolle des Skelettmuskelindex herangezogen werden. Siehe Supplement, Evidenzbericht AG 2 und AG 6_Sarkopenie, Tabelle 4 | | |
| | 14.4 | neu 2024 | |
| | Patienten sollten wiederholt zur körperlichen Aktivität ermutigt werden. Siehe Supplement, Evidenzbericht AG 2 und AG 6_Sarkopenie, Tabelle 4 | | |
| | 14.5 | neu 2024 | |
| | Eine ausreichende Versorgung mit essenziellen Mikronährstoffen soll gesichert | | |

| Version 2 | Version 3.01 | Änderung | Kommentar |
|--|---|---------------------|-----------|
| | und Mangelzustände sollen behoben werden. | | |
| 14.6 | 14.9 | modifiziert 2024 | |
| Schwer mangelernährte Patienten, die sich nicht ausreichend oral oder enteral ernähren, sollten präoperativ parenteral ernährt werden. | Schwer mangelernährte Patienten, die sich nicht ausreichend oral oder enteral ernähren, sollten präoperativ parenteral ernährt werden. Als Grenze wird eine Energiezufuhr unter 50 % des täglichen Bedarfes gesehen. | | |
| 14.7 | 14.11 | modifiziert 2024 | |
| Nach Ösophagektomie oder Gastrektomie kann die enterale Substratzufuhr frühzeitig (innerhalb von 24 Stunden) begonnen werden. | Nach Ösophagektomie oder Gastrektomie kann die orale/enterale Substratzufuhr in der Regel frühzeitig (innerhalb von 24 Stunden) begonnen werden. | | |
| 14.8 | 14.12 | modifiziert 2024 | |
| Ernährungsmedizinische Verlaufskontrollen ggf. mit Wiederholung der Ernährungsberatung sollten regelmäßig erfolgen. | Postoperativ sollten vor allem im ersten Jahr mehrfach Verlaufskontrollen des Ernährungsstatus (ggf. mit Wiederholung der Ernährungsberatung) zur Frage der Indikation für eine Supplementierung der Ernährung erfolgen. Siehe Supplement, Evidenzbericht AG 6_Prä- und Postoperative Ernährungstherapie, Tabelle 8 | | |
| 15.1 | 15.1 | modifiziert 2024 | |
| Patienten nach kurativer Therapie eines Karzinoms des Magens oder ösophagogastralen Übergangs sollte eine | Patienten nach kurativer Therapie eines Karzinoms des Magens oder gastroösophagealen Übergangs | | |

| Version 2 | Version 3.01 | Änderung | Kommentar |
|---|---|---------------------|-----------|
| strukturierte ganzheitliche Nachsorge angeboten werden. | soll eine strukturierte ganzheitliche Nachsorge angeboten werden. | | |
| 15.2 | 15.2 | modifiziert 2024 | |
| 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 stattfinden. | Die strukturierte Nachsorge sollte in den ersten zwei Jahren zumindest halbjährlich und danach bis zum 5. Jahr jährlich stattfinden. | | |
| | 15.3 | neu 2024 | |
| | Die Nachsorge sollte klinische Kontrollen, Kontrollen des Ernährungsstatus und Schnittbildgebung, bei Symptomatik endoskopische Untersuchungen einschließen. Berufstätige PatientInnen sollen sozialmedizinisch begutachtet werden. | | |
| 15.3 | 15.4 | modifiziert 2024 | |
| Nach einer Gastrektomie soll eine regelmäßige parenterale Vitamin B12-Substitution lebenslang durchgeführt werden. | Nach einer Gastrektomie soll eine regelmäßige Vitamin B12-Substitution lebenslang durchgeführt werden. Diese kann parenteral oder oral erfolgen. | | |
| | 15.6 | neu 2024 | |
| | Nach subtotaler und totaler Gastrektomie sollte der Eisenstoffwechsel regelmäßig kontrolliert werden. | | |
| 15.5 | 15.7 | | |

| Version 2 | Version 3.01 | Änderung | Kommentar |
|--|---|---------------------|-----------|
| Allen rehabilitationsfähigen Patienten soll nach Abschluss der Primärtherapie eine Anschlussheilbehandlung angeboten werden. | Nach Abschluss der Primärtherapie soll allen rehabilitationsfähigen Patienten eine Anschlussrehabilitation (AHB/AR) angeboten werden. | modifiziert 2024 | |
| | 15.8 | neu 2024 | |
| | Bei Fortbestehen von Rehabilitationsbedarf sollen die Patienten auch über die Möglichkeit weiterer Rehabilitationsmaßnahmen aufgeklärt werden. | | |
| | 15.9 | neu 2024 | |
| | Bei Arzneimittel-induzierter Polyneuropathie sollten neben körperlichem Kraft- und Ausdauertraining auch Therapieansätze wie neuroperzeptives und/oder sensomotorisches Training, Balance- und Funktions- und physikalische Therapie eingesetzt werden. | | |
| | 16.1 | neu 2024 | |
| | Bei der Festsetzung von Therapiezielen in der Behandlung von Patienten mit einer nicht-heilbaren Magenkrebskrankung sollen die aktuelle Krankheitssituation, die zur Disposition stehenden Therapieoptionen sowie die Wünsche, Werte und Ziele des Patienten berücksichtigt werden. | | |
| | 16.2 | neu 2024 | |

| Version 2 | Version 3.01 | Änderung | Kommentar |
|-----------|--|----------|-----------|
| | Therapieziele in der Behandlung von Patienten mit einer nicht-heilbaren Magenkrebserkrankung sollen regelmäßig überprüft und der geänderten Krankheits- und Behandlungssituation bzw. den geänderten Wünschen, Werte und Zielen des Patienten angepasst werden. | | |
| | 16.3 | neu 2024 | |
| | Beim Umgang mit Patienten mit einer nicht-heilbaren Magenkrebserkrankung, die unrealistische Therapieziele verfolgen, kann eine Therapiemaßnahme mit Verweis auf die fraglich medizinische Indikation ärztlicherseits abgelehnt werden. Bei fehlender Indikation soll die Maßnahme abgelehnt werden. | | |
| | 16.4 | neu 2024 | |
| | Die maßgeblichen Kriterien bei der Entscheidung über Beginn, Fortsetzung oder Beendigung einer medizinischen Maßnahme sind die medizinische Indikation und die Einwilligung des Patienten. | | |
| | 16.5 | neu 2024 | |
| | In der Behandlung von Patienten mit einer nicht-heilbaren Magenkrebserkrankung soll die Indikationsstellung mit Blick auf das festgesetzte Therapieziel erfolgen und sowohl die Erreichbarkeit des Therapieziels als auch den | | |

| Version 2 | Version 3.01 | Änderung | Kommentar |
|-----------|--|----------|-----------|
| | möglichen Nutzen und Schaden der Maßnahme für den Patienten berücksichtigen. | | |
| | 16.6 | neu 2024 | |
| | Im Behandlungsverlauf soll regelmäßig geprüft werden, ob die medizinische Indikation und die Einwilligung des Patienten mit einer nicht-heilbaren Magenkrebserkrankung für die einzelnen medizinischen Maßnahmen noch bestehen, und ggf. eine Anpassung des Therapieplans oder eine Therapiezieländerung erfolgen. | | |
| | 16.7 | neu 2024 | |
| | Die Erfassung der psychosozialen Belastung und des individuellen psychoonkologischen Unterstützungs- und Behandlungsbedarfes sollte so früh wie möglich und dann wiederholt im Krankheitsverlauf erfolgen. Als Screeninginstrumente sollen das Distress-Thermometer (DT), die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), der Fragebogen zur Belastung von Krebspatienten (FBK), das Depressionsmodul des Patient Health Questionnaire (PHQ-9) oder die Generalized Anxiety Disorder Scale-7 (GAD-7) eingesetzt werden. | | |
| | 16.8 | neu 2024 | |
| | Alle Magenkrebspatienten sollen ein Screening auf | | |

| Version 2 | Version 3.01 | Änderung | Kommentar |
|-----------|---|----------|-----------|
| | psychosoziale Belastungen erhalten. | | |
| | 16.9 | neu 2024 | |
| | Ein psychoonkologisches Screening sollte frühestmöglich in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus eines*einer Patient*in (z. B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt im Krankheitsverlauf durchgeführt werden. | | |
| | 16.10 | neu 2024 | |
| | Zusätzlich zum Belastungsscreening soll der subjektive psychosoziale Unterstützungsbedarf erfragt werden. | | |
| | 16.11 | neu 2024 | |
| | Bei einer nicht-heilbaren Magenkrebserkrankung sollen die physischen, psychischen, sozialen und spirituellen Bedürfnisse sowie die Belastungen und Informationsbedürfnisse der Patienten und Angehörigen wiederholt und bei einer Änderung der klinischen Situation erfasst werden. | | |
| | 16.12 | neu 2024 | |
| | Bei einer nicht-heilbaren Magenkrebserkrankung sollte die Erfassung der Bedürfnisse sowie der Belastungen und der Informationsbedürfnisse der Patienten und Angehörigen mit | | |

| Version 2 | Version 3.01 | Änderung | Kommentar |
|---|---|---------------------|-----------|
| | Hilfe von validierten multidimensionalen Erfassungsinstrumenten erfolgen. | | |
| 16.2 | 16.13 | modifiziert 2024 | |
| Die psychoonkologische Versorgung durch angemessene professionelle Unterstützung soll im gesamten Krankheitsverlauf integraler Bestandteil der onkologischen Diagnostik, Therapie und Nachsorge sein. | Magenkrebspatienten und ihre Angehörigen sollen wohnortnah Zugang zu ambulanten qualitätsgesicherten psychoonkologischen Unterstützungs- und Behandlungsangeboten in allen Phasen der Erkrankung erhalten. | | |
| | 16.14 | neu 2024 | |
| | Psychoonkologische Interventionen sollten entsprechend dem individuellen Bedarf in allen Sektoren der Versorgung sowie in allen Phasen der Erkrankung angeboten werden. | | |
| | 16.15 | neu 2024 | |
| | Bei positivem Screening und/oder subjektivem Unterstützungsbedarf soll ein diagnostisches Gespräch zur Abklärung psychosozialer Belastungen, psychischer Komorbidität sowie dem Unterstützungs- und Behandlungsbedarf angeboten werden. | | |
| | 16.16 | neu 2024 | |
| | Allen Patienten soll nach der Diagnose einer nicht-heilbaren Magenkrebserkrankung Palliativversorgung angeboten | | |

| Version 2 | Version 3.01 | Änderung | Kommentar |
|-----------|---|----------|-----------|
| | werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird. | | |
| | 16.17 | neu 2024 | |
| | Jeder von einer nicht-heilbaren Magenkrebserkrankung Betroffene soll Zugang zu allgemeiner Palliativversorgung haben. | | |
| | 16.18 | neu 2024 | |
| | Jeder in der Versorgung von Patienten mit einer Magenkrebserkrankung Tätige soll palliativmedizinische Bedürfnisse erfassen und palliativen Handlungsbedarf erkennen können, um eine Palliativversorgung einzuleiten. Adaptation Leitlinie Palliativmedizin | | |
| | 16.19 | neu 2024 | |
| | Die allgemeine Palliativversorgung eines Patienten mit einer nicht-heilbaren Magenkrebserkrankung soll folgende Aufgabenfelder beinhalten: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung von Symptomen und Begleitung bei Problemen niedriger bis mittlerer Komplexität in allen vier Dimensionen (physisch, psychisch, sozial und spirituell) • Kommunikation • Therapiezielfindung • Koordination der Versorgung | | |

| Version 2 | Version 3.01 | Änderung | Kommentar |
|--|--|------------------|-----------|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Einbeziehung von SPV, wenn indiziert | | |
| | 16.20 | neu 2024 | |
| | Patienten mit einer nicht-heilbaren Magenkrebserkrankung und einer hohen Komplexität ihrer Situation sollen eine spezialisierte Palliativversorgung erhalten. | | |
| 14.10 | 16.21 | modifiziert 2024 | |
| In der Sterbephase soll sich die Betreuung auf die Linderung der Symptome Hunger und Durst konzentrieren, da der Erhalt des Ernährungszustandes nicht relevant ist und eine künstliche Ernährung den Zustand eines sterbenden Patienten verschlechtern kann. | Nach sorgfältiger Abwägung im Einzelfall (z. B. Stillen von Hunger und Durst) sollten künstliche Ernährung und Flüssigkeitszufuhr bei Sterbenden nicht fortgeführt bzw. begonnen werden. | | |

21 Tabellenverzeichnis

| | |
|--|-----|
| Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch) | 11 |
| Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder | 14 |
| Tabelle 3: Abkürzungsverzeichnis..... | 16 |
| Tabelle 4: Klassifikation der Evidenzstärke nach Oxford Centre for Evidence-based Medicine (Version 2009) | 25 |
| Tabelle 5: Klassifikation der Evidenzstärke nach Oxford Centre for Evidence-based Medicine (Version 2011) | 27 |
| Tabelle 6: Risikoindividuen bzw. -konstellationen, bei denen eine H. pylori-Testung und bei positivem Nachweis Eradikation unter karzinomprotektiven Aspekten durchgeführt werden sollte | 52 |
| Tabelle 7: Präneoplastische Risikostratifizierung nach dem OLGA-System..... | 56 |
| Tabelle 8: Primärdiagnostik | 71 |
| Tabelle 9: TNM-Klassifikation Klassifikation des Magenkarzinoms (gilt auch für AEG-Tumore Typ III nach Siewert) | 74 |
| Tabelle 10: Staginguntersuchungen | 87 |
| Tabelle 11: Empfohlene Angaben im pathologischen Befundbericht..... | 91 |
| Tabelle 12: Leitlinienkriterien und erweiterte Kriterien für Magenfrühkarzinome | 97 |
| Tabelle 13: Regressionsgrading der Japanischen Gesellschaft für Magenkarzinome (JRSGC) | 129 |
| Tabelle 14: Regressionsgrading nach Becker | 130 |
| Tabelle 15: Kategorien des geriatrischen Assessments und Instrumente zu ihrer Erfassung | 136 |
| Tabelle 16: Phase II- und III-Studien bei nicht-asiatischen Populationen zu Taxan-haltigen Kombinationstherapien | 146 |
| Tabelle 17: Randomisierte Studien zum Vergleich Capecitabin versus 5-FU-haltige Kombinationstherapien | 147 |
| Tabelle 18: Randomisierte Studien zum Vergleich Capecitabin - versus 5-FU-haltige Kombinationstherapien | 150 |
| Tabelle 19: Randomisierte Phase III-Studien zur Zweitlinien-Therapie des Magenkarzinoms..... | 158 |
| Tabelle 20: Qualitätsindikatoren (Stand Leitlinienversion 2.0) | 208 |
| Tabelle 21: Incidence of nodal metastasis in various categories of early gastric cancer observed from surgically resected specimens operated at National Cancer Hospital and Cancer Institute Hospital (Najajima et al., 2006) | 215 |
| Tabelle 22: Risiko für Lymphknotenmetastasen (operierte Patienten mit Nachweis einer Submukosainvasion). | 215 |

Konsultationsfassung

22 Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|-----|
| Abbildung 1: Tabellarische Übersicht, Sensitivity and specificity fur EUS and MDCT imaging to diagnose T and N staging..... | 79 |
| Abbildung 2: Erhebung des PCI (Peritoneal Carcinomatosis Index) nach Sugarbaker im Rahmen der Staging-Laparoskopie..... | 82 |
| Abbildung 3: Lymphknotenstationen nach der Japanese Gastric Cancer Association. Zeichnung mit freundlicher Genehmigung von Springer Science, Business Media und dem Autor Siewert et. al..... | 112 |

23 Literaturverzeichnis

1. Institut RK. Krebs in Deutschland 2013/2014,.
http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017_krebs_in_deutschland_2017.pdf. 11. Auflage 2017, eingesehen am 5.2.2018
2. Porschen R, Buck A, Fischbach W, Gockel I, Gorling U, Grenacher L, et al. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus (Langversion 10-September 2015, AWMF-Registernummer: 021/023OL). Z Gastroenterol. 2015;53:1288-347. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26562403>
3. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to Helicobacter pylori. Int J Cancer. 2015;136:487-90. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24889903>
4. Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2014;348:g3174. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24846275>
5. Cavaleiro-Pinto M, Peleteiro B, Lunet N, Barros H. Helicobacter pylori infection and gastric cardia cancer: systematic review and meta-analysis. Cancer Causes Control. 2011;22:375-87. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21184266>
6. Fischbach W, Malfertheiner P, Lynen Jansen P, Bolten W, Bornschein J, Buderus S, et al. [S2k-guideline Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease]. Z Gastroenterol. 2016;54:327-63. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27512738>
7. de Martel C, Franceschi S. Infections and cancer: established associations and new hypotheses. Crit Rev Oncol Hematol. 2009;70:183-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18805702>
8. Sugano K, Tack J, Kuipers E, Graham D, El-Omar E, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut. 2015;64(9):1353-67. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26187502/>
9. Wang C, Yuan Y, Hunt RH. The association between Helicobacter pylori infection and early gastric cancer: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2007;102:1789-98. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17521398>
10. Derk S, Bass AJ. Mutational signatures in Helicobacter pylori-induced gastric cancer: lessons from new sequencing technologies. Gastroenterology. 2014;147:267-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24973679>
11. Shimizu T, Marusawa H, Matsumoto Y, Inuzuka T, Ikeda A, Fujii Y, et al. Accumulation of somatic mutations in TP53 in gastric epithelium with Helicobacter pylori infection. Gastroenterology. 2014;147:407-17 e3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24786892>
12. Stoicov C, Saffari R, Cai X, Hasyagar C, Houghton J. Molecular biology of gastric cancer: Helicobacter infection and gastric adenocarcinoma: bacterial and host factors responsible for altered growth signaling. Gene. 2004;341:1-17. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15474284>

13. Kodaman N, Pazos A, Schneider BG, Piazuelo MB, Mera R, Sobota RS, et al. Human and Helicobacter pylori coevolution shapes the risk of gastric disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111:1455-60. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24474772>
14. Bornschein J, Leja M, Kupcinskas J, Link A, Weaver J, Rugge M, et al. Molecular diagnostics in gastric cancer. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2014;19(2):312-38. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24389187/>
15. Ekstrom AM, Eriksson M, Hansson LE, Lindgren A, Signorello LB, Nyren O, et al. Occupational exposures and risk of gastric cancer in a population-based case-control study. *Cancer Res.* 1999;59:5932-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10606238>
16. Ekstrom AM, Serafini M, Nyren O, Hansson LE, Ye W, Wolk A. Dietary antioxidant intake and the risk of cardia cancer and noncardia cancer of the intestinal and diffuse types: a population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer.* 2000;87:133-40. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10861464>
17. Gonzalez CA, Jakszyn P, Pera G, Agudo A, Bingham S, Palli D, et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:345-54. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16507831>
18. Gonzalez CA, Lopez-Carrillo L. Helicobacter pylori, nutrition and smoking interactions: their impact in gastric carcinogenesis. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45:6-14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20030576>
19. IARC Helicobacter pylori Working Group. Helicobacter pylori Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. 2014;8: URL: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Working-Group-Reports/-Em-Helicobacter-Pylori-Em-Eradication-As-A-Strategy-For-Preventing-Gastric-Cancer-2014>
20. Liou J, Malfertheiner P, Lee Y, Sheu B, Sugano K, Cheng H, et al. Screening and eradication of. *Gut.* 2020;69(12):2093-2112. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33004546/>
21. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992;52:6735-40. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1458460>
22. Ormiston MC, Gear MW, Codling BW. Five year follow-up study of gastritis. *J Clin Pathol.* 1982;35:757-60. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7096598>
23. Kapadia CR. Gastric atrophy, metaplasia, and dysplasia: a clinical perspective. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36:S29-36; discussion S61-2. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12702963>
24. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology.* 1998;114:1169-79. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609753>
25. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut.* 2001;Sep;49:347-53. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11511555/>
26. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology.* 2003;125:1636-44. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14724815>
27. Ekstrom AM, Hansson LE, Signorello LB, Lindgren A, Bergstrom R, Nyren O. Decreasing incidence of both major histologic subtypes of gastric adenocarcinoma--a population-based

- study in Sweden. *Br J Cancer*. 2000;83:391-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10917557>
28. Herrero R, Park JY, Forman D. The fight against gastric cancer - the IARC Working Group report. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28:1107-14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439075>
29. Fock KM, Graham DY, Malfertheiner P. Helicobacter pylori research: historical insights and future directions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:495-500. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23752823>
30. Li WQ, Ma JL, Zhang L, Brown LM, Li JY, Shen L, et al. Effects of Helicobacter pylori treatment on gastric cancer incidence and mortality in subgroups. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24925350>
31. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology*. 2009;137:824-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19445939>
32. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 1999;340:825-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080844>
33. Velanovich V, Hollingsworth J, Suresh P, Ben-Menachem T. Relationship of gastroesophageal reflux disease with adenocarcinoma of the distal esophagus and cardia. *Dig Surg*. 2002;19:349-53. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12435904>
34. Wu AH, Tseng CC, Bernstein L. Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma. *Cancer*. 2003;98:940-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12942560>
35. Chak A, Faulx A, Eng C, Grady W, Kinnard M, Ochs-Balcom H, et al. Gastroesophageal reflux symptoms in patients with adenocarcinoma of the esophagus or cardia. *Cancer*. 2006;107:2160-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17019737>
36. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Zavala D, Fonham E, Zarama G, et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. *Cancer Res*. 1990;50(15):4737-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2369748/>
37. Hansson LE, Engstrand L, Nyren O, Evans DJ, Lindgren A, Bergstrom R, et al. Helicobacter pylori infection: independent risk indicator of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 1993;105:1098-103. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8405854>
38. Thrift A, Nguyen T. Gastric Cancer Epidemiology. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2021;31(3):425-439. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34053631/>
39. Norwood D, Montalvan-Sanchez E, Dominguez R, Morgan D. Gastric Cancer: Emerging Trends in Prevention, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterol Clin North Am*. 2022;51(3):501-518. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36153107/>
40. Ernst P, Gold B. The disease spectrum of Helicobacter pylori: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. *Annu Rev Microbiol*. 2000;54:615-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11018139/>
41. Everhart J. Recent developments in the epidemiology of Helicobacter pylori. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000;29(3):559-78. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11030073/>
42. Abrams J, Sharaiha R, Gonsalves L, Lightdale C, Neugut A. Dating the rise of esophageal adenocarcinoma: analysis of Connecticut Tumor Registry data, 1940-2007. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(1):183-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21127287/>

43. Shaheen N, Ransohoff D. Gastroesophageal reflux, barrett esophagus, and esophageal cancer: scientific review. JAMA. 2002;287(15):1972-81. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11960540/>
44. Barbera M, Fitzgerald R. Cellular origin of Barrett's metaplasia and oesophageal stem cells. Biochem Soc Trans. 2010;38(2):370-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20298185/>
45. Weusten B, Bisschops R, Dinis-Ribeiro M, di Pietro M, Pech O, Spaander M, et al. Diagnosis and management of Barrett esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2023;55(12):1124-1146. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37813356/>
46. Rubenstein JH, Thrift AP. Risk factors and populations at risk: selection of patients for screening for Barrett's oesophagus. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2015;29:41-50. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25743455>, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521691814001887>
47. Cook MB, Corley DA, Murray LJ, Liao LM, Kamangar F, Ye W, et al. Gastroesophageal reflux in relation to adenocarcinomas of the esophagus: a pooled analysis from the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium (BEACON). PLoS One. 2014;9:e103508. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25075959>
48. Yaghoobi M, McNabb-Baltar J, Bijarchi R, Hunt RH. What is the quantitative risk of gastric cancer in the first-degree relatives of patients? A meta-analysis. World J Gastroenterol. 2017;23:2435-2442. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28428723>
49. Duell E, Travier N, Lujan-Barroso L, Boutron-Ruault M, Clavel-Chapelon F, Palli D, et al. Menstrual and reproductive factors, exogenous hormone use, and gastric cancer risk in a cohort of women from the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. Am J Epidemiol. 2010;172(12):1384-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21051447/>
50. Liu Z, Zhang Y, Lagergren J, Li S, Li J, Zhou Z, et al. Circulating Sex Hormone Levels and Risk of Gastrointestinal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2023;32(7):936-946. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37104672/>
51. Steffen A, Huerta JM, Weiderpass E, Bueno-de-Mesquita HB, May AM, Siersema PD, et al. General and abdominal obesity and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Cancer. 2015;137:646-57. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25598323>
52. Loomans-Kropp H, Umar A. Analysis of Body Mass Index in Early and Middle Adulthood and Estimated Risk of Gastrointestinal Cancer. JAMA Netw Open. 2023;6(5):e2310002. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37163267/>
53. Dabo B, Pelucchi C, Rota M, Jain H, Bertuccio P, Bonzi R, et al. The association between diabetes and gastric cancer: results from the Stomach Cancer Pooling Project Consortium. Eur J Cancer Prev. 2022;31(3):260-269. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34183534/>
54. Rota M, Alicandro G, Pelucchi C, Bonzi R, Bertuccio P, Hu J, et al. Education and gastric cancer risk-An individual participant data meta-analysis in the StoP project consortium. Int J Cancer. 2020;146(3):671-681. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30919464/>
55. Ferro A, Morais S, Rota M, Pelucchi C, Bertuccio P, Bonzi R, et al. Tobacco smoking and gastric cancer: meta-analyses of published data versus pooled analyses of individual participant data (StoP Project). Eur J Cancer Prev. 2018;27(3):197-204. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29595756/>

56. Praud D, Rota M, Pelucchi C, Bertuccio P, Rosso T, Galeone C, et al. Cigarette smoking and gastric cancer in the Stomach Cancer Pooling (StoP) Project. *Eur J Cancer Prev.* 2018;27(2):124-133. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27560662/>
57. Analysing research on cancer prevention and survival Revised 2018 2016 Diet, nutrition, physical activity and stomach cancer. 2018
58. Deng W, Jin L, Zhuo H, Vasiliou V, Zhang Y. Alcohol consumption and risk of stomach cancer: A meta-analysis. *Chem Biol Interact.* 2021;336:109365. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33412155/>
59. Wang P, Xiao F, Gong B, Liu F. Alcohol drinking and gastric cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Oncotarget.* 2017;8(58):99013-99023. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29228746/>
60. He Z, Zhao T, Xu H, Wang Z, Xu Y, Song Y, et al. Association between alcohol consumption and the risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget.* 2017;8(48):84459-84472. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29137439/>
61. Han X, Xiao L, Yu Y, Chen Y, Shu H. Alcohol consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget.* 2017;8(47):83237-83245. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29137337/>
62. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer.* 2015;112(3):580-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25422909/>
63. Barstad B, Sørensen T, Tjønneland A, Johansen D, Becker U, Andersen I, et al. Intake of wine, beer and spirits and risk of gastric cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2005;14(3):239-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15901992/>
64. Collatuzzo G, Pelucchi C, Negri E, López-Carrillo L, Tsugane S, Hidaka A, et al. Exploring the interactions between Helicobacter pylori (Hp) infection and other risk factors of gastric cancer: A pooled analysis in the Stomach cancer Pooling (StoP) Project. *Int J Cancer.* 2021;149(6):1228-1238. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33990950/>
65. Jin G, Lv J, Yang M, Wang M, Zhu M, Wang T, et al. Genetic risk, incident gastric cancer, and healthy lifestyle: a meta-analysis of genome-wide association studies and prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1378-1386. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002439/>
66. Doukas S, Doukas P, Vageli D, Broder A. Gastric cancer after Bariatric Bypass Surgery Do they relate? (A Systematic Review). *Obes Surg.* 2023;33(6):1876-1888. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37041375/>
67. Wu B, Yang D, Yang S, Zhang G. Dietary Salt Intake and Gastric Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr.* 2021;8:801228. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34957192/>
68. Fang X, Wei J, He X, An P, Wang H, Jiang L, et al. Landscape of dietary factors associated with risk of gastric cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer.* 2015;51(18):2820-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26589974/>
69. Yoo J, Cho H, Moon S, Choi J, Lee S, Ahn C, et al. Pickled Vegetable and Salted Fish Intake and the Risk of Gastric Cancer: Two Prospective Cohort Studies and a Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2020;12(4): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32316595/>

