

Archiviert, nicht die
aktuelle Version der Leitlinie

Magenkarzinom

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformationen	3
2.2 Epidemiologie	4
2.3 Pathogenese	6
2.4 Risikofaktoren	7
3 Vorbeugung und Früherkennung	7
3.1 Vorbeugung	7
3.2 Früherkennung	7
3.2.1 Bevölkerung	7
3.2.2 Risikopersonen	8
4 Klinisches Bild	8
4.1 Symptome	8
5 Diagnose	8
5.2 Diagnostik	8
5.2.1 Erstdiagnose	8
5.3 Klassifikation	9
5.3.1 Histologie und Subtypen	9
5.3.1.1 Laurén Klassifikation	9
5.3.1.2 World Health Organization (WHO) Klassifikation	10
5.3.1.3 The Cancer Genome Atlas (TCGA) Klassifikation	10
5.3.2 Stadien und Stadieneinteilung	10
5.3.2.1 TNM Staging	10
6 Therapie	12
6.1 Therapiestruktur	12
6.1.1 Stadium IA – T1a (Frühkarzinom)	13
6.1.2 Stadium IA – T1b	14
6.1.3 Stadium IB – III	14
6.1.4 Stadium IV	15
6.1.4.1 Medikamentöse Tumorthherapie	15
6.1.4.1.1 Erstlinientherapie	15
6.1.4.1.1.1 Karzinome ohne HER2-Expression (bzw. –Amplifikation)	16
6.1.4.1.1.2 Karzinome mit HER2-Expression (bzw. –Amplifikation)	17
6.1.4.1.2 Zweitlinientherapie	17
6.1.4.1.3 Drittlinientherapie	18
6.1.4.2 Metastasenresektion	19
6.2 Therapiemodalitäten	19

6.2.1	Resektion	19
6.2.1.1	Endoskopische Resektion.....	19
6.2.1.2	Gastrektomie und Lymphadenektomie	19
6.2.2	Strahlentherapie	20
6.2.2.1	Adjuvante Radiochemotherapie.....	20
6.2.3	Medikamentöse Tumorthherapie	20
6.2.3.1	Perioperative Chemotherapie	20
6.2.3.2	Medikamentöse Tumorthherapie - Substanzen	21
6.2.3.2.1	Capecitabin.....	21
6.2.3.2.2	Cisplatin.....	22
6.2.3.2.3	Docetaxel.....	22
6.2.3.2.4	Epirubicin	22
6.2.3.2.5	-Fluorouracil.....	22
6.2.3.2.6	Irinotecan.....	22
6.2.3.2.7	Oxaliplatin	23
6.2.3.2.8	Paclitaxel.....	23
6.2.3.2.9	Ramucirumab	23
6.2.3.2.10	Trastuzumab	23
6.2.3.2.11	TAS-102	24
6.3	Besondere Situationen.....	24
6.3.1	Peritonealkarzinose.....	24
6.3.2	Siegelringzellkarzinom.....	24
7	Rehabilitation.....	25
8	Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	25
8.1	Verlaufskontrolle	25
8.2	Nachsorge.....	25
9	Literatur	26
11	Links.....	34
14	Zulassungsstatus	34
15	Anschriften der Verfasser	35
16	Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....	36

Magenkarzinom

Hinweise zu COVID-19 finden Sie in der [COVID-19-Leitlinie](#)

ICD-10: C16.-

Stand: März 2021

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Florian Lordick, Dirk Arnold, Markus Borner, Christiane J. Bruns, Wolfgang Eisterer, Gerhard Faber, Susanna Hegewisch-Becker, Markus Möhler, Ron Pritzkuleit, Marianne Sinn, Michael Stahl, Peter Thuss-Patience, Ewald Wöll

In Kooperation mit der AIO

1 Zusammenfassung

Das Magenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Erkrankungen. Wie in anderen Teilen der westlichen Welt nimmt die Inzidenz auch in Deutschland, Österreich und der Schweiz in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich ab. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Eine Gruppe von Patient*innen hat ein hereditäres Risiko. Zu den erworbenen Risikofaktoren gehört eine Helicobacter-pylori-Infektion der Magenschleimhaut. Ein bevölkerungsbezogenes endoskopisches Screening zum Nachweis von Magenfrühkarzinomen wird für Deutschland derzeit nicht empfohlen.

Die Prognose der Patient*innen wird vor allem vom Stadium, aber auch von Histologie, Allgemeinzustand und Komorbidität bestimmt. In frühen und lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, im metastasierten Stadium palliativ. Therapiemodalitäten sind vor allem Operation und medikamentöse Tumorthherapie. Trotz einiger Fortschritte in den letzten 10 Jahren ist die krebsspezifische Mortalität mit 70% sehr hoch.

Diese Leitlinie bezieht sich auf das Adenokarzinom des Magens. Empfehlungen zu selteneren, nicht-epithelialen Tumoren des Magens finden sich in [Onkopedia Gastrointestinale Stromatumoren \(GIST\)](#) oder [Onkopedia Extranodale Marginalzonenlymphome](#).

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Magenkarzinome entstehen in den proximalen Abschnitten des Magens (subkardial), im mittleren Drittel (Fundus und Korpus) sowie im distalen Magen (Antrum). Bei den subkardial entstehenden Magenkarzinomen besteht oftmals ein anatomischer Bezug zum ösophago-gastralen Übergang und sie werden dann auch als Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs Typ III (nach Siewert) bezeichnet.

Die hier vorgestellte Leitlinie bezieht sich auf Magenkarzinome nach der aktuell gültigen, 8. Edition der TNM/UICC-Klassifikation. Die Besonderheiten der Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs Typ I und Typ II nach Siewert, die nach aktueller TNM/UICC-Klassifikation als Ösophaguskarzinome kategorisiert werden, werden hier nur cursorisch angesprochen, soweit die klinischen Algorithmen vom Magenkarzinom abgegrenzt werden müssen.

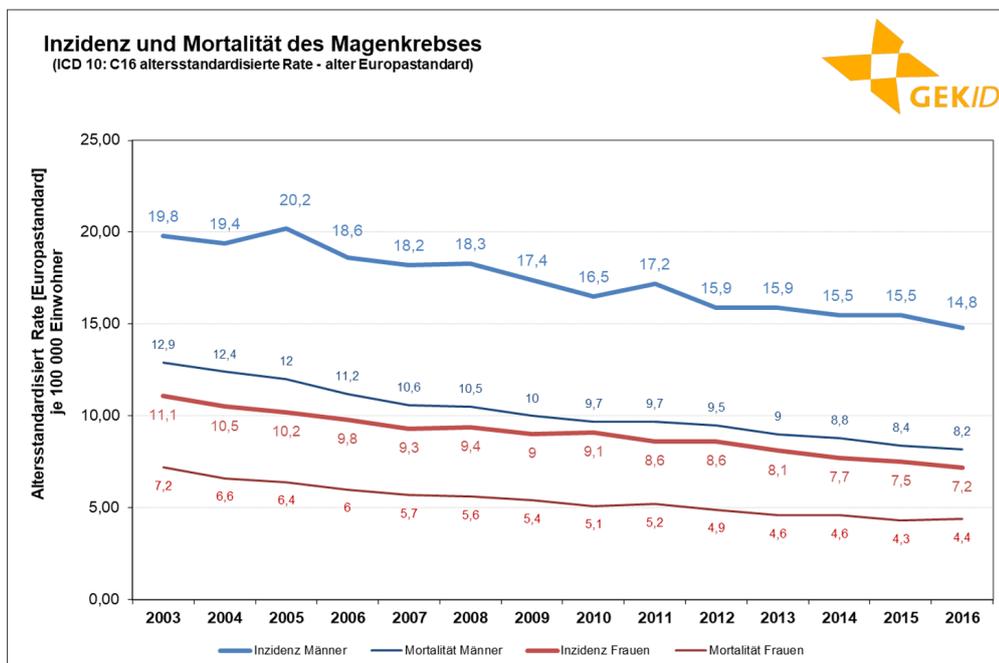
2.2 Epidemiologie

In Deutschland werden jährlich ungefähr 9.500 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 6.000 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert. Damit ist Magenkrebs die achthäufigste Krebslokalisation des Mannes mit einem Anteil von rund 3,5% an allen bösartigen Tumorerkrankungen und die zehnthäufigste Tumorerkrankung der Frau mit einem Anteil von etwa 2,5%. Bezogen auf die Krebssterblichkeit ist die Relevanz des Magenkrebses noch höher. So entfallen etwa 3,7% aller Krebstodesfälle bei Frauen auf Magenkrebs, beim Mann sind es sogar 4,3%. Bei beiden Geschlechtern ist es damit die sechsthäufigste Krebstodesursache. Das mittlere Erkrankungsalter liegt mit 72 bei Männern und 76 Jahren bei Frauen über dem von Krebs gesamt (70 Jahre bei Männern, 69 Jahre bei Frauen). Das mittlere Sterbealter liegt bei 75 (Männer) bzw. 78 Jahren (Frauen) (Krebs gesamt: 75 bzw. 76 Jahre). Man kann davon ausgehen, dass etwa 36.000 Patient*innen in Deutschland leben, deren Diagnose nicht länger als fünf Jahre zurückliegt bzw. 55.000 Patient*innen mit einer Diagnose in den letzten 10 Jahren [38].

Die altersstandardisierten Erkrankungsraten sind ebenso wie die altersstandardisierten Sterberaten seit Jahren bei beiden Geschlechtern rückläufig, siehe [Abbildung 1](#). Die altersstandardisierten Inzidenzraten der Männer sind in den letzten 14 Jahren um durchschnittlich 2,3% pro Jahr gesunken – die Sterberaten sogar um durchschnittlich 3,4% pro Jahr. Die um durchschnittlich 3,2% bzw. 3,7% pro Jahr gesunkenen Fallzahlen und (rohe) Rate der Männer liegen damit etwa 50% höher als die der Frauen. Diese epidemiologischen Daten stimmen mit jenen in der Schweiz [99] und in Österreich [98] weitgehend überein. In der Schweiz lag die Anzahl der Neuerkrankten bei 873 [99], in Österreich im Jahr 2014 bei 1.172, weniger als die Hälfte der im Jahr 1983 Neuerkrankten [98].

Abbildung 1: Geschätzte Inzidenz des Magenkrebses (ICD 10: C16) in Deutschland- Altersstandardisierte Raten (alter Europastandard);

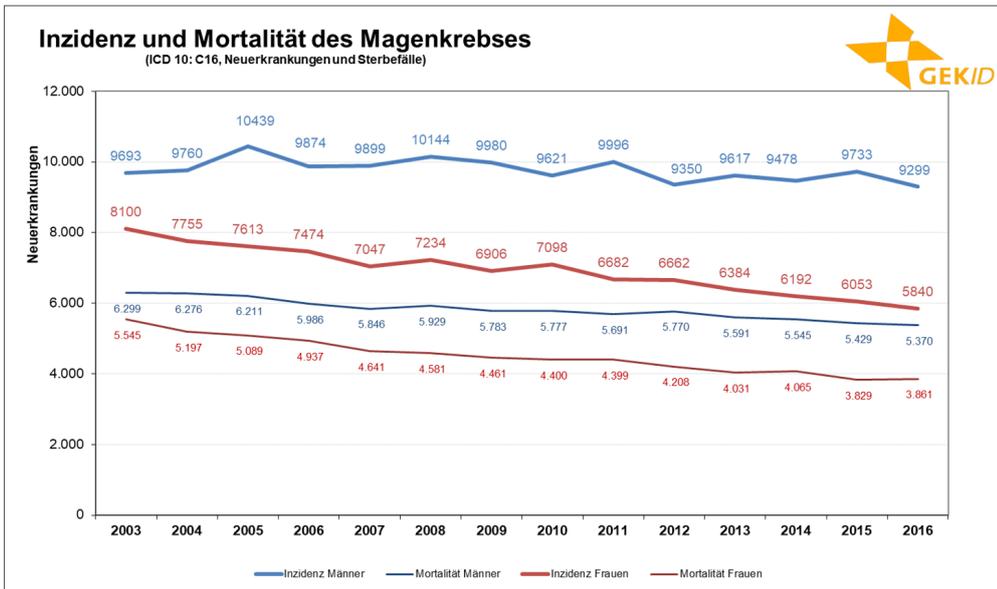
Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten, Datenbankabfrage



Während die altersstandardisierten Neuerkrankungsraten ein Maß für die Erkrankungswahrscheinlichkeit darstellen und weitgehend unabhängig vom Bevölkerungsaufbau sind, spiegelt sich in der Zahl der Neuerkrankungsfälle auch Altersstruktur und Bevölkerungsgröße wider. Aufgrund der Verschiebung der Altersstruktur zu einer älteren Gesellschaft und des Erreichens der erkrankungswahrscheinlichen Altersjahrgänge der geburtenstarken Jahrgänge unterscheiden sich die Verläufe der Neuerkrankungs- und Sterbefälle von den Verläufen der Raten. Diese Verschiebung zeigt sich insbesondere bei Männern. Die Zahl der Erkrankungsfälle sinkt zwar, aber

