

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.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

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

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	8
3.2.1 Bevölkerung	8
3.2.2 Risikopersonen	8
4 Klinisches Bild	8
4.1 Symptome	8
5 Diagnose	9
5.2 Diagnostik	9
5.2.1 Erstdiagnose	9
5.2.2 Histologie und Subtypen	9
5.2.2.1 Laurén Klassifikation	9
5.2.2.2 World Health Organization (WHO) Klassifikation	10
5.2.2.3 The Cancer Genome Atlas (TCGA) Klassifikation	10
5.2.3 Stadien und Stadieneinteilung	10
5.2.3.1 TNM Staging	10
6 Therapie	12
6.1 Therapiestruktur	12
6.1.1 Stadium IA – T1a (Frühkarzinom)	12
6.1.2 Stadium IA – T1b	13
6.1.3 Stadium IB – III	13
6.1.4 Stadium IV	14
6.1.4.1 Medikamentöse Tumorthherapie	14
6.1.4.1.1 Erstlinien-Chemotherapie, zielgerichtete Therapie und Immuntherapie	15
6.1.4.1.1.1 Chemotherapie	15
6.1.4.1.1.2 HER2-positives Magenkarzinom	16
6.1.4.1.1.3 Immuntherapie	16
6.1.4.1.2 Zweit- und Drittlinientherapie	17
6.1.4.1.3 Chirurgie bei metastasiertem Magenkarzinom	18
6.1.4.1.4 Supportive Therapie und Ernährung	18

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 Medikamentöse Tumorthherapie - Substanzen.....	20
6.2.3.1.1 Capecitabin.....	20
6.2.3.1.2 Cisplatin.....	20
6.2.3.1.3 Docetaxel.....	21
6.2.3.1.4 5-Fluorouracil / Capecitabin / Tegafur/S-1	21
6.2.3.1.5 Irinotecan.....	21
6.2.3.1.6 Oxaliplatin	22
6.2.3.1.7 Paclitaxel.....	22
6.2.3.1.8 Ramucirumab	22
6.2.3.1.9 Trastuzumab	22
6.2.3.1.10 Trifluridin/Tipiracil (FTD/TPI)	23
6.2.3.1.11 Nivolumab.....	23
6.2.3.1.12 Pembrolizumab	23
6.3 Besondere Situationen.....	24
6.3.1 Peritonealkarzinose.....	24
6.3.2 Siegelringzellkarzinom in lokal fortgeschrittenen Stadien	24
7 Rehabilitation.....	24
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	25
8.1 Verlaufskontrolle	25
8.2 Nachsorge.....	25
9 Literatur	26
11 Links.....	34
12 Therapieprotokolle	34
14 Zulassungsstatus	34
15 Anschriften der Verfasser	35
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....	37

Magenkarzinom

ICD-10: C16.-

Stand: August 2022

Erstellung der Leitlinie:

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

Autoren: Florian Lordick, Salah-Eddin Al-Batran, Dirk Arnold, Markus Borner, Christiane J. Bruns, Wolfgang Eisterer, Gerhard Faber, Ines Gockel, Dieter Köberle, Sylvie Lorenzen, Markus Möhler, Ron Pritzkeleit, Michael Stahl, Peter Thuss-Patience, Ewald Wöll, Thomas Zander

In Kooperation mit der AIO

Vorherige Autoren: Susanna Hegewisch-Becker, Marianne Sinn

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 Patienten 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 Patienten 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 Tumortherapie. 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 den Tumoren des ösophago-gastralen Übergangs finden sich bei [Onkopedia Ösophaguskarzinom](#). 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