70. Kim S, Kim K, Lee S, Kwon S, Lee J, Keum N, et al. Effect of Red, Processed, and White Meat Consumption on the Risk of Gastric Cancer: An Overall and Dose-Response Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019;11(4): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30979076/>
71. Zhao Z, Yin Z, Zhao Q. Red and processed meat consumption and gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(18):30563-30575. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28430644/>
72. Naemi Kermanshahi M, Safaei E, Tutunchi H, Naghshi S, Mobarak S, Asadi M, et al. Fruit and vegetable intake in relation to gastric cancer risk: A comprehensive and updated systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Front Nutr*. 2023;10:973171. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36814513/>
73. Li L, Gan Y, Wu C, Qu X, Sun G, Lu Z. Coffee consumption and the risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cancer*. 2015;15:733. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26481317/>
74. Song H, Shen X, Chu Q, Zheng X. Coffee consumption is not associated with the risk of gastric cancer: An updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Res*. 2022;102:35-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35405601/>
75. Xie Y, Huang S, He T, Su Y. Coffee consumption and risk of gastric cancer: an updated meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016;25(3):578-88. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27440694/>
76. Liu H, Hua Y, Zheng X, Shen Z, Luo H, Tao X, et al. Effect of coffee consumption on the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2015;10(5):e0128501. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26023935/>
77. Zeng S, Weng H, Zhou M, Duan X, Shen X, Zeng X. Long-Term Coffee Consumption and Risk of Gastric Cancer: A PRISMA-Compliant Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(38):e1640. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26402838/>
78. Zhao L, Li Z, Feng G, Ji X, Tan Y, Li H, et al. Tea Drinking and Risk of Cancer Incidence: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies and Evidence Evaluation. *Adv Nutr*. 2021;12(2):402-412. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002099/>
79. Filippini T, Malavolti M, Borrelli F, Izzo A, Fairweather-Tait S, Horneber M, et al. Green tea (*Camellia sinensis*) for the prevention of cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3(3):CD005004. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32118296/>
80. Huang Y, Chen H, Zhou L, Li G, Yi D, Zhang Y, et al. Association between green tea intake and risk of gastric cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Public Health Nutr*. 2017;20(17):3183-3192. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28980522/>
81. Gao Y, Hu N, Han X, Giffen C, Ding T, Goldstein A, et al. Family history of cancer and risk for esophageal and gastric cancer in Shanxi, China. *BMC Cancer*. 2009;9:269. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19656375>
82. Shin CM, Kim N, Yang HJ, Cho SI, Lee HS, Kim JS, et al. Stomach cancer risk in gastric cancer relatives: interaction between *Helicobacter pylori* infection and family history of gastric cancer for the risk of stomach cancer. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:e34-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19561529>
83. Foschi R, Lucenteforte E, Bosetti C, Bertuccio P, Tavani A, La Vecchia C, et al. Family history of cancer and stomach cancer risk. *Int J Cancer*. 2008;123:1429-32. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18567000>

84. Chen MJ, Wu DC, Ko YC, Chiou YY. Personal history and family history as a predictor of gastric cardiac adenocarcinoma risk: a case-control study in Taiwan. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1250-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15233662>
85. Kondo T, Toyoshima H, Tsuzuki Y, Hori Y, Yatsuya H, Tamakoshi K, et al. Aggregation of stomach cancer history in parents and offspring in comparison with other sites. *Int J Epidemiol.* 2003;32:579-83. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12913033>
86. Munoz N, Plummer M, Vivas J, Moreno V, De Sanjose S, Lopez G, et al. A case-control study of gastric cancer in Venezuela. *Int J Cancer.* 2001;93:417-23. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11433408>
87. Brenner H, Arndt V, Sturmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Dhom G. Individual and joint contribution of family history and Helicobacter pylori infection to the risk of gastric carcinoma. *Cancer.* 2000;88:274-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10640957>
88. Garcia-Gonzalez MA, Lanas A, Quintero E, Nicolas D, Parra-Blanco A, Strunk M, et al. Gastric cancer susceptibility is not linked to pro-and anti-inflammatory cytokine gene polymorphisms in whites: a Nationwide Multicenter Study in Spain. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1878-92. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17640324>
89. Yatsuya H, Toyoshima H, Tamakoshi A, Kikuchi S, Tamakoshi K, Kondo T, et al. Individual and joint impact of family history and Helicobacter pylori infection on the risk of stomach cancer: a nested case-control study. *Br J Cancer.* 2004;91:929-34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15280918>
90. Choi I, Kim C, Lee J, Kim Y, Kook M, Park B, et al. Family History of Gastric Cancer and. *N Engl J Med.* 2020;382(5):427-436. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31995688/>
91. Rustgi S, Ching C, Kastrinos F. Inherited Predisposition to Gastric Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2021;31(3):467-487. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34053634/>
92. Blair V, McLeod M, Carneiro F, Coit D, D'Addario J, van Dieren J, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol.* 2020;21(8):e386-e397. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32758476/>
93. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol.* 2015;16:e60-70. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25638682>
94. Colvin H, Yamamoto K, Wada N, Mori M. Hereditary Gastric Cancer Syndromes. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015;24:765-77. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26363540>
95. Pinheiro H, Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Hereditary diffuse gastric cancer - pathophysiology and clinical management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28:1055-68. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439071>
96. Worthley DL, Phillips KD, Wayte N, Schrader KA, Healey S, Kaurah P, et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut.* 2012;61:774-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21813476>
97. Majewski IJ, Kluijt I, Cats A, Scerri TS, de Jong D, Kluin RJ, et al. An alpha-E-catenin (CTNNA1) mutation in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol.* 2013;229:621-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23208944>
98. Donner I, Kiviluoto T, Ristimaki A, Aaltonen LA, Vahteristo P. Exome sequencing reveals three novel candidate predisposition genes for diffuse gastric cancer. *Fam Cancer.* 2015;14:241-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25576241>

99. Li J, Woods SL, Healey S, Beesley J, Chen X, Lee JS, et al. Point Mutations in Exon 1B of APC Reveal Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach as a Familial Adenomatous Polyposis Variant. *Am J Hum Genet.* 2016;98:830-842. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27087319>
100. Jung SM, Yoon YS, Lim SB, Yu CS, Kim JC. Clinicopathological features of familial adenomatous polyposis in Korean patients. *World J Gastroenterol.* 2016;22:4380-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27158207>
101. Schmiegel W, Buchberger B, Follmann M, Graeven U, Heinemann V, Langer T, et al. S3-Leitlinie - Kolorektales Karzinom. *Z Gastroenterol.* 2017;55:1344-1498. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29212104>
102. Heald B, Mester J, Rybicki L, Orloff MS, Burke CA, Eng C. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology.* 2010;139:1927-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20600018>
103. Latchford AR, Neale K, Phillips RK, Clark SK. Juvenile polyposis syndrome: a study of genotype, phenotype, and long-term outcome. *Dis Colon Rectum.* 2012;55:1038-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22965402>
104. Masciari S, Dewanwala A, Stoffel EM, Lauwers GY, Zheng H, Achatz MI, et al. Gastric cancer in individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Genet Med.* 2011;13:651-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21552135>
105. Win AK, Reece JC, Dowty JG, Buchanan DD, Clendenning M, Rosty C, et al. Risk of extracolonic cancers for people with biallelic and monoallelic mutations in MUTYH. *Int J Cancer.* 2016;139:1557-63. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27194394>
106. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology.* 2000;119:1447-53. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113065>
107. Streff H, Profato J, Ye Y, Nebgen D, Peterson SK, Singletary C, et al. Cancer Incidence in First- and Second-Degree Relatives of BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Oncologist.* 2016;21:869-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27306910>
108. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet.* 2015;52:361-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25979631>
109. van der Post R, Oliveira C, Guilford P, Carneiro F. Hereditary gastric cancer: what's new? Update 2013-2018. *Fam Cancer.* 2019;18(3):363-367. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30989426/>
110. Hüneburg R, Aretz S, Büttner R, Daum S, Engel C, Fechner G, et al. [Current recommendations for surveillance, risk reduction and therapy in Lynch syndrome patients]. *Z Gastroenterol.* 2019;57(11):1309-1320. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31739377/>
111. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, Balaguer F, Cervantes A, Balmaña J, et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019;30(10):1558-1571. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31378807/>
112. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom v21. 2019

113. Corso G, Marrelli D, Pascale V, Vindigni C, Roviello F. Frequency of CDH1 germline mutations in gastric carcinoma coming from high- and low-risk areas: metanalysis and systematic review of the literature. *BMC Cancer.* 2012;12:8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22225527>
114. Network CGAR. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014;513:202-9
115. Lee K, Krempely K, Roberts M, Anderson M, Carneiro F, Chao E, et al. Specifications of the ACMG/AMP variant curation guidelines for the analysis of germline CDH1 sequence variants. *Hum Mutat.* 2018;39(11):1553-1568. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30311375/>
116. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol.* 2015;1:23-32. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26182300>
117. Corso G, Figueiredo J, Biffi R, Trentin C, Bonanni B, Feroce I, et al. E-cadherin germline mutation carriers: clinical management and genetic implications. *Cancer Metastasis Rev.* 2014;33:1081-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25332147>
118. Petrovchich I, Ford JM. Genetic predisposition to gastric cancer. *Semin Oncol.* 2016;43:554-559. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27899187>
119. Sevaratnam R, Coburn N, Cardoso R, Dixon M, Bocicariu A, Helyer L. A systematic review of the indications for genetic testing and prophylactic gastrectomy among patients with hereditary diffuse gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2012;15 Suppl 1:S153-63. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22160243>
120. Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, MacLeod PM, Hayashi A, Monaghan KG, et al. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. *N Engl J Med.* 2001;344:1904-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11419427>
121. Lewis FR, Mellinger JD, Hayashi A, Lorelli D, Monaghan KG, Carneiro F, et al. Prophylactic total gastrectomy for familial gastric cancer. *Surgery.* 2001;130:612-7; discussion 617-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11602891>
122. Rogers WM, Dobo E, Norton JA, Van Dam J, Jeffrey RB, Huntsman DG, et al. Risk-reducing total gastrectomy for germline mutations in E-cadherin (CDH1): pathologic findings with clinical implications. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:799-809. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18391748>
123. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, Leliveld AM, Hollema H, Kleibeuker JH. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol.* 2009;10:400-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19341971>
124. Barrow E, Robinson L, Alduaij W, Shenton A, Clancy T, Laloo F, et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet.* 2009;75:141-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19215248>
125. Capelle LG, Van Grieken NC, Lingsma HF, Steyerberg EW, Klokman WJ, Bruno MJ, et al. Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands. *Gastroenterology.* 2010;138:487-92. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19900449>
126. Vasen HF, Stormorken A, Menko FH, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Griffioen G, et al. MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J Clin Oncol.* 2001;19:4074-80. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11600610>

127. Lee SE, Kang SY, Cho J, Lee B, Chang DK, Woo H, et al. Pyloric gland adenoma in Lynch syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2014;38:784-92. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24518125>
128. Park YJ, Shin KH, Park JG. Risk of gastric cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Korea. *Clin Cancer Res.* 2000;6:2994-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10955776>
129. Gylling A, Abdel-Rahman WM, Juhola M, Nuorva K, Hautala E, Jarvinen HJ, et al. Is gastric cancer part of the tumour spectrum of hereditary non-polyposis colorectal cancer? A molecular genetic study. *Gut.* 2007;56:926-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17267619>
130. Goecke T, Schulmann K, Engel C, Holinski-Feder E, Pagenstecher C, Schackert HK, et al. Genotype-phenotype comparison of German MLH1 and MSH2 mutation carriers clinically affected with Lynch syndrome: a report by the German HNPCC Consortium. *J Clin Oncol.* 2006;24:4285-92. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16908935>
131. Geary J, Sasieni P, Houlston R, Izatt L, Eeles R, Payne SJ, et al. Gene-related cancer spectrum in families with hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). *Fam Cancer.* 2008;7:163-72. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17939062>
132. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet.* 2007;44:353-62. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17327285>
133. Renkonen-Sinisalo L, Sipponen P, Aarnio M, Julkunen R, Aaltonen LA, Sarna S, et al. No support for endoscopic surveillance for gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37:574-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12059060>
134. Schulmann K, Brasch FE, Kunstmann E, Engel C, Pagenstecher C, Vogelsang H, et al. HNPCC-associated small bowel cancer: clinical and molecular characteristics. *Gastroenterology.* 2005;128:590-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15765394>
135. Aktualisierte S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol.* 2022;61(5):544. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37146633/>
136. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut.* 2012;61:646-64. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22491499>
137. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Laterza L, Cennamo V, Ceroni L, et al. Meta-analysis: can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer?. *Ann Intern Med.* 2009;151:121-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19620164>
138. Kosunen TU, Pukkala E, Sarna S, Seppala K, Aromaa A, Knekt P, et al. Gastric cancers in Finnish patients after cure of Helicobacter pylori infection: A cohort study. *Int J Cancer.* 2011;128:433-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20309944>
139. Ogura K, Hirata Y, Yanai A, Shibata W, Ohmae T, Mitsuno Y, et al. The effect of Helicobacter pylori eradication on reducing the incidence of gastric cancer. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:279-83. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18223496>
140. Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:187-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14722144>

141. Shiotani A, Uedo N, Iishi H, Yoshiyuki Y, Ishii M, Manabe N, et al. Predictive factors for metachronous gastric cancer in high-risk patients after successful Helicobacter pylori eradication. *Digestion*. 2008;78:113-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19023205>
142. Maehata Y, Nakamura S, Fujisawa K, Esaki M, Moriyama T, Asano K, et al. Long-term effect of Helicobacter pylori eradication on the development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastrointest Endosc*. 2012;75:39-46. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22018552>
143. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:392-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18675689>
144. Kwon YH, Heo J, Lee HS, Cho CM, Jeon SW. Failure of Helicobacter pylori eradication and age are independent risk factors for recurrent neoplasia after endoscopic resection of early gastric cancer in 283 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:609-18. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24461252>
145. Seo JY, Lee DH, Cho Y, Lee DH, Oh HS, Jo HJ, et al. Eradication of Helicobacter pylori reduces metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2013;60:776-80. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23165228>
146. Toyokawa T, Suwaki K, Miyake Y, Nakatsu M, Ando M. Eradication of Helicobacter pylori infection improved gastric mucosal atrophy and prevented progression of intestinal metaplasia, especially in the elderly population: a long-term prospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:544-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19817964>
147. Kodama M, Murakami K, Okimoto T, Abe T, Nakagawa Y, Mizukami K, et al. Helicobacter pylori eradication improves gastric atrophy and intestinal metaplasia in long-term observation. *Digestion*. 2012;85:126-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22269293>
148. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS, et al. Association Between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150:1113-1124 e5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26836587>
149. Pan KF, Zhang L, Gerhard M, Ma JL, Liu WD, Ulm K, et al. A large randomised controlled intervention trial to prevent gastric cancer by eradication of Helicobacter pylori in Linqu County, China: baseline results and factors affecting the eradication. *Gut*. 2016;65:9-18. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25986943>
150. S2k-Guideline Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease. *Z Gastroenterol*. 2017;55(2):167-206. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27919112/>
151. Cho SJ, Choi IJ, Kook MC, Yoon H, Park S, Kim CG, et al. Randomised clinical trial: the effects of Helicobacter pylori eradication on glandular atrophy and intestinal metaplasia after subtotal gastrectomy for gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:477-89. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23822578>
152. Wu CY, Kuo KN, Wu MS, Chen YJ, Wang CB, Lin JT. Early Helicobacter pylori eradication decreases risk of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Gastroenterology*. 2009;137:1641-8 e1-2. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19664631>

153. Yang HB, Sheu BS, Wang ST, Cheng HC, Chang WL, Chen WY. *H pylori* eradication prevents the progression of gastric intestinal metaplasia in reflux esophagitis patients using long-term esomeprazole. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1642-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19436275>
154. Rokkas T, Sechopoulos P, Pistiolas D, Margantinis G, Koukoulis G. *Helicobacter pylori* infection and gastric histology in first-degree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:1128-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20410824>
155. [Not Available]. *Z Gastroenterol.* 2019;57(3):295. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30861552/>
156. Shichijo S, Hirata Y, Niikura R, Hayakawa Y, Yamada A, Ushiku T, et al. Histologic intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication. *Gastrointest Endosc.* 2016;84:618-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26995689>
157. Huang YK, Yu JC, Kang WM, Ma ZQ, Ye X, Tian SB, et al. Significance of Serum Pepsinogens as a Biomarker for Gastric Cancer and Atrophic Gastritis Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0142080. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26556485>
158. Terasawa T, Nishida H, Kato K, Miyashiro I, Yoshikawa T, Takaku R, et al. Prediction of gastric cancer development by serum pepsinogen test and *Helicobacter pylori* seropositivity in Eastern Asians: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9:e109783. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25314140>
159. di Mario F, Cavallaro LG. Non-invasive tests in gastric diseases. *Dig Liver Dis.* 2008;40:523-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18439884>
160. Cao Q, Ran ZH, Xiao SD. Screening of atrophic gastritis and gastric cancer by serum pepsinogen, gastrin-17 and *Helicobacter pylori* immunoglobulin G antibodies. *J Dig Dis.* 2007;8:15-22. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17261130>
161. Kikuchi S, Kato M, Katsuyama T, Tominaga S, Asaka M. Design and planned analyses of an ongoing randomized trial assessing the preventive effect of *Helicobacter pylori* eradication on occurrence of new gastric carcinomas after endoscopic resection. *Helicobacter.* 2006;11:147-51. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16684261>
162. Leja M, Kupcinskas L, Funka K, Sudraba A, Jonaitis L, Ivanauskas A, et al. The validity of a biomarker method for indirect detection of gastric mucosal atrophy versus standard histopathology. *Dig Dis Sci.* 2009;54:2377-84. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19731026>
163. Kitahara F, Kobayashi K, Sato T, Kojima Y, Araki T, Fujino MA. Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations. *Gut.* 1999;44:693-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10205207>
164. Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, Okamoto M, Wada R, Kokubo T, et al. Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut.* 2005;54:764-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15888780>
165. Oishi Y, Kiyohara Y, Kubo M, Tanaka K, Tanizaki Y, Ninomiya T, et al. The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer: the Hisayama study. *Am J Epidemiol.* 2006;163:629-37. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16443800>

166. Ikeda F, Shikata K, Hata J, Fukuhara M, Hirakawa Y, Ohara T, et al. Combination of Helicobacter pylori Antibody and Serum Pepsinogen as a Good Predictive Tool of Gastric Cancer Incidence: 20-Year Prospective Data From the Hisayama Study. *J Epidemiol.* 2016;26:629-636. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27265836>
167. Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer.* 2006;9:245-53. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17235625>
168. Yoshihara M, Hiyama T, Yoshida S, Ito M, Tanaka S, Watanabe Y, et al. Reduction in gastric cancer mortality by screening based on serum pepsinogen concentration: a case-control study. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42:760-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17505999>
169. Yanaoka K, Oka M, Mukoubayashi C, Yoshimura N, Enomoto S, Iguchi M, et al. Cancer high-risk subjects identified by serum pepsinogen tests: outcomes after 10-year follow-up in asymptomatic middle-aged males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:838-45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398025>
170. Zhang X, Xue L, Xing L, Wang J, Cui J, Mi J, et al. Low serum pepsinogen I and pepsinogen I/II ratio and Helicobacter pylori infection are associated with increased risk of gastric cancer: 14-year follow up result in a rural Chinese community. *Int J Cancer.* 2012;130:1614-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21547904>
171. Lomba-Viana R, Dinis-Ribeiro M, Fonseca F, Vieira AS, Bento MJ, Lomba-Viana H. Serum pepsinogen test for early detection of gastric cancer in a European country. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24:37-41. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21989121>
172. Yeh JM, Hur C, Ward Z, Schrag D, Goldie SJ. Gastric adenocarcinoma screening and prevention in the era of new biomarker and endoscopic technologies: a cost-effectiveness analysis. *Gut.* 2016;65:563-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25779597>
173. Selgrad M, Bornschein J, Kandulski A, Weigt J, Roessner A, Wex T, et al. Combined Gastric and Colorectal Cancer Screening-A New Strategy. *Int J Mol Sci.* 2018;19(12): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30513960/>
174. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy.* 2012;44:74-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22198778>
175. Rugge M, Genta RM, Group O. Staging gastritis: an international proposal. *Gastroenterology.* 2005;129:1807-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16285989>
176. Rugge M, Meggio A, Pennelli G, Piscioli F, Giacomelli L, De Pretis G, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut.* 2007;56:631-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17142647>
177. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, Ter Borg F, de Vries RA, Bruno MJ, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:1150-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20381801>
178. Isajevs S, Liepniece-Karele I, Janciauskas D, Moisejevs G, Putnins V, Funka K, et al. Gastritis staging: interobserver agreement by applying OLGA and OLGIM systems. *Virchows Arch.* 2014;464:403-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24477629>

179. Leja M, Funka K, Janciauskas D, Putnins V, Ruskule A, Kikuste I, et al. Interobserver variation in assessment of gastric premalignant lesions: higher agreement for intestinal metaplasia than for atrophy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25:694-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23337173>
180. Marcos-Pinto R, Carneiro F, Dinis-Ribeiro M, Wen X, Lopes C, Figueiredo C, et al. First-degree relatives of patients with early-onset gastric carcinoma show even at young ages a high prevalence of advanced OLGA/OLGIM stages and dysplasia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:1451-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22548492>
181. Rugge M, de Boni M, Pennelli G, de Bona M, Giacomelli L, Fassan M, et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:1104-11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20180784>
182. de Vries AC, van Grieken NC, Loosman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology.* 2008;134:945-52. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18395075>
183. de Vries AC, Haringsma J, Kuipers EJ. The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to Helicobacter pylori infection. *Helicobacter.* 2007;12:1-15. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17241295>
184. Li D, Bautista MC, Jiang SF, Daryani P, Brackett M, Armstrong MA, et al. Risks and Predictors of Gastric Adenocarcinoma in Patients with Gastric Intestinal Metaplasia and Dysplasia: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:1104-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27185078>
185. Song H, Ekheden IG, Zheng Z, Ericsson J, Nyren O, Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ.* 2015;351:h3867. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26215280>
186. den Hoed CM, Holster IL, Capelle LG, de Vries AC, den Hartog B, Ter Borg F, et al. Follow-up of premalignant lesions in patients at risk for progression to gastric cancer. *Endoscopy.* 2013;45:249-56. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23533073>
187. Take S, Mizuno M, Ishiki K, Yoshida T, Ohara N, Yokota K, et al. The long-term risk of gastric cancer after the successful eradication of Helicobacter pylori. *J Gastroenterol.* 2011;46:318-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21103997>
188. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G. The long-term impact of Helicobacter pylori eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 2007;12 Suppl 2:32-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17991174>
189. Yoshida T, Kato J, Inoue I, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, et al. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and Helicobacter pylori antibody titer. *Int J Cancer.* 2014;134:1445-57. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24009139>
190. O'Connor A, McNamara D, O'Morain CA. Surveillance of gastric intestinal metaplasia for the prevention of gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;CD009322. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24062262>
191. de Vries AC, Haringsma J, de Vries RA, Ter Borg F, van Grieken NC, Meijer GA, et al. Biopsy strategies for endoscopic surveillance of pre-malignant gastric lesions. *Helicobacter.* 2010;15:259-64. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20633186>

192. Areia M, Dinis-Ribeiro M, Rocha Goncalves F. Cost-utility analysis of endoscopic surveillance of patients with gastric premalignant conditions. *Helicobacter*. 2014;19:425-36. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25164596>
193. Hassan C, Zullo A, Di Giulio E, Annibale B, Lahner E, De Francesco V, et al. Cost-effectiveness of endoscopic surveillance for gastric intestinal metaplasia. *Helicobacter*. 2010;15:221-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20557364>
194. Pimentel-Nunes P, Libanio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019;51:365-388
195. den Hoed CM, van Eijck BC, Capelle LG, van Dekken H, Biermann K, Siersema PD, et al. The prevalence of premalignant gastric lesions in asymptomatic patients: predicting the future incidence of gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2011;47:1211-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239166>
196. Hooi J, Lai W, Ng W, Suen M, Underwood F, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-429. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28456631/>
197. Franck C, Hoffmann A, Link A, Schulz C, Wuttig K, Becker E, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among blood donors in Saxony-Anhalt, Germany - a region at intermediate risk for gastric cancer. *Z Gastroenterol*. 2017;55(7):653-656. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28437803/>
198. Macke L. HelicoPTER – lokale Prävalenz, Therapieerfolg und Antibiotikaresistenz der *Helicobacter pylori*-Infektion in Deutschland. *Z Gastroenterol*. 2022;60(04):e258
199. Lansdorp-Vogelaar I, Sharp L. Cost-effectiveness of screening and treating *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27:933-47. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24182612>
200. Chen Q, Liang X, Long X, Yu L, Liu W, Lu H. Cost-effectiveness analysis of screen-and-treat strategy in asymptomatic Chinese for preventing *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Helicobacter*. 2019;24(2):e12563. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30672082/>
201. Lansdorp-Vogelaar I, Meester R, Laszkowska M, Escudero F, Ward Z, Yeh J. Cost-effectiveness of prevention and early detection of gastric cancer in Western countries. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2021;50-51:101735. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33975689/>
202. Choi J, Kim S, Choi J, Park J, Oh S, Yang H, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication for metachronous gastric cancer prevention: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2018;88(3):475-485.e2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29800546/>
203. Choi Y, Kim N, Yoon H, Shin C, Park Y, Lee D, et al. The Incidence and Risk Factors for Metachronous Gastric Cancer in the Remnant Stomach after Gastric Cancer Surgery. *Gut Liver*. 2022;16(3):366-374. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34462394/>
204. Choi I, Kook M, Kim Y, Cho S, Lee J, Kim C, et al. *Helicobacter pylori* Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1085-1095. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562147/>
205. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert J, Liou J, Schulz C, et al. Management of. *Gut*. 2022;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35944925/>

206. Tersmette AC, Offerhaus GJ, Tersmette KW, Giardiello FM, Moore GW, Tytgat GN, et al. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res.* 1990;50:6486-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2145061>
207. Tersmette AC, Giardiello FM, Tytgat GN, Offerhaus GJ. Carcinogenesis after remote peptic ulcer surgery: the long-term prognosis of partial gastrectomy. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1995;212:96-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8578237>
208. Neugut AI, Hayek M, Howe G. Epidemiology of gastric cancer. *Semin Oncol.* 1996;23:281-91. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8658212>
209. Stalnikowicz R, Benbassat J. Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. *Arch Intern Med.* 1990;150:2022-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2222087>
210. Sinding C, Schaefer N, Standop J, Hirner A, Wolff M. Gastric stump carcinoma - epidemiology and current concepts in pathogenesis and treatment. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33:133-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17071041>
211. Morgagni P, Gardini A, Marrelli D, Vittimberga G, Marchet A, de Manzoni G, et al. Gastric stump carcinoma after distal subtotal gastrectomy for early gastric cancer: experience of 541 patients with long-term follow-up. *Am J Surg.* 2015;209:1063-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25218580>
212. Robles C, Rudzite D, Polaka I, Sjomina O, Tzivian L, Kikuste I, et al. Assessment of Serum Pepsinogens with and without Co-Testing with Gastrin-17 in Gastric Cancer Risk Assessment-Results from the GISTAR Pilot Study. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(7): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35885649/>
213. Vannella L, Lahner E, Osborn J, Annibale B. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(4):375-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23216458/>
214. Rugge M, Genta R, Malfertheiner P, Graham D. Atrophic autoimmune gastritis: 'a muddled or misguided core concept compromises our overall comprehension of the problem'. *Gut.* 2023;73(1):207-208. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36868846/>
215. Rugge M, Genta R, Malfertheiner P, Dinis-Ribeiro M, El-Serag H, Graham D, et al. REGAIN: the Real-world Gastritis Initiative-updating the updates. *Gut.* 2024;73(3):407-441. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38383142/>
216. Chen C, Yang Y, Li P, Hu H. Incidence of Gastric Neoplasms Arising from Autoimmune Metaplastic Atrophic Gastritis: A Systematic Review and Case Reports. *J Clin Med.* 2023;12(3): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36769710/>
217. Goldenring J. No. *Gut.* 2023;72(1):1-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35896359/>
218. Morson B, Sabin L, Grundmann E, Johansen A, Nagayo T, Serck-Hanssen A. Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach. *J Clin Pathol.* 1980;33(8):711-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7430384/>
219. Pimentel-Nunes P, Libânia D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy.* 2019;51(4):365-388. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30841008/>

220. Esposito G, Dilaghi E, Cazzato M, Pilozzi E, Conti L, Carabotti M, et al. Endoscopic surveillance at 3 years after diagnosis, according to European guidelines, seems safe in patients with atrophic gastritis in a low-risk region. *Dig Liver Dis.* 2021;53(4):467-473. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199230/>
221. Mahmud N, Stashek K, Katona B, Tondon R, Shroff S, Roses R, et al. The incidence of neoplasia in patients with autoimmune metaplastic atrophic gastritis: a renewed call for surveillance. *Ann Gastroenterol.* 2019;32(1):67-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30598594/>
222. Zagari R, Rabitti S, Greenwood D, Eusebi L, Vestito A, Bazzoli F. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-Helicobacter pylori antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(7):657-667. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28782119/>
223. Leja M, Kupcinskas L, Funka K, Sudraba A, Jonaitis L, Ivanauskas A, et al. Value of gastrin-17 in detecting antral atrophy. *Adv Med Sci.* 2011;56(2):145-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22037174/>
224. Wada Y, Nakajima S, Mori N, Takemura S, Chatani R, Ohara M, et al. Evaluation of screening tests for autoimmune gastritis in histopathologically confirmed Japanese patients, and re-evaluation of histopathological classification. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):179. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35410175/>
225. Song M, Latorre G, Ivanovic-Zuvic D, Camargo M, Rabkin C. Autoimmune Diseases and Gastric Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Res Treat.* 2019;51(3):841-850. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31048663/>
226. Rugge M. Big Data on Gastric Dysplasia Support Gastric Cancer Prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(6):1226-1228. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35123082/>
227. Rugge M, Genta R, Graham D, Di Mario F, Vaz Coelho L, Kim N, et al. Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment. *Gut.* 2016;65(5):721-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26927528/>
228. Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, de Wit NJ, Stehouwer CD. Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:1706-1719 e5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27211501>
229. Lamberts R, Creutzfeldt W, Stockmann F, Jacobaschke U, Maas S, Brunner G. Long-term omeprazole treatment in man: effects on gastric endocrine cell populations. *Digestion.* 1988;39:126-35. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3410169>
230. Klinkenberg-Knol EC, Festen HP, Jansen JB, Lamers CB, Nelis F, Snel P, et al. Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety. *Ann Intern Med.* 1994;121:161-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8017742>
231. Havu N. Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric secretion. *Digestion.* 1986;35 Suppl 1:42-55. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3792671>
232. Laine L, Ahnen D, McClain C, Solcia E, Walsh JH. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:651-68. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10848649>
233. Gillen D, McColl KE. Problems associated with the clinical use of proton pump inhibitors. *Pharmacol Toxicol.* 2001;89:281-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11903952>