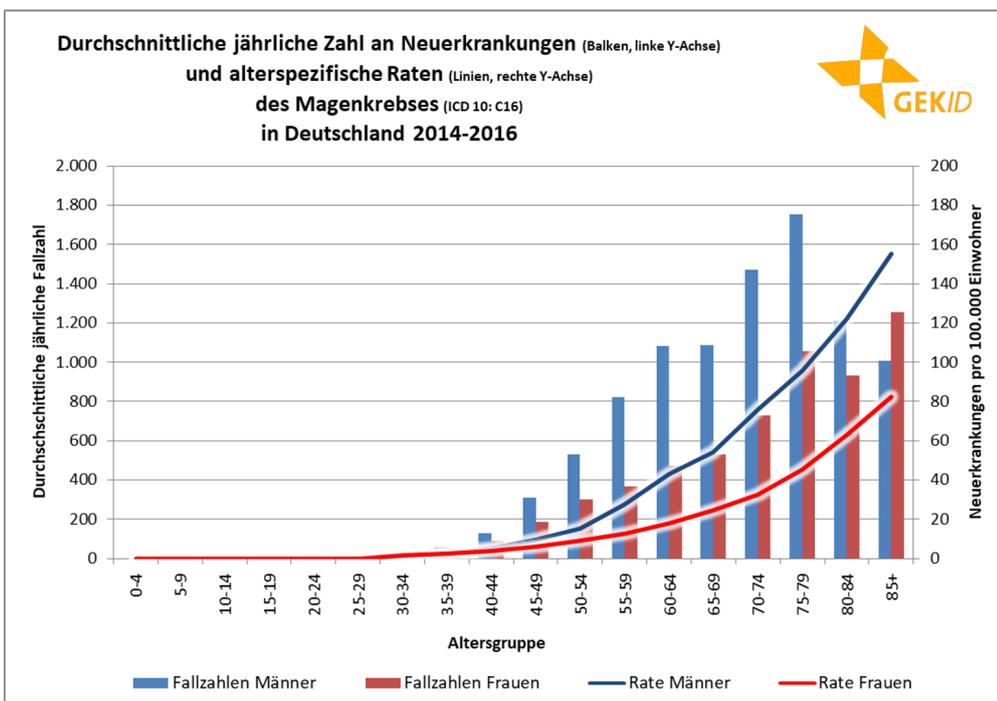
nur um durchschnittlich 0,4% pro Jahr, trotz der langfristig deutlich sinkenden Erkrankungsra-
ten. Ähnlich sieht es bei der Zahl der Sterbefälle aus. Hier sinkt die Zahl bei Männern um durch-
schnittlich 1,2% pro Jahr, ist also auch geringer als der Rückgang der Sterberaten (3,4%). Auch
bei Frauen ist der Rückgang der Zahl der Neuerkrankungsfälle (2,3% pro Jahr) bzw. der Sterbe-
fälle (2,7% pro Jahr) geringer als der der entsprechenden Raten (Abbildung 2) [39].

**Abbildung 2: Geschätzte Inzidenz des Magenkrebses (ICD 10: C16) in Deutschland- Fallzahlen;
Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten, Datenbankabfrage**



Die meisten Erkrankungsfälle treten bei Männern zwischen 75 bis 79 Jahren auf, siehe [Abbil-
dung 3](#) (Balken). Ab dem 40. Lebensjahr bis zum 80. Lebensjahr steigt die Zahl der Neuerkran-
kungen stetig an, danach sinkt sie deutlich ab. Bei Frauen steigt die Zahl kontinuierlich bis in
der Altersgruppe über 84 Jahre an. Das höchste Erkrankungsrisiko findet sich bei beiden
Geschlechtern in der höchsten Altersgruppe 85 Jahre und älter, siehe [Abbildung 3](#) (Linien). Fall-
zahlen und Inzidenzraten der Männer liegen in allen Altersgruppen über denen der Frauen [39].

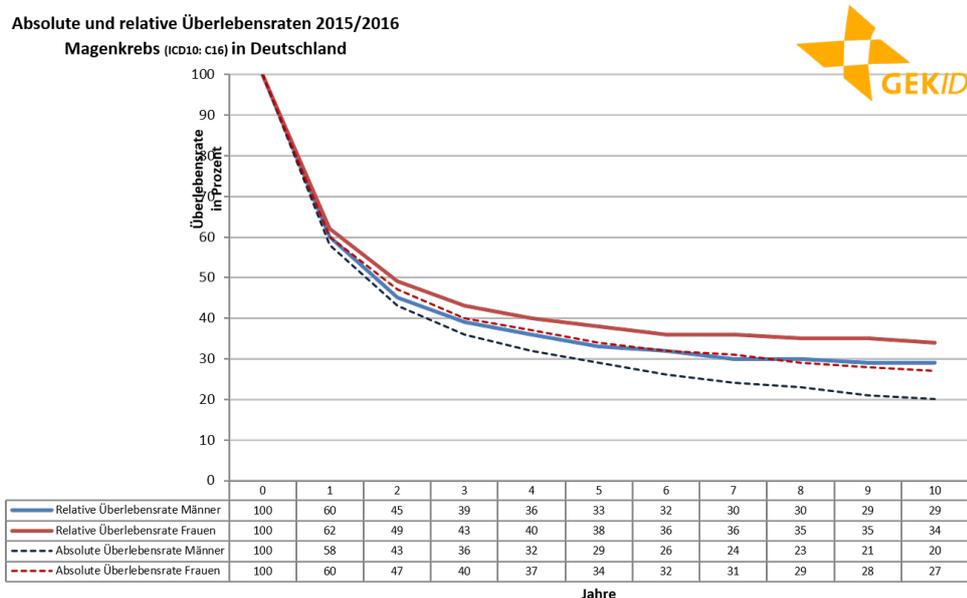
**Abbildung 3: Altersverteilung der Inzidenz des Magenkrebs (ICD 10: C16) - altersspezifische
Fallzahlen und Raten;
Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten, Datenbankabfrage**



Die Prognose beim Magenkrebs ist insbesondere in den beiden ersten Jahren nach Diagnose relativ ungünstig. Etwa 40% der Patient*innen versterben im ersten Jahr nach Diagnosestellung. Der geringe Unterschied zwischen absoluten Überlebensrate – also dem prozentualen Anteil an Patient*innen, die eine bestimmte Zeit überleben – und relativer Überlebensrate – ergo dem Verhältnis aus absolutem Überleben und dem erwarteten Überleben in der Allgemeinbevölkerung – zeigt, die Übersterblichkeit durch die Krebserkrankung. Ab dem fünften Jahr nach Diagnose vergrößert sich der Abstand zwischen absoluter und relativer Überlebensrate und gleichzeitig ist die relative Überlebensraten weitgehend konstant. Das bedeutet, dass nach etwa fünf Jahren keine /kaum noch krebsbedingte Sterbefälle auftreten. [Abbildung 4](#) stellt die absoluten und die relativen Überlebensraten für die ersten 10 Jahre nach Diagnose dar. Zwischen den Geschlechtern gibt es kaum Unterschiede hinsichtlich des Überlebens [39].

Abbildung 4: Absolute und relative Überlebensraten beim Magenkrebs (ICD 10: C16);

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten, Datenbankabfrage



Legt man die aktuelle Erkrankungshäufigkeit und die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausbe-
rechnung des Statistischen Bundesamtes (G2L2W2, moderate Entwicklung) zugrunde, kann in
den nächsten 35 Jahren, allein aufgrund der Verschiebung der Altersstrukturen in der Bevölke-
rung, mit einem Anwachsen der Fallzahlen um rund 38% auf rund 21.000 Neuerkrankungen
(2050) gerechnet werden [39].

Epidemiologisch unterscheidet sich das klassische Magenkarzinom von den Karzinomen des
ösophago-gastralen Übergangs, die eine steigende Inzidenz aufweisen [82, 106].

2.3 Pathogenese

Magenkarzinome entwickeln sich - in Analogie zu den Karzinomen des übrigen Verdauungs-
trakts - sequentiell in mehrstufigen Prozessen über präkanzeröse Zwischenstufen und histolo-
gisch definierte Läsionen [32]. Anders als für den diffusen Typ nach Laurén ist dieser Stufenpro-
zess für den intestinalen Typ gut charakterisiert [22]. Die klinische Beobachtung, dass Magen-
karzinome in bis zu 30% histologisch heterogen sind, d.h. sowohl intestinale als auch diffuse
Anteile besitzen, unterstreicht die Bedeutung lokaler Faktoren der zellulären Mikroumgebung
und der genetischen bzw. epigenetischen Heterogenität. Als allgemein akzeptierte, histologisch
fassbare Bestandteile der sequentiellen Entstehung des Magenkarzinoms gelten: Helicobacter-
pylori-Infektion, atrophische Gastritis, intestinale Metaplasie, intraepitheliale Neoplasie (low-
und high-grade) und das in der westlichen Hemisphäre seltene Magenadenom.

2.4 Risikofaktoren

Das Risiko, an einem Adenokarzinom des Magens zu erkranken, wird durch Vorliegen der folgenden Risikofaktoren erhöht [31]

- genetisch
 - hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis (HNPCC, Lynch Syndrom [79])
 - hereditäres diffuses Magenkarzinom (HDGC) mit Mutationen im Cadherin 1- (CDH-) oder im Catenin-alpha-1 (CTNNA1) Gen [80, 112]
 - Peutz-Jeghers Syndrom
 - Verwandte ersten Grades mit einem Magenkarzinom
 - männliches Geschlecht (Inzidenz Männer:Frauen etwa 2:1)
 - Blutgruppe A
- erworben
 - Helicobacter-pylori-Infektion der Magenschleimhaut
 - inhalativer Tabakkonsum
 - atrophische Gastritis
 - partielle Gastrektomie
 - Morbus Ménétrier

Die Risikofaktoren unterscheiden sich für die unterschiedlichen anatomischen Lokalisationen. Distale Magenkarzinome finden sich häufig assoziiert mit Helicobacter-pylori-Infektion der Magenschleimhaut, salzreicher Nahrungsaufnahme und geringer Obst- und Gemüsezufuhr. Karzinome des ösophago-gastralen Übergangs hingegen sind häufiger assoziiert mit Adipositas und gastro-ösophagealem Saurereflux.

3 Vorbeugung und Früherkennung

3.1 Vorbeugung

Das Magenkarzinom ist eine multifaktorielle Erkrankung, bei der die Infektion der Magenschleimhaut mit Helicobacter pylori einen wesentlichen Risikofaktor darstellt. Die Helicobacter-pylori-Eradikation mit dem Ziel der Magenkarzinomprophylaxe wird bei Risikopersonen empfohlen, siehe auch Kapitel 3.2.2. Derzeit wird angenommen, dass der Zeitpunkt der Behandlung entscheidend ist für die Effizienz der Helicobacter-pylori-Eradikation zur Prävention des Magenkarzinoms. Diese sollte zu einem Zeitpunkt geschehen, an dem noch keine präneoplastischen Veränderungen entstanden sind [9]. Daten randomisierter Interventionsstudien liegen nicht vor.

Für eine Chemoprävention des Magenkarzinoms, zum Beispiel mit nicht-steroidalen Antirheumatika, selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibitoren oder Acetylsalicylsäure, gibt es derzeit keine ausreichende Evidenz [8].

3.2 Früherkennung

3.2.1 Bevölkerung

Da Deutschland/Österreich/Schweiz keine Hochinzidenzregion für das Magenkarzinom sind, erscheint es unwahrscheinlich, dass ein Massenscreening kosteneffektiv wäre. Eine Studie, die die Kosteneffizienz explizit unter den Bedingungen in Deutschland prüft, wurde allerdings bis-

lang nicht durchgeführt. Ein bevölkerungsbezogenes endoskopisches Screening zum Nachweis von Magenfrühkarzinomen wird für Deutschland derzeit nicht empfohlen.

3.2.2 Risikopersonen

Ist mehr als ein Verwandter ersten Grades an einem Magenkarzinom erkrankt, so ist das Risiko etwa 10-fach erhöht [91]. Eine Empfehlung zu Screening-Untersuchungen (Gastroskopie) bei Personen mit positiver Familienanamnese kann dennoch nicht gegeben werden. Es existiert derzeit keine wissenschaftliche Evidenz für einen Nutzen spezieller vorsorgender Maßnahmen bei nahen Verwandten von Patient*innen mit Magenkarzinom [10].

Personen mit Nachweis von Mutationen im CDH1-Gen soll bei positiver Familienanamnese für ein hereditäres, diffuses Magenkarzinom eine prophylaktische Gastrektomie empfohlen werden [10].

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

Magenfrühkarzinome sind in aller Regel symptomlos. Die folgenden Symptome treten häufig erst bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinomen auf [116]:

- Dysphagie
- Dyspepsie
- Rezidivierendes Erbrechen
- Inappetenz
- Frühes Sättigungsgefühl
- Gewichtsverlust
- Zeichen einer gastrointestinalen Blutung

Das Magenkarzinom kann mit den unterschiedlichsten paraneoplastischen Syndromen einhergehen, wobei kutane paraneoplastische Erscheinungen häufiger als andere Paraneoplasien sind [47].

5 Diagnose

5.2 Diagnostik

5.2.1 Erstdiagnose

Die Endoskopie ist als die sensitivste und spezifischste diagnostische Methode zur Diagnose eines Magenkarzinoms anzusehen. Mittels hochauflösender Videoendoskopie ist es möglich, auch diskrete Änderungen in der Farbe, dem Relief und der Architektur der Magenmukosa zu erkennen. Die endoskopische Entdeckung früher Läsionen kann durch Chromoendoskopie verbessert werden.

Ziele der weiteren Diagnostik sind die Festlegung des Krankheitsstadiums und die Therapievorbereitung, siehe [Tabelle 1](#).