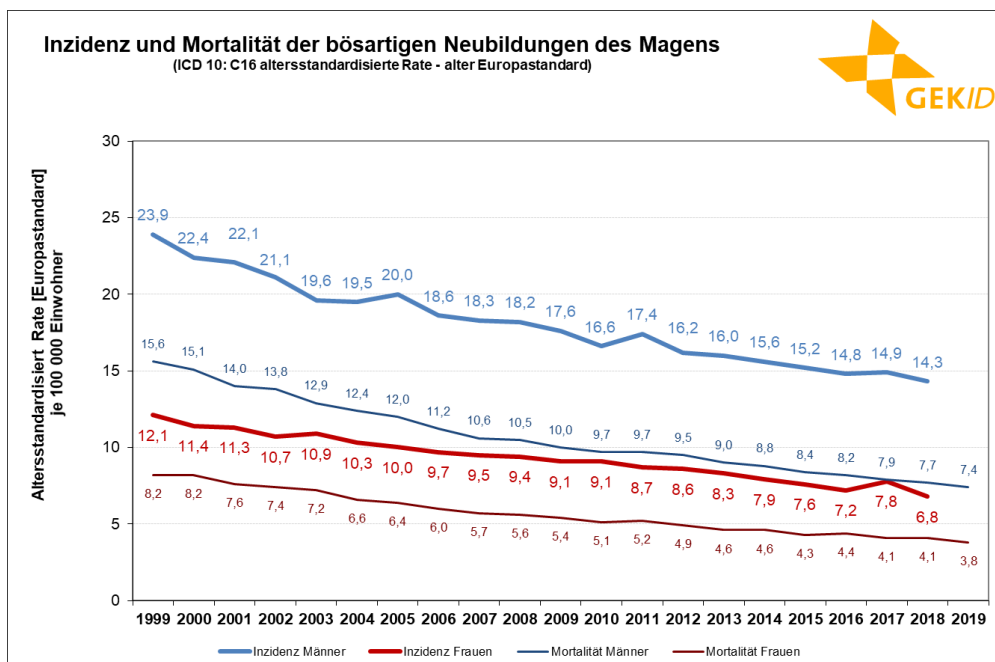
Ösophaguskarzinome kategorisiert werden, werden hier nur cursorisch angesprochen, soweit die klinischen Algorithmen vom Magenkarzinom abgegrenzt werden müssen.

2.2 Epidemiologie

Jährlich werden ungefähr 9.500 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 6.000 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert. Damit ist Magenkrebs die zehnthäufigste Krebslokalisation des Mannes mit einem Anteil von rund 3,5% an allen bösartigen Tumorerkrankungen und die neunthäufigste Tumorerkrankung der Frau mit einem Anteil von etwa 2,4%. Bezogen auf die Krebssterblichkeit ist die Relevanz des Magenkrebses noch höher. So entfallen etwa 3,5% aller Krebstodesfälle bei Frauen auf Magenkrebs, beim Mann sind es 4,2%. Das mittlere Erkrankungsalter liegt mit 71 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 74 Jahre (Männer) bzw. 78 Jahre (Frauen) (Krebs gesamt: 75 bzw. 77 Jahre). Man kann davon ausgehen, dass etwa 33.000 Patienten in Deutschland leben, deren Diagnose nicht länger als fünf Jahre zurückliegt bzw. 52.000 Patienten mit einer Diagnose in den letzten 10 Jahren.

Die altersstandardisierten Erkrankungsraten, ebenso wie die altersstandardisierten Sterberaten, sind seit Jahren bei beiden Geschlechtern rückläufig, siehe [Abbildung 1](#). Die altersstandardisierte Inzidenzrate der Männer ist in den letzten 16 Jahren um durchschnittlich 2,2% pro Jahr gesunken – die Sterberate sogar um durchschnittlich 3,4% pro Jahr. Die Inzidenzrate der Frauen ist in den letzten 16 Jahren um durchschnittlich 2,7% pro Jahr gesunken – die Sterberate um durchschnittlich 3,7% pro Jahr. Fallzahlen und (rohe) Rate der Männer liegen etwa 60% höher als die der Frauen.

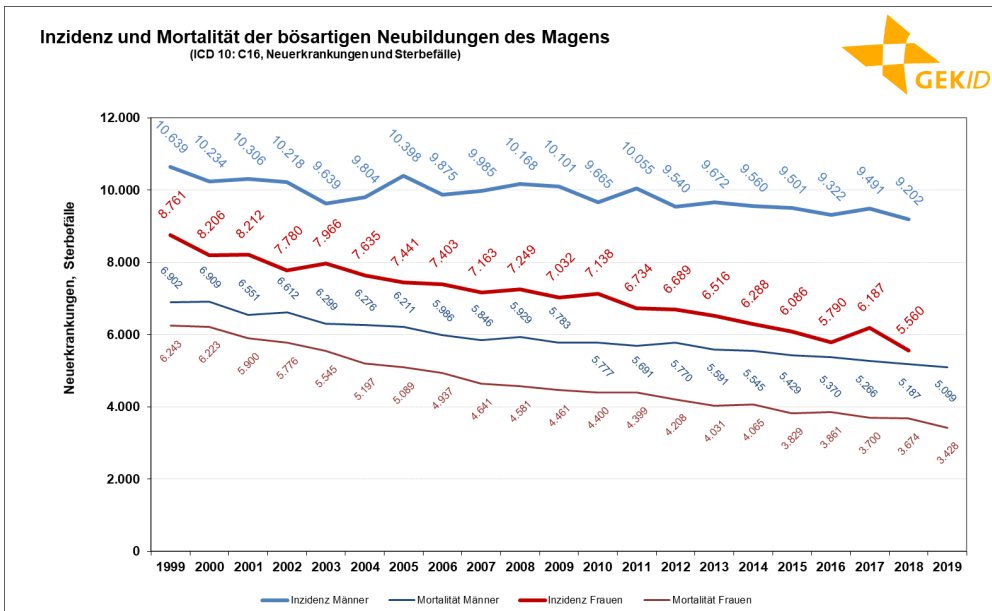
Abbildung 1: Geschätzte Inzidenz des Magenkrebses (ICD 10: C16) in Deutschland - Altersstandardisierte Raten (alter Europastandard) [1]