234. Waldum HL, Gustafsson B, Fosmark R, Qvigstad G. Antiulcer drugs and gastric cancer. *Dig Dis Sci.* 2005;50 Suppl 1:S39-44. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16184420>
235. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HP, Liedman B, et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med.* 1996;334:1018-22. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8598839>
236. Ye W, Nyren O. Risk of cancers of the oesophagus and stomach by histology or subsite in patients hospitalised for pernicious anaemia. *Gut.* 2003;52:938-41. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12801947>
237. Bateman DN, Colin-Jones D, Hartz S, Langman M, Logan RF, Mant J, et al. Mortality study of 18 000 patients treated with omeprazole. *Gut.* 2003;52:942-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12801948>
238. Garcia Rodriguez LA, Lagergren J, Lindblad M. Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK. *Gut.* 2006;55:1538-44. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16785284>
239. Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, Thomsen RW, Sorensen HT, Olsen JH, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer.* 2009;100:1503-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19352380>
240. Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, Fiocca R, Hatlebakk JG, Hasselgren B, et al. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:1162-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25858519>
241. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med.* 2001;345:784-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11556297>
242. Maret-Ouda J, El-Serag HB, Lagergren J. Opportunities for Preventing Esophageal Adenocarcinoma. *Cancer Prev Res (Phila).* 2016;9:828-834. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27623934>
243. Fan X, Snyder N. Prevalence of Barrett's esophagus in patients with or without GERD symptoms: role of race, age, and gender. *Dig Dis Sci.* 2009;54:572-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18654849>
244. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for Helicobacter pylori: a population-based study. *Gut.* 2018;67:28-35. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29089382>
245. Guo H, Zhang R, Zhang P, Chen Z, Hua Y, Huang X, et al. Association of proton pump inhibitors with gastric and colorectal cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2023;14:1129948. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37007006/>
246. Peng T, Wu T, Li C. Association between proton-pump inhibitors and the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol.* 2023;28(1):99-109. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36224477/>
247. Gao H, Li L, Geng K, Teng C, Chen Y, Chu F, et al. Use of proton pump inhibitors for the risk of gastric cancer. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(49):e32228. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36626449/>

248. Poly T, Lin M, Syed-Abdul S, Huang C, Yang H, Li Y. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Gastric Cancer: Current Evidence from Epidemiological Studies and Critical Appraisal. *Cancers (Basel)*. 2022;14(13): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35804824/>
249. Liu K, Wang Y, Wang J, Chen B, Luo N, Gong J. Meta-analysis of proton pump inhibitor use and the risk of developing gastric cancer or colorectal cancer. *Anticancer Drugs*. 2023;34(9):971-978. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37578746/>
250. Piovani D, Tsantes A, Schünemann H, Bonovas S. Meta-analysis: Use of proton pump inhibitors and risk of gastric cancer in patients requiring gastric acid suppression. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;57(6):653-665. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36585832/>
251. Zhang LJ, Wang SY, Huo XH, Zhu ZL, Chu JK, Ma JC, et al. Anti-Helicobacter pylori therapy followed by celecoxib on progression of gastric precancerous lesions. *World J Gastroenterol*. 2009;15:2731-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19522023>
252. Yamac D, Ayyildiz T, Coskun U, Akyurek N, Dursun A, Seckin S, et al. Cyclooxygenase-2 expression and its association with angiogenesis, Helicobacter pylori, and clinicopathologic characteristics of gastric carcinoma. *Pathol Res Pract*. 2008;204:527-36. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18462890>
253. Epplein M, Nomura AM, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of gastric adenocarcinoma: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol*. 2009;170:507-14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19584132>
254. Yang HB, Cheng HC, Sheu BS, Hung KH, Liou MF, Wu JJ. Chronic celecoxib users more often show regression of gastric intestinal metaplasia after Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:455-61. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17270001>
255. Cuzick J, Otto F, Baron JA, Brown PH, Burn J, Greenwald P, et al. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. *Lancet Oncol*. 2009;10:501-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19410194>
256. Das D, Chilton AP, Jankowski JA. Chemoprevention of oesophageal cancer and the AspECT trial. *Recent Results Cancer Res*. 2009;181:161-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19213566>
257. Feng GS, Ma JL, Wong BC, Zhang L, Liu WD, Pan KF, et al. Celecoxib-related gastroduodenal ulcer and cardiovascular events in a randomized trial for gastric cancer prevention. *World J Gastroenterol*. 2008;14:4535-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18680235>
258. Murata H, Kawano S, Tsuji S, Tsuji M, Sawaoka H, Kimura Y, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression enhances lymphatic invasion and metastasis in human gastric carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:451-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022645>
259. Joo YE, Oh WT, Rew JS, Park CS, Choi SK, Kim SJ. Cyclooxygenase-2 expression is associated with well-differentiated and intestinal-type pathways in gastric carcinogenesis. *Digestion*. 2002;66:222-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12592098>
260. Nardone G, Rocco A, Malfertheiner P. Review article: helicobacter pylori and molecular events in precancerous gastric lesions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:261-70. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15274662>
261. Seo S, Park C, Kim T, Bang C, Kim J, Lee K, et al. Aspirin, metformin, and statin use on the risk of gastric cancer: A nationwide population-based cohort study in Korea with systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2022;11(4):1217-1231. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34970858/>

262. Wang L, Zhang R, Yu L, Xiao J, Zhou X, Li X, et al. Aspirin Use and Common Cancer Risk: A Meta-Analysis of Cohort Studies and Randomized Controlled Trials. *Front Oncol.* 2021;11:690219. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34277434/>
263. Niikura R, Hirata Y, Hayakawa Y, Kawahara T, Yamada A, Koike K. Effect of aspirin use on gastric cancer incidence and survival: A systematic review and meta-analysis. *JGH Open.* 2020;4(2):117-125. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32280753/>
264. Kwon S, Ma W, Drew D, Klempner S, Leonardo B, Flynn J, et al. Association Between Aspirin Use and Gastric Adenocarcinoma: A Prospective Cohort Study. *Cancer Prev Res (Phila).* 2022;15(4):265-272. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34980677/>
265. García Rodríguez L, Soriano-Gabarró M, Vora P, Cea Soriano L. Low-dose aspirin and risk of gastric and oesophageal cancer: A population-based study in the United Kingdom using The Health Improvement Network. *Int J Cancer.* 2020;147(9):2394-2404. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32329063/>
266. Leung WK, Ng EK, Chan FK, Chan WY, Chan KF, Auyeung AC, et al. Effects of long-term rofecoxib on gastric intestinal metaplasia: results of a randomized controlled trial. *Clin Cancer Res.* 2006;12:4766-72. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16899628>
267. Brusselaers N, Lagergren J. Maintenance use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastrointestinal cancer in a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open.* 2018;8(7):e021869. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29982219/>
268. Cheung K, Chan E, Wong A, Chen L, Seto W, Wong I, et al. Aspirin and Risk of Gastric Cancer After Helicobacter pylori Eradication: A Territory-Wide Study. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(7):743-749. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29361002/>
269. Li B, Cheung K, Wong I, Leung W, Law S. Nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastric cancer risk after Helicobacter pylori eradication: A territory-wide study. *Cancer.* 2021;127(11):1805-1815. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33471380/>
270. Kim J, Kim T, Lee H, Lee Y, Chung H, Min Y, et al. Aspirin Use Is Not Associated with the Risk of Metachronous Gastric Cancer in Patients without. *J Clin Med.* 2021;11(1): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35011936/>
271. Jankowski J, de Caestecker J, Love S, Reilly G, Watson P, Sanders S, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *Lancet.* 2018;392(10145):400-408. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30057104/>
272. Su C, Islam M, Jia G, Wu C. Statins and the Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022;11(23): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36498753/>
273. Kim D, Kim H, Ahn H. Statins and the risk of gastric, colorectal, and esophageal cancer incidence and mortality: a cohort study based on data from the Korean national health insurance claims database. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2022;148(10):2855-2865. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35660949/>
274. Chung H, Kim H, Jung H, Lee S, Kim S. Statins and metachronous recurrence after endoscopic resection of early gastric cancer: a nationwide Korean cohort study. *Gastric Cancer.* 2020;23(4):659-666. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31980964/>
275. Spence A, Busby J, Hughes C, Johnston B, Coleman H, Cardwell C. Statin use and survival in patients with gastric cancer in two independent population-based cohorts. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019;28(4):460-470. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30456916/>

276. Vakil N, Moayyedi P, Fennerty MB, Talley NJ. Limited value of alarm features in the diagnosis of upper gastrointestinal malignancy: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2006;131:390-401; quiz 659-60. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890592>
277. Lee SW, Chang CS, Yeh HJ, Lien HC, Lee TY, Peng YC. The Diagnostic Value of Alarm Features for Identifying Types and Stages of Upper Gastrointestinal Malignancies. *Gastroenterology Res.* 2017;10:120-125. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28496533>
278. Cherqui D, Laurent A, Mocellin N, Tayar C, Luciani A, Van Nhieu JT, et al. Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: long-term survival and role of secondary liver transplantation. *Ann Surg.* 2009;250:738-46
279. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27:v38-v49. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27664260>
280. Weise F, Vieth M, Reinhold D, Haybaeck J, Goni E, Lippert H, et al. Gastric cancer in autoimmune gastritis: A case-control study from the German centers of the staR project on gastric cancer research. *United European Gastroenterol J.* 2020;8(2):175-184. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32213076/>
281. Dekker W, Tytgat GN. Diagnostic accuracy of fiberendoscopy in the detection of upper intestinal malignancy A follow-up analysis. *Gastroenterology.* 1977;73:710-4. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/892375>
282. Behrens A, Labenz J, Schuler A, Schroder W, Runzi M, Steinmann RU, et al. [How safe is sedation in gastrointestinal endoscopy? A multicentre analysis of 388,404 endoscopies and analysis of data from prospective registries of complications managed by members of the Working Group of Leading Hospital Gastroenterologists (ALGK)]. *Z Gastroenterol.* 2013;51:432-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23681895>
283. Riphaus A, Wehrmann T, Hausmann J, Weber B, von Delius S, Jung M, et al. Update S3-guideline: "sedation for gastrointestinal endoscopy" 2014 (AWMF-register-no 021/014). *Z Gastroenterol.* 2016;54:58-95. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26751118>
284. Hu YY, Lian QW, Lin ZH, Zhong J, Xue M, Wang LJ. Diagnostic performance of magnifying narrow-band imaging for early gastric cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21:7884-94. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26167089>
285. Zhang Q, Wang F, Chen ZY, Wang Z, Zhi FC, Liu SD, et al. Comparison of the diagnostic efficacy of white light endoscopy and magnifying endoscopy with narrow band imaging for early gastric cancer: a meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2016;19:543-52. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25920526>
286. Ang TL, Pittayanon R, Lau JY, Rerknimitr R, Ho SH, Singh R, et al. A multicenter randomized comparison between high-definition white light endoscopy and narrow band imaging for detection of gastric lesions. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27:1473-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26426836>
287. Dutta AK, Sajith KG, Pulimood AB, Chacko A. Narrow band imaging versus white light gastroscopy in detecting potentially premalignant gastric lesions: a randomized prospective crossover study. *Indian J Gastroenterol.* 2013;32:37-42. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22983839>
288. So J, Rajnakova A, Chan YH, Tay A, Shah N, Salto-Tellez M, et al. Endoscopic tri-modal imaging improves detection of gastric intestinal metaplasia among a high-risk patient population in Singapore. *Dig Dis Sci.* 2013;58:3566-75. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23996468>

289. Denzer U, Beilenhoff U, Eickhoff A, Faiss S, Hutt P, In der Smitten S, et al. [S2k guideline: quality requirements for gastrointestinal endoscopy, AWMF registry no 021-022]. Z Gastroenterol. 2015;53:E1-227. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26783975>
290. Asge Technology C, Song LM, Adler DG, Conway JD, Diehl DL, Farraye FA, et al. Narrow band imaging and multiband imaging. Gastrointest Endosc. 2008;67:581-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18374021>
291. Committee AT, Kwon RS, Adler DG, Chand B, Conway JD, Diehl DL, et al. High-resolution and high-magnification endoscopes. Gastrointest Endosc. 2009;69:399-407. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19231483>
292. Zhao Z, Yin Z, Wang S, Wang J, Bai B, Qiu Z, et al. Meta-analysis: The diagnostic efficacy of chromoendoscopy for early gastric cancer and premalignant gastric lesions. J Gastroenterol Hepatol. 2016;31:1539-45. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26860924>
293. Hosokawa O, Watanabe K, Hatorri M, Douden K, Hayashi H, Kaizaki Y. Detection of gastric cancer by repeat endoscopy within a short time after negative examination. Endoscopy. 2001;33:301-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11315889>
294. Okanobu H, Hata J, Haruma K, Hara M, Nakamura K, Tanaka S, et al. Giant gastric folds: differential diagnosis at US. Radiology. 2003;226:686-90. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12601220>
295. Cherqui D, Soubrane O. Laparoscopic Liver Resection: An Ongoing Revolution. Ann Surg. 2017;265:864-865. URL: <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/sla/2017/00000265/00000005/art00019>
296. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. J Hepatol. 1999;31:133-41. URL: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(99\)80173-1/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(99)80173-1/fulltext)
297. Chiu CC, Lee KT, Wang JJ, Sun DP, Lee HH, Shi HY. Health-Related Quality of Life before and after Surgical Resection of Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Study. Asian Pac J Cancer Prev. 2018;19:65-72. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5844638/pdf/APJCP-19-65.pdf>
298. Pimenta-Melo A, Monteiro-Soares M, Libânia D, Dinis-Ribeiro M. Missing rate for gastric cancer during upper gastrointestinal endoscopy: a systematic review and meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2016;28(9):1041-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27148773/>
299. Kamran U, Abbasi A, Umar N, Tahir I, Brookes M, Rutter M, et al. Umbrella systematic review of potential quality indicators for the detection of dysplasia and cancer at upper gastrointestinal endoscopy. Endosc Int Open. 2023;11(9):E835-E848. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37719799/>
300. Kaye P, Lindsay D, Madhusudan S, Vohra R, Catton J, Platt C, et al. Upper GI biopsies for adenocarcinoma - how many biopsies should endoscopists take?. Histopathology. 2019;74(6):959-963. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30592780/>
301. Tominaga N, Gotoda T, Hara M, Hale M, Tsuchiya T, Matsubayashi J, et al. Five biopsy specimens from the proximal part of the tumor reliably determine HER2 protein expression status in gastric cancer. Gastric Cancer. 2016;19(2):553-560. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25987463/>

302. Ahn S, Ahn S, Van Vrancken M, Lee M, Ha S, Lee H, et al. Ideal number of biopsy tumor fragments for predicting HER2 status in gastric carcinoma resection specimens. *Oncotarget.* 2015;6(35):38372-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26460823/>
303. Schoemig-Markiefka B, Eschbach J, Scheel A, Pamuk A, Rueschoff J, Zander T, et al. Optimized PD-L1 scoring of gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2021;24(5):1115-1122. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33954872/>
304. Chotipanich C, Kunawudhi A, Promteangtrong C, Tungsappawattanakit P, Sricharunrat T, Wongsa P. Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma Using C11 Choline PET/CT: Comparison with F18 FDG, ContrastEnhanced MRI and MDCT. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17:3569-73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27510010>
305. Pouw R, Barret M, Biermann K, Bisschops R, Czakó L, Gecse K, et al. Endoscopic tissue sampling - Part 1: Upper gastrointestinal and hepatopancreatobiliary tracts European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2021;53(11):1174-1188. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34535035/>
306. Nishitani M, Yoshida N, Tsuji S, Masunaga T, Hirai H, Miyajima S, et al. Optimal number of endoscopic biopsies for diagnosis of early gastric cancer. *Endosc Int Open.* 2019;7(12):E1683-E1690. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31803818/>
307. Ortigão R, Figueirôa G, Frazzoni L, Pimentel-Nunes P, Hassan C, Dinis-Ribeiro M, et al. Risk factors for gastric metachronous lesions after endoscopic or surgical resection: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy.* 2022;54(9):892-901. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35104897/>
308. Zhao B, Zhang J, Mei D, Luo R, Lu H, Xu H, et al. Does Helicobacter pylori Eradication Reduce the Incidence of Metachronous Gastric Cancer After Curative Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2020;54(3):235-241. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30829904/>
309. Lin Y, Kawai S, Sasakabe T, Nagata C, Naito M, Tanaka K, et al. Effects of Helicobacter pylori eradication on gastric cancer incidence in the Japanese population: a systematic evidence review. *Jpn J Clin Oncol.* 2021;51(7):1158-1170. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33893508/>
310. Yue H, Shan L, Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2018;21(4):579-587. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29460004/>
311. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive System Tumours. 2019;Volume 1: URL: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Digestive-System-Tumours-2019>
312. Akbari M, Kardeh B, Tabrizi R, Ahmadizar F, Lankarani K. Incidence Rate of Gastric Cancer Adenocarcinoma in Patients With Gastric Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53(10):703-710. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31415022/>
313. Vennalaganti P, Kanakadandi V, Goldblum JR, Mathur SC, Patil DT, Offerhaus GJ, et al. Discordance Among Pathologists in the United States and Europe in Diagnosis of Low-Grade Dysplasia for Patients With Barrett's Esophagus. *Gastroenterology.* 2017;152:564-570 e4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27818167>
314. Langner C. [Precursors of gastric cancer : Dysplasia and adenoma]. *Pathologe.* 2017;38(2):67-74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28229187/>

315. Lim H, Jung H, Park Y, Na H, Ahn J, Choi J, et al. Discrepancy between endoscopic forceps biopsy and endoscopic resection in gastric epithelial neoplasia. *Surg Endosc.* 2014;28(4):1256-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24310738/>
316. Pimentel-Nunes P, Mourao F, Veloso N, Afonso LP, Jacome M, Moreira-Dias L, et al. Long-term follow-up after endoscopic resection of gastric superficial neoplastic lesions in Portugal. *Endoscopy.* 2014;46:933-40. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25019970>
317. Zhao G, Xue M, Hu Y, Lai S, Chen S, Wang L. How Commonly Is the Diagnosis of Gastric Low Grade Dysplasia Upgraded following Endoscopic Resection? A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132699. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26182344/>
318. Kim J, Kim S, Lee A, Choi J, Chung H, Cho S. Long-term natural history after endoscopic resection for gastric dysplasia. *Surg Endosc.* 2021;35(9):5247-5255. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32989550/>
319. Jeon HK, Ryu HY, Cho MY, Kim HS, Kim JW, Park HJ, et al. A randomized trial to determine the diagnostic accuracy of conventional vs jumbo forceps biopsy of gastric epithelial neoplasias before endoscopic submucosal dissection; open-label study. *Gastric Cancer.* 2014;17:661-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24337434>
320. Li Z, Zuo XL, Yu T, Gu XM, Zhou CJ, Li CQ, et al. Confocal laser endomicroscopy for in vivo detection of gastric intestinal metaplasia: a randomized controlled trial. *Endoscopy.* 2014;46:282-90. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24473908>
321. Tongtawee T, Dechsukhum C, Leeanansaksiri W, Kaewpitoon S, Kaewpitoon N, Loyd RA, et al. Improved Detection of Helicobacter pylori Infection and Premalignant Gastric Mucosa Using "Site Specific Biopsy": a Randomized Control Clinical Trial. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16:8487-90. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26745106>
322. Evans E, Harris O, Dickey D, Hartley L. Difficulties in the endoscopic diagnosis of gastric and oesophageal cancer. *Aust N Z J Surg.* 1985;55:541-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3868990>
323. Yalamarthi S, Witherspoon P, McCole D, Auld CD. Missed diagnoses in patients with upper gastrointestinal cancers. *Endoscopy.* 2004;36:874-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15452783>
324. Voutilainen ME, Juhola MT. Evaluation of the diagnostic accuracy of gastroscopy to detect gastric tumours: clinicopathological features and prognosis of patients with gastric cancer missed on endoscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:1345-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16292088>
325. Amin A, Gilmour H, Graham L, Paterson-Brown S, Terrace J, Crofts TJ. Gastric adenocarcinoma missed at endoscopy. *J R Coll Surg Edinb.* 2002;47:681-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12463707>
326. Will U, Zinsser E, Raabe G, Bosseckert H. [Value of endosonography in diagnosis of diffusely growing stomach carcinomas]. *Z Gastroenterol.* 1998;36:151-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9544498>
327. Fujishima H, Misawa T, Chijiwa Y, Maruoka A, Akahoshi K, Nawata H. Scirrhous carcinoma of the stomach versus hypertrophic gastritis: findings at endoscopic US. *Radiology.* 1991;181:197-200. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1653442>
328. Gines A, Pellise M, Fernandez-Esparrach G, Soria MT, Mata A, Membrillo A, et al. Endoscopic ultrasonography in patients with large gastric folds at endoscopy and biopsies negative for malignancy: predictors of malignant disease and clinical impact. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:64-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16405535>

329. Songur Y, Okai T, Watanabe H, Motoo Y, Sawabu N. Endosonographic evaluation of giant gastric folds. *Gastrointest Endosc.* 1995;41:468-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7615225>
330. Avunduk C, Navab F, Hampf F, Coughlin B. Prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with large gastric folds: evaluation and follow-up with endoscopic ultrasound before and after antimicrobial therapy. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:1969-73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7485002>
331. Caletti G, Fusaroli P, Bocus P. Endoscopic ultrasonography in large gastric folds. *Endoscopy.* 1998;30 Suppl 1:A72-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9765090>
332. Chung YE, Kim MJ, Park YN, Choi JY, Pyo JY, Kim YC, et al. Varying appearances of cholangiocarcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2009;29:683-700. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19448110>
333. Lam EC, Rego RR, Paquin SC, Chua TS, Raymond G, Sahai AV. In patients referred for investigation because computed tomography suggests thickened gastric folds, endoscopic ultrasound is superfluous if gastroscopy is normal. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1200-3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17319928>
334. Ciuni R, Biondi A, Grossi G, Nunnari G, Panascia E, Randisi L, et al. Nutritional aspects in patient undergoing liver resection. *Updates Surg.* 2011;63:249-52. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s13304-011-0121-4.pdf>
335. Wittekind C BJ. TNM - Klassifikation maligner Tumoren, 8 Auflage korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 bis 2019 Hoboken, NJ: John Wiley & Sons. 2020
336. Wittekind C (. TNM Supplement A Commentary on Uniform Use 5th Edition. 2019
337. Jenssen C, Dietrich CF, Burmester E. [Malignant neoplasias of the gastrointestinal tract--endosonographic staging revisited]. *Z Gastroenterol.* 2011;49:357-68. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21391168>
338. Jenssen C GU. Klassifikation der bösartigen Neubildungen Die Geheimnisse der Tumorformel - Wegweiser durch ein Labyrinth von Buchstaben und Zahlen. *Endo Praxis.* 2022;38(01):25
339. Kotter E, Pinto Dos Santos D. [Structured reporting in radiology : German and European radiology societies' point of view]. *Radiologe.* 2021;61(11):979-985. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34661685/>
340. Mazzei M, Bagnacci G, Gentili F, Capitoni I, Mura G, Marrelli D, et al. Structured and shared CT radiological report of gastric cancer: a consensus proposal by the Italian Research Group for Gastric Cancer (GIRCG) and the Italian Society of Medical and Interventional Radiology (SIRM). *Eur Radiol.* 2022;32(2):938-949. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34383148/>
341. Loch F, Beyer K, Kreis M, Kamphues C, Rayya W, Schineis C, et al. Diagnostic performance of Node Reporting and Data System (Node-RADS) for regional lymph node staging of gastric cancer by CT. *Eur Radiol.* 2023;: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37921924/>
342. Bertero L, Massa F, Metovic J, Zanetti R, Castellano I, Ricardi U, et al. Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria-What has changed and why?. *Virchows Arch.* 2018;472(4):519-531. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29209757/>
343. Wittekind C BJ. TNM Klassifikation maligner Tumore, 8 Auflage. Wiley-VCH. 2017

344. Piscaglia F, Corradi F, Mancini M, Giangregorio F, Tamberi S, Ugolini G, et al. Real time contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from gastrointestinal cancer. *BMC Cancer.* 2007;7:171. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17767722>
345. Dietrich CF, Kratzer W, Strobe D, Danse E, Fessl R, Bunk A, et al. Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *World J Gastroenterol.* 2006;12:1699-705. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16586537>
346. Albrecht T, Blomley MJ, Burns PN, Wilson S, Harvey CJ, Leen E, et al. Improved detection of hepatic metastases with pulse-inversion US during the liver-specific phase of SHU 508A: multicenter study. *Radiology.* 2003;227:361-70. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12649417>
347. Guang Y, Xie L, Ding H, Cai A, Huang Y. Diagnosis value of focal liver lesions with SonoVue(R)-enhanced ultrasound compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced MRI: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011;137:1595-605. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21850382>
348. Westwood M, Joore M, Grutters J, Redekop K, Armstrong N, Lee K, et al. Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue(R) (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2013;17:1-243. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23611316>
349. Strobel D, Seitz K, Blank W, Schuler A, Dietrich C, von Herbay A, et al. Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions--diagnostic accuracy in clinical practice (DEGUM multicenter trial). *Ultraschall Med.* 2008;29:499-505. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19241506>
350. Seitz K, Strobel D, Bernatik T, Blank W, Friedrich-Rust M, Herbay A, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions - prospective comparison in clinical practice: CEUS vs CT (DEGUM multicenter trial) Parts of this manuscript were presented at the Ultrasound Dreilandertreffen 2008, Davos. *Ultraschall Med.* 2009;30:383-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19688670>
351. Wang Z, Chen JQ. Imaging in assessing hepatic and peritoneal metastases of gastric cancer: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:19. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21385469>
352. Schreurs LM, Verhoef CC, van der Jagt EJ, van Dam GM, Groen H, Plukker JT. Current relevance of cervical ultrasonography in staging cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. *Eur J Radiol.* 2008;67:105-11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17681735>
353. Van Overhagen H, Lameris JS, Berger MY, Tilanus HW, Van Pel R, Klooswijk AI, et al. Improved assessment of supraclavicular and abdominal metastases in oesophageal and gastro-oesophageal junction carcinoma with the combination of ultrasound and computed tomography. *Br J Radiol.* 1993;66:203-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8472112>
354. van Vliet EP, van der Lugt A, Kuipers EJ, Tilanus HW, van der Gaast A, Hermans JJ, et al. Ultrasound, computed tomography, or the combination for the detection of supraclavicular lymph nodes in patients with esophageal or gastric cardia cancer: a comparative study. *J Surg Oncol.* 2007;96:200-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17455243>