Tabelle 1: Diagnostik und Staging beim Magenkarzinom

Untersuchung	Anmerkung
Körperliche Untersuchung	
Labor (Blut)	Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter, Gerinnung, TSH
Endoskopie oberer Gastrointestinaltrakt	fakultativ Ergänzung durch Chromoendoskopie
Endoskopische Ultraschalluntersuchung (EUS) ¹	zur Therapieplanung bei lokalisierter Erkrankung
Computertomographie Thorax, Abdomen und Becken mit Kontrastmittel	
Sonographie Abdomen	ergänzend zur Computertomographie
Sonographie Hals	bei Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs (AEG)
Laparoskopie mit Zytologie ²	zur Therapieplanung bei lokal fortgeschrittener resektabler Erkrankung (cT3/cT4)
Positronenemissionstomographie (PET) ³	fakultativ bei Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs (AEG) zur Therapieplanung bei resektabler Erkrankung

Legende:

¹ siehe Kapitel 5.3.2.1

² Die Laparoskopie mit zytologischer Untersuchung des Lavageats hilft, eine klinisch okkulte Metastasierung des Peritoneums bei lokal resektablen Tumoren zu detektieren. Der Nachweis einer makroskopischen Peritonealkarzinose hat unmittelbare Auswirkungen auf die Therapieplanung [50]. Laparoskopisch auffällige Befunde werden häufiger bei T3/T4 klassifizierten Tumoren gefunden [59].

³ Die Positronenemissionstomographie (PET) kann anderweitig unentdeckte Fernmetastasen detektieren und damit das therapeutische Vorgehen bei ansonsten resektabel erscheinendem Primärtumor modifizieren. In Deutschland wird die PET in dieser Situation aufgrund eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschuss nicht regelhaft vergütet. Magenkarzinome vom muzinösen oder diffusen Typ zeigen häufig keine ausreichende Anreicherung des PET-Tracers 18F-Fluorodeoxyglucose (FDG).

5.3 Klassifikation

5.3.1 Histologie und Subtypen

Die Diagnose des Magenkarzinoms soll aus einer gastroscopisch oder chirurgisch gewonnenen Biopsie erfolgen, welche durch zwei erfahrene Pathologen beurteilt wird [10].

5.3.1.1 Laurén Klassifikation

Histologisch zeichnet sich das Magenkarzinom durch eine starke Heterogenität aus, oftmals existieren in einem Tumor mehrere unterschiedliche histologische Elemente. Über die letzten 5 Jahrzehnte basierte die histologische Einordnung vor allem auf der Laurén Klassifikation [58]:

- intestinaler Typ, ca. 54%
- diffuser Typ, ca. 32%
- unbestimmbar, ca. 15%

Der diffuse Subtyp wird mehr bei Frauen und Menschen jüngeren Lebensalters gefunden, während der intestinale Typ häufiger bei Männern und Menschen älteren Lebensalters anzutreffen ist und mit intestinaler Metaplasie und Helicobacter-pylori-Infektion einhergeht [76].

5.3.1.2 World Health Organization (WHO) Klassifikation

Die World Health Organization (WHO) Klassifikation von unterscheidet vier maßgebliche Typen des Magenkarzinoms [105]

- tubulär
- papillär
- muzinös
- gering kohäsiv (einschließlich des Siegelringzellkarzinoms)

Die Klassifikation basiert auf dem prädominant vorliegenden histologischen Muster des Karzinoms, welches oftmals mit weniger dominanten Elementen oder anderen histologischen Mustern koexistiert.

5.3.1.3 The Cancer Genome Atlas (TCGA) Klassifikation

Jüngere Studien unterteilen das Magenkarzinom in vier molekulare Subtypen basierend auf Untersuchungen des Genoms, Transkriptoms, Epigenoms und Proteoms [102]. Die Einteilung in vier Subtypen

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

hat derzeit noch begrenzte Auswirkungen auf die Auswahl der Behandlung.

5.3.2 Stadien und Stadieneinteilung

5.3.2.1 TNM Staging

Die Klassifikation der Ausdehnung des Primärtumors und der Metastasierung erfolgt auf der Basis der UICC/AJCC-TNM Kriterien [2, 58, 95]. Seit dem 1. Januar 2017 wird in Europa die 8. Edition verwendet [105]. Die TNM-Kriterien sind in [Tabelle 2](#), die Stadieneinteilung in [Tabelle 3](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: UICC-TNM Klassifikation - Magenkarzinom [95, 105]

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

Tabelle 3: Klassifikation der Tumorstadien [95, 105]

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

Die geeignetste Untersuchung zur Feststellung der klinischen T-Kategorie ist die EUS, da sie am besten die unterschiedlichen Wandschichten des Magens auflösen kann.

Die Identifikation maligner Lymphknoten im CT kann den folgenden Charakteristika folgen [21]:

- kurze Achse: Diameter $\geq 6-8$ mm in perigastrischen Lymphknoten
- runde Form
- zentrale Nekrose
- Verlust des Fetthilus
- Heterogene oder verstärkte Kontrastmittelaufnahme

Die Sensitivität des CT für das Lymphknotenstaging wird in der Literatur mit 62,5% - 91,9% in systematischen Reviews variabel eingeschätzt [57].

EUS verbesserte die akkurate Bestimmung der T und N Kategorie und kann helfen, das proximale und distale Ende des Tumors zu bestimmen. Bei Tumoren des Antrums ist der EUS weniger genau. EUS gilt nach einigen Literaturangaben genauer als das CT für die Diagnose maligner Lymphknoten: Anzeichen für Malignität im EUS beinhalten [18]

- Hypoechogenität
- runde Form
- unscharfe Abgrenzung zur Umgebung
- Größe im längsten Durchmesser > 1 cm

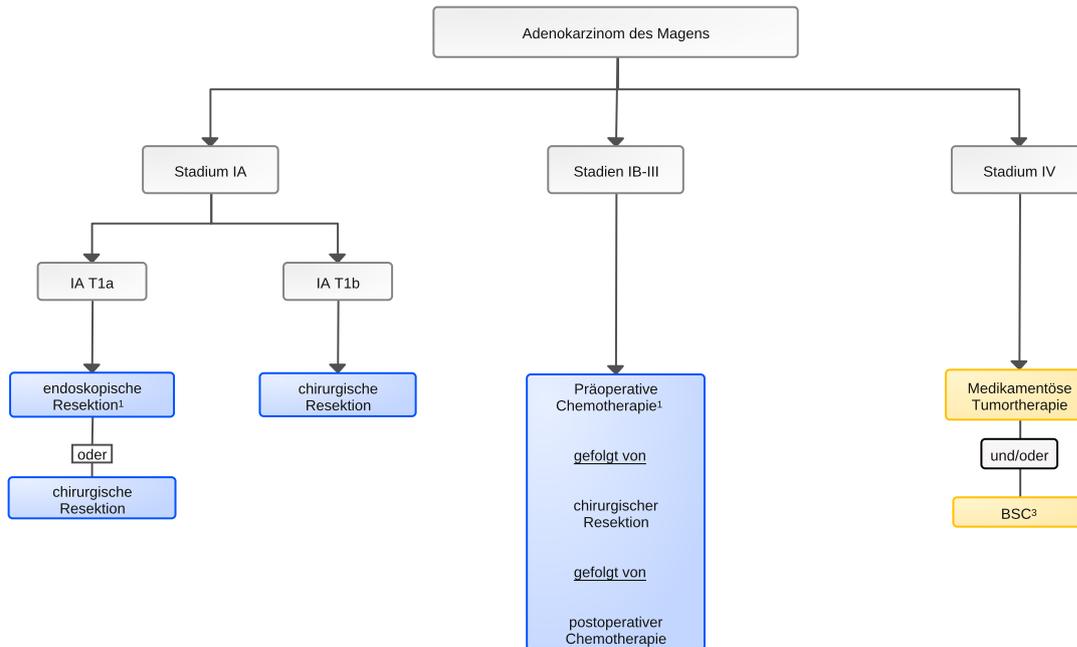
6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Eine multidisziplinäre Planung ist für jede initiale Behandlungsempfehlung erforderlich. Sie sollte in einem qualifizierten multidisziplinären Tumorboard erarbeitet werden. Zu den Kernmitgliedern des multidisziplinären Boards zählen folgende Disziplinen: Viszeralchirurgie, Medizinische Onkologie, Radioonkologie, Gastroenterologie, Radiologie und Pathologie. Wenn immer möglich, sollen Patient*innen im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.

Die Behandlung erfolgt Stadien-adaptiert. Ein Therapiealgorithmus für die Erstlinientherapie ist in [Abbildung 5](#) dargestellt.

Abbildung 5: Algorithmus für die Primärtherapie



Legende:

— kurativ intendierte Therapie; — nicht-kurativ intendierte Therapie;

¹siehe [Tabelle 4](#)

²adjuvante Chemotherapie oder Radiochemotherapie, falls eine präoperative Chemotherapie nicht durchgeführt wurde (z. B. durch fehleingeschätztes Tumorstadium vor Chirurgie)

³Best Supportive Care

6.1.1 Stadium IA - T1a (Frühkarzinom)

Da die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung beim mukosalen Magenkarzinom (T1a) sehr gering ist, kann eine endoskopische Resektion (ER) als ausreichend angesehen werden [16], siehe Kapitel 6.2.1.1. Falls die histopathologische Aufarbeitung nach endoskopischer Resektion ergibt, dass die Tumordinfiltration bis in die Submukosa reicht (T1b), soll eine chirurgische Resektion mit systematischer Lymphadenektomie erfolgen, da dann in bis zu 30% der Fälle bereits Lymphknotenmetastasen vorliegen, siehe Kapitel 6.2.1.2.

Als pT1acN0cM0 klassifizierte Magenkarzinome können unter Berücksichtigung der an Deutschland adaptierten japanischen Kriterien mit einer endoskopischen Resektion behandelt werden, wenn folgende Kriterien erfüllt sind [10, 101], siehe [Tabelle 4](#).

- Läsionen einer Größe von <2 cm in erhabenen Typen

Läsionen einer Größe von <1 cm in flachen Typen

- Histologischer Differenzierungsgrad gut oder mäßig (G1/G2)
- Keine makroskopische Ulzeration
- Invasion begrenzt auf die Mukosa
- Kein Residualtumor nach endoskopischer Resektion

Die ER von Magenfrühkarzinomen erfolgt als En-bloc-Resektion. Sie erlaubt eine vollständige histologische Beurteilung der lateralen und basalen Ränder. Die empfohlenen endoskopischen Kontrollintervalle liegen bei 3 Monaten im ersten und 6 Monaten im zweiten Jahr. Danach sollten Kontrollen jährlich stattfinden. Lokalrezidive nach ER eines Frühkarzinoms des Magens kön-

nen endoskopisch behandelt werden, wenn erneut ein rein mukosaler Befall (rT1aN0M0) vorliegt. Ein (begrenztes) chirurgisches Vorgehen stellt eine Alternative dar.

6.1.2 Stadium IA - T1b

Bei Magenkarzinomen im Stadium IA mit Infiltration der Submucosa liegt das Risiko von Lymphknotenmetastasen bei 25-28%. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt in der SEER Datenbank für das gesamte Stadium IA bei 70,8% [70], die krebsspezifische Überlebensrate nach 10 Jahren in der italienischen IRGGC Analyse bei 93%. Therapie der Wahl im Stadium T1b ist die limitierte chirurgische Resektion mit Dissektion der perigastrischen Lymphknoten und lokaler N2 Lymphknoten, siehe Kapitel 6.2.1.2.

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

6.1.3 Stadium IB - III

Die perioperative Chemotherapie mit Anthrazyklin, Platinderivat und einem Fluoropyrimidin führte in der MAGIC-Studie bei Patient*innen mit resektablem Magenkarzinom zu einer deutlichen Verlängerung der Überlebenszeit [23]. Der Effekt einer Intensivierung der peri-operativen Chemotherapie des Magenkarzinoms war bislang unklar. Beim Ösophaguskarzinom zeigte eine Intensivierung von 12 gegenüber 6 Wochen präoperativer Chemotherapie und Hinzunahme von Epirubicin zu Cisplatin und Capecitabin eine Zunahme der histopathologischen Responderate, allerdings nicht des Gesamtüberlebens [7]. Da diese Studie allerdings keine Patient*innen mit Magenkarzinom einschloss und eine postoperative Chemotherapie nicht vorgesehen war, sind die Folgerungen aus dieser Studie auf die Situation des Magenkarzinoms nur eingeschränkt übertragbar.

Die Behandlung nach dem FLOT-Schema (5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin/Docetaxel) führte bei Patient*innen im Stadium \geq cT2 und/oder cN+ zu einer weiteren Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,75; Median 12 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,77; Median 15 Monate); siehe auch Kapitel 6.2.3.1 Die relative Wirksamkeit von FLOT zeigte sich konsistent über relevante Subgruppen wie Alter, Histologie, Siegelringzellkarzinom und Lokalisation. Die Rate an perioperativen Komplikationen war in beiden Armen vergleichbar [6].

Im Stadium IB - III soll die Operation aus einer radikalen Gastrektomie in Kombination mit einer D2- Lymphadenektomie bestehen, siehe Kapitel 6.2.1.2

Eine subtotale Gastrektomie kann durchgeführt werden, wenn eine proximale Tumorfreiheit zwischen dem Oberrand des Tumors und dem ösophago-gastralen Übergang von mindestens 5 cm erreicht werden kann. Bei Karzinomen vom diffusen Typ wird ein Sicherheitsabstand von 8 cm empfohlen. In allen anderen Fällen ist eine totale Gastrektomie indiziert.