Während die altersstandardisierten Neuerkrankungsraten ein Maß für die Erkrankungswahrscheinlichkeit darstellen und weitgehend unabhängig vom Bevölkerungsaufbau sind, spiegelt sich in der Zahl der Neuerkrankungsfälle neben der Erkrankungswahrscheinlichkeit 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 0,2% pro Jahr, trotz

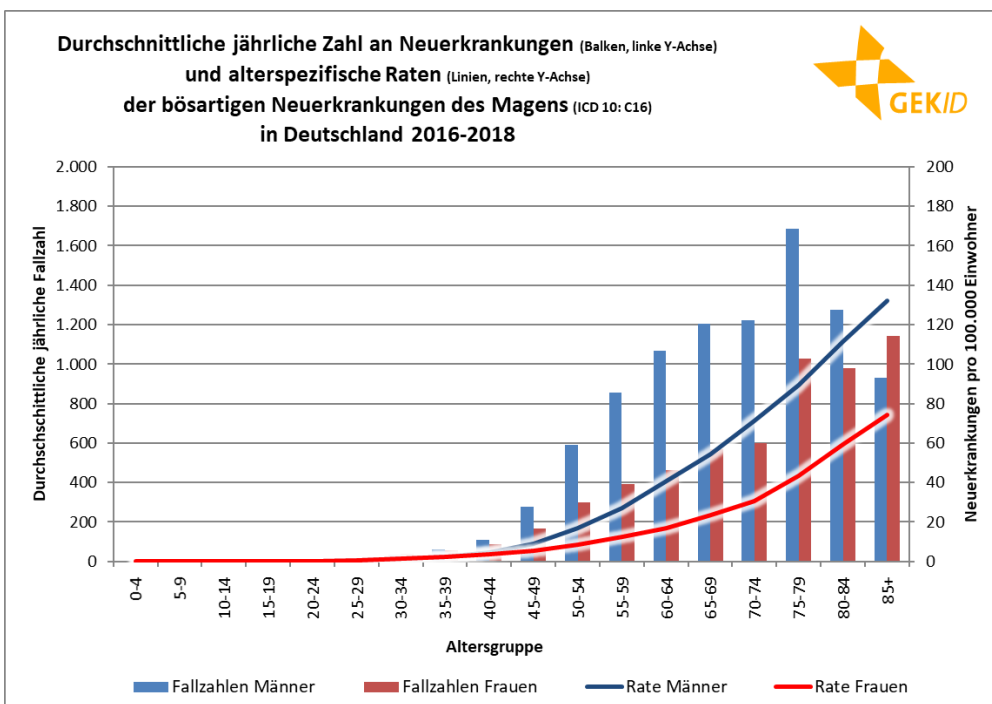
langfristig deutlich sinkenden Erkrankungsraten. Ähnlich sieht es bei der Zahl der Sterbefälle aus. Hier sinkt die Zahl bei Männern um durchschnittlich 1,2% pro Jahr, also auch geringer als der Rückgang der Sterberaten (3,4%). Auch bei Frauen ist der Rückgang der Zahl der Neuerkrankungsfälle (2,1% pro Jahr) bzw. der Sterbefälle (2,7% pro Jahr) geringer als der entsprechenden Raten. Der Unterschied ist aber nicht ganz so groß (Abbildung 2).