355. Leng XF, Zhu Y, Wang GP, Jin J, Xian L, Zhang YH. Accuracy of ultrasound for the diagnosis of cervical lymph node metastasis in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2016;8:2146-57. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27621871>
356. van Overhagen H, Lameris JS, Berger MY, van Pel R, Tilanus HW, Klooswijk AI, et al. Assessment of distant metastases with ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and cytologic study in carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Gastrointest Radiol.* 1992;17:305-10. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1426845>
357. van Overhagen H, Lameris JS, Berger MY, van der Voorde F, Tilanus HW, Klooswijk AI, et al. Supraclavicular lymph node metastases in carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction: assessment with CT, US, and US-guided fine-needle aspiration biopsy. *Radiology.* 1991;179:155-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2006268>
358. Omloo JM, van Heijl M, Smits NJ, Phoa SS, van Berge Henegouwen MI, Sloof GW, et al. Additional value of external ultrasonography of the neck after CT and PET scanning in the preoperative assessment of patients with esophageal cancer. *Dig Surg.* 2009;26:43-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19155627>
359. Wiersema MJ, Vilman P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology.* 1997;112:1087-95. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9097990>
360. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007;25:2107-16. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513817>
361. Ahn HS, Lee HJ, Yoo MW, Kim SG, Im JP, Kim SH, et al. Diagnostic accuracy of T and N stages with endoscopy, stomach protocol CT, and endoscopic ultrasonography in early gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2009;99:20-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18937292>
362. Bhutani MS, Hawes RH, Hoffman BJ. A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion. *Gastrointest Endosc.* 1997;45:474-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9199903>
363. Blackshaw G, Lewis WG, Hopper AN, Morgan MA, Al-Khyatt W, Edwards P, et al. Prospective comparison of endosonography, computed tomography, and histopathological stage of junctional oesophagogastric cancer. *Clin Radiol.* 2008;63:1092-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774355>
364. Catalano MF, Sivak MV, Rice T, Gragg LA, Van Dam J. Endosonographic features predictive of lymph node metastasis. *Gastrointest Endosc.* 1994;40:442-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7926534>
365. Chen VK, Eloubeidi MA. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration is superior to lymph node echofeatures: a prospective evaluation of mediastinal and peri-intestinal lymphadenopathy. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:628-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15089893>
366. DeWitt J, LeBlanc J, McHenry L, McGreevy K, Sherman S. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:609-15. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17336593>
367. Faige DO. EUS in patients with benign and malignant lymphadenopathy. *Gastrointest Endosc.* 2001;53:593-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11323584>
368. Hassan H, Vilman P, Sharma V. Impact of EUS-guided FNA on management of gastric carcinoma. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:500-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20189507>

369. Heeren PA, van Westreenen HL, Geersing GJ, van Dullemen HM, Plukker JT. Influence of tumor characteristics on the accuracy of endoscopic ultrasonography in staging cancer of the esophagus and esophagogastric junction. *Endoscopy*. 2004;36:966-71. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520913>
370. Hwang SW, Lee DH, Lee SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW, et al. Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasonography and multidetector-row computed tomography. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:512-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20370729>
371. Kim MM, Rana V, Janjan NA, Das P, Phan AT, Delclos ME, et al. Clinical benefit of palliative radiation therapy in advanced gastric cancer. *Acta Oncol*. 2008;47:421-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17899453>
372. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2009;12:6-22. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19390927>
373. Puli SR, Batapati Krishna Reddy J, Bechtold ML, Antillon MR, Ibdah JA. How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol*. 2008;14:4011-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18609685>
374. Yasuda I, Tsurumi H, Omar S, Iwashita T, Kojima Y, Yamada T, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for lymphadenopathy of unknown origin. *Endoscopy*. 2006;38:919-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16981110>
375. Agarwal B, Gogia S, Eloubeidi MA, Correa AM, Ho L, Collins BT. Malignant mediastinal lymphadenopathy detected by staging EUS in patients with pancreaticobiliary cancer. *Gastrointest Endosc*. 2005;61:849-53. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15933686>
376. Barbour AP, Rizk NP, Gerdes H, Bains MS, Rusch VW, Brennan MF, et al. Endoscopic ultrasound predicts outcomes for patients with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *J Am Coll Surg*. 2007;205:593-601. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17903735>
377. Bentrem D, Gerdes H, Tang L, Brennan M, Coit D. Clinical correlation of endoscopic ultrasonography with pathologic stage and outcome in patients undergoing curative resection for gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:1853-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17357856>
378. Chen CH, Yang CC, Yeh YH. Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasound: the prognostic usefulness of ascites detected by endoscopic ultrasound. *J Clin Gastroenterol*. 2002;35:321-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352295>
379. Davies AR, Deans DA, Penman I, Plevris JN, Fletcher J, Wall L, et al. The multidisciplinary team meeting improves staging accuracy and treatment selection for gastro-esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2006;19:496-503. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17069595>
380. Fritscher-Ravens A, Sriram PV, Bobrowski C, Pforte A, Topalidis T, Krause C, et al. Mediastinal lymphadenopathy in patients with or without previous malignancy: EUS-FNA-based differential cytodiagnosis in 153 patients. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:2278-84. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11007229>
381. Ganpathi IS, So JB, Ho KY. Endoscopic ultrasonography for gastric cancer: does it influence treatment?. *Surg Endosc*. 2006;20:559-62. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16446988>

382. Hollerbach S, Willert J, Topalidis T, Reiser M, Schmiegel W. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of liver lesions: histological and cytological assessment. *Endoscopy*. 2003;35:743-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12929021>
383. Kaushik N, Khalid A, Brody D, McGrath K. EUS-guided paracentesis for the diagnosis of malignant ascites. *Gastrointest Endosc*. 2006;64:908-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17140897>
384. McGrath K, Brody D, Luketich J, Khalid A. Detection of unsuspected left hepatic lobe metastases during EUS staging of cancer of the esophagus and cardia. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1742-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16790035>
385. Meining A, Dittler HJ, Wolf A, Lorenz R, Schusdziarra V, Siewert JR, et al. You get what you expect? A critical appraisal of imaging methodology in endosonographic cancer staging. *Gut*. 2002;50:599-603. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11950802>
386. Mortensen MB, Pless T, Durup J, Ainsworth AP, Plagborg GJ, Hovendal C. Clinical impact of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in patients with upper gastrointestinal tract malignancies A prospective study. *Endoscopy*. 2001;33:478-83. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11437039>
387. Nguyen P, Feng JC, Chang KJ. Endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration (FNA) of liver lesions. *Gastrointest Endosc*. 1999;50:357-61. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10462656>
388. Nguyen PT, Chang KJ. EUS in the detection of ascites and EUS-guided paracentesis. *Gastrointest Endosc*. 2001;54:336-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11522974>
389. Power DG, Schattner MA, Gerdes H, Brenner B, Markowitz AJ, Capanu M, et al. Endoscopic ultrasound can improve the selection for laparoscopy in patients with localized gastric cancer. *J Am Coll Surg*. 2009;208:173-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19228527>
390. Prasad P, Schmulewitz N, Patel A, Varadarajulu S, Wildi SM, Roberts S, et al. Detection of occult liver metastases during EUS for staging of malignancies. *Gastrointest Endosc*. 2004;59:49-53. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14722547>
391. Singh P, Mukhopadhyay P, Bhatt B, Patel T, Kiss A, Gupta R, et al. Endoscopic ultrasound versus CT scan for detection of the metastases to the liver: results of a prospective comparative study. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43:367-73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18981929>
392. Sultan J, Robinson S, Hayes N, Griffin SM, Richardson DL, Preston SR. Endoscopic ultrasonography-detected low-volume ascites as a predictor of inoperability for oesophagogastric cancer. *Br J Surg*. 2008;95:1127-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18655220>
393. tenBerge J, Hoffman BJ, Hawes RH, Van Enckevort C, Giovannini M, Erickson RA, et al. EUS-guided fine needle aspiration of the liver: indications, yield, and safety based on an international survey of 167 cases. *Gastrointest Endosc*. 2002;55:859-62. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12024141>
394. Mocellin S, Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;CD009944. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25914908>
395. Pei Q, Wang L, Pan J, Ling T, Lv Y, Zou X. Endoscopic ultrasonography for staging depth of invasion in early gastric cancer: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30:1566-73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26094975>

396. Giganti F, Orsenigo E, Arcidiacono PG, Nicoletti R, Albarello L, Ambrosi A, et al. Preoperative locoregional staging of gastric cancer: is there a place for magnetic resonance imaging? Prospective comparison with EUS and multidetector computed tomography. *Gastric Cancer.* 2016;19:216-25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25614468>
397. Kim JH, Song KS, Youn YH, Lee YC, Cheon JH, Song SY, et al. Clinicopathologic factors influence accurate endosonographic assessment for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc.* 2007;66:901-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17963876>
398. Nie RC, Yuan SQ, Chen XJ, Chen S, Xu LP, Chen YM, et al. Endoscopic ultrasonography compared with multidetector computed tomography for the preoperative staging of gastric cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2017;15:113. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28577563>
399. Gleeson FC, Kipp BR, Caudill JL, Clain JE, Clayton AC, Halling KC, et al. False positive endoscopic ultrasound fine needle aspiration cytology: incidence and risk factors. *Gut.* 2010;59:586-93. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20427392>
400. Levy MJ, Gleeson FC, Campion MB, Caudill JL, Clain JE, Halling K, et al. Prospective cytological assessment of gastrointestinal luminal fluid acquired during EUS: a potential source of false-positive FNA and needle tract seeding. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1311-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20197762>
401. Dumonceau JM, Deprez PH, Jenssen C, Iglesias-Garcia J, Larghi A, Vanbiervliet G, et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated January 2017. *Endoscopy.* 2017;49:695-714. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28511234>
402. Jenssen C, Hocke M, Fusaroli P, Gilja OH, Buscarini E, Havre RF, et al. EFSUMB Guidelines on Interventional Ultrasound (INVUS), Part IV - EUS-guided interventions: General Aspects and EUS-guided Sampling (Short Version). *Ultraschall Med.* 2016;37:157-69. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27058434>
403. Jenssen C, Hocke M, Fusaroli P, Gilja OH, Buscarini E, Havre RF, et al. EFSUMB Guidelines on Interventional Ultrasound (INVUS), Part IV - EUS-guided Interventions: General aspects and EUS-guided sampling (Long Version). *Ultraschall Med.* 2016;37:E33-76. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26515966>
404. Lee JH, Han HS, Lee JH. A prospective randomized study comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy in early gastric cancer: early results. *Surg Endosc.* 2005;19:168-73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15580441>
405. Levy MJ, Abu Dayyeh BK, Fujii LL, Clayton AC, Reynolds JP, Lopes TL, et al. Detection of peritoneal carcinomatosis by EUS fine-needle aspiration: impact on staging and resectability (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2015;81:1215-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25660979>
406. Rana SS, Bhasin DK, Srinivasan R, Singh K. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of peritoneal nodules in patients with ascites of unknown cause. *Endoscopy.* 2011;43:1010-3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21833905>
407. DeWitt J, LeBlanc J, McHenry L, Ciaccia D, Imperiale T, Chappo J, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of solid liver lesions: a large single-center experience. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1976-81. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499774>

408. Fujii-Lau LL, Abu Dayyeh BK, Bruno MJ, Chang KJ, DeWitt JM, Fockens P, et al. EUS-derived criteria for distinguishing benign from malignant metastatic solid hepatic masses. *Gastrointest Endosc.* 2015;81:1188-96 e1-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25660980>
409. Lee YN, Moon JH, Kim HK, Choi HJ, Choi MH, Kim DC, et al. Usefulness of endoscopic ultrasound-guided sampling using core biopsy needle as a percutaneous biopsy rescue for diagnosis of solid liver mass: Combined histological-cytological analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30:1161-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25684303>
410. Jurgensen C, Brand J, Nothnagel M, Arlt A, Neser F, Habeck JO, et al. Prognostic relevance of gastric cancer staging by endoscopic ultrasound. *Surg Endosc.* 2013;27:1124-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23052533>
411. Merkow RP, Herrera G, Goldman DA, Gerdes H, Schattner MA, Markowitz AJ, et al. Endoscopic Ultrasound as a Pretreatment Clinical Staging Tool for Gastric Cancer: Association with Pathology and Outcome. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:3658-3666. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28815443>
412. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology.* 2002;224:748-56. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12202709>
413. van Vliet EP, Eijkemans MJ, Poley JW, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging of esophageal carcinoma in a low-volume EUS center compared with reported results from high-volume centers. *Gastrointest Endosc.* 2006;63:938-47. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16733107>
414. Laghi A, Bellini D, Rengo M, Accappio F, Caruso D, Biacchi D, et al. Diagnostic performance of computed tomography and magnetic resonance imaging for detecting peritoneal metastases: systematic review and meta-analysis. *Radiol Med.* 2017;122:1-15. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27647163>
415. Anzidei M, Napoli A, Zaccagna F, Di Paolo P, Zini C, Cavallo Marincola B, et al. Diagnostic performance of 64-MDCT and 1.5-T MRI with high-resolution sequences in the T staging of gastric cancer: a comparative analysis with histopathology. *Radiol Med.* 2009;114:1065-79. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19774440>
416. Giganti F, De Cobelli F, Canevari C, Orsenigo E, Gallivanone F, Esposito A, et al. Response to chemotherapy in gastric adenocarcinoma with diffusion-weighted MRI and (18)F-FDG-PET/CT: correlation of apparent diffusion coefficient and partial volume corrected standardized uptake value with histological tumor regression grade. *J Magn Reson Imaging.* 2014;40:1147-57. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24214734>
417. Kang BC, Kim JH, Kim KW, Lee DY, Baek SY, Lee SW, et al. Value of the dynamic and delayed MR sequence with Gd-DTPA in the T-staging of stomach cancer: correlation with the histopathology. *Abdom Imaging.* 2000;25:14-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10652915>
418. Sohn KM, Lee JM, Lee SY, Ahn BY, Park SM, Kim KM. Comparing MR imaging and CT in the staging of gastric carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174:1551-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10845479>
419. Kim AY, Han JK, Seong CK, Kim TK, Choi BI. MRI in staging advanced gastric cancer: is it useful compared with spiral CT?. *J Comput Assist Tomogr.* 2000;24:389-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10864073>

420. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R, et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. Gut. 2011;60:1449-72. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21705456>
421. Lerut T. Clinical Practice Guidelines Upper Gastrointestinal Cancer - update. KCE. 2012
422. Wang C, Guo W, Zhou M, Zhu X, Ji D, Li W, et al. The Predictive and Prognostic Value of Early Metabolic Response Assessed by Positron Emission Tomography in Advanced Gastric Cancer Treated with Chemotherapy. Clin Cancer Res. 2016;22:1603-10. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26607599>
423. Na SJ, o JH, Park JM, Lee HH, Lee SH, Song KY, et al. Prognostic value of metabolic parameters on preoperative 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/ computed tomography in patients with stage III gastric cancer. Oncotarget. 2016;7:63968-63980. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27564108>
424. Lehmann K, Eshmuminov D, Bauerfeind P, Gubler C, Veit-Haibach P, Weber A, et al. (18)FDG-PET-CT improves specificity of preoperative lymph-node staging in patients with intestinal but not diffuse-type esophagogastric adenocarcinoma. Eur J Surg Oncol. 2017;43:196-202. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27692533>
425. Li P, Liu Q, Wang C, Wang T, Liu J, Huang G, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate recurrent gastric cancer after surgical resection: a systematic review and meta-analysis. Ann Nucl Med. 2016;30:179-87. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26830546>
426. Zou H, Zhao Y. 18FDG PET-CT for detecting gastric cancer recurrence after surgical resection: a meta-analysis. Surg Oncol. 2013;22:162-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747134>
427. Ramos RF, Scalon FM, Scalon MM, Dias DI. Staging laparoscopy in gastric cancer to detect peritoneal metastases: A systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2016;42:1315-21. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27432515>
428. Cotte E, Peyrat P, Piaton E, Chapuis F, Rivoire M, Glehen O, et al. Lack of prognostic significance of conventional peritoneal cytology in colorectal and gastric cancers: results of EVOCAPE 2 multicentre prospective study. Eur J Surg Oncol. 2013;39:707-14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23601984>
429. Tamura S, Fujiwara Y, Kimura Y, Fujita J, Imamura H, Kinuta M, et al. Prognostic information derived from RT-PCR analysis of peritoneal fluid in gastric cancer patients: results from a prospective multicenter clinical trial. J Surg Oncol. 2014;109:75-80. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24155213>
430. Burbidge S, Mahady K, Naik K. The role of CT and staging laparoscopy in the staging of gastric cancer. Clin Radiol. 2013;68:251-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22985749>
431. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(10):1005-1020. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35914639/>
432. Rawicz-Pruszyński K, Erodoto M, Pelc Z, Sędlak K, Polkowski W, Pawlik T, et al. Techniques of staging laparoscopy and peritoneal fluid assessment in gastric cancer: a systematic review. Int J Surg. 2023;109(11):3578-3589. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37581636/>
433. Gertsen E, Brenkman H, van Hillegersberg R, van Sandick J, van Berge Henegouwen M, Gisbertz S, et al. 18F-Fludeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Laparoscopy for Staging of Locally Advanced Gastric Cancer: A Multicenter

- Prospective Dutch Cohort Study (PLASTIC). *JAMA Surg.* 2021;156(12):e215340. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34705049/>
434. Hu YF, Deng ZW, Liu H, Mou TY, Chen T, Lu X, et al. Staging laparoscopy improves treatment decision-making for advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2016;22:1859-68. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26855545>
435. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, Cotte E, Boutitie F, Mansvelt B, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:2370-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20336386>
436. Spiliotis J, Halkia E, Kalantzi N, Giassas S, Lianos E, Efstathiou E, et al. Mapping the location of peritoneal metastases using the peritoneal cancer index and the correlation with overall survival: a retrospective study. *J BUON.* 2015;20 Suppl 1:S64-70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26051335/>
437. Harmon RL, Sugarbaker PH. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Int Semin Surg Oncol.* 2005;2:3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15701175>
438. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res.* 1996;82:359-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8849962>
439. Jamel S, Markar SR, Malietzis G, Acharya A, Athanasiou T, Hanna GB. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in staging gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2018;21:10-18. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28779261>
440. Chia CS, You B, Decullier E, Vaudoyer D, Lorimier G, Abboud K, et al. Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Is Cure a Possibility?. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:1971-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26753751>
441. Liu L, Ma XL, Xiao ZL, Li M, Cheng SH, Wei YQ. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in resected gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13:3089-97. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22994715>
442. Zhang CT, He KC, Pan F, Li Y, Wu J. Prognostic value of Muc5AC in gastric cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21:10453-60. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26420972>
443. Ji K, Zhang L, Zhang M, Chu Q, Li X, Wang W. Prognostic Value and Clinicopathological Significance of p-stat3 Among Gastric Carcinoma Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e2641. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26844481>
444. Kanetaka K, Ito S, Susumu S, Yoneda A, Fujita F, Takatsuki M, et al. Clinical significance of carcinoembryonic antigen in peritoneal lavage from patients with gastric cancer. *Surgery.* 2013;154:563-72. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23806263>
445. Di Bartolomeo M, Pietrantonio F, Pellegrinelli A, Martinetti A, Mariani L, Daidone MG, et al. Osteopontin, E-cadherin, and beta-catenin expression as prognostic biomarkers in patients with radically resected gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2016;19:412-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25862567>
446. Fristedt R, Borg D, Hedner C, Berntsson J, Nodin B, Eberhard J, et al. Prognostic impact of tumour-associated B cells and plasma cells in oesophageal and gastric adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol.* 2016;7:848-859. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28078109>

447. Jagadeshamb VP, Lagarde SM, Immanuel A, Griffin SM. Systemic inflammatory markers and outcome in patients with locally advanced adenocarcinoma of the oesophagus and gastro-oesophageal junction. *Br J Surg.* 2017;104:401-407. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28072456>
448. Kawazoe A, Kuwata T, Kuboki Y, Shitara K, Nagatsuma AK, Aizawa M, et al. Clinicopathological features of programmed death ligand 1 expression with tumor-infiltrating lymphocyte, mismatch repair, and Epstein-Barr virus status in a large cohort of gastric cancer patients. *Gastric Cancer.* 2017;20:407-415. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27629881>
449. Schlosser HA, Drebber U, Klothe M, Thelen M, Rothschild SI, Haase S, et al. Immune checkpoints programmed death 1 ligand 1 and cytotoxic T lymphocyte associated molecule 4 in gastric adenocarcinoma. *Oncoimmunology.* 2016;5:e1100789. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27467911>
450. Boger C, Behrens HM, Mathiak M, Kruger S, Kalthoff H, Rocken C. PD-L1 is an independent prognostic predictor in gastric cancer of Western patients. *Oncotarget.* 2016;7:24269-83. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27009855>
451. Yan P, Li YH, Tang ZJ, Shu X, Liu X. High monocarboxylate transporter 4 protein expression in stromal cells predicts adverse survival in gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15:8923-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25374230>
452. Zhang J, Jin HC, Zhu AK, Ying RC, Wei W, Zhang FJ. Prognostic significance of plasma chemerin levels in patients with gastric cancer. *Peptides.* 2014;61:7-11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25152503>
453. Deng Q, Yang H, Lin Y, Qiu Y, Gu X, He P, et al. Prognostic value of ERCC1 mRNA expression in non-small cell lung cancer, breast cancer, and gastric cancer in patients from Southern China. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7:8312-21. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25674197>
454. Mu YP, Tang S, Sun WJ, Gao WM, Wang M, Su XL. Association of miR-193b down-regulation and miR-196a up-regulation with clinicopathological features and prognosis in gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15:8893-900. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25374225>
455. Jiang W, Jin Z, Zhou F, Cui J, Wang L, Wang L. High co-expression of Sp1 and HER-2 is correlated with poor prognosis of gastric cancer patients. *Surg Oncol.* 2015;24:220-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26096373>
456. Yoon H, Jin Z, Kour O, Kankeu Fonkoua L, Shitara K, Gibson M, et al. Association of PD-L1 Expression and Other Variables With Benefit From Immune Checkpoint Inhibition in Advanced Gastroesophageal Cancer: Systematic Review and Meta-analysis of 17 Phase 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2022;8(10):1456-1465. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36006624/>
457. Janjigian Y, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10294):27-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34102137/>
458. Rha S, Oh D, Yañez P, Bai Y, Ryu M, Lee J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(11):1181-1195. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37875143/>

459. Janjigian Y, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges J, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2023;402(10418):2197-2208. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37871604/>
460. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. 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.* 376:687-97. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20728210
461. Hofheinz R, Hegewisch-Becker S, Kunzmann V, Thuss-Patience P, Fuchs M, Homann N, et al. Trastuzumab in combination with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel as perioperative treatment for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: A phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Gastric Cancer Study Group. *Int J Cancer.* 2021;149(6):1322-1331. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34019698/>
462. Hofheinz R, Merx K, Haag G, Springfield C, Ettrich T, Borchert K, et al. FLOT Versus FLOT/Trastuzumab/Pertuzumab Perioperative Therapy of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Resectable Esophagogastric Adenocarcinoma: A Randomized Phase II Trial of the AIO EGA Study Group. *J Clin Oncol.* 2022;40(32):3750-3761. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35709415/>
463. Vasilevska Nikodinovska V, Ivanoski S. Sarcopenia, More Than Just Muscle Atrophy: Imaging Methods for the Assessment of Muscle Quantity and Quality. *Rofo.* 2023;195(9):777-789. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37160148/>
464. Mourtzakis M, Prado C, Lieffers J, Reiman T, McCargar L, Baracos V. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008;33(5):997-1006. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18923576/>
465. Borggreve A, den Boer R, van Boxel G, de Jong P, Veldhuis W, Steenhagen E, et al. The Predictive Value of Low Muscle Mass as Measured on CT Scans for Postoperative Complications and Mortality in Gastric Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020;9(1). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31940770/>
466. Kamarajah S, Bundred J, Tan B. Body composition assessment and sarcopenia in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2019;22(1):10-22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30276574/>
467. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Pozzo C, Strippoli A, Bria E, et al. Muscle mass, assessed at diagnosis by L3-CT scan as a prognostic marker of clinical outcomes in patients with gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2020;39(7):2045-2054. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31718876/>
468. He X, Zhou S, Li H, Gou Y, Jia D. Prognostic role of pretreatment skeletal muscle index in gastric cancer patients: A meta-analysis. *Pathol Oncol Res.* 2023;29:1611055. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37168049/>
469. Salavatizadeh M, Soltanieh S, Radkhah N, Ataei Kachouei A, Bahrami A, Khalesi S, et al. The association between skeletal muscle mass index (SMI) and survival after gastrectomy: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Surg Oncol.* 2023;49(11):106980. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37451925/>

470. Meyer H, Wienke A, Surov A. Sarcopenia as a Prognostic Marker for Survival in Gastric Cancer Patients Undergoing Palliative Chemotherapy A Systematic Review and Meta Analysis. *Nutr Cancer*. 2022;74(10):3518-3526. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35603926/>
471. Probst A, Schneider A, Schaller T, Anthuber M, Ebigbo A, Messmann H. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: are expanded resection criteria safe for Western patients?. *Endoscopy*. 2017;49:855-865. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28564714>
472. Gotoda T, Jung HY. Endoscopic resection (endoscopic mucosal resection/ endoscopic submucosal dissection) for early gastric cancer. *Dig Endosc*. 2013;25 Suppl 1:55-63. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23362925>
473. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47:829-54. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26317585>
474. Song WC, Qiao XL, Gao XZ. A comparison of endoscopic submucosal dissection (ESD) and radical surgery for early gastric cancer: a retrospective study. *World J Surg Oncol*. 2015;13:309. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26537433>
475. Park YM, Cho E, Kang HY, Kim JM. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and metaanalysis. *Surg Endosc*. 2011;25:2666-77. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21424201>
476. Facciorusso A, Antonino M, Di Maso M, Muscatiello N. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: A meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc*. 2014;6:555-63. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25400870>
477. Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol*. 2005;23:4490-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16002839>
478. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer*. 2000;3:219-225. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11984739>
479. Hirasawa T, Gotoda T, Miyata S, Kato Y, Shimoda T, Taniguchi H, et al. Incidence of lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic resection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2009;12:148-52. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19890694>
480. Yamao T, Shirao K, Ono H, Kondo H, Saito D, Yamaguchi H, et al. Risk factors for lymph node metastasis from intramucosal gastric carcinoma. *Cancer*. 1996;77:602-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8616749>
481. Folli S, Morgagni P, Roviello F, De Manzoni G, Marrelli D, Saragoni L, et al. Risk factors for lymph node metastases and their prognostic significance in early gastric cancer (EGC) for the Italian Research Group for Gastric Cancer (IRGCC). *Jpn J Clin Oncol*. 2001;31:495-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696619>
482. Abdelfatah MM, Barakat M, Lee H, Kim JJ, Uedo N, Grimm I, et al. The incidence of lymph node metastasis in early gastric cancer according to the expanded criteria in comparison with the absolute criteria of the Japanese Gastric Cancer Association: a systematic review of the

- literature and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2017; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28966062>
483. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Bastiaansen B, Bhandari P, Bisschops R, Bourke M, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2022. *Endoscopy.* 2022;54(6):591-622. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35523224/>
484. Isomoto H, Shikuwa S, Yamaguchi N, Fukuda E, Ikeda K, Nishiyama H, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a large-scale feasibility study. *Gut.* 2009;58:331-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001058>
485. Yamaguchi N, Isomoto H, Fukuda E, Ikeda K, Nishiyama H, Akiyama M, et al. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer by indication criteria. *Digestion.* 2009;80:173-81. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19776581>
486. Hitomi G, Watanabe H, Tominaga K, Yoshitake N, Suzuki M, Maeda M, et al. Endoscopic submucosal dissection in 100 lesions with early gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2009;56:254-60. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19453070>
487. Ahn JY, Jung HY, Choi KD, Choi JY, Kim MY, Lee JH, et al. Endoscopic and oncologic outcomes after endoscopic resection for early gastric cancer: 1370 cases of absolute and extended indications. *Gastrointest Endosc.* 2011;74:485-93. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21741645>
488. Park CH, Shin S, Park JC, Shin SK, Lee SK, Lee YC, et al. Long-term outcome of early gastric cancer after endoscopic submucosal dissection: expanded indication is comparable to absolute indication. *Dig Liver Dis.* 2013;45:651-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23422031>
489. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer.* 2023;26(1):1-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36342574/>
490. Chiu PW, Teoh AY, To KF, Wong SK, Liu SY, Lam CC, et al. Endoscopic submucosal dissection (ESD) compared with gastrectomy for treatment of early gastric neoplasia: a retrospective cohort study. *Surg Endosc.* 2012;26:3584-91. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22678176>
491. Choi JH, Kim ES, Lee YJ, Cho KB, Park KS, Jang BK, et al. Comparison of quality of life and worry of cancer recurrence between endoscopic and surgical treatment for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc.* 2015;82:299-307. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25892060>
492. Kim SG, Ji SM, Lee NR, Park SH, You JH, Choi IJ, et al. Quality of Life after Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Gut Liver.* 2017;11:87-92. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27282267>
493. Manner H, Rabenstein T, May A, Pech O, Gossner L, Werk D, et al. Long-term results of endoscopic resection in early gastric cancer: the Western experience. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:566-73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19223887>
494. Lian J, Chen S, Zhang Y, Qiu F. A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection and EMR for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc.* 2012;76:763-70. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22884100>
495. Ahn JY, Jung HY, Choi JY, Kim MY, Lee JH, Choi KS, et al. Natural course of noncurative endoscopic resection of differentiated early gastric cancer. *Endoscopy.* 2012;44:1114-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23188661>