Für Patient*innen mit einem Magenkarzinom \geq Stadium IB, die eine Resektion ohne vorherige Chemotherapie erhielten (z.B. durch fehleingeschätztes Tumorstadium vor Chirurgie) kann eine adjuvante Radiochemotherapie oder Chemotherapie empfohlen werden, siehe Kapitel 6.2.3.1

Bei HER2-positiven Tumoren ist der Wert einer Kombination der perioperativen Chemotherapie mit einem HER2-Antikörper nicht belegt.

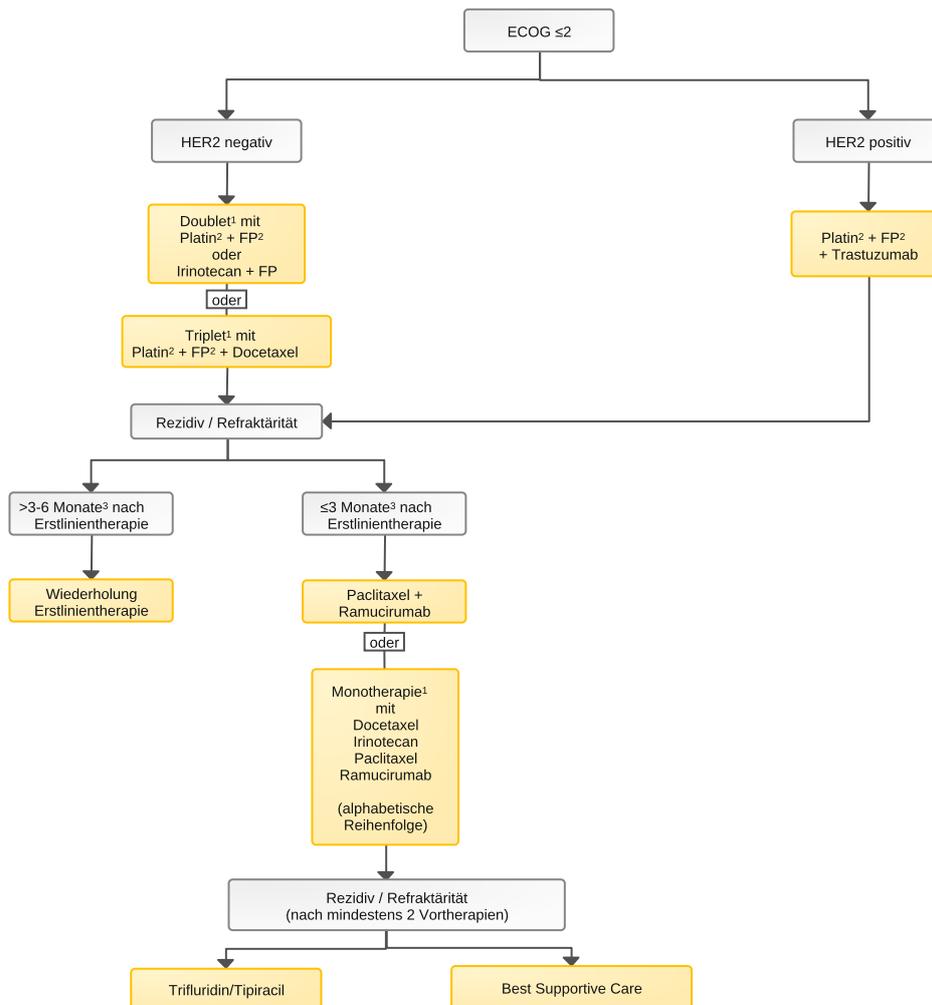
Nach R1-Resektion kann die Durchführung einer adjuvanten Radiochemotherapie erwogen werden, siehe Kapitel 6.2.2.1

6.1.4 Stadium IV

6.1.4.1 Medikamentöse Tumorthherapie

Die Zielsetzung der Therapie ist in der Regel nicht kurativ. An erster Stelle steht die systemische Therapie, ggf. ergänzt durch lokale Therapiemaßnahmen. Ein Algorithmus ist in [Abbildung 6](#) dargestellt.

Abbildung 6: Algorithmus für die Therapie im Stadium IV



Legende:

— nicht-kurativ intendierte Therapie;

¹ Monotherapie – ein antineoplastisches Arzneimittel, Doublet – Kombination aus 2 antineoplastischen Arzneimitteln, Triplet – Kombination von 3 antineoplastischen Arzneimitteln;

² FP – Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil + Folinsäure, Capecitabin, S-1); Patient*innen sollen vor einer FU-haltigen Therapie auf die vier häufigsten, genetischen DPYD-Varianten getestet werden, [dpd positionspapier 2020 konsens_logos_final_k5](#). Platin – Platinderivat (Cisplatin, Oxaliplatin)

³ der angegebene Zeitraum beschreibt die Spannweite der klinischen Entscheidung 4 Triplet-Chemotherapie (z.B. FLOT) Regime sollen nur in begründeten Einzelfällen eingesetzt werden, da ihr Stellenwert im Vergleich zu zeitgemäßen Doubletten nicht belegt ist

6.1.4.1.1 Erstlinientherapie

Kongressberichte aus dem Jahr 2020 weisen darauf hin, dass die Kombination aus Chemo- und Immuntherapie die Ergebnisse der Erstlinientherapie verbessern kann. In der globalen Phase III-Studie (CheckMate 649) wurden Adenokarzinome des Magens und des ösophago-gastralen Übergangs mit einer Kombinationschemotherapie aus Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin

(FOLFOX oder CAPOX) +/- Nivolumab behandelt. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben bei Patient*innen, deren Tumor einen positiven PD-L1 Status (kombinierter Score ≥ 5) aufwies. Vorläufig publizierte Ergebnisse ergaben eine signifikant verbesserte Gesamtüberlebenszeit durch die Hinzunahme von Nivolumab (median 14,4 vs. 11,1 Monate; $p < 0,0001$, HR 0,71 [68]). Die Vollpublikation der Daten wird erwartet. Die EMA wird außerdem darüber entscheiden, ob und bei welchen Patient*innen eine Immuntherapie in Kombination mit Chemotherapie in der Erstlinie zugelassen wird.

6.1.4.1.1.1 Karzinome ohne HER2-Expression (bzw. -Amplifikation)

Eine palliativ intendierte Chemotherapie verlängert die Überlebenszeit von Patient*innen mit Magenkarzinom im Stadium IV im Vergleich zu ausschließlich supportiver Therapie und stabilisiert die Lebensqualität [42, 114]. Bei der Indikationsstellung zur Chemotherapie sind der Allgemeinzustand der Patient*innen, die Komorbidität, die Patientenpräferenzen sowie die Toxizität der geplanten Schemata zu berücksichtigen. Eine Resektion des Primärtumors bei metastasierter Situation ist nicht zu empfehlen [36]. Das Ansprechen auf die Chemotherapie wird mittels Bildgebung, in der Regel CT Thorax und Abdomen oder andere geeignete Schnittbildverfahren, in 6-12-wöchigen Intervallen überprüft.

Doublet-Chemotherapien, auf der Basis von Platin und einem Fluoropyrimidin, sind der empfohlene Standard. Der Nutzen von Triplets muss kritisch bewertet werden. Der höheren Aktivität von Triplets steht eine deutlich vermehrte Therapie-bedingte Toxizität gegenüber. Ein Überlebensvorteil von Triplet im Vergleich zu Doublet-Therapien konnte in jüngeren Studien nicht belegt werden. Sowohl in Doublet- als auch in Triplet-Therapien kann Cisplatin durch Oxaliplatin ohne Verlust an Wirksamkeit ersetzt werden [3, 24]. Aus dem Wechsel ergibt sich ein anderes Toxizitätsspektrum; Cisplatin verursacht häufiger Übelkeit, Erbrechen und renale Toxizität, während Oxaliplatin häufiger Neuropathie hervorruft. Betreffend des Fluoropyrimidins zeigen Studien im direkten Vergleich, dass Capecitabin intravenöses 5-FU ersetzen kann [24, 72]. Eine weitere Option ist die Kombination von oralem S-1 und Cisplatin [1, 86].

In einer älteren randomisierten Phase-3-Studie führte die Hinzunahme von Docetaxel zu Cisplatin/5-FU zu einer Verlängerung der Überlebenszeit, aber auch zu signifikant mehr Nebenwirkungen, insbesondere hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität [110]. Mehrere Phase II-Studien mit modifizierten Schemata zeigten ein verbessertes Toxizitätsprofil Docetaxel-haltiger first-line Triplet-Regime [3, 62, 90, 111]. Aufgrund des vergleichsweise ungünstigen Nebenwirkungsprofils wird bei Anwendung eines Docetaxel-haltigen Triplet-Regimes in der Regel auf das klassische dreiwöchentliche DCF-Regime [110], welches allerdings die stärkste wissenschaftliche Evidenz hat, verzichtet und dafür trotz der kleineren Studien auf dem Boden der klinischen Erfahrung eines der modifizierten Protokolle angewendet. Jüngere Phase-III-Studien konnten allerdings keinen Überlebensvorteil von Triplet Regimen gegenüber zeitgemäßen Platin-Fluoropyrimidin-Doubletten nachweisen.

Als eine Alternative zu Platin-basierter Therapie kann (jenseits von Zulassungsfragen) Irinotecan plus 5-FU/Folinsäure (FOLFIRI) gesehen werden, welches in randomisierten Studien als vergleichbar wirksam wie Cisplatin-Fluoropyrimidin-basierte Kombinations-Therapie untersucht wurde [25, 44].

Ältere Patient*innen mit Magenkarzinom sind in Studien unterrepräsentiert. Einige Oxaliplatin-haltige Schema wurden jedoch spezifisch bei älteren Patient*innen in Phase-2-Studien untersucht und erwiesen sich als wirksam, insbesondere Capecitabin/Oxaliplatin [117] und modifiziertes FOLFOX [5, 19].

Eine gepoolte Analyse aus Phase-3-Studien verglich Patient*innen ≥ 70 Jahre mit jüngeren Patient*innen und zeigte keine Unterschiede der Responderaten und des Überlebens der älteren im Vergleich zur jüngeren Altersgruppe [108]. Für ältere Patient*innen $\geq 65-70$ Jahre gibt es keine Indikation zu einer intensivierten Erstlinienchemotherapie mit einer Docetaxel-haltigen

Triplet-Kombination. Generell ist in dieser Altersgruppe die Anwendung eines geriatrischen Screenings zur Detektion und besonderen Berücksichtigung von Komorbidität zu empfehlen, siehe [Wissensdatenbank Geriatrische Onkologie](#).

6.1.4.1.1.2 Karzinome mit HER2-Expression (bzw. -Amplifikation)

Magenkarzinome haben eine starke molekulare Diversität und oftmals auch eine hohe intratumorale Heterogenität. Bei einigen Magenkarzinomen sind relevante genetische oder epigenetische Treiber der Tumorphagenese bekannt. Bei HER2-positiven Karzinomen, welche 10%-15% der Gesamtfälle darstellen, hat in der Phase III ToGA-Studie die Hinzunahme von Trastuzumab zu einer Cisplatin-Fluoropyrimidin-Chemotherapie eine signifikante Verbesserung der Response rate, des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens bewirkt (medianes Überleben 13,8 versus 11,1 Monate, HR 0,74, (95% KI 0,60 - 0,91); $p = 0,0048$) [12]. Der durch Trastuzumab bewirkte Prognosezuwachs war besonders ausgeprägt, wenn HER-2 positive Subgruppen entsprechend Immunhistochemie (IHC) 2+/Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)-positiv oder IHC 3+ definiert wurden. Bei diesen Patient*innen war das Gesamtüberleben von median 11,8 Monaten mit alleiniger Chemotherapie auf 16,0 Monate mit Trastuzumab verlängert (HR 0,65 (95% KI 0,51-0,83)). Entsprechend der ToGA Studie wurde Trastuzumab in Europa zur Behandlung von Patient*innen mit HER-2 positiven Magenkarzinomen (IHC3+ oder 2+/FISH-positiv) in Kombination mit Capecitabin oder 5-FU und Cisplatin zugelassen. Dieses Schema stellt den empfohlenen Behandlungsstandard dar. Mittlerweile gibt es moderate wissenschaftliche Evidenz aus prospektiven Phase 2 und retrospektiven Fallkontrollstudien, dass Trastuzumab auch in Kombination mit Oxaliplatin-Fluoropyrimidin-Chemotherapie wirksam ist, so dass diese Kombination ebenfalls empfohlen werden kann [43, 84, 97].

Die klinische Prüfung weiterer HER2-gerichteter Medikamente verlief bisher ohne Wirksamkeitsnachweis. Dies gilt insbesondere für den Zusatz von Pertuzumab, für Lapatinib [45, 63, 87] und Trastuzumab-Emtansin (TDM-1) [104]. HER2 gerichtete Therapeutika jenseits Trastuzumab in erster Behandlungslinie für das Stadium IV sollen deshalb zum aktuellen Zeitpunkt außerhalb klinischer Studien nicht eingesetzt werden. Die Gabe von Trastuzumab über die Progression hinaus hat sich ebenfalls nicht als wirksam erwiesen

6.1.4.1.2 Zweitlinientherapie

Bei Patient*innen mit adäquatem Allgemeinzustand (in den Studien definiert als ECOG Performance Status 0-1 oder 0-2) führt eine Zweitlinientherapie zur Verlängerung der Überlebenszeit, besserer Symptomkontrolle und einer verlängerten Zeit bis zur Verschlechterung von Allgemeinzustand und Lebensqualität [50]. Die chemotherapeutischen Behandlungsoptionen umfassen Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel, jeweils als Monotherapie [30, 52, 103, 109]. Die in einer Metaanalyse aggregierte Evidenz dieser Studien bestätigt die signifikante Verlängerung der medianen Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,63) [51]. Eine randomisierte Phase-3-Studie zeigte dabei einen ähnlich großen Nutzen von Irinotecan im Vergleich zu Paclitaxel [48].