Abbildung 2: Geschätzte Inzidenz des Magenkrebses (ICD 10: C16) in Deutschland - Fallzahlen [1]



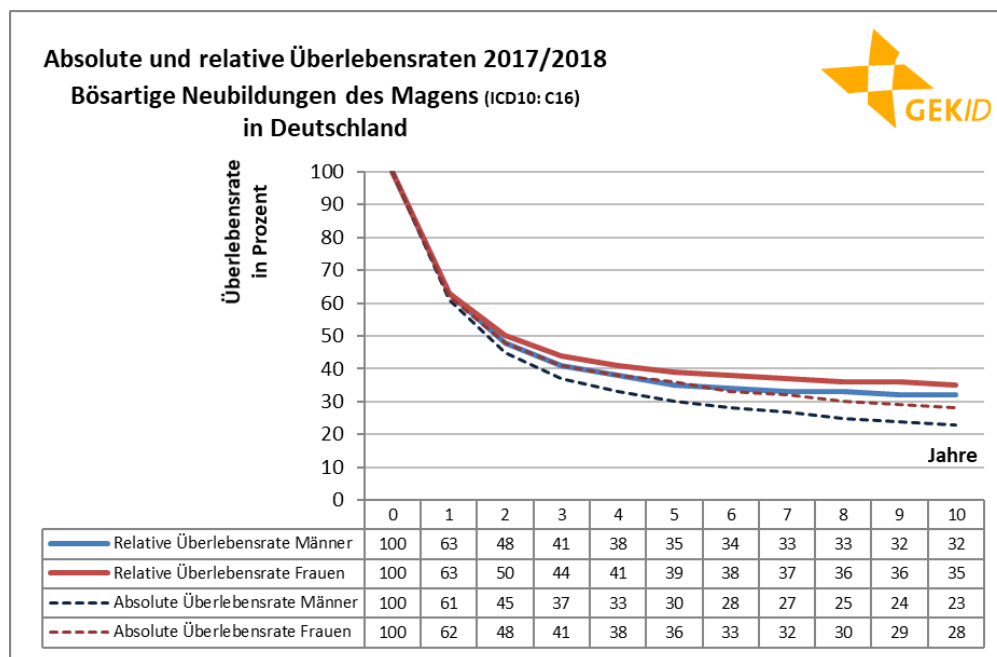
Die meisten Erkrankungsfälle treten bei Männern zwischen 75 bis 79 Jahren auf, siehe [Abbildung 3](#) (Balken). Ab dem 40. Lebensjahr bis zum 80. Lebensjahr steigt die Zahl der Neuerkrankungen stetig an. Danach sinkt sie deutlich ab. Bei Frauen steigt die Zahl quasi kontinuierlich bis in die höchste Altersgruppe an. Das höchste Erkrankungsrisiko – also die Erkrankungszahlen bezogen auf die zugrundeliegende Bevölkerung je Altersgruppe-, siehe [Abbildung 3](#) (Linien), findet sich bei beiden Geschlechtern in der höchsten Altersgruppe 85 Jahre und älter. Fallzahlen und Inzidenzraten der Männer liegen in allen Altersgruppen über denen der Frauen.

Abbildung 3: Altersverteilung der Inzidenz des Magenkrebs (ICD 10: C16) - altersspezifische Fallzahlen und Raten [1]



Die Prognose beim Magenkrebs ist insbesondere in den beiden ersten Jahren nach Diagnose relativ ungünstig. Etwa 40% der Patienten versterben im ersten Jahr nach Diagnosestellung. Der geringe Unterschied zwischen der absoluten Überlebensrate – also dem prozentualen Anteil an Patienten, die eine bestimmte Zeit überleben – und der relativen 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 zusätzliche 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.

Abbildung 4: Absolute und relative Überlebensraten beim Magenkrebs (ICD 10: C16) [1]



Legt man die aktuelle Erkrankungshäufigkeit und die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (G2L2W2, moderate Entwicklung) zugrunde, dann kann in den nächsten 30 Jahren, allein aufgrund der Verschiebung der Altersstrukturen in der Bevölkerung, mit einem Anwachsen der Fallzahlen um rund 30% auf rund 20.000 Neuerkrankungen (2050) gerechnet werden. Tatsächlich dürfte der Anstieg wegen der sinkenden Erkrankungsraten aber geringer ausfallen.

2.3 Pathogenese

Magenkarzinome entwickeln sich - in Analogie zu den Karzinomen des übrigen Verdauungstrakts - sequentiell in mehrstufigen Prozessen über präkanzeröse Zwischenstufen und histologisch definierte Läsionen [2]. Anders als für den diffusen Typ nach Laurén ist dieser Stufenprozess für den intestinalen Typ gut charakterisiert [3]. Die klinische Beobachtung, dass Magenkarzinome 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 Magenkarzinom zu erkranken, ist mit dem Vorliegen der folgenden Risikofaktoren assoziiert [4]:

- genetisch
 - hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis (HNPCC, Lynch Syndrom [5]).
 - hereditäres diffuses Magenkarzinom (HDGC) mit Mutationen im Cadherin 1- (CDH-) oder im Catenin-alpha-1 (CTNNA1) Gen [6, 7]
 - 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
 - Epstein-Barr-Virus-Infektion der Magenschleimhaut
 - inhalativer Tabakkonsum
 - atrophische Gastritis
 - partielle Gastrektomie
 - Morbus Ménétrier
 - Langzeiteinnahme von Protonenpumpeninhibitoren

Die Risikofaktoren unterscheiden sich für die unterschiedlichen anatomischen Lokalisationen. Distale Magenkarzinome finden sich häufig assoziiert mit Helicobacter-pylori-Infektion der Magenschleimhaut, salzreicher Ernährung 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

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 [8]. 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 [9].

3.2 Früherkennung

3.2.1 Bevölkerung

Da Deutschland/Österreich/Schweiz keine Hochinzidenzregionen für das Magenkarzinom sind, erscheint es unwahrscheinlich, dass ein bevölkerungsbezogenes Screening kosteneffektiv wäre. Eine Studie, die die Kosteneffizienz explizit unter den Bedingungen im deutschsprachigen Mitteleuropa prüft, wurde allerdings bislang nicht durchgeführt. Ein bevölkerungsbezogenes endoskopisches Screening zum Nachweis von Magenfrühkarzinomen wird derzeit in den genannten Ländern 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 [10]. Eine wissenschaftlich fundierte Empfehlung zur Screening-Endoskopie 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 Patienten mit Magenkarzinom [11]. Es wird allerdings empfohlen, bei Verwandten ersten Grades von Magenkarzinom-Patienten eine Eradikation von *H. pylori* durchzuführen [12].

Personen mit Nachweis von pathogenen Mutationen im CDH1-Gen soll bei positiver Familienanamnese für ein hereditäres, diffuses Magenkarzinom eine prophylaktische Gastrektomie empfohlen werden [11]. Der Wissensstand zur Penetranz von pathogenen CTNNA1 Mutationen ist noch geringer, sodass eine eindeutige Empfehlung zur prophylaktischen Gastrektomie noch nicht gegeben werden kann. Mindestens ist zu einer engmaschigen endoskopischen Überwachung zu raten. Eine differenzierte und individuelle Beratung in einem spezialisierten Zentrum ist zu empfehlen [13, 14].

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 [15]:

- Dysphagie
- Dyspepsie
- Rezidivierendes Erbrechen
- Inappetenz
- Frühes Sättigungsgefühl
- Gewichtsverlust
- Zeichen einer gastrointestinalen Blutung
- Schmerzen im Epigastrium
- Symptome metastatisch betroffener Organe (unter anderem Leberkapselschmerz, Ileus-symptome bei Peritonealkarzinose, etc.)

Das Magenkarzinom kann mit unterschiedlichen paraneoplastischen Syndromen einhergehen, wobei kutane Erscheinungen häufiger als andere Paraneoplasien beobachtet werden [16].

5 Diagnose

5.2 Diagnostik

5.2.1 Erstdiagnose

Die Endoskopie ist als die sensitivste und spezifischste diagnostische Methode anzusehen. Mittels hochauflösender Videoendoskopie ist es möglich, auch diskrete Änderungen in Farbe, Relief und 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
Endoskopie oberer Gastrointestinaltrakt	fakultativ Ergänzung durch Chromoendoskopie
Endoskopische Ultraschalluntersuchung (EUS) ¹	zur Therapieplanung bei lokalisierter Erkrankung
Computertomographie Thorax, Abdomen und Becken mit oralem und intravenösem Kontrastmittel	zur Darstellung der lokoregionalen und distanten Tumorausbreitung
Sonographie Abdomen	ergänzend zur Computertomographie
Laparoskopie mit Zytologie ²	bei cT2/cT3/cT4 ohne Nachweis anderweitiger Fernmetastasen zum Nachweis/Ausschluss einer peritonealen Metastasierung

Legende:

¹ siehe Kapitel [5.2.3.1](#)

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 Peritonealmetastasierung hat unmittelbare Auswirkungen auf die Therapieplanung [\[17\]](#). Laparoskopisch auffällige Befunde werden häufiger bei T3/T4 klassifizierten Tumoren gefunden [\[18\]](#).

5.2.2 Histologie und Subtypen

Die histologische Diagnose des Magenkarzinoms soll aus einer Biopsie erfolgen, welche durch zwei erfahrene Pathologen beurteilt wird [\[11\]](#).