496. Yokoi C, Gotoda T, Hamanaka H, Oda I. Endoscopic submucosal dissection allows curative resection of locally recurrent early gastric cancer after prior endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc.* 2006;64:212-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860071>
497. Oda I, Gotoda T, Sasako M, Sano T, Katai H, Fukagawa T, et al. Treatment strategy after non-curative endoscopic resection of early gastric cancer. *Br J Surg.* 2008;95:1495-500. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18942058>
498. Figueiredo P, Pimentel-Nunes P, Libânia D, Dinis-Ribeiro M. A systematic review and meta-analysis on outcomes after Rx or R1 endoscopic resection of superficial gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(11):1249-58. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26225870/>
499. Jeon M, Park J, Hahn K, Shin S, Lee S, Lee Y. Long-term outcomes after noncurative endoscopic resection of early gastric cancer: the optimal time for additional endoscopic treatment. *Gastrointest Endosc.* 2018;87(4):1003-1013.e2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29031882/>
500. Nagano H, Ohyama S, Fukunaga T, Seto Y, Fujisaki J, Yamaguchi T, et al. Indications for gastrectomy after incomplete EMR for early gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2005;8:149-54. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16086117>
501. Tanabe S, Ishido K, Higuchi K, Sasaki T, Katada C, Azuma M, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a retrospective comparison with conventional endoscopic resection in a single center. *Gastric Cancer.* 2014;17:130-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23576197>
502. Yamamoto S, Uedo N, Ishihara R, Kajimoto N, Ogiyama H, Fukushima Y, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer performed by supervised residents: assessment of feasibility and learning curve. *Endoscopy.* 2009;41:923-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19802773
503. Probst A, Golger D, Arnholdt H, Messmann H. Endoscopic submucosal dissection of early cancers, flat adenomas, and submucosal tumors in the gastrointestinal tract. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:149-55. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19032991>
504. Song KY, Park SM, Kim SN, Park CH. The role of surgery in the treatment of recurrent gastric cancer. *Am J Surg.* 2008;196:19-22. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18417082>
505. Ishikawa S, Togashi A, Inoue M, Honda S, Nozawa F, Toyama E, et al. Indications for EMR/ESD in cases of early gastric cancer: relationship between histological type, depth of wall invasion, and lymph node metastasis. *Gastric Cancer.* 2007;10:35-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17334716>
506. Chung IK, Lee JH, Lee SH, Kim SJ, Cho JY, Cho WY, et al. Therapeutic outcomes in 1000 cases of endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasms: Korean ESD Study Group multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2009;69:1228-35. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19249769>
507. Abe N, Gotoda T, Hirasawa T, Hoteya S, Ishido K, Ida Y, et al. Multicenter study of the long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in patients 80 years of age or older. *Gastric Cancer.* 2012;15:70-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21667133>

508. Gotoda T, Yamamoto H, Soetikno RM. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *J Gastroenterol.* 2006;41:929-42. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17096062>
509. Fleischmann C, Probst A, Ebigbo A, Faiss S, Schumacher B, Allgaier H, et al. Endoscopic Submucosal Dissection in Europe: Results of 1000 Neoplastic Lesions From the German Endoscopic Submucosal Dissection Registry. *Gastroenterology.* 2021;161(4):1168-1178. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34182002/>
510. Uedo N, Takeuchi Y, Yamada T, Ishihara R, Ogiyama H, Yamamoto S, et al. Effect of a proton pump inhibitor or an H₂-receptor antagonist on prevention of bleeding from ulcer after endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer: a prospective randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1610-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17403076>
511. Yamaguchi Y, Katsumi N, Tauchi M, Toki M, Nakamura K, Aoki K, et al. A prospective randomized trial of either famotidine or omeprazole for the prevention of bleeding after endoscopic mucosal resection and the healing of endoscopic mucosal resection-induced ulceration. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21 Suppl 2:111-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15943857>
512. Watanabe Y, Kato N, Maehata T, Okamoto M, Tsuda T, Hattori S, et al. Safer endoscopic gastric mucosal resection: preoperative proton pump inhibitor administration. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21:1675-80. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16984588>
513. Ono S, Kato M, Ono Y, Nakagawa M, Nakagawa S, Shimizu Y, et al. Effects of preoperative administration of omeprazole on bleeding after endoscopic submucosal dissection: a prospective randomized controlled trial. *Endoscopy.* 2009;41:299-303. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19340731>
514. Ikebara H, Gotoda T, Ono H, Oda I, Saito D. Gastric perforation during endoscopic resection for gastric carcinoma and the risk of peritoneal dissemination. *Br J Surg.* 2007;94:992-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17535014>
515. Kato M, Nishida T, Yamamoto K, Hayashi S, Kitamura S, Yabuta T, et al. Scheduled endoscopic surveillance controls secondary cancer after curative endoscopic resection for early gastric cancer: a multicentre retrospective cohort study by Osaka University ESD study group. *Gut.* 2013;62:1425-32. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22914298>
516. Association JGC. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver 3). *Gastric Cancer.* 2011;2011; 14: 113-123.: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21573742/>
517. Ono H, Yao K, Fujishiro M, Oda I, Nimura S, Yahagi N, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Dig Endosc.* 2016;28:3-15. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26234303>
518. Mitsuhashi T, Lauwers GY, Ban S, Mino-Kenudson M, Shimizu Y, Ogawa F, et al. Post-gastric endoscopic mucosal resection surveillance biopsies: evaluation of mucosal changes and recognition of potential mimics of residual adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:650-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16699321>
519. Horiki N, Omata F, Uemura M, Suzuki S, Ishii N, Fukuda K, et al. Risk for local recurrence of early gastric cancer treated with piecemeal endoscopic mucosal resection during a 10-year follow-up period. *Surg Endosc.* 2012;26:72-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21792719>
520. Yoon H, Kim SG, Choi J, Im JP, Kim JS, Kim WH, et al. Risk factors of residual or recurrent tumor in patients with a tumor-positive resection margin after endoscopic resection of early

- gastric cancer. *Surg Endosc.* 2013;27:1561-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23263643>
521. Best LM, Mughal M, Gurusamy KS. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3:CD011389. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27030300>
522. Cui M, Li Z, Xing J, Yao Z, Liu M, Chen L, et al. A prospective randomized clinical trial comparing D2 dissection in laparoscopic and open gastrectomy for gastric cancer. *Med Oncol.* 2015;32:241. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26350550>
523. Hu Y, Huang C, Sun Y, Su X, Cao H, Hu J, et al. Morbidity and Mortality of Laparoscopic Versus Open D2 Distal Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34:1350-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903580>
524. Park YK, Yoon HM, Kim YW, Park JY, Ryu KW, Lee YJ, et al. Laparoscopy-Assisted versus Open D2 Distal Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer: Results from a Randomized Phase II Multicenter Clinical Trial (COACT 1001). *Ann Surg.* 2017; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28187041>
525. Kitano S, Shiraishi N, Fujii K, Yasuda K, Inomata M, Adachi Y. A randomized controlled trial comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: an interim report. *Surgery.* 2002;131:S306-11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11821829>
526. Hayashi H, Ochiai T, Shimada H, Gunji Y. Prospective randomized study of open versus laparoscopy-assisted distal gastrectomy with extraperitoneal lymph node dissection for early gastric cancer. *Surg Endosc.* 2005;19:1172-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16132323>
527. Kim YW, Baik YH, Yun YH, Nam BH, Kim DH, Choi IJ, et al. Improved quality of life outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: results of a prospective randomized clinical trial. *Ann Surg.* 2008;248:721-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18948798>
528. Sakuramoto S, Yamashita K, Kikuchi S, Futawatari N, Katada N, Watanabe M, et al. Laparoscopy versus open distal gastrectomy by expert surgeons for early gastric cancer in Japanese patients: short-term clinical outcomes of a randomized clinical trial. *Surg Endosc.* 2013;27:1695-705. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23247737>
529. Takiguchi S, Fujiwara Y, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Sekimoto M, et al. Laparoscopy-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy A prospective randomized single-blind study. *World J Surg.* 2013;37:2379-86. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23783252>
530. Hosono S, Arimoto Y, Ohtani H, Kanamiya Y. Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy. *World J Gastroenterol.* 2006;12:7676-83. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17171799>
531. Memon MA, Khan S, Yunus RM, Barr R, Memon B. Meta-analysis of laparoscopic and open distal gastrectomy for gastric carcinoma. *Surg Endosc.* 2008;22:1781-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18437472>
532. Chen XZ, Hu JK, Yang K, Wang L, Lu QC. Short-term evaluation of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for predictive early gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2009;19:277-84. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692873>

533. Yakoub D, Athanasiou T, Tekkis P, Hanna GB. Laparoscopic assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: is it an alternative to the open approach?. *Surg Oncol.* 2009;18:322-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18922689>
534. Vinuela EF, Gonen M, Brennan MF, Coit DG, Strong VE. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials and high-quality nonrandomized studies. *Ann Surg.* 2012;255:446-56. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22330034>
535. Zeng YK, Yang ZL, Peng JS, Lin HS, Cai L. Laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy for early gastric cancer: evidence from randomized and nonrandomized clinical trials. *Ann Surg.* 2012;256:39-52. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22664559>
536. Deng Y, Zhang Y, Guo TK. Laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy for early gastric cancer: A meta-analysis based on seven randomized controlled trials. *Surg Oncol.* 2015;24:71-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25791201>
537. Kim YW, Yoon HM, Yun YH, Nam BH, Eom BW, Baik YH, et al. Long-term outcomes of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: result of a randomized controlled trial (COACT 0301). *Surg Endosc.* 2013;27:4267-76. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23793805>
538. Lee JH, Yom CK, Han HS. Comparison of long-term outcomes of laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for early gastric cancer. *Surg Endosc.* 2009;23:1759-63. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19057958>
539. Shinohara T, Satoh S, Kanaya S, Ishida Y, Taniguchi K, Isogaki J, et al. Laparoscopic versus open D2 gastrectomy for advanced gastric cancer: a retrospective cohort study. *Surg Endosc.* 2013;27:286-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22733201>
540. Zou ZH, Zhao LY, Mou TY, Hu YF, Yu J, Liu H, et al. Laparoscopic vs open D2 gastrectomy for locally advanced gastric cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014;20:16750-64. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25469048>
541. Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, Sansonetti A, Di Paola M, Recher A, et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg.* 2005;241:232-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15650632>
542. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:1471-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20180029>
543. Hornig D HP. The Significance of the Extent of Proximal Margins of Clearance in Gastric Cancer Surgery. *Scnad J Gastroenterol.* 1987;1987(22):69-71.)
544. Hermanek P. pTNM and residual tumor classifications: problems of assessment and prognostic significance. *World J Surg.* 1995;19:184-90. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7754621>
545. Postlewait LM, Squires MH, Kooby DA, Poulsides GA, Weber SM, Bloomston M, et al. The importance of the proximal resection margin distance for proximal gastric adenocarcinoma: A multi-institutional study of the US Gastric Cancer Collaborative. *J Surg Oncol.* 2015;112:203-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26272801>
546. Squires MH, Kooby DA, Poulsides GA, Pawlik TM, Weber SM, Schmidt CR, et al. Is it time to abandon the 5-cm margin rule during resection of distal gastric adenocarcinoma? A multi-institution study of the US Gastric Cancer Collaborative. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:1243-51. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25316491>

547. Squires MH, Kooby DA, Pawlik TM, Weber SM, Poulsides G, Schmidt C, et al. Utility of the proximal margin frozen section for resection of gastric adenocarcinoma: a 7-Institution Study of the US Gastric Cancer Collaborative. Ann Surg Oncol. 2014;21:4202-10. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25047464>
548. Kim MG, Lee JH, Ha TK, Kwon SJ. The distance of proximal resection margin dose not significantly influence on the prognosis of gastric cancer patients after curative resection. Ann Surg Treat Res. 2014;87:223-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25368847>
549. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Crose N, et al. Total versus subtotal gastrectomy: surgical morbidity and mortality rates in a multicenter Italian randomized trial The Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. Ann Surg. 1997;226:613-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9389395>
550. Mine S, Sano T, Hiki N, Yamada K, Kosuga T, Nunobe S, et al. Proximal margin length with transhiatal gastrectomy for Siewert type II and III adenocarcinomas of the oesophagogastric junction. Br J Surg. 2013;100:1050-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23754647>
551. Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, Bentrem DJ, Chao J, Das P, et al. Gastric Cancer, Version 32016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2016;14:1286-1312. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27697982>
552. SIGN. Management of esophageal and gastric Cancer. SIGN clinical practice guidelines. 2006;87
553. Lee JH, Ahn SH, Park DJ, Kim HH, Lee HJ, Yang HK. Clinical impact of tumor infiltration at the transected surgical margin during gastric cancer surgery. J Surg Oncol. 2012;106:772-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22488368>
554. Woo JW, Ryu KW, Park JY, Eom BW, Kim MJ, Yoon HM, et al. Prognostic impact of microscopic tumor involved resection margin in advanced gastric cancer patients after gastric resection. World J Surg. 2014;38:439-46. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24132828>
555. Liang Y, Ding X, Wang X, Wang B, Deng J, Zhang L, et al. Prognostic value of surgical margin status in gastric cancer patients. ANZ J Surg. 2015;85:678-84. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24438078>
556. Pasquer A, Renaud F, Hec F, Gandon A, Vanderbeken M, Drubay V, et al. Is Centralization Needed for Esophageal and Gastric Cancer Patients With Low Operative Risk?: A Nationwide Study. Ann Surg. 2016;264:823-830. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27429033>
557. Halm EA, Lee C, Chassin MR. Is volume related to outcome in health care? A systematic review and methodologic critique of the literature. Ann Intern Med. 2002;137:511-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12230353>
558. Killeen SD, O'Sullivan MJ, Coffey JC, Kirwan WO, Redmond HP. Provider volume and outcomes for oncological procedures. Br J Surg. 2005;92:389-402. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15786424>
559. Meyer HJ. The influence of case load and the extent of resection on the quality of treatment outcome in gastric cancer. Eur J Surg Oncol. 2005;31:595-604. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15919174>
560. Callahan MA, Christos PJ, Gold HT, Mushlin AI, Daly JM. Influence of surgical subspecialty training on in-hospital mortality for gastrectomy and colectomy patients. Ann Surg. 2003;238:629-36; discussion 636-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14530734>

561. Damhuis RA, Meurs CJ, Dijkhuis CM, Stassen LP, Wiggers T. Hospital volume and post-operative mortality after resection for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28:401-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12099650>
562. Lehnert T, Buhl K. Techniques of reconstruction after total gastrectomy for cancer. *Br J Surg.* 2004;91:528-39. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15122602>
563. Syn NL, Wee I, Shabbir A, Kim G, So JB. Pouch Versus No Pouch Following Total Gastrectomy: Meta-analysis of Randomized and Non-randomized Studies. *Ann Surg.* 2018; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30571657>
564. Chen W, Jiang X, Huang H, Ding Z, Li C. Jejunal pouch reconstruction after total gastrectomy is associated with better short-term absorption capacity and quality of life in early-stage gastric cancer patients. *BMC Surg.* 2018;18:63. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30126403>
565. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg.* 1998;85:1457-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9823902>
566. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Sairenji M, Arai K, Kinoshita T, et al. Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006;7:644-51. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16887481>
567. Fuchs H, Holscher AH, Leers J, Bludau M, Brinkmann S, Schroder W, et al. Long-term quality of life after surgery for adenocarcinoma of the esophagogastric junction: extended gastrectomy or transthoracic esophagectomy?. *Gastric Cancer.* 2016;19:312-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25627475>
568. Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, Bonavina L, Rosman C, Garcia JR, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379:1887-92. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22552194>
569. (AB) AHSE. Gastric cancer, clinical practice guideline GI-008 [Internet]. Available from: <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-gi008-gastric.pdf>. Accessed 2017 Feb 10]
570. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi57-63. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24078663>
571. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg.* 1998;228:449-61. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9790335>
572. Wagner PK, Ramaswamy A, Ruschoff J, Schmitz-Moormann P, Rothmund M. Lymph node counts in the upper abdomen: anatomical basis for lymphadenectomy in gastric cancer. *Br J Surg.* 1991;78:825-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1873712>
573. Edwards P, Blackshaw GR, Lewis WG, Barry JD, Allison MC, Jones DR. Prospective comparison of D1 vs modified D2 gastrectomy for carcinoma. *Br J Cancer.* 2004;90:1888-92. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15138467>
574. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Calvo F. Survival results of a multicentre phase II study to evaluate D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Cancer.* 2004;90:1727-32. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15150592>

575. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med.* 1999;340:908-14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10089184>
576. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer.* 1999;79:1522-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10188901>
577. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenborg E, Songun I, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol.* 2004;22:2069-77. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082726>
578. Hartgrink HH, van de Velde CJ. Status of extended lymph node dissection: locoregional control is the only way to survive gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2005;90:153-65. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15895448>
579. Songun I, Putter H, Kranenborg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:439-49. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20409751>
580. McCulloch P, Nita ME, Kazi H, Gama-Rodrigues J. Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;CD001964. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15495024>
581. Coburn N, Cosby R, Klein L, Knight G, Malthaner R, Mamazza J, et al. Staging and surgical approaches in gastric cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2018;63:104-115. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29275224>
582. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, Kim YW, Terashima M, Han SU, et al. 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.* 2016;17:309-18. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26822397>
583. Lasithiotakis K, Antoniou SA, Antoniou GA, Kaklamanos I, Zoras O. Gastrectomy for stage IV gastric cancer a systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res.* 2014;34:2079-85. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24778009>
584. Sun J, Song Y, Wang Z, Chen X, Gao P, Xu Y, et al. Clinical significance of palliative gastrectomy on the survival of patients with incurable advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2013;13:577. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24304886>
585. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Illerhaus G, Martens UM, Stoehlmacher J, et al. 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.* 2017;3:1237-1244. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28448662>
586. Miki K, Fujishiro M, Kodashima S, Yahagi N. Long-term results of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method among an asymptomatic middle-aged Japanese population. *Dig Endosc.* 2009;21:78-81. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19691778>
587. Al-Batran SE, Goetze TO, Mueller DW, Vogel A, Winkler M, Lorenzen S, et al. 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/CAO-V/CAOGI. *BMC Cancer.* 2017;17:893. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29282088>
588. Gertler R, Richter J, Stecher L, Nitsche U, Feith M. What to do after R1-resection of adenocarcinomas of the esophagogastric junction?. *J Surg Oncol.* 2016;114:428-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27333949>
589. Aurello P, Magistri P, Nigri G, Petrucciani N, Novi L, Antolino L, et al. Surgical management of microscopic positive resection margin after gastrectomy for gastric cancer: a systematic review of gastric R1 management. *Anticancer Res.* 2014;34:6283-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25368226>
590. Lordick F, Ott K, Novotny A, Schuhmacher C, Siewert JR. [R1 resection in the surgery of upper gastrointestinal tumors: relevance and therapeutic consequences]. *Chirurg.* 2007;78:792-801. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17676284>
591. Bissolati M, Desio M, Rosa F, Rausei S, Marrelli D, Baiocchi GL, et al. Risk factor analysis for involvement of resection margins in gastric and esophagogastric junction cancer: an Italian multicenter study. *Gastric Cancer.* 2017;20:70-82. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26732876>
592. Razee HR, Cardoso R, Sevaratnam R, Mahar A, Helyer L, Law C, et al. Systematic review of the predictors of positive margins in gastric cancer surgery and the effect on survival. *Gastric Cancer.* 2012;15 Suppl 1:S116-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22138928>
593. Stiekema J, Trip AK, Jansen EP, Boot H, Cats A, Ponz OB, et al. The prognostic significance of an R1 resection in gastric cancer patients treated with adjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:1107-14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24306660>
594. Stiekema J, Trip AK, Jansen EP, Aarts MJ, Boot H, Cats A, et al. Does adjuvant chemoradiotherapy improve the prognosis of gastric cancer after an r1 resection? Results from a dutch cohort study. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:581-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25164039>
595. Ho VKY, Jansen EPM, Wijnhoven BPL, Neelis KJ, van Sandick JW, Verhoeven RHA, et al. Adjuvant Chemoradiotherapy for Non-Pretreated Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:3647-3657. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28831737>
596. Henning GT, Schild SE, Stafford SL, Donohue JH, Burch PA, Haddock MG, et al. Results of irradiation or chemoirradiation for primary unresectable, locally recurrent, or grossly incomplete resection of gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46:109-18. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10656381>
597. Kim ER, Lee H, Min BH, Lee JH, Rhee PL, Kim JJ, et al. Effect of rescue surgery after non-curative endoscopic resection of early gastric cancer. *Br J Surg.* 2015;102:1394-401. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26313295>
598. Bali C, Ziogas D, Fatouros E, Fatouros M. Is there a role for surgery in recurrent gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:1074-5; author reply 1076. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19184233>
599. Badgwell B, Cormier JN, Xing Y, Yao J, Bose D, Krishnan S, et al. Attempted salvage resection for recurrent gastric or gastroesophageal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:42-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18985270>
600. de Liano AD, Yarnoz C, Aguilar R, Artieda C, Ortiz H. Surgical treatment of recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2008;11:10-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18373172>

601. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. Lancet Oncol. 2011;12:681-92. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684205>
602. Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcberg J, Simes J, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. Lancet Oncol. 2007;8:226-34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17329193>
603. Kim MM, Mansfield PF, Das P, Janjan NA, Badgwell BD, Phan AT, et al. Chemoradiation therapy for potentially resectable gastric cancer: clinical outcomes among patients who do not undergo planned surgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;71:167-72. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18406886>
604. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Zhang DW, Zhang RG. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)--report on 370 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998;42:929-34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9869212>
605. Liu Y, Zhao G, Xu Y, He X, Li X, Chen H, et al. Multicenter Phase 2 Study of Peri-Irradiation Chemotherapy Plus Intensity Modulated Radiation Therapy With Concurrent Weekly Docetaxel for Inoperable or Medically Unresectable Nonmetastatic Gastric Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017;98:1096-1105. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28721893>
606. Porschen R, Fischbach W, Gockel I, Hollerbach S, Hölscher A, Jansen P, et al. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. Z Gastroenterol. 2023;61(6):701-745. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37285870/>
607. Buergy D, Lohr F, Baack T, Siebenlist K, Haneder S, Michaely H, et al. Radiotherapy for tumors of the stomach and gastroesophageal junction--a review of its role in multimodal therapy. Radiat Oncol. 2012;7:192. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23157945>
608. Hawrylewicz L, Leszczynski W, Namysl-Kaletka A, Bronclik I, Wydmanski J. Protection of organs at risk during neoadjuvant chemoradiotherapy for gastric cancer based on a comparison between conformal and intensity-modulated radiation therapy. Oncol Lett. 2016;12:692-698. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27347202>
609. Trip AK, Nijkamp J, van Tinteren H, Cats A, Boot H, Jansen EP, et al. IMRT limits nephrotoxicity after chemoradiotherapy for gastric cancer. Radiother Oncol. 2014;112:289-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25241995>
610. Wu AJ, Bosch WR, Chang DT, Hong TS, Jabbour SK, Kleinberg LR, et al. Expert Consensus Contouring Guidelines for Intensity Modulated Radiation Therapy in Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;92:911-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26104943>
611. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med. 2006;355:11-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822992>
612. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouche O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol. 2011;29:1715-21. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444866>
613. Boige V PJ. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus. J Clin

- Oncol. 2007;2007;25>No. 18S.: URL:
https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.4510
614. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. Lancet Oncol. 2016;17:1697-1708. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27776843>
615. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. J Clin Oncol. 2009;27:5062-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19770374>
616. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, Mortimer J, Estes NC, Haller DG, et al. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. J Clin Oncol. 2007;25:3719-25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17704421>
617. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. J Clin Oncol. 2010;28:5210-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060024>
618. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. N Engl J Med. 1998;339:1979-84. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9869669>
619. Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. Ann Oncol. 2009;20:666-73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19153121>
620. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med. 2008;358:36-46. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172173>
621. Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. Ann Oncol. 2009;20:1529-34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474114>
622. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. 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. 2008;26:1435-42. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349393>
623. Schurr PG, Yekebas EF, Kaifi JT, Lasch S, Strate T, Kutup A, et al. Lymphatic spread and microinvolvement in adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. J Surg Oncol. 2006;94:307-15. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16917878>
624. Thirion PG MS. Individual patients data-based meta-analysis assessing preoperative chemotherapy in resectable oesophageal carcinoma. J Clin Oncol. 2007;25: URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.4512

625. Crehange G, Bonnetain F, Chauffert B, Rat P, Bedenne L, Maingon P. [Resectable adenocarcinoma of the oesophagogastric junction care: which perioperative treatment?]. Cancer Radiother. 2008;12:365-73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18420440>
626. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. N Engl J Med. 1996;335:462-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8672151>
627. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. J Clin Oncol. 2001;19:305-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208820>
628. Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. Lancet Oncol. 2005;6:659-68. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16129366>
629. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. J Clin Oncol. 2008;26:1086-92. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309943>
630. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. Gut. 2004;53:925-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15194636>
631. Geh JI, Bond SJ, Bentzen SM, Glynne-Jones R. Systematic overview of preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy trials in oesophageal cancer: evidence of a radiation and chemotherapy dose response. Radiother Oncol. 2006;78:236-44. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16545878>
632. Malthaner RA, Wong RK, Rumble RB, Zuraw L, Members of the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based C. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2004;2:35. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15447788>
633. Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. Am J Surg. 2003;185:538-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12781882>
634. M. S. Neoadjuvante Radiochemotherapie und Responseprädiktion. Der Onkologe. 2004;11:79-90
635. Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, Hatlevoll R, Hultborn R, Jakobsen A, et al. Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy The second Scandinavian trial in esophageal cancer. World J Surg. 1992;16:1104-9; discussion 1110. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1455880>
636. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Mantion G, Elias D, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. N Engl J Med. 1997;337:161-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9219702>
637. Dahn D, Martell J, Vorwerk H, Hess CF, Becker H, Jung K, et al. Influence of irradiated lung volumes on perioperative morbidity and mortality in patients after neoadjuvant radiochemotherapy for esophageal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;77:44-52. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19679407>

638. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slanger TE, et al. Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer*. 2013;49:3149-58. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23800671>
639. Fu T, Bu ZD, Li ZY, Zhang LH, Wu XJ, Wu AW, et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy for resectable esophago-gastric adenocarcinoma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Cancer*. 2015;15:322. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25928286>
640. Pasquali S, Yim G, Vohra RS, Mocellin S, Nyanhongo D, Marriott P, et al. Survival After Neoadjuvant and Adjuvant Treatments Compared to Surgery Alone for Resectable Esophageal Carcinoma: A Network Meta-analysis. *Ann Surg*. 2017;265:481-491. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27429017>
641. Wong R, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD002092. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16437440>
642. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Hansen HS, Launois B, Nygaard K, et al. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD001799. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16235286>
643. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:2074-84. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22646630>
644. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1090-1098. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26254683>
645. Oppedijk V, van der Gaast A, van Lanschot JJ, van Hagen P, van Os R, van Rij CM, et al. Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials. *J Clin Oncol*. 2014;32:385-91. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24419108>
646. Klevebro F, Alexandersson von Dobeln G, Wang N, Johnsen G, Jacobsen AB, Friesland S, et al. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Ann Oncol*. 2016;27:660-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26782957>
647. Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenchild J, Stuschke M, Sandermann A, Bitzer M, et al. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer*. 2017;81:183-190. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28628843>
648. Kumagai K, Rouvelas I, Tsai JA, Mariosa D, Lind PA, Lindblad M, et al. Survival benefit and additional value of preoperative chemoradiotherapy in resectable gastric and gastro-oesophageal junction cancer: a direct and adjusted indirect comparison meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41:282-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25491892>
649. Urschel JD, Vasan H, Blewett CJ. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg*. 2002;183:274-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11943125>
650. Reynolds J, Preston S, O'Neill B, Lowery M, Baeksgaard L, Crosby T, et al. Trimodality therapy versus perioperative chemotherapy in the management of locally advanced adenocarcinoma

- of the oesophagus and oesophagogastric junction (Neo-AEGIS): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(11):1015-1027. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37734399/>
651. Nilsson K, Klevebro F, Sunde B, Rouvelas I, Lindblad M, Szabo E, et al. Oncological outcomes of standard versus prolonged time to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer in the multicentre, randomised, controlled NeoRes II trial. Annals of Oncology. 2023;34:1015. URL: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.08.010>
652. Kelly R, Ajani J, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. N Engl J Med. 2021;384(13):1191-1203. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33789008/>
653. Messager M, Mirabel X, Tresch E, Paumier A, Vendrely V, Dahan L, et al. Preoperative chemoradiation with paclitaxel-carboplatin or with fluorouracil-oxaliplatin-folinic acid (FOLFOX) for resectable esophageal and junctional cancer: the PROTECT-1402, randomized phase 2 trial. BMC Cancer. 2016;16:318. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27194176/>
654. Ohri N, Garg MK, Aparo S, Kaubisch A, Tome W, Kennedy TJ, et al. Who benefits from adjuvant radiation therapy for gastric cancer? A meta-analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;86:330-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23523184>
655. Newton AD, Datta J, Loaiza-Bonilla A, Karakousis GC, Roses RE. Neoadjuvant therapy for gastric cancer: current evidence and future directions. J Gastrointest Oncol. 2015;6:534-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26487948>
656. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PW, Crane CH, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. J Clin Oncol. 2006;24:3953-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921048>
657. Safran H, Wanebo HJ, Hesketh PJ, Akerman P, Ianitti D, Cioffi W, et al. Paclitaxel and concurrent radiation for gastric cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;46:889-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10705010>
658. Lorenzen S, Götze T, Thuss-Patience P, Biebl M, Homann N, Schenk M, et al. Perioperative Atezolizumab Plus Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Docetaxel for Resectable Esophagogastric Cancer: Interim Results From the Randomized, Multicenter, Phase II/III DANTE/IKF-s633 Trial. J Clin Oncol. 2024;42(4):410-420. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37963317/>
659. Shitara K, Rha S, Wyrwicz L, Oshima T, Karaseva N, Osipov M, et al. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab plus chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-oesophageal cancer (KEYNOTE-585): an interim analysis of the multicentre, double-blind, randomised phase 3 study. Lancet Oncol. 2024;25(2):212-224. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38134948/>
660. Janjigian Y, Al-Batran S, Wainberg Z, Van Cutsem E, Molena D, Muro K, et al. LBA73 Pathological complete response (pCR) to durvalumab plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) in resectable gastric and gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC): Interim results of the global, phase III MATTERHORN study. Annals of Oncology. 2023;34:S1315. URL: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.074>
661. Wagner AD, Grabsch HI, Mauer M, Fumagalli Romario U, Kang Y, Bouche O, et al. Integration of trastuzumab (T), with or without pertuzumab (P), into perioperative chemotherapy (CT) of HER-2 positive gastric (GC) and esophagogastric junction cancer (EGJC): First results of the EORTC 1203 INNOVATION study, in collaboration with the Korean Cancer Study Group, and the Dutch Upper GI Cancer group. Journal of Clinical Oncology. 2023;41:4057. URL: https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4057