Der gegen VEGFR-2 gerichtete monoklonale Antikörper Ramucirumab bewirkte als Monotherapie eine Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zu Placebo, in der zweiten Behandlungslinie nach Platin und einem Fluoropyrimidin (medianes Überleben 5,2 Monate versus 3,8 Monate, HR 0,776, 95% KI 0,603-0,998; $p=0,047$) [33]. In Kombination mit Paclitaxel war Ramucirumab in der Zweitlinientherapie wirksamer als Paclitaxel und Placebo (medianes Überleben 9,6 Monate versus 7,4 Monate, HR 0,807 (95% CI 0,678-0,962; $p=0,017$) [115].

Als Alternative zur Einleitung einer Zweitlinientherapie mit neuen Medikamenten kann bei Patient*innen, die eine Progression nach mehr als 3 Monaten nach Ende einer Erstlinientherapie

zeigen, eine Reexposition mit der gleichen Medikamentenkombination durchgeführt werden [73].

Die Keynote-061-Studie, die eine Immuncheckpoint-Blockade (Pembrolizumab) in der zweiten Therapielinie mit einer Standardchemotherapie (Paclitaxel) verglich, zeigte keine Überlegenheit für die Immuncheckpoint-Blockade [92]. In einer Subgruppenanalyse bei Patient*innen mit einem PD-L1 „Combined Positivity Score“ (CPS) von ≥ 1 zeigte sich keine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, oder des Gesamtüberlebens (HR 0,82; einseitig $p=0.0421$). Zu erwähnen ist allerdings die bessere Verträglichkeit von Pembrolizumab (therapieassoziierte Toxizitäten Grad ≥ 3 15% vs 35%)

Eine europäische Zulassung für den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim Magenkarzinom liegt weiterhin nicht vor. Immuncheckpoint-Inhibitoren können deshalb nach aktuellem regulatorischem Stand außerhalb von klinischen Studien in der Zweitlinientherapie nicht zum Einsatz kommen.

6.1.4.1.3 Drittlinientherapie

Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) wurde in einer 2:1 randomisierten und Placebo-kontrollierten Phase III Studie bei 507 Patient*innen mit einem ECOG Performancestatus 0 oder 1 und mindestens zwei vorausgegangenen Therapielinien und radiologischer Tumorprogression untersucht. Trifluridin/Tipiracil verbesserte signifikant das Gesamtüberleben (HR 0,69; $p<0.001$) und wurde zufriedenstellend toleriert: Grad ≥ 3 unerwünschte Ereignisse traten bei 267 (80%) Patient*innen in der Trifluridin/Tipiracil-Gruppe und bei 97 (58%) in der Placebo-Gruppe auf. Die häufigsten Grad ≥ 3 Nebenwirkungen waren Neutropenie ($n=114$ (34%)) und Anämie ($n=64$ (19%)) in der Trifluridin/Tipiracil Gruppe sowie abdominelle Schmerzen ($n=15$ (9%)) und Verschlechterung des Allgemeinzustands ($n=15$ [9%]) in der Placebo Gruppe. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden bei 143 (43%) Patient*innen in der Trifluridin/Tipiracil Gruppe und bei 70 (42%) in der Placebo Gruppe berichtet [93]. Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) steht als zugelassene Standardtherapieoption nach mindestens zwei systemischen Therapieregimen zur Verfügung.

In einer Phase-III-Studie aus dem asiatischen Raum führte Nivolumab bei 493 Patient*innen mit Magenkarzinom oder Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs nach Chemotherapie-Versagen zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,60; Median 0,2 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,63; Median 1,14 Monate). Die Remissionsrate lag bei 11,2% [55].

Ähnliche Ergebnisse wurden in einer Phase-II-Studie mit Pembrolizumab bei 259 Patient*innen mit Magenkarzinom oder Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs erzielt. 11,6% der Patient*innen erreichten eine partielle oder komplette Remission [34], das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 2 Monaten, die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 5,6 Monaten. Die Ansprechrate war höher bei Patient*innen mit PD-L1+ Karzinomen und vor allem bei Patient*innen mit Nachweis einer Mikrosatelliten-Instabilität (MSI), bei allerdings sehr geringer Patientenzahl ($n=7$).

Allerdings zeigte sich eine Immuncheckpoint-Blockade (PD-L1 Blocker Avelumab) einer Chemotherapie (Paclitaxel oder Irinotecan) im Endpunkt Gesamtüberlebens nicht überlegen [14], so dass gefolgert werden könnte, dass Immuncheckpoint-Inhibitoren nicht zum Einsatz gebracht werden müssen, solange wirksame Chemotherapie-Optionen bestehen. In voll publizierten Phase III-Studien validierte Biomarker zur Selektion von Patient*innen, die von einer Immuncheckpoint-Blockade besonders profitieren, liegen noch nicht vor. Vielversprechende Biomarker

sind die Expression von PD-L1 in Tumor und Stroma (CPS), Epstein-Barr-Virus-Assoziation, Mikrosatelliteninstabilität, und hohe Tumormutationslast [55, 56, 90].

6.1.4.2 Metastasenresektion

Aktuell gelten weder die Resektion von Metastasen eines Magenkarzinoms noch die Gastrektomie bei Vorliegen eines Stadium IV als gesichert wirksam [37]. Retrospektive Fallserien lassen allerdings ein verlängertes Überleben für hoch-selektionierte Patient*innen vermuten, die sich einer Metastasenresektion in Leber, Lunge oder von Krukenbergtumoren unterziehen [65, 66, 88]. Eine kürzlich in Deutschland initiierte prospektiv randomisierte Phase 3-Studie (FLOT-5, NCT02578368) evaluiert, ob perioperative Chemotherapie plus Metastasektomie im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie die Prognose bei limitierter Metastasierung eines Magenkarzinoms verbessert.

6.2 Therapiemodalitäten

6.2.1 Resektion

6.2.1.1 Endoskopische Resektion

Die endoskopische Resektion ist ein minimal-invasives Verfahren zur Resektion von Frühkarzinomen. Methoden sind die endoskopische Mukosaresektion (EMR) und die endoskopische Submukosadisektion (ESD). Die EMR von Magenfrühkarzinomen erfolgt als En-bloc-Resektion. Sie erlaubt eine vollständige histologische Beurteilung der lateralen und basalen Ränder. Die empfohlenen endoskopischen Kontrollintervalle liegen bei 3 Monaten im ersten und 6 Monaten im zweiten Jahr. Danach sollten Kontrollen jährlich stattfinden. Lokalrezidive nach ER eines Frühkarzinoms des Magens können endoskopisch behandelt werden, wenn erneut ein rein mukosaler Befall (rT1aN0M0) vorliegt. Ein (begrenztes) chirurgisches Vorgehen stellt eine Alternative dar, siehe [Tabelle 4](#).

6.2.1.2 Gastrektomie und Lymphadenektomie

Die Operation des Primärtumors ist zentrales Element der kurativen Therapie. Ziel der Operation ist das Erreichen einer R0-Situation.

Betreffend der Lymphadenektomie wurde in der westlichen Welt ein Konsens erzielt, dass Patient*innen mit normalen operativen Risiken eine D2 Lymphadenektomie erhalten sollten. D1-Resektion beinhaltet die Entfernung der perigastrischen Lymphknoten; bei D2-Lymphadenektomie werden zusätzlich die Lymphknoten entlang der Arteria gastrica sinistra, Arteria hepatica communis, Arteria splenica und der zoeliakalen Achse entfernt [52]. Langzeitergebnisse einer randomisierten Studie aus den Niederlanden zeigten eine niedrigere lokale Rezidivrate und ein besseres Krebs-spezifisches Überleben nach D2- versus D1-Lymphadenektomie [96]. Die aktuelle UICC/AJCC TNM (8. Edition) Klassifikation empfiehlt die Entfernung und Untersuchung von mindestens 15 Lymphknoten für ein verlässliches Staging [105]. In der aktuellen S3 Leitlinie zum Magenkarzinom wird die Entfernung von mindestens 25 Lymphknoten als adäquat betrachtet [10].

Die Operation sollte an einem spezialisierten *high-volume* Zentrum mit ausreichender chirurgischer Expertise und perioperativer Betreuung durchgeführt werden soll [10].

Zahlreiche Studien belegen eine bessere kurzfristige Überlebenschance für Patient*innen, die an Zentren mit ausgewiesener Expertise behandelt werden. Auch die Langzeitüberlebenschance

cen sind signifikant besser [15, 16, 17, 27]. Die perioperative Morbidität und Letalität soll nicht über 15% bzw. 3% liegen [26]. Das Konzept der „enhanced recovery“ wird in den Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Guidelines dargestellt und umfasst alle Aspekte einer optimierten perioperativen Betreuung [69].

Bei Patient*innen nach Gastrektomie ist lebenslang eine regelmäßige parenterale Substitution von Vitamin B12 erforderlich [49].

6.2.2 Strahlentherapie

6.2.2.1 Adjuvante Radiochemotherapie

Die nordamerikanische Intergroup-0116 Studie zeigte, dass eine adjuvante Therapie mit 5-FU/Leucovorin plus konventionell fraktionierter Radiotherapie (45 Gy in 25 Fraktionen) das Gesamtüberleben gegenüber alleiniger Chirurgie verbessert (50% vs. 41% 3-Jahresüberleben [64, 94]). Diese Therapie ist als ein Behandlungsstandard in Nordamerika empfohlen. In Deutschland und Europa findet sie keine weite Akzeptanz wegen Bedenken vor langfristigen Nebenwirkungen und der mäßigen chirurgischen Qualität innerhalb der angesprochenen INT-0116-Studie. Diese Zurückhaltung wird gerechtfertigt durch eine holländische Studie, die nahelegt, dass eine adjuvante Radiochemotherapie die Lokalrezidivrate nach D1 Resektion senkt, hingegen keinen Benefit nach D2 Resektion aufweist [28]. Die koreanische ARTIST-Studie hingegen legte einen Benefit für adjuvante Radiochemotherapie auch nach D2 Lymphadenektomie nahe, allerdings nur in der Subgruppe von Patient*innen mit positivem Nodalstatus und intestinalem Tumortyp [61, 74].

Die jüngst präsentierten Ergebnisse der holländisch-skandinavischen CRITICS-Studie zeigen, dass eine adjuvante Radiochemotherapie nach neoadjuvanter Chemotherapie und qualitätsgesicherter Chirurgie keinen Überlebensvorteil bringt [113].

Bei Patient*innen mit R1 Resektion legen retrospektive Studien nahe, dass eine adjuvante Radiochemotherapie eine Verbesserung des Überlebens bringen kann [27, 100].

Wenn man derzeit eine postoperative Radiochemotherapie anwendet, sollte man bevorzugt Fluoropyrimidin (5-FU oder Capecitabin) konkomittierend zu 45 Gy in 25 Fraktionen von 1,8 Gy, 5 Fraktionen/Woche mittels Intensitäts—modulierter Radiatio (IMRT) anwenden [107]. Das klinische Targetvolumen umfasst den Magenrest, wenn vorhanden, die Anastomosen und die drainierenden Lymphabflusswege [75, 120].

6.2.3 Medikamentöse Tumorthherapie

6.2.3.1 Perioperative Chemotherapie

Die UK MRC MAGIC Studie zeigte eine Verbesserung des 5-Jahresüberlebens von 23% auf 36% für Patient*innen mit resektablen Magenkarzinomen der klinischen Stadien II und III durch perioperative Chemotherapie mit ECF (Epirubicin, Cisplatin und 5-FU) gegenüber alleiniger Chirurgie [23]. Es wurden 3 Zyklen präoperativ (9 Wochen) und 3 Zyklen postoperativ (9 Wochen) verabreicht. Eine gleichzeitig durchgeführte französische Studie verwendete ein 28-Tage Regime von Cisplatin und 5-FU (2 Zyklen entsprechend 8 Wochen präoperative Behandlungsdauer) und berichtete vergleichbare Ergebnisse [119]. Die MAGIC Studie rekrutierte vor allem Patient*innen mit Magenkarzinom, während die französische Studie mehrheitlich Patient*innen mit Tumoren des ösophago-gastralen Übergangs einschloss. Eine perioperative Chemotherapie kann deshalb für beide Lokalisationen als wissenschaftlich begründet angesehen werden. Eine Studie der EORTC, in welche Patient*innen zu Chirurgie mit oder ohne neoadjuvante zweiwö-

chentliche Cisplatin und wöchentliche 5-FU/Leuovorin Chemotherapie (PLF-Regime) randomisiert wurden, zeigte eine erhöhte R0 Resektionsrate nach Chemotherapie, schloss aber vorzeitig die Rekrutierung und war daher nicht gepowert, einen Überlebensunterschied darzustellen [89].

Die deutsche FLOT-4-Studie verglich das FLOT Regime (5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin, Docetaxel) mit ECF/X und zeigte eine höhere histopathologische Ansprechrate für FLOT (15,6% vs. 5,8%), eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,75; Median 12 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,77; Median 15 Monate) [5, 6, 77]. FLOT war wirksamer als ECF/X in allen untersuchten Subgruppen, u.a. proximale und distale Tumorklassifikation, intestinaler und diffuser Subtyp nach Laurén, Patient*innen < und ≥ 70 Jahre, sowie über alle inkludierten T und N-Kategorien. Die postoperative Morbidität und Letalität war im FLOT und im ECF/X-Arm vergleichbar. FLOT 4 x prä- und 4 x postoperativ sollte deshalb als der bevorzugte Therapiestandard bei Magenkarzinomen in den Stadien IB-IIIC verwendet werden. Im Falle unzumutbarer Toxizitätsrisiken wird empfohlen, auf 5-FU/Platin (ohne Docetaxel), z. B. entsprechend dem modifizierten FOLFOX-Regime zurückzugreifen.