5.2.2.1 Laurén Klassifikation

Histologisch zeichnet sich das Magenkarzinom durch eine starke Heterogenität aus, oft existieren in einem Tumor mehrere unterschiedliche histologische Elemente. Über die letzten Jahrzehnte basierte die histologische Einordnung auf der Laurén Klassifikation [\[19\]](#):

- 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 [\[20\]](#).

5.2.2.2 World Health Organization (WHO) Klassifikation

Die World Health Organization (WHO) Klassifikation unterscheidet vier maßgebliche Typen des Magenkarzinoms [21].

- 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.

5.2.2.3 The Cancer Genome Atlas (TCGA) Klassifikation

Genetisch-molekulare Studien unterteilen das Magenkarzinom in molekulare Subtypen basierend auf Untersuchungen des Genoms, Transkriptom, Epigenoms und Proteoms. Die bekannteste molekulare Subtypisierung nach TCGA unterscheidet vier Subtypen [22].

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

Diese Klassifikation hat derzeit noch begrenzte Auswirkungen auf die Auswahl der Behandlung.

5.2.3 Stadien und Stadieneinteilung

5.2.3.1 TNM Staging

Die Klassifikation der Ausdehnung des Primärtumors und der Metastasierung erfolgt auf der Basis der UICC/AJCC-TNM Kriterien [19, 21, 23]. Seit dem 1. Januar 2017 wird in Europa die 8. Edition verwendet [21]. Die TNM-Kriterien sind in [Tabelle 2](#), die Stadieneinteilung in [Tabelle 3](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: UICC-TNM Klassifikation - Magenkarzinom [21, 25]

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

Tabelle 3: Klassifikation der Tumorstadien [21, 25]

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

Besonders geeignet zur Feststellung der klinischen T-Kategorie ist die Endosonographie (EUS), da sie am besten die unterschiedlichen Wandschichten des Magens darstellen kann. Der EUS sollte daher Bestandteil des Stagings des Primärtumors mit kurativer Therapieintention sein.

Zur Identifikation maligner Lymphknoten in der CT-Schnitt-Bildgebung dienen folgende Charakteristika [26]:

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

Die Sensitivität des CT für das Lymphknotenstaging wird mit 62,5% - 91,9% in systematischen Reviews variabel eingeschätzt [27].

Der EUS verbessert die akkurate Bestimmung der T- und N-Kategorie und kann dazu beitragen, das proximale und distale Ende des Tumors zu bestimmen. Bei Tumoren des Antrums ist der EUS weniger genau. Der EUS gilt als genauer als das CT bei der Diagnostik maligner Lymphknoten:

Anzeichen für Malignität im EUS beinhalten [28]:

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

6 Therapie

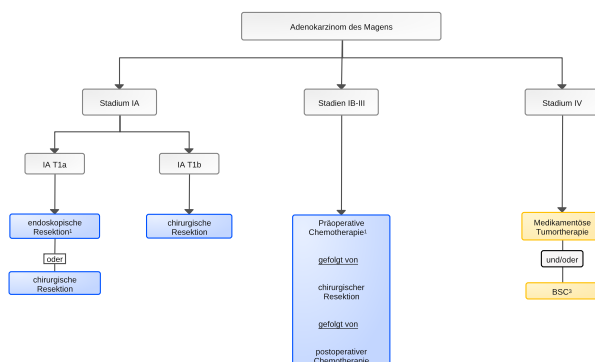
6.1 Therapiestruktur

Eine multidisziplinäre Planung ist für jede initiale Behandlungsempfehlung erforderlich. Sie soll 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 Patienten 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;

¹ siehe [Tabelle 4](#)

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

³ Best 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 [29]. Falls die histopathologische Aufarbeitung nach endoskopischer Resektion ergibt, dass die Tumordinfiltration bis in die Submukosa reicht (T1b), soll eine chirurgische Resektion mit sys-

tematischer Lymphadenektomie erfolgen, da dann in bis zu 30% der Fälle bereits Lymphknotenmetastasen vorliegen.

Als pT1a cN0 cM0 klassifizierte Magenkarzinome können unter Berücksichtigung der adaptierten japanischen Kriterien mit einer endoskopischen Resektion behandelt werden, wenn folgende Kriterien erfüllt sind [11, 30], siehe [Tabelle 4](#).