662. Smyth E, Nilsson M, Grabsch H, van Grieken N, Lordick F. Gastric cancer. Lancet. 2020;396(10251):635-648. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32861308/>
663. Yoshikawa T, Tanabe K, Nishikawa K, Ito Y, Matsui T, Kimura Y, et al. Accuracy of CT staging of locally advanced gastric cancer after neoadjuvant chemotherapy: cohort evaluation within a randomized phase II study. Ann Surg Oncol. 2014;21 Suppl 3:S385-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24595801>
664. Heger U, Bader F, Lordick F, Burian M, Langer R, Dobritz M, et al. Interim endoscopy results during neoadjuvant therapy for gastric cancer correlate with histopathological response and prognosis. Gastric Cancer. 2014;17:478-88. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23996162>
665. Park SR, Choi IJ, Kim CG, Kim YW, Ryu KW, Lee JH, et al. Use of a combination of computed tomography and endoscopy to assess the response to 5-fluorouracil/cisplatin and predict survival in gastric cancer. J Gastroenterol. 2006;41:339-46. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16741613>
666. Guo T, Yao F, Yang AM, Li XY, Zhong DR, Wu DS, et al. Endoscopic ultrasound in restaging and predicting pathological response for advanced gastric cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. Asia Pac J Clin Oncol. 2014;10:e28-32. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23279745>
667. Park SR, Lee JS, Kim CG, Kim HK, Kook MC, Kim YW, et al. Endoscopic ultrasound and computed tomography in restaging and predicting prognosis after neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. Cancer. 2008;112:2368-76. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18404697>
668. Bohle W, Zachmann R, Zoller WG. Sequential endoscopic ultrasound identifies predictive variables for relapse-free follow-up after neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer. Scand J Gastroenterol. 2017;52:754-761. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28355948>
669. Beer AJ, Wieder HA, Lordick F, Ott K, Fischer M, Becker K, et al. Adenocarcinomas of esophagogastric junction: multi-detector row CT to evaluate early response to neoadjuvant chemotherapy. Radiology. 2006;239:472-80. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16543584>
670. Lee SM, Kim SH, Lee JM, Im SA, Bang YJ, Kim WH, et al. Usefulness of CT volumetry for primary gastric lesions in predicting pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. Abdom Imaging. 2009;34:430-40. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18546037>
671. Park SR, Kim MJ, Ryu KW, Lee JH, Lee JS, Nam BH, et al. Prognostic value of preoperative clinical staging assessed by computed tomography in resectable gastric cancer patients: a viewpoint in the era of preoperative treatment. Ann Surg. 2010;251:428-35. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20179530>
672. Park S, Ha S, Kwon HW, Kim WH, Kim TY, Oh DY, et al. Prospective Evaluation of Changes in Tumor Size and Tumor Metabolism in Patients with Advanced Gastric Cancer Undergoing Chemotherapy: Association and Clinical Implication. J Nucl Med. 2017;58:899-904. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28572288>
673. Mesenas S, Vu C, McStay M, Forshaw M, Doig L, Mason R, et al. A large series, resection controlled study to assess the value of radial EUS in restaging gastroesophageal cancer following neoadjuvant chemotherapy. Dis Esophagus. 2008;21:37-42. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18197937>

674. Patel PR, Mansfield PF, Crane CH, Wu TT, Lee JH, Lynch PM, et al. Clinical stage after preoperative chemoradiation is a better predictor of patient outcome than the baseline stage for localized gastric cancer. *Cancer*. 2007;110:989-95. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636525>
675. Wang ZC, Wang C, Ding Y, Ji Y, Zeng MS, Rao SX. CT volumetry can potentially predict the local stage for gastric cancer after chemotherapy. *Diagn Interv Radiol*. 2017;23:257-262. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28703101>
676. Japanese Gastric Cancer A. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer*. 2011;14:101-12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21573743>
677. Nakatani K, Koizumi W, Higuchi K, Katada C, Sasaki T, Nakayama N, et al. Clinical significance of evaluating primary lesions in patients with gastric cancer who receive chemotherapy. *Gastric Cancer*. 2010;13:36-42. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20373074>
678. Tahara T, Shibata T, Okubo M, Kawamura T, Horiguchi N, Yoshida D, et al. Evaluations of primary lesions by endoscopy clearly distinguishes prognosis in patients with gastric cancer who receive chemotherapy. *PLoS One*. 2017;12:e0173663. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28288188>
679. Weber WA, Ott K, Becker K, Dittler HJ, Helmberger H, Avril NE, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol*. 2001;19:3058-65. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11408502>
680. Ott K, Fink U, Becker K, Stahl A, Dittler HJ, Busch R, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: results of a prospective trial. *J Clin Oncol*. 2003;21:4604-10. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14673049>
681. Lordick F, Ott K, Krause BJ, Weber WA, Becker K, Stein HJ, et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol*. 2007;8:797-805. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17693134>
682. Ott K, Herrmann K, Lordick F, Wieder H, Weber WA, Becker K, et al. Early metabolic response evaluation by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography allows in vivo testing of chemosensitivity in gastric cancer: long-term results of a prospective study. *Clin Cancer Res*. 2008;14:2012-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18381939>
683. Vallbohmer D, Holscher AH, Schneider PM, Schmidt M, Dietlein M, Bollschweiler E, et al. [18F]-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography for the assessment of histopathologic response and prognosis after completion of neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2010;102:135-40. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20648583>
684. Ott K, Herrmann K, Schuster T, Langer R, Becker K, Wieder HA, et al. Molecular imaging of proliferation and glucose utilization: utility for monitoring response and prognosis after neoadjuvant therapy in locally advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:3316-23. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21537865>
685. Manoharan V, Lee S, Chong S, Yap J, Coupe N, Wilson R, et al. Serial imaging using [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and histopathologic assessment in predicting survival in a population of surgically resectable distal oesophageal and gastric adenocarcinoma following neoadjuvant therapy. *Ann Nucl Med*. 2017;31:315-323. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28299585>

686. Lundsgaard Hansen M, Fallentin E, Lauridsen C, Law I, Federspiel B, Baeksgaard L, et al. Computed tomography (CT) perfusion as an early predictive marker for treatment response to neoadjuvant chemotherapy in gastroesophageal junction cancer and gastric cancer--a prospective study. *PLoS One.* 2014;9:e97605. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24845062>
687. Sun ZQ, Yan G, Ge YX, Li J, Jin LF, Xie ZH, et al. Can low-dose CT perfusion imaging accurately assess response of advanced gastric cancer with neoadjuvant chemotherapy?. *J Xray Sci Technol.* 2017; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28697579>
688. Ang J, Hu L, Huang PT, Wu JX, Huang LN, Cao CH, et al. Contrast-enhanced ultrasonography assessment of gastric cancer response to neoadjuvant chemotherapy. *World J Gastroenterol.* 2012;18:7026-32. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23323004>
689. Matsui S, Kudo M, Kitano M, Asakuma Y. Evaluation of the Response to Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer by Contrast-Enhanced Harmonic EUS. *Hepatogastroenterology.* 2015;62:595-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26897935>
690. Becker K, Reim D, Novotny A, Zum Buschenfelde CM, Engel J, Friess H, et al. Proposal for a multifactorial prognostic score that accurately classifies 3 groups of gastric carcinoma patients with different outcomes after neoadjuvant chemotherapy and surgery. *Ann Surg.* 2012;256:1002-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22968067>
691. Ott K, Blank S, Becker K, Langer R, Weichert W, Roth W, et al. Factors predicting prognosis and recurrence in patients with esophago-gastric adenocarcinoma and histopathological response with less than 10 % residual tumor. *Langenbecks Arch Surg.* 2013;398:239-49. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23269519>
692. Schmidt T, Sicic L, Blank S, Becker K, Weichert W, Bruckner T, et al. Prognostic value of histopathological regression in 850 neoadjuvantly treated oesophagogastric adenocarcinomas. *Br J Cancer.* 2014;110:1712-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24569472>
693. Koh YW, Park YS, Ryu MH, Ryoo BY, Park HJ, Yook JH, et al. Postoperative nodal status and diffuse-type histology are independent prognostic factors in resectable advanced gastric carcinomas after preoperative chemotherapy. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:1022-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23715160>
694. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2003;98:1521-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14508841>
695. Tischhoff I, Tannapfel A. [Regression grading in gastrointestinal tumors]. *Pathologe.* 2012;33:53-60. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22293790>
696. Ruschoff J, Dietel M, Baretton G, Arbogast S, Walch A, Monges G, et al. HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchows Arch.* 2010;457:299-307. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20665045>
697. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. 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.* 2010;376:687-97. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20728210>

698. D'Ugo D, Persiani R, Rausei S, Biondi A, Vigorita V, Boccia S, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy and effects of tumor regression in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32:1105-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16930932>
699. Scartozzi M, Galizia E, Freddari F, Berardi R, Cellerino R, Cascinu S. Molecular biology of sporadic gastric cancer: prognostic indicators and novel therapeutic approaches. *Cancer Treat Rev.* 2004;30:451-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245777>
700. Nitti D, Mocellin S, Marchet A, Pilati P, Lise M. Recent advances in conventional and molecular prognostic factors for gastric carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2008;17:467-83, vii. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18486878>
701. Spoerl S, Novotny A, Al-Batran SE, Lordick F, Thuss-Patience P, Pauligk C, et al. Histopathological regression predicts treatment outcome in locally advanced esophagogastric adenocarcinoma. *Eur J Cancer.* 2017;90:26-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29272782>
702. Lorenzen S, Thuss-Patience P, Al-Batran SE, Lordick F, Haller B, Schuster T, et al. Impact of pathologic complete response on disease-free survival in patients with esophagogastric adenocarcinoma receiving preoperative docetaxel-based chemotherapy. *Ann Oncol.* 2013;24:2068-73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23592699>
703. Smyth EC, Fassan M, Cunningham D, Allum WH, Okines AF, Lampis A, et al. Effect of Pathologic Tumor Response and Nodal Status on Survival in the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34:2721-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27298411>
704. Cunningham D, Stenning SP, Smyth EC, Okines AF, Allum WH, Rowley S, et al. Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2-3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:357-370. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28163000>
705. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol.* 2009;27:851-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139439>
706. Becker K, Mueller J, Fink U, Busch R, Siewert JR, Hofler H. [Morphologic response evaluation of neoadjuvant chemotherapy of gastric carcinoma]. *Verh Dtsch Ges Pathol.* 2000;84:164-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11217437>
707. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, Treanor D, White A, Mulcahy HE, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology.* 2005;47:141-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16045774>
708. Kim SH, Chang HJ, Kim DY, Park JW, Baek JY, Kim SY, et al. What Is the Ideal Tumor Regression Grading System in Rectal Cancer Patients after Preoperative Chemoradiotherapy?. *Cancer Res Treat.* 2016;48:998-1009. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26511803>
709. Valentini V, Cellini F, Minsky BD, Mattiucci GC, Balducci M, D'Agostino G, et al. Survival after radiotherapy in gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2009;92:176-83. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19586672>
710. Allum WH, Hallissey MT, Ward LC, Hockey MS. A controlled, prospective, randomised trial of adjuvant chemotherapy or radiotherapy in resectable gastric cancer: interim report British

- Stomach Cancer Group. Br J Cancer. 1989;60:739-44. URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2508737>
711. Dent DM, Werner ID, Novis B, Cheverton P, Brice P. Prospective randomized trial of combined oncological therapy for gastric carcinoma. Cancer. 1979;44:385-91. URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/113074>
712. Moertel CG, Childs DS, O'Fallon JR, Holbrook MA, Schutt AJ, Reitemeier RJ. Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. J Clin Oncol. 1984;2:1249-54. URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6491703>
713. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med. 2001;345:725-30. URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11547741>
714. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. J Clin Oncol. 2012;30:2327-33. URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22585691>
715. MacDonald JS SS. Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction. ASCO. 2004
716. Kim S, Lim DH, Lee J, Kang WK, MacDonald JS, Park CH, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63:1279-85. URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16099596>
717. Kollmannsberger C, Budach W, Stahl M, Schleucher N, Hehr T, Wilke H, et al. Adjuvant chemoradiation using 5-fluorouracil/folinic acid/cisplatin with or without paclitaxel and radiation in patients with completely resected high-risk gastric cancer: two cooperative phase II studies of the AIO/ARO/ACO. Ann Oncol. 2005;16:1326-33. URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15919686>
718. Soon YY, Leong CN, Tey JC, Tham IW, Lu JJ. Postoperative chemo-radiotherapy versus chemotherapy for resected gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. J Med Imaging Radiat Oncol. 2014;58:483-96. URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24995607>
719. Park SH, Sohn TS, Lee J, Lim DH, Hong ME, Kim KM, et al. Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. J Clin Oncol. 2015;33:3130-6. URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559811>
720. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, Sikorska K, Lind P, Nordmark M, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29650363>
721. Matzinger O, Gerber E, Bernstein Z, Maingon P, Haustermans K, Bosset JF, et al. EORTC-ROG expert opinion: radiotherapy volume and treatment guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach. Radiother Oncol. 2009;92:164-75. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19375186>

722. Boda-Heggemann J, Weiss C, Schneider V, Hofheinz RD, Haneder S, Michaely H, et al. Adjuvant IMRT/XELOX radiochemotherapy improves long-term overall- and disease-free survival in advanced gastric cancer. Strahlenther Onkol. 2013;189:417-23. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23558673>
723. Van Cutsem E DM. The neoadjuvant, surgical and adjuvant treatment of gastric adenocarcinoma Current expert opinion derived from the Seventh World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2005. Ann Oncol. 2006;Jun 17:vi13-18. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16809641/>
724. Oechsle K, Bokemeyer C, Hartmann JT, Budach W, Trarbach T, Stahl M, et al. Four consecutive multicenter phase II trials of adjuvant chemoradiation in patients with completely resected high-risk gastric cancer: the experience of the German AIO/ARO/CAO group. J Cancer Res Clin Oncol. 2009;135:163-72. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18825411>
725. Welz S, Hehr T, Kollmannsberger C, Bokemeyer C, Belka C, Budach W. Renal toxicity of adjuvant chemoradiotherapy with cisplatin in gastric cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;69:1429-35. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17692474>
726. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010;3:CD004064. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20238327
727. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, Graf W, Sjoden PO, Haglund U, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. Ann Oncol. 1997;8:163-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9093725>
728. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. Cancer. 1993;72:37-41. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8508427>
729. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. J Clin Oncol. 2006;24:2903-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782930>
730. Findlay M, Cunningham D, Norman A, Mansi J, Nicolson M, Hickish T, et al. A phase II study in advanced gastro-esophageal cancer using epirubicin and cisplatin in combination with continuous infusion 5-fluorouracil (ECF). Ann Oncol. 1994;5:609-16. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7993836>
731. Kim R, Nishimoto N, Inoue H, Yoshida K, Toge T. An analysis of the therapeutic efficacy of protracted infusion of low-dose 5-fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer. J Infect Chemother. 2000;6:222-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11810570>
732. Al-Batran SE, Ajani JA. Impact of chemotherapy on quality of life in patients with metastatic esophagogastric cancer. Cancer. 2010;116:2511-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301114>
733. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland. 2008; URL: <http://infomed.mds-ev.de/sindbad.nsf/f79a8096ad98496fc12571e700442be0/9aaf657d5981d884c12573f80063fe33?OpenDocument>
734. Lee JL, Kang YK, Kang HJ, Lee KH, Zang DY, Ryoo BY, et al. A randomised multicentre phase II trial of capecitabine vs S-1 as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer. Br J Cancer. 2008;99:584-90. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18665164>

735. Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol.* 2008;9:215-21. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18282805>
736. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969;9:179-86. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5349366>
737. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982;17:37-49. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7183759>
738. Watson YI, Arfken CL, Birge SJ. Clock completion: an objective screening test for dementia. *J Am Geriatr Soc.* 1993;41:1235-40. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8227899>
739. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189-98. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1202204>
740. Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M, et al. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2004;19:136-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14758579>
741. Cohendy R, Rubenstein LZ, Eledjam JJ. The Mini Nutritional Assessment-Short Form for preoperative nutritional evaluation of elderly patients. *Aging (Milano).* 2001;13:293-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11695498>
742. Tinetti ME. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1986;34:119-26. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3944402>
743. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39:142-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1991946>
744. Nikolaus T, Specht-Leible N, Bach M, Oster P, Schlierf G. [Social aspects in diagnosis and therapy of very elderly patients Initial experiences with a newly developed questionnaire within the scope of geriatric assessment]. *Z Gerontol.* 1994;27:240-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7975814>
745. Sommer G, Fydrich T. Unterstützung: Diagnostik, Konzepte, F-SOZU. 1989
746. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8:CD004064. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28850174>
747. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer.* 2011;47:2306-14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21742485>
748. Janowitz T, Thuss-Patience P, Marshall A, Kang JH, Connell C, Cook N, et al. Chemotherapy vs supportive care alone for relapsed gastric, gastroesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of patient-level data. *Br J Cancer.* 2016;114:381-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26882063>
749. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J.* 1965;14:61-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14258950>

750. Groene O, Crosby T, Hardwick RH, Riley S, Greenaway K, Cromwell D. A population-based observational study on the factors associated with the completion of palliative chemotherapy among patients with oesophagogastric cancer. *BMJ Open*. 2015;5:e006724. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25740023>
751. Lee KW, Lee JH, Kim JW, Ahn S, Kim JH. Population-based outcomes research on treatment patterns and impact of chemotherapy in older patients with metastatic gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142:687-97. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26567125>
752. Kripp M, Al-Batran SE, Rosowski J, Pauligk C, Homann N, Hartmann JT, et al. Quality of life of older adult patients receiving docetaxel-based chemotherapy triplets for esophagogastric adenocarcinoma: a randomized study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Gastric Cancer*. 2014;17:181-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23455717>
753. Mahoney F, Barthel D. Functional evaluation. *Md Med J*. 1965;14:61-65
754. Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, Homann N, Rethwisch V, Probst S, et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol*. 2008;19:1882-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18669868>
755. Van Cutsem E. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in firstline human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) - positive advanced gastric cancer (GC). *Gastric Cancer*. 2009;29
756. Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol*. 2008;19:1450-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18558665>
757. Lutz MP, Wilke H, Wagener DJ, Vanhoefer U, Jeziorski K, Hegewisch-Becker S, et al. Weekly infusional high-dose fluorouracil (HD-FU), HD-FU plus folinic acid (HD-FU/FA), or HD-FU/FA plus biweekly cisplatin in advanced gastric cancer: randomized phase II trial 40953 of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group and the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol*. 2007;25:2580-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17577037>
758. Ochenduszko S, Puskulluoglu M, Konopka K, Fijorek K, Urbanczyk K, Budzynski A, et al. Comparison of efficacy and safety of first-line palliative chemotherapy with EOX and mDCF regimens in patients with locally advanced inoperable or metastatic HER2-negative gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a randomized phase 3 trial. *Med Oncol*. 2015;32:242. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26354521>
759. Satoh T, Bang YJ, Gotovkin EA, Hamamoto Y, Kang YK, Moiseyenko VM, et al. Quality of life in the trastuzumab for gastric cancer trial. *Oncologist*. 2014;19:712-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24951609>
760. Gubanski M, Glimelius B, Lind PA. Quality of life in patients with advanced gastric cancer sequentially treated with docetaxel and irinotecan with 5-fluorouracil and folinic acid (leucovin). *Med Oncol*. 2014;31:906. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24627237>
761. Lordick F, Al-Batran SE, Dietel M, Gaiser T, Hofheinz RD, Kirchner T, et al. HER2 testing in gastric cancer: results of a German expert meeting. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143:835-841. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28285403>

762. Bermúdez A, Arranz-Salas I, Mercado S, López-Villodres J, González V, Ríus F, et al. Her2-Positive and Microsatellite Instability Status in Gastric Cancer-Clinicopathological Implications. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(6): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34070574/>
763. Le D, Durham J, Smith K, Wang H, Bartlett B, Aulakh L, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-413. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28596308/>
764. Shitara K, Van Cutsem E, Bang Y, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee K, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(10):1571-1580. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32880601/>
765. Janjigian Y, Ajani J, Moehler M, Shen L, Garrido M, Gallardo C, et al. First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(17):2012-2020. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38382001/>
766. Rueschoff J. HER diagnostics in gastric cancer - Guideline validation and development of standardtized immunohistochemical testing. 2010; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20665045>
767. DGP. Qualitätssicherungsmaßnahmen - Übersicht laufende Ringversuche. 2010
768. Wagner AD, Moehler M. Development of targeted therapies in advanced gastric cancer: promising exploratory steps in a new era. *Curr Opin Oncol*. 2009;21:381-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19412098>
769. Bouche O, Raoul JL, Bonnetain F, Giovannini M, Etienne PL, Lledo G, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study--FFCD 9803. *J Clin Oncol*. 2004;22:4319-28. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15514373>
770. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. 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*. 2006;24:4991-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17075117>
771. Roth AD, Fazio N, Stupp R, Falk S, Bernhard J, Saletti P, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol*. 2007;25:3217-23. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664469>
772. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, Andre T, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Federation Francophone de Cancerologie Digestive, Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol*. 2014;32:3520-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25287828>
773. Petrelli F, Zaniboni A, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Sgroi G, et al. Cisplatin or not in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e83022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24386137>

774. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, et al. Multicenter Phase III Comparison of Cisplatin/S-1 With Cisplatin/Infusional Fluorouracil in Advanced Gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma Study: The FLAGS Trial. *J Clin Oncol.* 28:1547-53. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20159816
775. Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N, Hartmann JT, Moehler M, Probst S, et al. The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). *Eur J Cancer.* 2013;49:835-42. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23063354>
776. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, Shibata S, Kemeny M, Krishnamurthi S, et al. Randomized Multicenter Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) Versus DCF Plus Growth Factor Support in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma: A Study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol.* 2015;33:3874-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26438119>
777. Wang J, Xu R, Li J, Bai Y, Liu T, Jiao S, et al. Randomized multicenter phase III study of a modified docetaxel and cisplatin plus fluorouracil regimen compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced or locally recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2016;19:234-44. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25604851>
778. Zaanan A, Bouché O, De la Fouchardière C, Samalin-Scalzi E, Le Malicot K, Pernot S, et al. LBA77 5-fluorouracil and oxaliplatin with or without docetaxel in the first-line treatment of HER2 negative locally advanced (LA) unresectable or metastatic gastric or gastro-esophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (GASTFOX-PRODIGE 51): A randomized phase III trial sponsored by the FFCD. 2023/10/01;34:S1318
779. Yamada Y, Boku N, Mizusawa J, Iwasa S, Kadokami S, Nakayama N, et al. Docetaxel plus cisplatin and S-1 versus cisplatin and S-1 in patients with advanced gastric cancer (JCOG1013): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(7):501-510. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31101534/>
780. Lorenzen S, Henrich M, Haberl C, Heinemann V, Schuster T, Seroneit T, et al. Split-dose docetaxel, cisplatin and leucovorin/fluorouracil as first-line therapy in advanced gastric cancer and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: results of a phase II trial. *Ann Oncol.* 2007;18(10):1673-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17660494/>
781. Trumper M, Ross P, Cunningham D, Norman A, Hawkins R, Seymour M, et al. Efficacy and tolerability of chemotherapy in elderly patients with advanced oesophago-gastric cancer: A pooled analysis of three clinical trials. *Eur J Cancer.* 2006;827-34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16466913>
782. Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1997;15:110-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996131>
783. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:1547-53. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20159816>
784. Bang Y. Pathological features of advanced gastric cancer (GC): Relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial. *J Clin Oncol.* 2009;27: URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.4556

785. Kang JH, Lee SI, Lim DH, Park KW, Oh SY, Kwon HC, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol.* 2012;30:1513-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22412140>
786. S.E. Al-Batran HK. Trastuzumab in combination with different first-line chemotherapies for treatment of HER2-positive metastatic gastric or gastro- oesophageal junction cancer: Updated findings from the German non-interventional study HerMES. *European Journal of Cancer.* 51
787. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:78-86. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24332238>
788. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, 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. *J Clin Oncol.* 2013;31:4438-44. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24190112>
789. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;383:31-39. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24094768>
790. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1224-35. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25240821>
791. Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, et al. 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, ATTRACTON-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:2461-2471. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28993052>
792. Shitara K, Bang Y, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu M, Sakai D, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2419-2430. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469182/>
793. Van Cutsem E, di Bartolomeo M, Smyth E, Chau I, Park H, Siena S, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients in the USA and Europe with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with disease progression on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastric02): primary and updated analyses from a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2023;24(7):744-756. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37329891/>
794. Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, Kawada J, Hosokawa A, Horie Y, et al. Randomized, Phase II Study of Trastuzumab Beyond Progression in Patients With HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: WJOG7112G (T-ACT Study). *J Clin Oncol.* 2020;38(17):1919-1927. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32208960/>
795. Marabelle A, Le D, Ascierto P, Di Giacomo A, De Jesus-Acosta A, Delord J, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch

- Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):1-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31682550/>
796. Maio M, Ascierto P, Manzyuk L, Motola-Kuba D, Penel N, Cassier P, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol.* 2022;33(9):929-938. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35680043/>
797. Fuchs C, Doi T, Jang R, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. 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.* 2018;4(5):e180013. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29543932/>
798. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau H, Prokharau A, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1437-1448. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30355453/>
799. Chao J, Fuchs C, Shitara K, Tabernero J, Muro K, Van Cutsem E, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2021;7(6):895-902. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33792646/>
800. Kang YK ST. Nivolumab (ONO-4538/BMS-936558) as salvage treatment after second or later-line chemotherapy for advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer (AGC): A double-blinded, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol.* 2017;35, 2017(suppl 4S; abstract 2): URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.2
801. Seo S, Ryu M, Park Y, Ahn J, Park Y, Park S, et al. Loss of HER2 positivity after anti-HER2 chemotherapy in HER2-positive gastric cancer patients: results of the GASTRIC cancer HER2 reassessment study 3 (GASTER3). *Gastric Cancer.* 2019;22(3):527-535. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30386954/>
802. Saeki H, Oki E, Kashiwada T, Arigami T, Makiyama A, Iwatsuki M, et al. Re-evaluation of HER2 status in patients with HER2-positive advanced or recurrent gastric cancer refractory to trastuzumab (KSCC1604). *Eur J Cancer.* 2018;105:41-49. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30391779/>
803. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang Y, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu M, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392(10142):123-133. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29880231/>
804. Tabernero J, Shitara K, Zaanan A, Doi T, Lorenzen S, Van Cutsem E, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo for third or later lines of treatment in metastatic gastric cancer: an exploratory subgroup analysis from the TAGS study. *ESMO Open.* 2021;6(4):100200. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34175675/>
805. Zheng B, Wang X, Ma B, Tian J, Jiang L, Yang K. Endoscopic stenting versus gastrojejunostomy for palliation of malignant gastric outlet obstruction. *Dig Endosc.* 2012;24:71-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22348830>
806. Hartgrink HH, Putter H, Klein Kranenborg E, Bonenkamp JJ, van de Velde CJ, Dutch Gastric Cancer G. Value of palliative resection in gastric cancer. *Br J Surg.* 2002;89:1438-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12390389>