Das Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie bestimmt nach aktueller Datenlage nicht die Wahl der postoperativen Chemotherapie, weder in Bezug auf ihre Durchführung noch auf eine Intensivierung oder einen Medikamentenwechsel. Einzig bei Progress unter der präoperativen Therapie soll diese Therapie nicht fortgesetzt werden

Es gibt derzeit auch keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz für die Integration von biologisch zielgerichteten Substanzen in die perioperative Therapie, auch nicht für Trastuzumab bei HER2-positiven Karzinomen [54]. Patient*innen mit lokalisierten HER2-positiven Adenokarzinomen des Magens und des ösophago-gastralen Übergangs sollten im Rahmen der laufenden Studien behandelt werden.

In Einzelfällen, wenn beispielsweise durch ein fehlerhaftes präoperatives Staging keine perioperative Therapie durchgeführt wurde, ergibt sich eine postoperative Risikosituation, insbesondere N+ Status, die eine adjuvante Chemotherapie rechtfertigen kann [74, 113]. In diesen begründeten Ausnahmesituationen kann eine adjuvante Chemotherapie mit Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin für eine Gesamtdauer von 6 Monaten entsprechend der koreanischen CLASSIC Studie empfohlen werden [13, 71]. Als Alternative kann auf der Basis asiatischer Studien eine Behandlung mit einem oralen Fluoropyrimidin über 12 Monate diskutiert werden [85].

6.2.3.2 Medikamentöse Tumorthherapie - Substanzen

6.2.3.2.1 Capecitabin

Capecitabin ist ein orales Fluoropyrimidin, das zu 5-FU metabolisiert wird. In klinischen Vergleichsstudien ist es mindestens so effektiv wie 5-FU / Folinsäure. Es kann in der palliativen Therapie anstelle von 5-Fluorouracil eingesetzt werden. In Kombination mit Platinderivaten werden Remissionsraten bis zu 45% erreicht. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3 / 4), die bei mehr als 5 % der Patient*innen in den Zulassungsstudien auftreten, sind Diarrhoe und Hand - Fuß - Syndrom. Patient*innen mit funktionell relevanten Polymorphismen der Gene des 5-FU Abbaus haben ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen. Patient*innen sollen vor einer FU-haltigen Therapie auf die vier häufigsten, genetischen *DPYD*-Varianten getestet werden, [dpd positionspapier 2020 konsens_logos_final_k5](#).

6.2.3.2.2 Cisplatin

In Kombination mit anderen Zytostatika ist Cisplatin Bestandteil des medikamentösen Standards in der perioperativen und der palliativen Therapie. In der palliativen Therapie erreicht Cisplatin in Kombination mit Fluoropyrimidinen Remissionsraten von bis zu 30%. Spezifische schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) sind Übelkeit und Erbrechen, Nephrotoxizität, Polyneuropathie, Ototoxizität, Hämatotoxizität, Elektrolytverschiebungen und Diarrhoe.

6.2.3.2.3 Docetaxel

Docetaxel gehört zu den Taxanen. Docetaxel ist ein wirksamer Kombinationspartner von Fluoropyrimidinen und Platinderivaten in der perioperativen und der palliativen Therapie, und Bestandteil des FLOT-Schemas [4, 5, 6]. Schwere Nebenwirkungen im Grad 3/4 sind Infektionen, Nagelveränderungen, Stomatitis und Diarrhoe, zu den belastenden Nebenwirkungen im Grad 2 gehört die Alopezie. Besonders belastend ist eine z. T. irreversible Polyneuropathie. Häufige Nebenwirkungen wie Übelkeit/Erbrechen und allergische Reaktionen können durch adäquate supportive Therapie verhindert werden, siehe [Onkopedia Antiemese](#).

6.2.3.2.4 Epirubicin

Epirubicin gehört zu den Anthrazyklinen. In der Dreifachkombination mit Cisplatin und 5-FU führte es gegenüber Mitomycin zu einer Verlängerung der Überlebenszeit [83]. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) sind Mukositis und hämatologische Toxizität (Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie), zu den belastenden Nebenwirkungen im Grad 2 gehört die Alopezie. Seltener kritische Komplikation von Anthrazyklinen ist die linksventrikuläre Herzinsuffizienz aufgrund von Kardiomyopathie oder Rhythmusstörungen, diese ist nicht reversibel. Das Risiko kardialer Komplikation ist geringer bei Epirubicin als bei Doxorubicin. Übelkeit und Erbrechen können durch adäquate supportive Therapie verhindert werden, siehe [Onkopedia Antiemese](#). Angesichts der aktuellen Daten spielen Anthrazykline beim Magenkarzinom keine Rolle mehr.

6.2.3.2.5 -Fluorouracil

5-Fluorouracil kommt in fast in allen Formen der medikamentösen Tumortherapie von Patient*innen mit Magenkarzinom vor. Die Wirksamkeit wird durch Kombination mit Folinsäure gesteigert. Eine Alternative ist die orale Therapie mit Capecitabin. Schwere Nebenwirkungen sind Diarrhoe und Stomatitis. Patient*innen mit funktionell relevanten Polymorphismen der Gene des 5-FU Abbaus haben ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen. Patient*innen sollen vor einer FU-haltigen Therapie auf die vier häufigsten, genetischen *DPYD*-Varianten getestet werden, [dpd positionspapier 2020 konsens_logos_final_k5](#).

6.2.3.2.6 Irinotecan

Irinotecan ist ein Topoisomerase I Inhibitor. In Kombination mit Fluoropyrimidinen betragen die Remissionsraten bis zu 40%. FOLFIRI ist bezüglich des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit mindestens so wirksam wie Cisplatin-Fluoropyrimidin-basierte Therapien. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3 / 4), die bei mehr als 5 % der Patient*innen in den Zulassungsstudien auftraten, sind Diarrhoe, Übelkeit / Erbrechen, Neutropenie und neutropenisches

Fieber. Die Substanz kann als Monotherapie wöchentlich, zwei- oder dreiwöchentlich appliziert werden.

6.2.3.2.7 Oxaliplatin

Dieses Platinderivat ist wirksam in Kombination mit Fluoropyrimidinen (5-FU/Folinsäure, Capecitabin). In der Erstlinientherapie im Stadium IV steigert es die Remissionsraten auf 45%. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3 / 4), die bei mehr als 5 % der Patient*innen in den Zulassungsstudien auftraten, sind Übelkeit / Erbrechen, Diarrhoe, Mukositis und Polyneuropathie. Oxaliplatin ist Teil des perioperativ empfohlenen FLOT Regimes.

6.2.3.2.8 Paclitaxel

Paclitaxel gehört zu den Taxanen. Paclitaxel ist wirksam als Monotherapie in der palliativen Zweitlinientherapie. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) sind Infektionen, Stomatitis und Diarrhoe und allergische Reaktionen auf das enthaltene Lösungsmittel Cremophor, zu den belastenden Nebenwirkungen im Grad 2 gehört die Alopezie. Besonders belastend ist eine z. T. irreversible Polyneuropathie. Häufige Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen können zum Teil durch adäquate supportive Therapie verhindert werden.

6.2.3.2.9 Ramucirumab

Ramucirumab ist ein VEGF-Rezeptor2-Antikörper, der die Neoangiogenese hemmt. In Kombination mit Paclitaxel führt Ramucirumab gegenüber einer Paclitaxel-Monotherapie zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,64; median 1,5 Monate), zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,81; median 2,2 Monate) sowie zu einer Steigerung der Remissionsrate. Bei Patient*innen, die für eine Paclitaxel-Therapie nicht geeignet sind, führt die Monotherapie mit Ramucirumab gegenüber Placebo ebenfalls zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,48; Median 0,8 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,78; Median 1,4 Monate). Die einzige Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patient*innen in der Monotherapie mit Ramucirumab auftrat, war eine arterielle Hypertonie. Häufigere Nebenwirkungen in der Kombinationstherapie waren Fatigue (12%), Neuropathie (8%) und abdominelle Schmerzen (6%).

6.2.3.2.10 Trastuzumab

Trastuzumab ist der erste monoklonale Antikörper, der spezifisch mit dem HER2/neu-Rezeptor interferiert und für die Behandlung von Patient*innen mit HER2-Überexpression oder -Genamplifikation zugelassen wurde. Er ist wirksam in der palliativen Situation. Bei HER2-positivem Magenkarzinom führt Trastuzumab in Kombination mit einem Fluoropyrimidin und Cisplatin gegenüber alleiniger Chemotherapie zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,74; Median 2,7 Monate). Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) sind selten.

6.2.3.2.11 TAS-102

Das Kombinationspräparat TAS-102 besteht aus dem **nukleosidischen Thymidinanalogon** Trifluridin (TF) und dem Thymidinphosphorylaseinhibitor Tipiracil (TPI). Das molare Mengenverhältnis Trifluridin/Tipiracil ist 1 : 0,5 (exaktes Massenverhältnis: 1 : 0,471). TF wird intrazellulär durch das Enzym Thymidinkinase zum Monophosphat (TF-MP) und durch das Enzym Thymidylatkinase nachfolgend zum Di- (TF-DP) und Triphosphat (TF-TP) phosphoryliert. TF-TP wird als falscher Baustein in die DNS eingebaut. Aus diesem falschen Einbau resultieren lang andauernde DNS-Schäden und DNS-Strangbrüche. TF-MP wiederum bindet kovalent an Thyrosin-146 im aktiven Zentrum des Enzyms Thymidilatsynthetase (TS, auch **Thymidilat-Synthase**) und inhibiert dessen Aktivität. TS ist für die Konversion von Uracil-**Nukleotiden** in die Thymidin-Nukleotide zuständig und ist somit durch die Aufrechterhaltung ausreichender Menge an Thymidin für die DNS-Synthese von vitaler Bedeutung. TAS-102 erwies sich in der dritten Behandlungslinie des metastasierten Magenkarzinoms gegenüber Placebo überlegen, verlängerte das Gesamtüberleben (HR 0,69; $p < 0.001$) und wurde zufriedenstellend toleriert: Grad ≥ 3 unerwünschte Ereignisse traten bei 267 (80%) Patient*innen in der Trifluridine/Tipiracil Gruppe und bei 97 (58%) in der Placebo Gruppe auf.

6.3 Besondere Situationen

6.3.1 Peritonealkarzinose

Mehrere kleinere randomisierte Studien aus Asien legen einen Überlebensvorteil für eine adjuvante hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) bei Patient*innen mit kurativ resezierten Magenkarzinomen mit hohem Rezidivrisiko nahe [35, 36]. Die laufende randomisierte GASTRICHIP Studie versucht, die Wirksamkeit dieses Ansatzes in einer europäischen Patientenpopulation zu klären [40]. Für Patient*innen mit peritonealer Metastasierung existieren ebenfalls kleinere randomisierte Studien aus Asien, die einen Vorteil für zytoreduktive Chirurgie und HIPEC nahelegen [118]. Eine größere multizentrische Fallserie aus Frankreich zeigte ein medianes Überleben für Chirurgie plus HIPEC von 9,2 Monaten, mit einem 5-Jahres-Überleben von 13% für alle Patient*innen und 23% für Patient*innen mit vollständiger Zytoreduktion [41]. Der Ansatz der Peritonektomie plus HIPEC plus perioperative Chemotherapie wurde in Deutschland in der multizentrischen prospektiv-randomisierten GASTRIPEC-Studie mit einer Peritonektomie ohne HIPEC plus perioperative Chemotherapie verglichen. Die Studie musste wegen schlechter Rekrutierung vorzeitig geschlossen werden, eine Endauswertung steht aus.

Auf dem aktuellen Wissensstand sind die adjuvante hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) und die Peritonektomie keine Standardtherapien.

6.3.2 Siegelringzellkarzinom

Magenkarzinome mit Siegelringzellen sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Diese geht zumindest teilweise auf eine spätere Diagnosestellung mit Auftreten höherer Tumorstadien bei Erstdiagnose zurück [78]. Retrospektive Fallserien legen nahe, dass Siegelringkarzinome schlechter auf Chemotherapie und Radiochemotherapie ansprechen [20, 46]. Eine retrospektive Studie aus einem nationalen französischen Register, allerdings ohne zentrales histopathologisches Review der Befunde, legt eine schlechtere Prognose für Patient*innen mit Siegelringkarzinomen nahe, die zusätzlich zur Resektion eine perioperative Chemotherapie erhalten [67]. Die Evidenz aus diesen Studien ist allerdings nicht ausreichend für konkrete Therapieempfehlungen. Eine französische Studie (PRODIGE 19 - FFCD1103 - DCI002, NCT01717924) adressiert derzeit die Frage der perioperativen Chemotherapie bei resektablen Siegelringkarzinomen des Magens und vergleicht diesen Standard mit alleiniger adjuvanter Chemotherapie [81]. In

der deutschen Studie FLOT-4 war die Remissionsrate unter FLOT und unter ECF/ECX gleich, allerdings war in einer Subgruppenanalyse die Gesamtüberlebenszeit im FLOT-Arm auch bei Patient*innen mit Siegelringzellkarzinom signifikant verlängert [6].