Tabelle 4: Kriterien für eine endoskopische Resektion im Stadium IA T1a [11, 109]

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

Magenfrühkarzinome mit maximal einem „erweitertem Kriterium“ können ebenfalls endoskopisch kurativ reseziert werden [11]. Zur Resektion soll die ESD eingesetzt werden. Liegt mehr als ein erweitertes Kriterium vor, soll eine onkologisch-chirurgische Resektion erfolgen. Die erweiterten Kriterien sind wie folgt definiert:

- Differenziertes Mukosakarzinom (G1/2) ohne Ulceration und Größe >2cm
- Differenziertes Mukosakarzinom mit Ulceration und Größe <3cm
- Gut differenzierte Karzinome mit Submukosainvasion <500µm und Größe <3cm
- Undifferenziertes Mukosakarzinom <2cm Durchmesser (sofern bioptisch kein Nachweis von Tumorzellen im Abstand ≤ 1 cm besteht [11])

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 können endoskopisch behandelt werden, wenn erneut ein rein mukosaler Befall (rT1a cN0 cM0) vorliegt. Ein (begrenztes) chirurgisches Vorgehen stellt eine Alternative dar.

6.1.2 Stadium IA - T1b

Bei Magenkarzinomen im Stadium IA mit Infiltration der Submukosa 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% [31], die krebspezifische Überlebensrate nach 10 Jahren in der italienischen IRGGC Analyse bei 93%. Therapie der Wahl im Stadium T1b ist die radikale chirurgische Resektion (subtotale, totale oder transhiatal erweiterte Gastrektomie). Limitierte Resektion können nur in Ausnahmefällen empfohlen werden auf Grund der ungenauen Treffsicherheit des prätherapeutischen Stagings.

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

6.1.3 Stadium IB - III

Im Stadium IB - III soll die Resektion aus einer radikalen Resektion (subtotale, totale oder transhiatal erweiterte Gastrektomie) in Kombination mit einer D2- Lymphadenektomie bestehen. Eine subtotale Gastrektomie kann durchgeführt werden, wenn sichere freie Tumorränder erzielt werden können. Die vomals empfohlenen Absetzungsränder von 5 bzw. 8 cm bei intestinalem bzw. diffussem Tumorwachstumstyp werden mittlerweile nicht mehr anerkannt. Die

wissenschaftliche Evidenz für gesicherte Empfehlungen ist gering. Entscheidend ist ein negativer oraler Schnittrand im intraoperativen Schnellschnitt

Die perioperative Chemotherapie mit einem Platinderivat, einem Fluoropyrimidin und einem Anthrazyklin führte in der MAGIC-Studie bei Patienten mit resektablem Magenkarzinom zu einer deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens [32]. In der französischen FNCLCC / FFCD Multicenterstudie zeigte eine perioperative Chemotherapie mit einem Platinderivat und einem Fluoropyrimidin ohne Anthrazyklin eine vergleichbare Effektstärke auf die Verbesserung des Überlebens [33].

Die Behandlung nach dem FLOT-Schema (5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin/Docetaxel) führte bei Patienten im Stadium \geq cT2 und/oder cN+ zu einer weiteren Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,75) und des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio 0,77) gegenüber einer Therapie analog MAGIC; siehe auch Kapitel 6.2.3.1 Die relativ höhere Wirksamkeit von FLOT zeigte sich konsistent über relevante Subgruppenanalysen wie Alter, Histologie und Lokalisation. Die Rate an perioperativen Komplikationen war vergleichbar [34].

Für Patienten mit einem Magenkarzinom \geq Stadium IB, die eine Resektion ohne vorherige Chemotherapie erhielten (z.B. durch fehleingeschätztes Tumorstadium vor Chirurgie) kann eine adjuvante 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 im perioperativen Setting hinsichtlich des Gesamtüberlebens bisher nicht belegt und kann deshalb außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen werden.

Bei Mikrosatelliten-instabilen lokalisierten Magenkarzinomen bestehen auf der Grundlage retrospektiver Datenanalysen Zweifel an der Wirksamkeit einer perioperativen Chemotherapie [35]. Aktuelle Daten aus der DANTE Studie zeigen allerdings, dass mittels FLOT Chemotherapie auch bei Magenkarzinomen vom MSI Subtyp komplette und subtotal Tumorremissionen erreicht werden können [35, 36]. Somit bleibt nach aktuellem Stand auch für MSI Magenkarzinome eine perioperative Chemotherapie mit dem FLOT Schema indiziert, wenn eine Tumoresponse erreicht werden soll.