807. Jeurnink SM, van Eijck CH, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2007;7:18. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17559659>
808. Hosono S, Ohtani H, Arimoto Y, Kanamiya Y. Endoscopic stenting versus surgical gastroenterostomy for palliation of malignant gastroduodenal obstruction: a meta-analysis. *J Gastroenterol.* 2007;42:283-90. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17464457>
809. Pavlidis TE, Pavlidis ET. Role of stenting in the palliation of gastroesophageal junction cancer: A brief review. *World J Gastrointest Surg.* 2014;6:38-41. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24672648>
810. Dai Y, Li C, Xie Y, Liu X, Zhang J, Zhou J, et al. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;CD005048. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25354795>
811. Sur RK, Levin CV, Donde B, Sharma V, Miszczyk L, Nag S. Prospective randomized trial of HDR brachytherapy as a sole modality in palliation of advanced esophageal carcinoma--an International Atomic Energy Agency study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53:127-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12007950>
812. Sur R, Donde B, Falkson C, Ahmed SN, Levin V, Nag S, et al. Randomized prospective study comparing high-dose-rate intraluminal brachytherapy (HDRILBT) alone with HDRILBT and external beam radiotherapy in the palliation of advanced esophageal cancer. *Brachytherapy.* 2004;3:191-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15607150>
813. Kunisaki C, Makino H, Takagawa R, Oshima T, Nagano Y, Fujii S, et al. Impact of palliative gastrectomy in patients with incurable advanced gastric cancer. *Anticancer Res.* 2008;28:1309-15. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18505071>
814. Krishnamoorthi R, Bomman S, Benias P, Kozarek R, Peetermans J, McMullen E, et al. Efficacy and safety of endoscopic duodenal stent versus endoscopic or surgical gastrojejunostomy to treat malignant gastric outlet obstruction: systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open.* 2022;10(6):E874-E897. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35692924/>
815. Tamura T, Shimokawa T, Yamashita Y, Yamao K, Kitano M. Uncovered versus covered expandable metal stents for malignant gastric outlet obstruction caused by intrinsic and extrinsic tumors: meta-analysis and meta-regression analysis. *Surg Endosc.* 2023;37(4):2496-2507. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36513783/>
816. Tey J, Soon YY, Koh WY, Leong CN, Choo BA, Ho F, et al. Palliative radiotherapy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8:25797-25805. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28445941>
817. Hiramoto S, Kikuchi A, Tetsuso H, Yoshioka A, Kohigashi Y, Maeda I. Efficacy of palliative radiotherapy and chemo-radiotherapy for unresectable gastric cancer demonstrating bleeding and obstruction. *Int J Clin Oncol.* 2018;23(6):1090-1094. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30019177/>
818. Tey J, Back MF, Shakespeare TP, Mukherjee RK, Lu JJ, Lee KM, et al. The role of palliative radiation therapy in symptomatic locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67:385-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17118569>
819. Hashimoto K, Mayahara H, Takashima A, Nakajima TE, Kato K, Hamaguchi T, et al. Palliative radiation therapy for hemorrhage of unresectable gastric cancer: a single institute experience. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135:1117-23. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19205735>

820. Kondoh C, Shitara K, Nomura M, Takahari D, Ura T, Tachibana H, et al. Efficacy of palliative radiotherapy for gastric bleeding in patients with unresectable advanced gastric cancer: a retrospective cohort study. *BMC Palliat Care.* 2015;14:37. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26238344>
821. Cihoric N, Crowe S, Eychmüller S, Aebersold D, Ghadjar P. Clinically significant bleeding in incurable cancer patients: effectiveness of hemostatic radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2012;7:132. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22863072/>
822. Katano A, Yamashita H. The Efficacy of Hemostatic Radiotherapy for Advanced Malignancies Assessed by World Health Organization Bleeding Status. *Cureus.* 2021;13(11):e19939. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34966621/>
823. Guhlich M, Maag T, Dröge L, Hille A, Donath S, Bendrich S, et al. Hemostatic radiotherapy in clinically significant tumor-related bleeding: excellent palliative results in a retrospective analysis of 77 patients. *Radiat Oncol.* 2023;18(1):203. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38124078/>
824. Rudloff U, Langan RC, Mullinax JE, Beane JD, Steinberg SM, Beresnev T, et al. Impact of maximal cytoreductive surgery plus regional heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on outcome of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric origin: results of the GYMSA trial. *J Surg Oncol.* 2014;110:275-84. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25042700>
825. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:1575-81. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21431408>
826. Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J, Campbell S, Shi X, Haase E, et al. Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality, and morbidity. *J Surg Oncol.* 2011;104:692-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21713780>
827. Grimes N, Devlin J, Dunne DF, Poston G, Fenwick S, Malik H. The role of hepatectomy in the management of metastatic gastric adenocarcinoma: a systematic review. *Surg Oncol.* 2014;23:177-85. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25263794>
828. Cocolinli F, Cotte E, Glehen O, Lotti M, Poiasina E, Catena F, et al. Intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer Meta-analysis of randomized trials. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40:12-26. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24290371>
829. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006;354:34-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394300>
830. Runyon B, Montano A, Akriviadis E, Antillon M, Irving M, McHutchison J. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med.* 1992;117(3):215-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1616215/>
831. Paré P, Talbot J, Hoefs J. Serum-ascites albumin concentration gradient: a physiologic approach to the differential diagnosis of ascites. *Gastroenterology.* 1983;85(2):240-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6862152/>
832. Pockros P, Esrason K, Nguyen C, Duque J, Woods S. Mobilization of malignant ascites with diuretics is dependent on ascitic fluid characteristics. *Gastroenterology.* 1992;103(4):1302-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1397889/>

833. Stukan M. Drainage of malignant ascites: patient selection and perspectives. *Cancer Manag Res.* 2017;9:115-130. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28442933/>
834. Petzold G, Bremer S, Heuschert F, Treiber H, Ellenrieder V, Kunsch S, et al. Tunnelled Peritoneal Catheter for Malignant Ascites-An Open-Label, Prospective, Observational Trial. *Cancers (Basel).* 2021;13(12): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34208108/>
835. Robson P, Gonen M, Ni A, Brody L, Brown K, Getrajdman G, et al. Quality of life improves after palliative placement of percutaneous tunneled drainage catheter for refractory ascites in prospective study of patients with end-stage cancer. *Palliat Support Care.* 2019;17(6):677-685. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30880658/>
836. Courtney A, Nemcek A, Rosenberg S, Tutton S, Darcy M, Gordon G. Prospective evaluation of the PleurX catheter when used to treat recurrent ascites associated with malignancy. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19(12):1723-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18951041/>
837. Filis P, Kanellopoulou A, Gogadis A, Filis N, Kamposioras K, Kapoulitsa F, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for management of gastrointestinal and biliary tract malignancies: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Gastroenterol.* 2023;36(1):87-96. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36593815/>
838. Patel M, Arora A, Mukherjee D, Mukherjee S. Effect of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on survival and recurrence rates in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2023;109(8):2435-2450. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37158149/>
839. Reutovich M, Krasko O, Sukonko O. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in serosa-invasive gastric cancer patients. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(12):2405-2411. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31387756/>
840. Rau B, Lang H, Koenigsrainer A, Gockel I, Rau H, Seeliger H, et al. Effect of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy on Cytoreductive Surgery in Gastric Cancer With Synchronous Peritoneal Metastases: The Phase III GASTRIPEC-I Trial. *J Clin Oncol.* 2024;42(2):146-156. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37906724/>
841. Tempfer CB, Winnekendonk G, Solass W, Horvat R, Giger-Pabst U, Zieren J, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in women with recurrent ovarian cancer: A phase 2 study. *Gynecol Oncol.* 2015;137:223-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25701703>
842. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:717-726. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27157491>
843. Impact of malnutrition on early outcomes after cancer surgery: an international, multicentre, prospective cohort study. *Lancet Glob Health.* 2023;11(3):e341-e349. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36796981/>
844. Elia M, Zellipour L, Stratton R. To screen or not to screen for adult malnutrition?. *Clin Nutr.* 2005;24(6):867-84. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15893857/>
845. Attar A, Malka D, Sabaté J, Bonnetain F, Lecomte T, Aparicio T, et al. Malnutrition is high and underestimated during chemotherapy in gastrointestinal cancer: an AGEO prospective cross-sectional multicenter study. *Nutr Cancer.* 2012;64(4):535-42. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22494155/>

846. Walsh D, Szafranski M, Aktas A, Kadakia K. Malnutrition in Cancer Care: Time to Address the Elephant in the Room. *J Oncol Pract.* 2019;15(7):357-359. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31188710/>
847. Caccialanza R, Goldwasser F, Marschal O, Ottery F, Schiefke I, Tilleul P, et al. Unmet needs in clinical nutrition in oncology: a multinational analysis of real-world evidence. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835919899852. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32110247/>
848. Lorton C, Griffin O, Higgins K, Roulston F, Stewart G, Gough N, et al. Late referral of cancer patients with malnutrition to dietitians: a prospective study of clinical practice. *Support Care Cancer.* 2020;28(5):2351-2360. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31485981/>
849. Arends J. Klinische Ernährung in der Onkologie. S3-Leitline der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM) in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO), der Arbeitsgemeinschaft „Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin“ der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS) und der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE). 2015;40:e1-e74
850. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017;36:11-48. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27637832>
851. Arends J, Strasser F, Gonella S, Solheim T, Madeddu C, Ravasco P, et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *ESMO Open.* 2021;6(3):100092. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34144781/>
852. Präsidium und Kommission für die Krankenhausreform DGfE(u. Stellungnahme „Ernährungsmedizin im Krankenhaus stärken – Vorschläge für eine Verbesserung der Struktur- und Prozessqualität“ Adressiert von Medizinischen Fachgesellschaften unter Federführung der DGEM - Declaration “Strengthening Nutritional Medicine in Hospitals – Suggestions for Improving Structural and Process Quality” Addressed by Medical Professional Associations under the leadership of DGEM. *Aktuelle Ernährungsmedizin.* 2023;48(03):171. URL: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-2065-1991>
853. van Bokhorst-de van der Schueren M, Guaitoli P, Jansma E, de Vet H. Nutrition screening tools: does one size fit all? A systematic review of screening tools for the hospital setting. *Clin Nutr.* 2014;33(1):39-58. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23688831/>
854. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology.* 2009;49:658-64. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.22709?download=true>
855. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015;63:237-64
856. Huang D, Cai H, Wang W, Song H, Luo X, Dong W, et al. Measurement of muscle quantity/quality has additional predictive value for postoperative complications and long-term survival after gastrectomy for gastric cancer in patients with probable sarcopenia as defined by the new EWGSOP2 consensus: Analysis from a large-scale prospective study. *Nutrition.* 2021;86:111156. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33601124/>
857. [Practice guideline autoimmune liver diseases - AWMF-Reg No 021-27]. *Z Gastroenterol.* 2017;55:1135-1226. URL: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0043-120199>
858. Kuwada K, Kikuchi S, Kuroda S, Yoshida R, Takagi K, Noma K, et al. Survival Impact of Postoperative Skeletal Muscle Loss in Gastric Cancer Patients Who Underwent Gastrectomy. *Anticancer Res.* 2023;43(1):223-230. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36585161/>

859. Kenny E, Samavat H, Touger-Decker R, Parrott J, Byham-Gray L, August D. Adverse perioperative outcomes among patients undergoing gastrointestinal cancer surgery: Quantifying attributable risk from malnutrition. *J PEN J Parenter Enteral Nutr.* 2022;46(3):517-525. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34057749/>
860. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med.* 1980;69:491-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7424938>
861. Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies?. *Eur J Cancer.* 1998;34:503-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9713300>
862. Martin L, Birdsall L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol.* 2013;31:1539-47. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23530101>
863. Jang RW, Caraiscos VB, Swami N, Banerjee S, Mak E, Kaya E, et al. Simple prognostic model for patients with advanced cancer based on performance status. *J Oncol Pract.* 2014;10:e335-41. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25118208>
864. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev.* 2013;39:534-40. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995477>
865. Bozzetti F. Nutritional support in patients with oesophageal cancer. *Support Care Cancer.* 2010;18 Suppl 2:S41-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19551411>
866. Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, Biolo G, Boirie Y, Bosy-Westphal A, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr.* 2014;33:929-36. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24814383>
867. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14:542-59. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23867520>
868. Biolo G, Cederholm T, Muscaritoli M. Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases: from sarcopenic obesity to cachexia. *Clin Nutr.* 2014;33:737-48. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24785098>
869. English KL, Paddon-Jones D. Protecting muscle mass and function in older adults during bed rest. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13:34-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19898232>
870. Lira FS, Neto JC, Seelaender M. Exercise training as treatment in cancer cachexia. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2014;39:679-86. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24797380>
871. Gould DW, Lahart I, Carmichael AR, Koutedakis Y, Metsios GS. Cancer cachexia prevention via physical exercise: molecular mechanisms. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2013;4:111-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23239116>
872. Bassler KH. [Significance of vitamins in parenteral nutrition]. *Infusionstherapie.* 1990;17:19-23. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2110932>
873. Bassler KH. [Recommendations for the provision of trace elements in the parenteral nutrition of adults]. *Klin Anasthesiol Intensivther.* 1990;40:199-200. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2127444>

874. Shenkin A. The key role of micronutrients. Clin Nutr. 2006;25:1-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16376462>
875. Biesalski HK BS. Wasser, Elektrolyte, Vitamine und Spurenelemente. Aktuel Ernahrungsmed. 2007;32:30-34
876. Giovannucci E, Chan AT. Role of vitamin and mineral supplementation and aspirin use in cancer survivors. J Clin Oncol. 2010;28:4081-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20697066>
877. Mamede AC, Tavares SD, Abrantes AM, Trindade J, Maia JM, Botelho MF. The role of vitamins in cancer: a review. Nutr Cancer. 2011;63:479-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21541902>
878. Strohle A, Zanker K, Hahn A. Nutrition in oncology: the case of micronutrients (review). Oncol Rep. 2010;24:815-28. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20811659>
879. Luczynska A, Kaaks R, Rohrmann S, Becker S, Linseisen J, Buijsse B, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and lymphoma risk: results of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Am J Clin Nutr. 2013;98:827-38. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23885049>
880. Drake MT, Maurer MJ, Link BK, Habermann TM, Ansell SM, Micallef IN, et al. Vitamin D insufficiency and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2010;28:4191-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20713849>
881. Arends J. Vitamin D in oncology. Forsch Komplementmed. 2011;18:176-84. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21934317>
882. Zgaga L, Theodoratou E, Farrington SM, Din FV, Ooi LY, Glodzik D, et al. Plasma vitamin D concentration influences survival outcome after a diagnosis of colorectal cancer. J Clin Oncol. 2014;32:2430-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25002714>
883. DGE. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr (D-A-CH Referenzwerte der DGE, ÖGE, SGE/SVE) VitaminB12 (Cobalamine). (<http://www.dge.de/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=3&page=7>)
884. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. The Lancet Oncology. 2020;21:796-807
885. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2018;379:54-63. URL: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1717002?articleTools=true>
886. Bairati I, Meyer F, Gelinas M, Fortin A, Nabid A, Brochet F, et al. Randomized trial of antioxidant vitamins to prevent acute adverse effects of radiation therapy in head and neck cancer patients. J Clin Oncol. 2005;23:5805-13. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16027437
887. Camphausen K, Citrin D, Krishna MC, Mitchell JB. Implications for tumor control during protection of normal tissues with antioxidants. J Clin Oncol. 2005;23:5455-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16027436>
888. Bairati I, Meyer F, Gelinas M, Fortin A, Nabid A, Brochet F, et al. A randomized trial of antioxidant vitamins to prevent second primary cancers in head and neck cancer patients. J Natl Cancer Inst. 2005;97:481-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15812073>

889. Dennert G, Horneber M. Selenium for alleviating the side effects of chemotherapy, radiotherapy and surgery in cancer patients. Cochrane Database Syst Rev. 2006;3:CD005037. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16856073
890. Agopian VG, Harlander-Locke MP, Ruiz RM, Klintmalm GB, Senguttuvan S, Florman SS, et al. Impact of Pretransplant Bridging Locoregional Therapy for Patients With Hepatocellular Carcinoma Within Milan Criteria Undergoing Liver Transplantation: Analysis of 3601 Patients From the US Multicenter HCC Transplant Consortium. Ann Surg. 2017;266:525-535
891. Ahn MH, Park S, Lee HB, Ramsey CM, Na R, Kim SO, et al. Suicide in cancer patients within the first year of diagnosis. Psychooncology. 2015;24:601-7. URL:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/pon.3705?download=true>
892. Al Mahjoub A, Menahem B, Fohlen A, Dupont B, Alves A, Launoy G, et al. Preoperative Biliary Drainage in Patients with Resectable Perihilar Cholangiocarcinoma: Is Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage Safer and More Effective than Endoscopic Biliary Drainage? A Meta-Analysis. J Vasc Interv Radiol. 2017;28:576-582
893. Al-Adra DP, Gill RS, Axford SJ, Shi X, Kneteman N, Liau SS. Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: a systematic review and pooled analysis. Eur J Surg Oncol. 2015;41:120-7
894. Aleksandrova K, Bamia C, Drogan D, Lagiou P, Trichopoulou A, Jenab M, et al. The association of coffee intake with liver cancer risk is mediated by biomarkers of inflammation and hepatocellular injury: data from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Am J Clin Nutr. 2015;102:1498-508. URL:
<http://spiral.imperial.ac.uk/bitstream/10044/1/29882/11/Am%20%20Clin%20Nutr-2015-Aleksandrova-1498-508.pdf>
895. Almadi MA, Barkun A, Martel M. Plastic vs Self-Expandable Metal Stents for Palliation in Malignant Biliary Obstruction: A Series of Meta-Analyses. Am J Gastroenterol. 2017;112:260-273
896. Amini N, Ejaz A, Spolverato G, Kim Y, Herman JM, Pawlik TM. Temporal trends in liver-directed therapy of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based analysis. J Surg Oncol. 2014;110:163-70. URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24676600>
897. Andreou A, Struecker B, Raschzok N, Krenzien F, Haber P, Wabitsch S, et al. Minimal-invasive versus open hepatectomy for hepatocellular carcinoma: Comparison of postoperative outcomes and long-term survivals using propensity score matching analysis. Surg Oncol. 2018;27:751-758. URL:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960740418302512?via%3Dihub>
898. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology. 2007;45:846-54. URL:
<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.21496?download=true>
899. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission L. AWMF-Regelwerk "Leitlinien". 1. Auflage 2012;09.12.2013: URL:
<https://www.awmf.org/regelwerk/>
900. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr. 2017;36:11-48

901. Arnaoutakis DJ, Mavros MN, Shen F, Alexandrescu S, Firoozmand A, Popescu I, et al. Recurrence patterns and prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:147-154. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1245/s10434-013-3211-3.pdf>
902. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2010;51:1972-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20209604
903. Ashoori N, Bamberg F, Paprottka P, Rentsch M, Kolligs FT, Siegert S, et al. Multimodality treatment for early-stage hepatocellular carcinoma: a bridging therapy for liver transplantation. *Digestion.* 2012;86:338-48
904. Assalino M, Terraz S, Grat M, Lai Q, Vachharajani N, Gringeri E, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma after successful treatment of macrovascular invasion - a multi-center retrospective cohort study. *Transpl Int.* 2020;33:567-575
905. Atchison EA, Gridley G, Carreon JD, Leitzmann MF, McGlynn KA. Risk of cancer in a large cohort of US veterans with diabetes. *Int J Cancer.* 2011;128:635-43. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/ijc.25362?download=true>
906. Ligthart-Melis GC, Weijs PJ, te Boveldt ND, Buskermolen S, Earthman CP, Verheul HM, et al. Dietician-delivered intensive nutritional support is associated with a decrease in severe postoperative complications after surgery in patients with esophageal cancer. *Dis Esophagus.* 2013;26:587-93. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23237356>
907. Deftereos I, Yeung J, Arslan J, Carter V, Isenring E, Kiss N, et al. Preoperative Nutrition Intervention in Patients Undergoing Resection for Upper Gastrointestinal Cancer: Results from the Multi-Centre NOURISH Point Prevalence Study. *Nutrients.* 2021;13(9): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34579082/>
908. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, Hebuterne X, Leon-Sanz M, Schutz T, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr.* 2006;25:260-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16698129>
909. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hubner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017;36:623-650. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28385477>
910. Bhurwal A, Rattan P, Yoshitake S, Pioppo L, Reja D, Dellatore P, et al. Inverse Association of Coffee with Liver Cancer Development: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2020;29:421-428. URL: <https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/download/805/1593>
911. Elia M, Normand C, Norman K, Laviano A. A systematic review of the cost and cost effectiveness of using standard oral nutritional supplements in the hospital setting. *Clin Nutr.* 2016;35:370-380. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26123475>
912. Boehm LM, Jayakrishnan TT, Miura JT, Zacharias AJ, Johnston FM, Turaga KK, et al. Comparative effectiveness of hepatic artery based therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2015;111:213-20. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jso.23781>
913. Burden S, Todd C, Hill J, Lal S. Pre-operative nutrition support in patients undergoing gastrointestinal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD008879. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152265>

914. Bonomo G, Della Vigna P, Monfardini L, Orgera G, Chiappa A, Bianchi PP, et al. Combined therapies for the treatment of technically unresectable liver malignancies: bland embolization and radiofrequency thermal ablation within the same session. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012;35:1372-9. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00270-012-0341-0.pdf>
915. August DA, Huhmann MB, American Society for P, Enteral Nutrition Board of D. ASPEN clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33:472-500. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19713551>
916. Song GM, Tian X, Liang H, Yi LJ, Zhou JG, Zeng Z, et al. Role of Enteral Immunonutrition in Patients Undergoing Surgery for Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e1311. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26252314>
917. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2017;389:56-66
918. Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology.* 2002;122:1763-70. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12055582>
919. Fujitani K, Tsujinaka T, Fujita J, Miyashiro I, Imamura H, Kimura Y, et al. Prospective randomized trial of preoperative enteral immunonutrition followed by elective total gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg.* 2012;99:621-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22367794>
920. Ida S, Hiki N, Cho H, Sakamaki K, Ito S, Fujitani K, et al. Randomized clinical trial comparing standard diet with perioperative oral immunonutrition in total gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg.* 2017;104:377-383. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28072447>
921. Adiamah A, Skořepa P, Weimann A, Lobo D. The Impact of Preoperative Immune Modulating Nutrition on Outcomes in Patients Undergoing Surgery for Gastrointestinal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2019;270(2):247-256. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30817349/>
922. Buzquurz F, Bojesen R, Grube C, Madsen M, Gögenur I. Impact of oral preoperative and perioperative immunonutrition on postoperative infection and mortality in patients undergoing cancer surgery: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *BJS Open.* 2020;4(5):764-775. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32573977/>
923. Slim K, Badon F, Vacheron C, Occean B, Dziri C, Chambrier C. Umbrella review of the efficacy of perioperative immunonutrition in visceral surgery. *Clin Nutr ESPEN.* 2022;48:99-108. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35331540/>
924. Mabvuure NT, Roman A, Khan OA. Enteral immunonutrition versus standard enteral nutrition for patients undergoing oesophagogastric resection for cancer. *Int J Surg.* 2013;11:122-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23274278>
925. Wong CS, Aly EH. The effects of enteral immunonutrition in upper gastrointestinal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2016;29:137-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27020765>

926. Hegazi RA, Hustead DS, Evans DC. Preoperative standard oral nutrition supplements vs immunonutrition: results of a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Surg.* 2014;219:1078-87. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25260681>
927. Khan A, Wong J, Riedel B, Laing E, Beaumont A, Kong J, et al. The Impact of Peri-operative Enteral Immunonutrition on Post-operative Complications in Gastrointestinal Cancer Surgery: A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2023;30(6):3619-3631. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36820938/>
928. Fukuda Y, Yamamoto K, Hirao M, Nishikawa K, Maeda S, Haraguchi N, et al. Prevalence of Malnutrition Among Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy and Optimal Preoperative Nutritional Support for Preventing Surgical Site Infections. *Ann Surg Oncol.* 2015;22 Suppl 3:S778-85. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26286199>
929. Kong S, Lee H, Na J, Kim W, Han D, Park S, et al. Effect of perioperative oral nutritional supplementation in malnourished patients who undergo gastrectomy: A prospective randomized trial. *Surgery.* 2018;164(6):1263-1270. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30055788/>
930. Organization WH. Physical status: The use and interpretation of anthropometry, Report of a WHO expert committee. *WHO Tech Rep Ser.* 1995;854:423. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8594834/>
931. Lochs H, Allison SP, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneider S, et al. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, definitions and general topics. *Clin Nutr.* 2006;25:180-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697086>
932. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ, et al. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg.* 2005;242:326-41; discussion 341-3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135919>
933. Hennessey DB, Burke JP, Ni-Dhonochu T, Shields C, Winter DC, Mealy K. Preoperative hypoalbuminemia is an independent risk factor for the development of surgical site infection following gastrointestinal surgery: a multi-institutional study. *Ann Surg.* 2010;252:325-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20647925>
934. Hu WH, Chen HH, Lee KC, Liu L, Eisenstein S, Parry L, et al. Assessment of the Addition of Hypoalbuminemia to ACS-NSQIP Surgical Risk Calculator in Colorectal Cancer. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e2999. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26962812>
935. Hubner M, Mantzari S, Demartines N, Pralong F, Coti-Bertrand P, Schafer M. Postoperative Albumin Drop Is a Marker for Surgical Stress and a Predictor for Clinical Outcome: A Pilot Study. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:8743187. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26880899>
936. Huang Z, Zhang H, Zhang W, Shi M, Ren J, Xu L, et al. Effect of Short-Term Preoperative Parenteral Nutrition Support for Gastric Cancer Patients with Sarcopenia: a Propensity Score Matching Analysis. *J Gastrointest Surg.* 2022;26(7):1362-1372. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35091860/>
937. Heyland DK, Montalvo M, MacDonald S, Keefe L, Su XY, Drover JW. Total parenteral nutrition in the surgical patient: a meta-analysis. *Can J Surg.* 2001;44:102-11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11308231>
938. Bozzetti F, Gavazzi C, Miceli R, Rossi N, Mariani L, Cozzaglio L, et al. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients: a randomized, clinical

- trial. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2000;24:7-14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10638466>
939. Jie B, Jiang ZM, Nolan MT, Zhu SN, Yu K, Kondrup J. Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk. Nutrition. 2012;28:1022-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22673593>
940. Grande AJ, Silva V, Riera R, Medeiros A, Vitoriano SG, Peccin MS, et al. Exercise for cancer cachexia in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014;CD010804. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25424884>
941. Ferriolli E, Skipworth RJ, Hendry P, Scott A, Stensteth J, Dahle M, et al. Physical activity monitoring: a responsive and meaningful patient-centered outcome for surgery, chemotherapy, or radiotherapy?. J Pain Symptom Manage. 2012;43:1025-35. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22269181>
942. Butros SR, Shenoy-Bhangle A, Mueller PR, Arellano RS. Radiofrequency ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma: feasibility, local tumor control, and long-term outcome. Clin Imaging. 2014;38:490-494. URL: [https://www.clinicalimaging.org/article/S0899-7071\(14\)00040-0/fulltext](https://www.clinicalimaging.org/article/S0899-7071(14)00040-0/fulltext)
943. Halle M, Schoenberg MH. Physical activity in the prevention and treatment of colorectal carcinoma. Dtsch Arztebl Int. 2009;106:722-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19997551>
944. Oldervoll LM, Loge JH, Paltiel H, Asp MB, Vidvei U, Wiken AN, et al. The effect of a physical exercise program in palliative care: A phase II study. J Pain Symptom Manage. 2006;31:421-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16716872>
945. Carli F, Scheede-Bergdahl C. Prehabilitation to enhance perioperative care. Anesthesiol Clin. 2015;33:17-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25701926>
946. C W. TNM-Klassifikation maligner Tumoren (8 Auflage, korrigierter Nachdruck). Wiley-VCH, Weinheim. 2020
947. Cabibbo G, Celsa C, Calvaruso V, Petta S, Cacciola I, Cannavò MR, et al. Direct-acting antivirals after successful treatment of early hepatocellular carcinoma improve survival in HCV-cirrhotic patients. J Hepatol. 2019;71:265-273. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168827819302211?via%3Dihub>
948. Yamamoto K, Nagatsuma Y, Fukuda Y, Hirao M, Nishikawa K, Miyamoto A, et al. Effectiveness of a preoperative exercise and nutritional support program for elderly sarcopenic patients with gastric cancer. Gastric Cancer. 2017;20:913-918. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28032232>
949. Cai Y, Tang Q, Xiong X, Li F, Ye H, Song P, et al. Preoperative biliary drainage versus direct surgery for perihilar cholangiocarcinoma: A retrospective study at a single center. Biosci Trends. 2017;11:319-325. URL: https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/11/3/11_2017.01107/_pdf
950. Cainap C, Qin S, Huang WT, Chung IJ, Pan H, Cheng Y, et al. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2015;33:172-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4279237/pdf/zlj172.pdf>
951. McIsaac D, Gill M, Boland L, Hutton B, Branje K, Shaw J, et al. Prehabilitation in adult patients undergoing surgery: an umbrella review of systematic reviews. Br J Anaesth. 2022;128(2):244-257. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34922735/>