7 Rehabilitation

Die Magenkarzinomerkrankung sowie die Therapien, sowohl operativ als auch medikamentös, können zu erheblichen Folgestörungen wie Gewichtsabnahme bis zur Tumorkachexie, Maldigestion, und Neuropathie führen. Außerdem sind die Patient*innen häufig psychisch belastet und weisen ein Fatigue-Syndrom auf.

Daher sind gezielte rehabilitative Maßnahmen erforderlich. Diesen sollten zügig nach Abschluss der Primärtherapie erfolgen.

Bei der Auswahl der Rehabilitationseinrichtung ist die Zulassung der Klinik für Magenkarzinom-Patient*innen durch die Kostenträger (Rentenversicherung, Krankenversicherung) Voraussetzung, zusätzlich sollte dem Wunsch- und Wahlrecht des Patient*innen gemäß §9 SGB IX Rechnung getragen werden.

Während der Rehabilitation sollte eine umfassende Ernährungsberatung erfolgen, die Patient*innen in die Lehrküche einbezogen werden, die Möglichkeit bestehen, alle wissenschaftlich anerkannten Kostformen, von der normalen Vollkost bis zur kompletten parenteralen Ernährung, zu verabreichen.

Allen Patient*innen sollte eine psychoonkologische Betreuung angeboten werden.

Rehabilitationseinrichtungen sollen in der Lage sein, ggf. medikamentöse Tumorthérapien fortzusetzen.

Patient*innen, die das gesetzliche Rentenalter noch nicht erreicht haben, sollten im Rahmen der Medizinisch-Beruflich Orientierten Rehabilitation (MBOR) über Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben informiert werden.

Sozialmedizinische Fragen sowie die eventuell erforderliche weitere Betreuung der Patient*innen sollten während der Rehabilitation geklärt werden.

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

8.1 Verlaufskontrolle

Während laufender Chemotherapie sollten das allgemeine Befinden der Patient*innen und vitale Körperfunktionen in der Regel einmal wöchentlich geprüft werden, bei Bedarf auch häufiger [10]. Bildmorphologische Verlaufsuntersuchungen, bevorzugt mittels Computertomographie, sind alle 6-12 Wochen indiziert, um negative Entwicklungen der Erkrankung rechtzeitig zu erkennen und Patient*innen unwirksamen Therapien nicht unnötig lange auszusetzen, bzw. die Chance auf wirksamere Therapien zu eröffnen.

8.2 Nachsorge

Es gibt keine prospektiven Daten, auf deren Grundlage ein bestimmtes Nachsorgeschema empfohlen kann [11, 29]. Die S3 Leitlinie empfiehlt, Patient*innen nach kurativer Therapie eine strukturierte Nachsorge anzubieten, welche die klinische Kontrolle, endoskopische Kontrolle und Kontrolle mittels Bildgebung einschließt. Die Intervalle sollten in den ersten zwei Jahren zumin-

dest halbjährlich und danach bis zum 5. Jahr zumindest jährlich betragen. In vergangenen und laufenden Studien hat sich das Schema aus [Tabelle 4](#) etabliert.

Tabelle 4: Strukturierte Verlaufskontrolle und Nachsorge bei kurativer Therapie

Untersuchung	nach Therapieabschluss (Monate)													
	(3)	6	(9)	12	(15)	18	(21)	24	(30)	36	(42)	48	54	60
Körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Labor: Blutbild und Serumroutine	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Endoskopie	X		X		X		X		X		X	X	X	X
Bildgebung: Ultraschall oder ggf. CT Thorax/ Abdomen/ Becken	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

9 Literatur

1. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, 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* 28:1547-1553, 2010. [DOI:10.1200/JCO.2009.25.4706](#)
2. AJCC Cancer Staging Manual. In Edge SBB, D.R.; Compton, C.C.; Fritz, A.G.; Greene, F.L.; Trotti, A. (ed) 7th Edition. 2010.
3. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, 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* 26:1435-1442, 2008. [DOI:10.1200/JCO.2007.13.9378](#)
4. Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R 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* 19: 1882-1887, 2008. [DOI:10.1093/annonc/mdn403](#)
5. Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N 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* 49: 835-842, 2013. [DOI:10.1016/j.ejca.2012.09.025](#)
6. Al-Batran SE, Homann N, Schmaleberg H et al.: Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): a multicenter, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(suppl; abstr 4004). http://abstracts.asco.org/199/AbstView_199_191595.html
7. Alderson D, Langley RE, Nankivell MG et al.: Neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine followed by resection in patients with oesophageal adenocarcinoma (UK MRC OE05): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:1249-1260, 2017. [DOI:10.1016/S1470-2045\(17\)30447-3](#)
8. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 60: 1449-1472, 2011. [DOI:10.1136/gut.2010.228254](#)

9. AWMF S2k Leitlinie: Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit, 2016. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-001.html>
10. AWMF S3 Leitlinie: Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. 2012. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/III/032-009OL.html>
11. Baiocchi GL, D'Ugo D, Coit D et al.: Follow-up after gastrectomy for cancer: the Charter Scaligero Consensus Conference. *Gastric Cancer* 19:15-20, 2016. DOI:10.1007/s10120-015-0513-0
12. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova 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. *The Lancet* 376:687-697, 2010. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61121-X
13. Bang YJ, Kim YW, Yang HK et al.: Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 379:315-321, 2012. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61873-4
14. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E et al.: Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol* 10:2052-2060, 2018. DOI:10.1093/annonc/mdy264
15. Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, Brennan MF: Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. *JAMA* 280:1747-1751, 1998. PMID:9842949
16. Bennett C, Wang Y, Pan T: Endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4:CD004276. DOI:10.1002/14651858.CD004276.pub3
17. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV et al.: Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 346:1128-1137, 2002. DOI:10.1056/NEJMsa012337
18. Catalano MF, Sivak MV, Jr., Rice T et al.: Endosonographic features predictive of lymph node metastasis. *Gastrointest Endosc* 40:442-446, 1994. PMID:7926534
19. Catalano V, Bissoni R, Graziano F et al.: A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy for metastatic gastric cancer in elderly patients with associated diseases. *Gastric Cancer* 16:411-419, 2013. DOI:10.1007/s10120-012-0204-z
20. Charalampakis N, Nogueras Gonzalez GM, Elimova E et al.: The Proportion of Signet Ring Cell Component in Patients with Localized Gastric Adenocarcinoma Correlates with the Degree of Response to Pre-Operative Chemoradiation. *Oncology* 90:239-47, 2016. DOI:10.1159/000443506
21. Chen CY, Hsu JS, Wu DC et al.: Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT—correlation with surgical and histopathologic results. *Radiology* 242:472-482, 2007. DOI:10.1148/radiol.2422051557
22. Correa P: Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am* 42:211-217, 2013. DOI:10.1016/j.gtc.2013.01.002
23. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al.: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355:11-20, 2006. DOI:10.1056/NEJMoa055531
24. Cunningham D, Starling N, Rao S et al.: Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *New England Journal of Medicine* 358:36-46, 2008. DOI:10.1056/NEJMoa073149
25. Dank M, Zaluski J, Barone 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. *Annals of Oncology* 19:1450-1457, 2008. DOI:10.1093/annonc/mdn16
26. Degiuli M, Sasako M, Ponti A et al.: Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 101:23-31, 2014. DOI:10.1002/bjs.9345
 27. Dikken JL, Jansen EP, Cats A et al.: Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol* 28:2430-2436, 2010. DOI:10.1200/JCO.2009.26.9654
 28. Dikken JL, van Sandick JW, Allum WH et al.: Differences in outcomes of oesophageal and gastric cancer surgery across Europe. *Br J Surg* 100:83-94, 2013. DOI:10.1002/bjs.8966
 29. D'Ugo D, Biondi A, Tufo A, Persiani R. Follow-up: the evidence. *Dig Surg* 30:159-168, 2013. DOI:10.1159/000350878
 30. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA et al.: Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 15:78-86, 2014. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70549-7
 31. Forman D, Burley VJ: Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 20: 633-649, 2006. DOI:10.1016/j.bpg.2006.04.008
 32. Fuchs CS, Mayer RJ: Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 333:32-41, 1995. DOI:10.1056/NEJM199507063330107
 33. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ 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* 383:31-39, 2014. DOI:10.1016/S0140-6736(13)61719-5
 34. Fuchs CS, Doi T, Woo-Jun Jang R et al.: KEYNOTE-059 cohort 1: Efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) monotherapy in patients with previously treated advanced gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(suppl; abstr 4003). DOI:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4003
 35. Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T et al.: Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer* 85: 529-534, 1999. PMID:10091726
 36. Fujimura T, Yonemura Y, Muraoka K et al.: Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer: randomized controlled study. *World J Surg* 1994; 18: 150-155, 1994. PMID:8197772
 37. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J 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* 17: 309-318, 2016. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00553-7
 38. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: Darm, 10. Auflage 2015; 34 - 37, 2015. http://www.gekid.de/doc/krebs_in_deutschland_2015
 39. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI:10.18444/5.03.01.0005.0014.0001). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. www.krebsdaten.de/abfrage, Letzte Aktualisierung: 17.12.2019, Abrufdatum: (23.02.2021)
 40. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C 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* 17:2370-2377, 2010. DOI:10.1245/s10434-010-1039-7
41. Glehen O, Passot G, Villeneuve L et al.: GASTRICHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study. *BMC Cancer* 14:183, 2014. DOI:10.1186/1471-2407-14-18
 42. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K et al.: Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 8:163-168, 1997. PMID:9093725
 43. Gong J, Liu T, Fan Q et al.: Optimal regimen of trastuzumab in combination with oxaliplatin/capecitabine in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer (CGOG1001): a multicenter, phase II trial. *BMC Cancer* 16:68, 2016. DOI:10.1186/s12885-016-2092-9
 44. Guimbaud R, Louvet C, Ries P 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* 32: 3520-3526, 2014. DOI:10.1200/JCO.2013.54.1011
 45. Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, et al.: Lapatinib in Combination With Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC- A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 34:443-451, 2016. DOI:10.1200/JCO.2015.62.6598
 46. Heger U, Blank S, Wiecha C et al.: Is preoperative chemotherapy followed by surgery the appropriate treatment for signet ring cell containing adenocarcinomas of the esophagogastric junction and stomach? *Ann Surg Oncol* 21:1739-1748, 2014. DOI:10.1245/s10434-013-3462-z
 47. Hejna M, Wöll E, Tschandl P, Raderer M.: Cutaneous paraneoplastic disorders in stomach cancer: Collaboration between oncologically active dermatologists and clinical oncologists. *Crit Rev Oncol Hematol.* 103:78-85, 2016. DOI:10.1016/j.critrevonc.2016.04.013
 48. Hironaka S, Ueda S, Yasui H 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* 31:4438-4444, 2013. DOI:10.1200/JCO.2012.48.5805
 49. Hu Y, Kim HI, Hyung WJ et al. Vitamin B(12) deficiency after gastrectomy for gastric cancer: an analysis of clinical patterns and risk factors. *Ann Surg* 258:970-975, 2013. DOI:10.1097/SLA.0000000000000214
 50. Jamel S, Markar SR, Malietzis G et al.: Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in staging gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* Aug 4, 2017. DOI:10.1007/s10120-017-0749-y
 51. Janowitz T, Thuss-Patience P, Marshall A 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* 114:381-387, 2016. DOI:10.1038/bjc.2015.452
 52. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 14: 113-123, 2011. DOI:10.1007/s10120-011-0042-4
 53. Kang JH, Lee SI, Lim DH 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* 30:1513-1518, 2012. DOI:10.1200/JCO.2011.39.4585

54. Kang YK, Rha SY, Tassone P et al.: A phase IIa dose-finding and safety study of first-line pertuzumab in combination with trastuzumab, capecitabine and cisplatin in patients with HER2-positive advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 111:660-666, 2014. DOI:10.1038/bjc.2014.356
55. Kang Y-K, Satoh T, Ryu M-H, et al: Nivolumab (ONO-4538/BMS-936558) as salvage treatment after second or later-line chemotherapy for advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer. 2017 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract 2. Presented January 19, 2017. <http://www.ascopost.com/issues/february-10-2017/nivolumab-as-salvage-improves-overall-survival-in-gastric-cancer/>
56. Kim St, Cristescu R, Bass AJ, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nat Med.* 9:1449-1458, 2018. DOI:10.1038/s41591-018-0101-z Epub 2018 Jul 16
57. Kwee R, Kwee T: Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. *Gastric Cancer* 12:6-22, 2009. DOI:10.1007/s10120-008-0492-5
58. Lauren P: The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 64:31-49, 1965. PMID:14320675
59. Lauwers GY, Carneiro F, Graham DY: Gastric carcinoma. In: Bowman FT, Carneiro F, Hruban RH, eds. *Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC; 2010
60. Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R et al.: A systematic review of the accuracy and indications for diagnostic laparoscopy prior to curative-intent resection of gastric cancer. *Gastric Cancer* 15 Suppl 1: S38-47, 2012. DOI:10.1007/s10120-011-0047-z
61. Lee J, Lim DH, Kim S et al. Phase III Trial Comparing Capecitabine Plus Cisplatin Versus Capecitabine Plus Cisplatin With Concurrent Capecitabine Radiotherapy in Completely Resected Gastric Cancer With D2 Lymph Node Dissection: The ARTIST Trial. *J Clin Oncol* 30:268-273, 2012. DOI:10.1200/JCO.2011.39.1953
62. Lorenzen S, Hentrich M, Haberl C, 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* 18:1673-1679, 2007. DOI:10.1093/annonc/mdm269
63. Lorenzen S, Riera Knorrenschild J, Haag GM, et al. Lapatinib versus lapatinib plus capecitabine as second-line treatment in human epidermal growth factor receptor 2-amplified metastatic gastro-oesophageal cancer: a randomised phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Eur J Cancer* 51:569-576, 2015. DOI:10.1016/j.ejca.2015.01.059
64. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al.: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-730, 2001. DOI:10.1056/NEJMoa010187
65. Markar SR, Mackenzie H, Mikhail S et al.: Surgical resection of hepatic metastases from gastric cancer: outcomes from national series in England. *Gastric Cancer* 20:379-386, 2016. DOI:10.1007/s10120-016-0604-6
66. Markar SR, Mikhail S, Malietzis G et al.: Influence of Surgical Resection of Hepatic Metastases From Gastric Adenocarcinoma on Long-term Survival: Systematic Review and Pooled Analysis. *Ann Surg* 263:1092-1101, 2016. DOI:10.1097/SLA.0000000000001542
67. Messenger M, Lefevre JH, Pichot-Delahaye V et al.: FREGAT working group - FRENCH. The impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with gastric signet ring cell adenocarcinoma: a multicenter comparative study. *Ann Surg* 254:684-693, 2011. DOI:10.1097/SLA.0b013e3182352647

68. Moehler M, Shitara K, Garrido M, Nivolumab (nivo) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)/esophageal adenocarcinoma (EAC): First results of the CheckMate 649 study, *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl_4): S1142-S1215. DOI:[10.1016/annonc/annonc325](https://doi.org/10.1016/annonc/annonc325)
69. Mortensen K, Nilsson M, Slim K et al.: Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations. *Br J Surg* 101:1209-1229, 2014. DOI:[10.1002/bjs.9582](https://doi.org/10.1002/bjs.9582)
70. National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology and End Results. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>
71. Noh SH, Park SR, Yang HK et al.: Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:1389-1396, 2014. DOI:[10.1016/S1470-2045\(14\)70473-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70473-5)
72. Okines AF, Norman AR, McCloud P et al.: 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* 20:1529-1534, 2009. DOI:[10.1093/annonc/mdp047](https://doi.org/10.1093/annonc/mdp047)
73. Okines AF, Asghar U, Cunningham D et al.: Rechallenge with platinum plus fluoropyrimidine +/- epirubicin in patients with oesophagogastric cancer. *Oncology* 79:150-158, 2010. DOI:[10.1159/000322114](https://doi.org/10.1159/000322114)
74. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T et al.: Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 303:1729-1737, 2010. DOI:[10.1001/jama.2010.534](https://doi.org/10.1001/jama.2010.534)
75. Park SH, Sohn TS, Lee J 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* 33:3130-3136, 2015. DOI:[1200/JCO.2014.58.3930](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.3930)
76. Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J et al.: Helicobacter pylori infection in intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 83: 640-643, 1991. PMID:[2023282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2023282/)
77. Pauligk C, Tannapfel A, Meiler J.: Pathological response to neoadjuvant 5-FU, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) versus epirubicin, cisplatin and 5-FU (ECF) in patients with locally advanced, resectable gastric/esophagogastric junction (EGJ) cancer: Data from the phase II part of the FLOT4 phase III study of the AIO. In ECCO 2015. Vienna: 2015.
78. Pernot S, Voron T, Perkins G et al.: Signet-ring cell carcinoma of the stomach: Impact on prognosis and specific therapeutic challenge. *World J Gastroenterol* 21:11428-11438, 2015. DOI:[10.3748/wjg.v21.i40.11428](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i40.11428)
79. Petrovchich I, Ford JM: Genetic predisposition to gastric cancer. *Semin Oncol* 43:554-559, 2016. DOI:[10.1053/j.seminoncol.2016.08.006](https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.08.006)
80. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C: Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 121:1348-1353, 2001. PMID:[11729114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11729114/)
81. Piessen G, Messager M, Le Malicot K et al.: Phase II/III multicentre randomised controlled trial evaluating a strategy of primary surgery and adjuvant chemotherapy versus peri-operative chemotherapy for resectable gastric signet ring cell adenocarcinomas - PRODIGE 19 - FFCD1103 - ADCI002. *BMC Cancer* 13:281, 2013. DOI:[10.1186/1471-2407-13-281](https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-281)
82. Pohl H, Sirovich B, Welch HG. Esophageal adenocarcinoma incidence: are we reaching the peak? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19:1468-1470, 2010. DOI:[10.1158/1055-9965.EPI-10-0012](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0012)

83. Ross P, Nicolson M, Cunningham D et al.: Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 20:1996-2004, 2002. DOI:10.1200/JCO.2002.08.105
84. Ryu MH, Yoo C, Kim JG et al.: Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 51:482-488, 2015. DOI:10.1016/j.ejca.2014.12.015
85. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T et al.: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 357:1810-1820, 2007. DOI:10.1056/NEJMoa072252
86. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* 29:4387-4393, 2011. DOI:10.1200/JCO.2011.36.5908
87. Satoh T, Xu RH, Chung HC, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN-a randomized, phase III study. *J Clin Oncol* 32:2039-2049, 2014. DOI:10.1200/JCO.2013.53.6136
88. Schmidt T, Alldinger I, Blank S et al.: Surgery in oesophago-gastric cancer with metastatic disease: Treatment, prognosis and preoperative patient selection. *Eur J Surg Oncol* 41:1340-1347, 2015. DOI:10.1016/j.ejso.2015.05.005
89. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F 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* 28: 5210-5218, 2010. DOI:10.1200/JCO.2009.26.6114
90. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R 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* 33: 3874-3879, 2015. DOI:10.1200/JCO.2015.60.7465
91. Shin CM, Kim N, Yang HJ 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* 44: e34-e39, 2010. DOI:10.1097/MCG.0b013e3181a159c4
92. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. KEYNOTE-061 investigators. 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 Jul 14;392(10142):123-133. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31257-1. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31257-1
93. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, 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 Oct 18. pii: S1470-2045(18)30739-3. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30739-3
94. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG et al. Updated Analysis of SWOG-Directed Intergroup Study 0116: A Phase III Trial of Adjuvant Radiochemotherapy Versus Observation After Curative Gastric Cancer Resection. *Journal of Clinical Oncology* 30:2327-2333, 2012. DOI:10.1200/JCO.2011.36.7136
95. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. John Wiley & Sons 2011.

96. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM-K et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncology* 11:439-449, 2010. DOI:10.1016/S1470-2045(10)70070-X
97. Soularue É, Cohen R, Tournigand C et al. for GERCOR: Efficacy and safety of trastuzumab in combination with oxaliplatin and fluorouracil-based chemotherapy for patients with HER2-positive metastatic gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma patients: a retrospective study. *Bull Cancer* 102:324-331, 2015. DOI:10.1016/j.bulcan.2014.08.001
98. Statistik Austria; http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/luftroehre_bronchien_lunge/index.html
99. Statistik Schweiz; <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/14/02/05/key/02/03.html>
100. Stiekema J, Trip AK, Jansen EP et al.: The prognostic significance of an R1 resection in gastric cancer patients treated with adjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 21:1107-1114, 2014. DOI:10.1245/s10434-013-3397-4
101. Tada M, Tanaka Y, Matsuo N et al. Mucosectomy for gastric cancer: current status in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 15 Suppl: D98-102, 2000. PMID:10759227
102. The Cancer Genome Atlas. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 513:202-209, 2014. DOI:10.1038/nature13480
103. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D 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* 47:2306-2314, 2011. DOI:10.1016/j.ejca.2011.06.002
104. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A et al.: Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol* 18:640-653, 2017. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30111-0
105. TNM Classification of Malignant Tumors, 8th Edition; James D Brierley (Editor), Mary K. Gospodarowicz (Editor), Christian Wittekind (Editor); ISBN: 978-1-119-26357-9; Wiley-Blackwell, December 2016
106. Torre LA, Bray F, Siegel RL et al.: Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 65: 87-108, 2015. DOI:10.3322/caac.21262
107. Trip AK, Nijkamp J, van Tinteren H et al: IMRT limits nephrotoxicity after chemoradiotherapy for gastric cancer. *Radiother Oncol* 112:289-294, 2014. DOI:10.1016/j.radonc.2014.08.039
108. Trumper M, Ross PJ, Cunningham D 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* 42: 827-834, 2006. DOI:10.1016/j.ejca.2005.08.044
109. Tsuburaya A, Yoshida K, Kobayashi M et al.: Sequential paclitaxel followed by tegafur and uracil (UFT) or S-1 versus UFT or S-1 monotherapy as adjuvant chemotherapy for T4a/b gastric cancer (SAMIT): a phase 3 factorial randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 15:886-893, 2014. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70025-7
110. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S 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* 24:4991-4997, 2006. DOI:10.1200/JCO.2006.06.8429

111. Van Cutsem E, Boni C, Tabernero J et al.: Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer: a randomized phase II study. *Ann Oncol* 26:149-156, 2015. [DOI:10.1093/annonc/mdu496](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu496)
112. Van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F et al.: Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet* 52:361-374, 2015. [DOI:10.1136/jmedgenet-2015-103094](https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103094)
113. Verheij M, Jansen EPM, Cats A, et al.: A multicenter randomized phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer: First results from the CRITICS study. *J Clin Oncol* 2016; 34, No 15 suppl (May 20 Supplement): abstract 4000. [DOI:10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.4000](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.4000)
114. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W et al.: Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; CD004064. [DOI:10.1002/14651858.CD004064.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004064.pub4)
115. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E 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* 15:1224-1235, 2014. [DOI:10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6)
116. Witzig R, Schönberger B, Fink U et al.: Delays in diagnosis and therapy of gastric cancer and esophageal adenocarcinoma. *Endoscopy* 38:1122-1126, 2006. [DOI:10.1055/s-2006-944847](https://doi.org/10.1055/s-2006-944847)
117. Xiang XJ, Zhang L, Qiu F et al.: A phase II study of capecitabine plus oxaliplatin as first-line chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer. *Chemotherapy* 2012; 58: 1-7, 2012. [DOI:10.1159/000335585](https://doi.org/10.1159/000335585)
118. Yang XJ, Huang CQ, Suo T 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* 18:1575-1581, 2011. [DOI:10.1245/s10434-011-1631-5](https://doi.org/10.1245/s10434-011-1631-5)
119. Ychou M, Boige V, Pignon J-P et al.: Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol* 29:1715-1721, 2011. [DOI:10.1200/JCO.2010.33.0597](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.0597)
120. Zhu WG, Xua DF, Pu J et al.: A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection. *Radiother Oncol* 104:361-366, 2012. [DOI:10.1016/j.radonc.2012.08.024](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.08.024)

11 Links

Selbsthilfegruppen

14 Zulassungsstatus

- [Magenkarzinom - Zulassungsstatus von Arzneimitteln](#)

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Florian Lordick

Universitätsklinikum Leipzig
Universitäres Krebszentrum Leipzig UCCL
Liebigstr. 22
04103 Leipzig
florian.lordick@medizin.uni-leipzig.de

Prof. Dr. med. Dirk Arnold

Asklepios Tumorzentrum Hamburg
Asklepios Klinik Altona
Onkologie und Palliativmedizin, mit Sektionen
Hämatologie und Rheumatologie
Paul-Ehrlich-Str. 1
22763 Hamburg
d.arnold@asklepios.com

Prof. Dr. med. Markus Borner

ONCOCARE am Engeriedspital
Riedweg 15
CH-3012 Bern
markus.borner@hin.ch

Univ. Prof. Dr. med. Christiane J. Bruns

Universitätsklinikum Köln (AÖR)
Klinik und Poliklinik für
Allgemein-, Viszeral- & Tumorchirurgie
Kerpener Str. 62
50937 Köln
christiane.bruns@uk-koeln.de

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Eisterer

Allgemein öffentliches Klinikum
Klagenfurt am Wörthersee
Innere Medizin 1
St. Veiter Str. 47
9020 Klagenfurt
imuhaem.klagenfurt@kabeg.at

Dipl.-Med. Gerhard Faber

Celenus Teufelsbad Fachklinik
Abteilung Onkologie
Michaelstein 18
38889 Blankenburg
g.faber@teufelsbad-fachklinik.de

Prof. Dr. med. Susanna Hegewisch-Becker

Onkologische Schwerpunktpraxis Hamburg Eppendorf
Eppendorfer Landstr. 42
20249 Hamburg
hegewisch@hope-hamburg.de

Prof. Dr. med. Markus Möhler

Universitätsklinik Mainz
I. Medizinische Klinik und Poliklinik
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz
markus.moehler@unimedizin-mainz.de

Dr. Ron Pritzkeleit

Institut für Krebsepidemiologie
Krebsregister Schleswig-Holstein
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
ron.pritzkeleit@krebsregister-sh.de

PD Dr. med. Marianne Sinn

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Onkologie, Hämatologie, KMT mit Sektion Pneumologie
Martinistr. 52
20246 Hamburg
ma.sinn@uke.de

Prof. Dr. med. Michael Stahl

Evang. Huysens-Stiftung
Kliniken Essen-Mitte
Klinik für Intern. Onkologie und Hämatologie
Henricistr. 92
45136 Essen
M.Stahl@kem-med.com

PD Dr. med. Peter Thuss-Patience

Charité - Universitätsmedizin Berlin
CVK: Campus-Virchow-Klinikum
Charité Centrum Tumormedizin CC14
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
peter.thuss@charite.de

Prof. Dr. Ewald Wöll

Krankenhaus St. Vinzenz
Sanatoriumstr.
A-6511 Zams
Ewald.Woell@krankenhaus-zams.at

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).