952. Andersen HK, Lewis SJ, Thomas S. Early enteral nutrition within 24h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications. Cochrane Database Syst Rev. 2006;CD004080. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054196>
953. Mazaki T, Ebisawa K. Enteral versus parenteral nutrition after gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in the English literature. J Gastrointest Surg. 2008;12:739-55. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17939012>
954. Lewis SJ, Andersen HK, Thomas S. Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis. J Gastrointest Surg. 2009;13:569-75. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18629592>
955. Osland E, Yunus RM, Khan S, Memon MA. Early versus traditional postoperative feeding in patients undergoing resectional gastrointestinal surgery: a meta-analysis. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2011;35:473-87. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21628607>
956. Lassen K, Kjaeve J, Fetveit T, Trano G, Sigurdsson HK, Horn A, et al. Allowing normal food at will after major upper gastrointestinal surgery does not increase morbidity: a randomized multicenter trial. Ann Surg. 2008;247:721-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18438106>
957. Hur H, Kim SG, Shim JH, Song KY, Kim W, Park CH, et al. Effect of early oral feeding after gastric cancer surgery: a result of randomized clinical trial. Surgery. 2011;149:561-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21146844>
958. Willcutts KF, Chung MC, Erenberg CL, Finn KL, Schirmer BD, Byham-Gray LD. Early Oral Feeding as Compared With Traditional Timing of Oral Feeding After Upper Gastrointestinal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg. 2016;264:54-63. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26779983>
959. Han-Geurts IJ, Hop WC, Verhoef C, Tran KT, Tilanus HW. Randomized clinical trial comparing feeding jejunostomy with nasoduodenal tube placement in patients undergoing oesophagectomy. Br J Surg. 2007;94:31-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17117432>
960. Wobith M, Wehle L, Haberzettl D, Acikgöz A, Weimann A. Needle Catheter Jejunostomy in Patients Undergoing Surgery for Upper Gastrointestinal and Pancreato-Biliary Cancer-Impact on Nutritional and Clinical Outcome in the Early and Late Postoperative Period. Nutrients. 2020;12(9): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32854177/>
961. Deftereos I, Yeung J, Arslan J, Carter V, Isenring E, Kiss N, et al. Assessment of Nutritional Status and Nutrition Impact Symptoms in Patients Undergoing Resection for Upper Gastrointestinal Cancer: Results from the Multi-Centre NOURISH Point Prevalence Study. Nutrients. 2021;13(10): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34684353/>
962. Heneghan HM, Zaborowski A, Fanning M, McHugh A, Doyle S, Moore J, et al. Prospective Study of Malabsorption and Malnutrition After Esophageal and Gastric Cancer Surgery. Ann Surg. 2015;262:803-7; discussion 807-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26583669>
963. Hatao F, Chen K, Wu J, Wang M, Aikou S, Onoyama H, et al. Randomized controlled clinical trial assessing the effects of oral nutritional supplements in postoperative gastric cancer patients. Langenbecks Arch Surg. 2017;402(2):203-211. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27807617/>
964. Ryan AM, Rowley SP, Healy LA, Flood PM, Ravi N, Reynolds JV. Post-oesophagectomy early enteral nutrition via a needle catheter jejunostomy: 8-year experience at a specialist unit. Clin Nutr. 2006;25:386-93. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697499>

965. Falkner D PR. Die Wertigkeit der Feinnadelkatheterjejunostomie in der postoperativen enteralen Ernährung nach Ösophagusresektion. DGCH. 2014; URL: www.e.gms.de/static/en/meetings/dgch2014/14dgch567.shtml
966. Sica GS, Sujendran V, Wheeler J, Soin B, Maynard N. Needle catheter jejunostomy at esophagectomy for cancer. *J Surg Oncol.* 2005;91:276-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16121345>
967. Xuetong H, Li L, Meng Y, Yuqing C, Yutong H, Lihong Q, et al. Home enteral nutrition and oral nutritional supplements in postoperative patients with upper gastrointestinal malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2021;40(5):3082-3093. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33279310/>
968. Li X, Hu J, Zhou J, Fang P, Yuan Y. In patients undergoing oesophagectomy does postoperative home enteral nutrition have any impact on nutritional status?. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2022;35(3): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35512385/>
969. Komatsu S, Konishi T, Matsubara D, Soga K, Shimomura K, Ikeda J, et al. Night home enteral nutrition as a novel enforced and physiologically effective nutrition therapy following total gastrectomy for gastric cancer. *Sci Rep.* 2022;12(1):14922. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36056110/>
970. Meng Q, Tan S, Jiang Y, Han J, Xi Q, Zhuang Q, et al. Post-discharge oral nutritional supplements with dietary advice in patients at nutritional risk after surgery for gastric cancer: A randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2021;40(1):40-46. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32563598/>
971. Miyazaki Y, Omori T, Fujitani K, Fujita J, Kawabata R, Imamura H, et al. Oral nutritional supplements versus a regular diet alone for body weight loss after gastrectomy: a phase 3, multicenter, open-label randomized controlled trial. *Gastric Cancer.* 2021;24(5):1150-1159. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33835329/>
972. D'Ugo D, Biondi A, Tufo A, Persiani R. Follow-up: the evidence. *Dig Surg.* 2013;30:159-68. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23867593>
973. Baiocchi GL, D'Ugo D, Coit D, Hardwick R, Kassab P, Nashimoto A, et al. Follow-up after gastrectomy for cancer: the Charter Scaligero Consensus Conference. *Gastric Cancer.* 2016;19:15-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26140915>
974. Casadei Gardini A, Tamburini E, Inarraegui M, Frassineti GL, Sangro B. Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Onco Targets Ther.* 2018;11:7315-7321. URL: <https://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=45631>
975. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2019;156:1264-1281.e4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505052/pdf/nihms-1567724.pdf>
976. Castilla-Lievre MA, Franco D, Gervais P, Kuhnast B, Agostini H, Marthey L, et al. Diagnostic value of combining (1)(1)C-choline and (1)(8)F-FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:852-859. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26577938>
977. Cauchy F, Zalinski S, Dokmak S, Fuks D, Farges O, Castera L, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with the metabolic syndrome. *Br J Surg.* 2013;100:113-21. URL: <https://bjssjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/bjs.8963?download=true>

978. Boddy K KP. Retention of cyanocobalamin, hydroxocobalamin, and coenzyme B12 after parenteral administration. *lancet.* 1968;292:710-12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4175091>
979. Glass GB, Skeggs HR, Lee DH, Jones EL, Hardy WW. Hydroxocobalamin I Blood levels and urinary excretion of vitamin B12 in man after a single parenteral dose of aqueous hydroxocobalamin, aqueous cyanocobalamin and cyanocobalamin zinc-tannate complex. *Blood.* 1961;18:511-21. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13899122>
980. Gimsing P, Hippe E, Helleberg-Rasmussen I, Moesgaard M, Nielsen JL, Bastrup-Madsen P, et al. Cobalamin forms in plasma and tissue during treatment of vitamin B12 deficiency. *Scand J Haematol.* 1982;29:311-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7178836>
981. States U. *Pharmacopeia.* 1998
982. Braun-Falco O, Lincke H. [The problem of vitamin B6/B12 acne A contribution on acne medicamentosa (author's transl)]. *MMW Munch Med Wochenschr.* 1976;118:155-60. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/130553>
983. F. v. d. Berg LG. *Angewandte Physiologie: Organsysteme verstehen und beeinflussen.* Thieme. 2005;236
984. Straatman J, Wiegel J, van der Wielen N, Jansma E, Cuesta M, van der Peet D. Systematic Review of Exocrine Pancreatic Insufficiency after Gastrectomy for Cancer. *Dig Surg.* 2017;34(5):364-370. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28315875/>
985. Rino Y, Oshima T, Yoshikawa T. Changes in fat-soluble vitamin levels after gastrectomy for gastric cancer. *Surg Today.* 2017;47(2):145-150. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27226020/>
986. Layer P, Kashirskaya N, Gubergrits N. Contribution of pancreatic enzyme replacement therapy to survival and quality of life in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol.* 2019;25(20):2430-2441. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31171887/>
987. Antonini F, Crippa S, Falconi M, Macarri G, Pezzilli R. Pancreatic enzyme replacement therapy after gastric resection: An update. *Dig Liver Dis.* 2018;50(1):1-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29170072/>
988. Barkin J, Westermann A, Hoos W, Moravek C, Matrisian L, Wang H, et al. Frequency of Appropriate Use of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy and Symptomatic Response in Pancreatic Cancer Patients. *Pancreas.* 2019;48(6):780-786. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31210656/>
989. Catarci M, Berlanda M, Grassi G, Masedu F, Guadagni S. Pancreatic enzyme supplementation after gastrectomy for gastric cancer: a randomized controlled trial. *Gastric Cancer.* 2018;21(3):542-551. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28804801/>
990. Alawa F. Herausforderungen der Pankreasenzymersatztherapie aus Sicht von außerklinisch tätigen Ernährungstherapeuten. *Aktuelle Ernährungsmedizin.* 2023;48(03):E1. URL: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0043-1768082>
991. Cederholm T, Jensen GL, Correia M, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10:207-217. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6438340/pdf/JCSM-10-207.pdf>
992. Chan AC, Fan ST, Poon RT, Cheung TT, Chok KS, Chan SC, et al. Evaluation of the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer tumour-node-metastasis (TNM) staging system for patients undergoing curative resection of hepatocellular carcinoma: implications

- for the development of a refined staging system. HPB (Oxford). 2013;15:439-48. URL: [https://www.hpbonline.org/article/S1365-182X\(15\)31417-9/pdf](https://www.hpbonline.org/article/S1365-182X(15)31417-9/pdf)
993. Celotti A, Solaini L, Montori G, Cocolini F, Tognali D, Baiocchi G. Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: Systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2017;43:1628-1635
994. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. N Engl J Med. 1997;336:1855-9. URL: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199706263362602?articleTools=true>
995. Chang WH, Kortan P, Haber GB. Outcome in patients with bifurcation tumors who undergo unilateral versus bilateral hepatic duct drainage. Gastrointest Endosc. 1998;47:354-62
996. Chang Y, Li Q, Wu Q, Chi L, Bi X, Zeng Q, et al. Impact of surgical strategies on the survival of gallbladder cancer patients: analysis of 715 cases. World J Surg Oncol. 2020;18:142. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7320575/pdf/12957_2020_Article_1915.pdf
997. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch Neuntes Buch - Rehabilitation und Teilhabe von Menschen mit Behinderungen. (Neuntes Buch Sozialgesetzbuch - SGB IX) - Zuletzt geändert durch Art. 6 Abs. 3 G v. 28.11.2018 I 2016. 2018
998. Deutsche Rentenversicherung (DRV). Indikationskatalog für Anschlussrehabilitation (AHB). 2017
999. Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR). Rahmenempfehlungen zur ambulanten onkologischen Rehabilitation. 2004
1000. Deutsche Rentenversicherung (DRV). Strukturqualität von Reha-Einrichtungen - Anforderungen der Deutschen Rentenversicherung. 2. überarbeitete und erweiterte Auflage. 2014
1001. Deutsche Rentenversicherung (DRV). Anforderungsprofil für eine stationäre Einrichtung zur onkologischen Rehabilitation Erwachsener. 2018
1002. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF). 2005
1003. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya KS, Schwartz AL, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. CA Cancer J Clin. 2012;62:243-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22539238>
1004. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. Cochrane Database Syst Rev. 2012;CD008465. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895974>
1005. Bourke L, Homer KE, Thaha MA, Steed L, Rosario DJ, Robb KA, et al. Interventions to improve exercise behaviour in sedentary people living with and beyond cancer: a systematic review. Br J Cancer. 2014;110:831-41. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24335923>
1006. de Boer AG, Taskila TK, Tamminga SJ, Feuerstein M, Frings-Dresen MH, Verbeek JH. Interventions to enhance return-to-work for cancer patients. Cochrane Database Syst Rev. 2015;CD007569. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26405010>
1007. Chapman WC, Garcia-Aroz S, Vachharajani N, Fowler K, Saad N, Lin Y, et al. Liver Transplantation for Advanced Hepatocellular Carcinoma after Downstaging Without Up-Front

- Stage Restrictions. J Am Coll Surg. 2017;224:610-621. URL:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1072751516317240>
1008. Charatcharoenwitthaya P, Enders FB, Halling KC, Lindor KD. Utility of serum tumor markers, imaging, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. Hepatology. 2008;48:1106-17. URL:
<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.22441?download=true>
1009. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. Ann Surg. 2006;243:321-8. URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1448947/pdf/20060300s00006p321.pdf>
1010. Chen N, Motosugi U, Morisaka H, Ichikawa S, Sano K, Ichikawa T, et al. Added Value of a Gadoxetic Acid-enhanced Hepatocyte-phase Image to the LI-RADS System for Diagnosing Hepatocellular Carcinoma. Magn Reson Med Sci. 2016;15:49-59. URL:
https://www.jstage.jst.go.jp/article/mrms/15/1/15_2014-0149/_pdf
1011. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2009;10:25-34. URL:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204508702857?via%3Dihub>
1012. Quinrui Z HQ. Early postoperative tumor marker responses provide a robust prognostic indicator for Nr stage gastric cancer. Medicine. 2017;96: URL:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28796039/>
1013. Fan W CS. Peritoneal recurrence in gastric cancer following curative resection can be predicted by postoperative but preoperative biomarkers: a single-institution study of 320 cases. Oncotarget. 2017;8:78120-132. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29100454/>
1014. Takahashi Y, Takeuchi T, Sakamoto J, Touge T, Mai M, Ohkura H, et al. The usefulness of CEA and/or CA19-9 in monitoring for recurrence in gastric cancer patients: a prospective clinical study. Gastric Cancer. 2003;6:142-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14520526>
1015. Choi SR, Jang JS, Lee JH, Roh MH, Kim MC, Lee WS, et al. Role of serum tumor markers in monitoring for recurrence of gastric cancer following radical gastrectomy. Dig Dis Sci. 2006;51:2081-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17009116>
1016. Aurello P, Petrucciani N, Antolino L, Giulitti D, D'Angelo F, Ramacciato G. Follow-up after curative resection for gastric cancer: Is it time to tailor it?. World J Gastroenterol. 2017;23:3379-3387. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28596674>
1017. Chochinov H, Tataryn D, Clinch J, Dudgeon D. Will to live in the terminally ill. Lancet. 1999;354(9181):816-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10485723/>
1018. Dorman S, Hayes J, Pease N. What do patients with brain metastases from non-small cell lung cancer want from their treatment?. Palliat Med. 2009;23(7):594-600. URL:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19443522/>
1019. Matsuyama R, Reddy S, Smith T. Why do patients choose chemotherapy near the end of life? A review of the perspective of those facing death from cancer. J Clin Oncol. 2006;24(21):3490-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16849766/>
1020. Ackroyd R, Russon L, Newell R. Views of oncology patients, their relatives and oncologists on cardiopulmonary resuscitation (CPR): questionnaire-based study. Palliat Med. 2007;21(2):139-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17344262/>

1021. Chu D, Kim S, Hsu H, Cok G, Roubec J, Patil S, et al. Patient attitudes towards chemotherapy and survival: a prospective observational study in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2009;66(2):250-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19264374/>
1022. Slevin M, Stubbs L, Plant H, Wilson P, Gregory W, Armes P, et al. Attitudes to chemotherapy: comparing views of patients with cancer with those of doctors, nurses, and general public. *BMJ*. 1990;300(6737):1458-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2379006/>
1023. Bruera E, Sweeney C, Calder K, Palmer L, Benisch-Tolley S. Patient preferences versus physician perceptions of treatment decisions in cancer care. *J Clin Oncol*. 2001;19(11):2883-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11387361/>
1024. Voogt E, van der Heide A, Rietjens J, van Leeuwen A, Visser A, van der Rijt C, et al. Attitudes of patients with incurable cancer toward medical treatment in the last phase of life. *J Clin Oncol*. 2005;23(9):2012-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15774792/>
1025. Bundesgerichtshof. BGH AZ XII ZB 2/03. N Jurist Wochenschr. 2003;56:1588
1026. Kettner M. Wunscherfüllende Medizin Ärztliche Behandlung im Dienst von Selbstverwirklichung und Lebensplanung. Reihe Kultur der Medizin, Campus Verlag, Frankfurt am Main. 2009
1027. Sahm S. Autonomie, ärztliche Indikation und Entscheidungsfindung. Medizinische Indikation und Patientenwille, R. Charbonnier, K. Dörner, and S. Simon, Editors. 2008;121
1028. Truog R. Is it always wrong to perform futile CPR?. *N Engl J Med*. 2010;362(6):477-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20147712/>
1029. Heußner P. Leitlinie zur Therapiebegrenzung der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des Klinikums der Universität München. 2015
1030. Lipp V. Die medizinische Indikation – ein „Kernstück ärztlicher Legitimation“?. 2015;33:762
1031. Bundesärztekammer (BÄK). Stellungnahme der Bundesärztekammer „Medizinische Indikationsstellung und Ökonomisierung. Deutsches Ärzteblatt. 2015;115:A-836/B-708/C-684. URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/169425/Stellungnahme-der-Bundesaerztekammer-Medizinische-Indikationsstellung-und-Oekonomisierung>
1032. Bee P, Barnes P, Luker K. A systematic review of informal caregivers' needs in providing home-based end-of-life care to people with cancer. *J Clin Nurs*. 2009;18(10):1379-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18624779/>
1033. Docherty A, Owens A, Asadi-Lari M, Petchey R, Williams J, Carter Y. Knowledge and information needs of informal caregivers in palliative care: a qualitative systematic review. *Palliat Med*. 2008;22(2):153-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18372380/>
1034. Teunissen S, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes H, Voest E, de Graeff A. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2007;34(1):94-104. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17509812/>
1035. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK). Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion v22. AWMF-Registernummer: 128/001OL. 2020; URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>
1036. Sanson-Fisher R, Giris A, Boyes A, Bonevski B, Burton L, Cook P. The unmet supportive care needs of patients with cancer Supportive Care Review Group. *Cancer*. 2000;88:226-37. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10618627>

1037. Kleeberg UR, Tews JT, Ruprecht T, Hoing M, Kuhlmann A, Runge C. Patient satisfaction and quality of life in cancer outpatients: results of the PASQOC study. *Support Care Cancer.* 2005;13:303-10. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15729552>
1038. Fallowfield L, Jenkins V. Communicating sad, bad, and difficult news in medicine. *Lancet.* 2004;363:312-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14751707>
1039. Ong LM, Visser MR, Lammes FB, de Haes JC. Doctor-patient communication and cancer patients' quality of life and satisfaction. *Patient Educ Couns.* 2000;41:145-56. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12024540>
1040. de Haes H, Teunissen S. Communication in palliative care: a review of recent literature. *Curr Opin Oncol.* 2005;17:345-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15933465>
1041. Fukui S, Ogawa K, Ohtsuka M, Fukui N. A randomized study assessing the efficacy of communication skill training on patients' psychologic distress and coping: nurses' communication with patients just after being diagnosed with cancer. *Cancer.* 2008;113:1462-70. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18661509>
1042. Razavi D, Merckaert I, Marchal S, Libert Y, Conradt S, Boniver J, et al. How to optimize physicians' communication skills in cancer care: results of a randomized study assessing the usefulness of postraining consolidation workshops. *J Clin Oncol.* 2003;21:3141-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915605>
1043. Lienard A, Merckaert I, Libert Y, Delvaux N, Marchal S, Boniver J, et al. Factors that influence cancer patients' and relatives' anxiety following a three-person medical consultation: impact of a communication skills training program for physicians. *Psychooncology.* 2008;17:488-96. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17879970>
1044. Edwards A, Elwyn G. Inside the black box of shared decision making: distinguishing between the process of involvement and who makes the decision. *Health Expect.* 2006;9:307-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17083558>
1045. Butow P, Juraskova I, Chang S, Lopez AL, Brown R, Bernhard J. Shared decision making coding systems: how do they compare in the oncology context?. *Patient Educ Couns.* 2010;78:261-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19647966>
1046. Stiefel F, Favre N, Despland JN. Communication skills training in oncology: it works!. *Recent Results Cancer Res.* 2006;168:113-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17073197>
1047. Stephens MR, Gaskell AL, Gent C, Pellard S, Day-Thompson R, Blackshaw GR, et al. Prospective randomised clinical trial of providing patients with audiotape recordings of their oesophagogastric cancer consultations. *Patient Educ Couns.* 2008;72:218-22. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18513915>
1048. Faller H, Koch GF, Reusch A, Pauli P, Allgayer H. Effectiveness of education for gastric cancer patients: a controlled prospective trial comparing interactive vs lecture-based programs. *Patient Educ Couns.* 2009;76:91-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19155155>
1049. Weis J, Domann U. [Interventions in the rehabilitation of breast cancer patients--a critical literature review of the state of the art]. *Rehabilitation (Stuttg).* 2006;45:129-45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16755432>
1050. Edwards. Psychological interventions for women with metastatic breast cancer (Review). The Cochrane Library. 2009; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23737397/>
1051. Uitterhoeve RJ, Vernooy M, Litjens M, Potting K, Bensing J, De Mulder P, et al. Psychosocial interventions for patients with advanced cancer - a systematic review of the literature. *Br J Cancer.* 2004;91:1050-62. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15316564>

1052. Jacobsen PB, Jim HS. Psychosocial interventions for anxiety and depression in adult cancer patients: achievements and challenges. CA Cancer J Clin. 2008;58:214-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18558664>
1053. Williams S, Dale J. The effectiveness of treatment for depression/depressive symptoms in adults with cancer: a systematic review. Br J Cancer. 2006;94:372-90. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16465173>
1054. Kangas M, Bovbjerg DH, Montgomery GH. Cancer-related fatigue: a systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients. Psychol Bull. 2008;134:700-741. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18729569>
1055. Goedendorp MM, Gielissen MF, Verhagen CA, Bleijenberg G. Psychosocial interventions for reducing fatigue during cancer treatment in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2009;CD006953. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19160308>
1056. Soellner W KM. Psychoonkologische Interventionen. Psychosomatische Medizin (Adler R, Herzog W, Joraschky P, Köhle K, Langewitz W, Söllner W, Wesiack W (Hrsg)). 2010, Munich
1057. Osborn RL, Demoncada AC, Feuerstein M. Psychosocial interventions for depression, anxiety, and quality of life in cancer survivors: meta-analyses. Int J Psychiatry Med. 2006;36:13-34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16927576>
1058. Rehse B, Pukrop R. Effects of psychosocial interventions on quality of life in adult cancer patients: meta analysis of 37 published controlled outcome studies. Patient Educ Couns. 2003;50:179-86. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12781933>
1059. Luebbert K, Dahme B, Hasenbring M. The effectiveness of relaxation training in reducing treatment-related symptoms and improving emotional adjustment in acute non-surgical cancer treatment: a meta-analytical review. Psychooncology. 2001;10:490-502. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11747061>
1060. Sheard T, Maguire P. The effect of psychological interventions on anxiety and depression in cancer patients: results of two meta-analyses. Br J Cancer. 1999;80:1770-80. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10468295>
1061. Haun M, Estel S, Rücker G, Friederich H, Villalobos M, Thomas M, et al. Early palliative care for adults with advanced cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017;6(6):CD011129. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28603881/>
1062. Adler K, Schlieper D, Kindgen-Milles D, Meier S, Schwartz J, van Caster P, et al. [Integration of palliative care into intensive care : Systematic review]. Anaesthesist. 2017;66(9):660-666. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28589374/>
1063. Dalgaard K, Bergenholz H, Nielsen M, Timm H. Early integration of palliative care in hospitals: A systematic review on methods, barriers, and outcome. Palliat Support Care. 2014;12(6):495-513. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24621947/>
1064. Davis M, Temel J, Balboni T, Glare P. A review of the trials which examine early integration of outpatient and home palliative care for patients with serious illnesses. Ann Palliat Med. 2015;4(3):99-121. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26231807/>
1065. Gaertner J, Siemens W, Meerpolh J, Antes G, Meffert C, Xander C, et al. Effect of specialist palliative care services on quality of life in adults with advanced incurable illness in hospital, hospice, or community settings: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2017;357:j2925. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28676557/>

1066. Hui D, Kim Y, Park J, Zhang Y, Strasser F, Cherny N, et al. Integration of oncology and palliative care: a systematic review. *Oncologist*. 2015;20(1):77-83. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25480826/>
1067. Hui D, Meng Y, Bruera S, Geng Y, Hutchins R, Mori M, et al. Referral Criteria for Outpatient Palliative Cancer Care: A Systematic Review. *Oncologist*. 2016;21(7):895-901. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27185614/>
1068. Tassinari D, Drudi F, Monterubbiano M, Stocchi L, Ferioli I, Marzaloni A, et al. Early Palliative Care in Advanced Oncologic and Non-Oncologic Chronic Diseases: A Systematic Review of Literature. *Rev Recent Clin Trials*. 2016;11(1):63-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26464077/>
1069. Radbruch L. White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 1. *European Journal of Palliative Care*. 2009;278
1070. Schneider N, Mitchell G, Murray S. Palliative care in urgent need of recognition and development in general practice: the example of Germany. *BMC Fam Pract*. 2010;11:66. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20843334/>
1071. SACHVERSTÄNDIGENRAT zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Koordination und Integration – Gesundheitsversorgung in einer Gesellschaft des längeren Lebens Sondergutachten. *Bundestag-Drucksache 16/13770*. 2009
1072. Alt-Epping B. Leben bis zuletzt Hausärztliche und spezialisierte Palliativversorgung bei schwerstkranken Patienten. *Der Hausarzt*. 2012;Issue 11:43. URL: <https://link.springer.com/journal/15200/volumes-and-issues/49-11>
1073. Bruera E, Hui D, Dalal S, Torres-Vigil I, Trumble J, Roosth J, et al. Parenteral hydration in patients with advanced cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(1):111-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23169523/>
1074. Nakajima N, Hata Y, Kusumoto K. A clinical study on the influence of hydration volume on the signs of terminally ill cancer patients with abdominal malignancies. *J Palliat Med*. 2013;16(2):185-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23327196/>
1075. Raijmakers N, van Zuylen L, Costantini M, Caraceni A, Clark J, Lundquist G, et al. Artificial nutrition and hydration in the last week of life in cancer patients A systematic literature review of practices and effects. *Ann Oncol*. 2011;22(7):1478-1486. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21199887/>
1076. Bundesärztekammer (BÄK). Grundsätze der Bundesärztekammer zur ärztlichen Sterbebegleitung. *Deutsches Ärzteblatt*. 2011;A 346. URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/80946/Grundsaezze-der-Bundesaerztekammer-zur-aerztlichen-Sterbebegleitung>
1077. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen, Langversion 201 Konsultationsfassung. AWMF-Registernummer: 032-055OL. 2023; URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/komplementaermedizin/>
1078. Dobos GJ, Voiss P, Schwidde I, Choi KE, Paul A, Kirschbaum B, et al. Integrative oncology for breast cancer patients: introduction of an expert-based model. *BMC Cancer*. 2012;12:539. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23170989>
1079. Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, Kudo M, Qin S, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013;31:4067-75

1080. Horneber M, Bueschel G, Dennert G, Less D, Ritter E, Zwahlen M. How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis. *Integr Cancer Ther.* 2012;11:187-203. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22019489>
1081. Cheng JL, Bruno MJ, Bergman JJ, Rauws EA, Tytgat GN, Huibregtse K. Endoscopic palliation of patients with biliary obstruction caused by nonresectable hilar cholangiocarcinoma: efficacy of self-expandable metallic Wallstents. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:33-9
1082. Ernst A, Klein S. Komplementäre und alternative Methoden bei Krebs einordnen und bewerten. *Dtsch med Wochenschr.* 2017;142:873-881. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28637072>
1083. Hubner J, Muenstedt K, Muecke R, Micke O, Stoll C, Kleeberg UR, et al. Counseling cancer patients on complementary and alternative medicine Background, theory, and implementation of nationwide counseling facilities. *Strahlenther Onkol.* 2013;189:613-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23824107>
1084. Huebner J, Rose C, Geissler J, Gleiter CH, Prott FJ, Muenstedt K, et al. Integrating cancer patients' perspectives into treatment decisions and treatment evaluation using patient-reported outcomes--a concept paper. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2014;23:173-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23889081>
1085. Frenkel M, Cohen L. Effective communication about the use of complementary and integrative medicine in cancer care. *J Altern Complement Med.* 2014;20:12-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23863085>
1086. Roter DL, Yost KJ, O'Byrne T, Branda M, Leppin A, Kimball B, et al. Communication predictors and consequences of Complementary and Alternative Medicine (CAM) discussions in oncology visits. *Patient Educ Couns.* 2016;99:1519-25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27296081>
1087. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Kompendium Q-M-A Qualitätsmanagement in der ambulanten Versorgung. 2008
1088. Aerztliches Zentrum für Qualitaet in der Medizin (AZQ). Manual Qualitaetsindikatoren Manual für Autoren. Schriftenreihe 36. 2009; URL: <https://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf>
1089. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) DK. Entwicklung von Leitlinien basierten Qualitätsindikatoren Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie Version 20 2017. 2017; URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Informationen-zur-Methodik.53.0.html>
1090. Nakajima T, Oda I, Gotoda T, Hamanaka H, Eguchi T, Yokoi C, et al. Metachronous gastric cancers after endoscopic resection: how effective is annual endoscopic surveillance?. *Gastric Cancer.* 2006;9(2):93-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16767364/>