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

6.1.4 Stadium IV

Die Zielsetzung der Therapie ist in der Regel nicht kurativ. An erster Stelle steht die systemische medikamentöse Therapie, in Einzelfällen ergänzt durch lokale Therapiemaßnahmen. Aktive Symptomkontrolle und supportive Maßnahmen wie Ernährungsberatung, psychosoziale Unterstützung, palliative Begleitung sind fester Bestandteil der Behandlung. Die Prognose von Patienten mit lokal fortgeschrittenem und irresektablem oder metastasiertem (hier: „fortgeschrittenem“) Magenkarzinom ist ungünstig. Studien, die den Stellenwert von Chemotherapie evaluierten, zeigten eine Überlebenszeit von weniger als einem Jahr [37]. Es ist belegt, dass Chemotherapie das Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom im Vergleich zu alleiniger bester supportiver Therapie verlängern und die Lebensqualität länger erhalten kann [38].

6.1.4.1 Medikamentöse Tumorthherapie

Die aktuell empfohlenen Algorithmen für diemedikamentöse Tumorthherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom zeigen [Abbildung 6](#), [Abbildung 7](#) und [Abbildung 8](#).

Abbildung 6: Algorithmus für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms

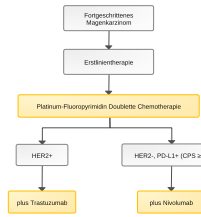


Abbildung 7: Algorithmus für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms

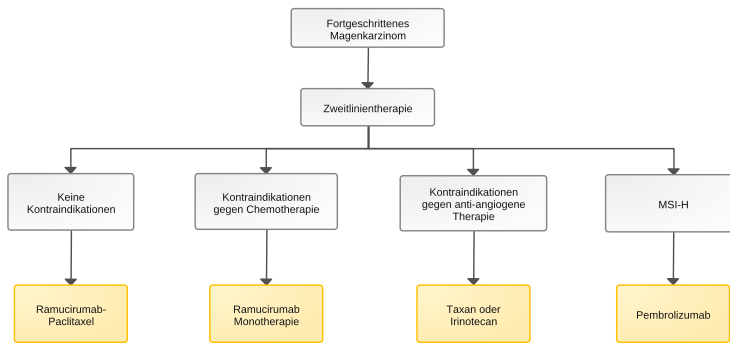
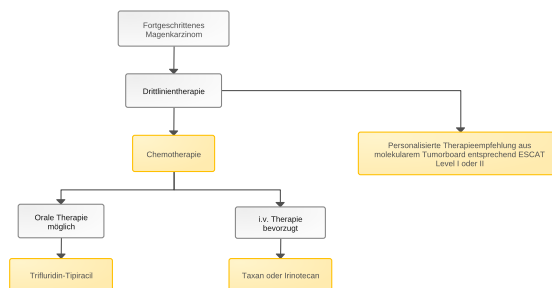


Abbildung 8: Algorithmus für die Drittlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms



6.1.4.1.1 Erstlinien-Chemotherapie, zielgerichtete Therapie und Immuntherapie

6.1.4.1.1.1 Chemotherapie

Standard für die Erstlinienchemotherapie fortgeschrittener Magenkarzinome ist eine Platin-Fluoropyrimidin-Doublette. Oxaliplatin und Cisplatin sind vergleichbar wirksam, mit Vorteilen hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils für Oxaliplatin. Dies kann gerade bei älteren Patienten (>65 Jahre) zu tendenziell besserer Wirksamkeit beitragen [39, 23]. Fluoropyrimidine können als Infusion (5-FU) oder oral (Capecitabine oder S-1) verabreicht werden. Orales Fluoropyrimidine sind vergleichbar wirksam wie infundiertes 5-FU [40- 43]. Capecitabin ist in Kombination mit einem Platinderivat zugelassen und wurde sowohl mit Cis- als auch mit Oxaliplatin bei Europäern geprüft. S-1 ist in Japan als Standard etabliert und in Europa für palliative Ersttherapie in Kombination mit Cisplatin zugelassen. Infundiertes 5-FU sollte bei Dysphagie oder anderen Ernährungsproblemen gegenüber oralen Medikamenten bevorzugt werden. Bei älteren oder gebrechlichen Patienten unterstützen Ergebnis der Phase III GO-2 Studie die von Beginn an Dosis-reduzierte Anwendung von Oxaliplatin-Fluoropyrimidin Chemotherapie, womit weniger Nebenwirkungen bei vergleichbarer Wirksamkeit erzielt werden konnte [44].

Die Hinzunahme von Docetaxel zur einer Platin-Fluoropyrimidin Kombination (dreiwöchentliches DCF-Schema) verbesserte die radiologische Ansprechrate und verlängerte die Gesamtüberlebensdauer in einer älteren Phase III Studie, führte aber gleichzeitig zu signifikant verstärkten

Nebenwirkungen [45]. Weitere Phase II Studien untersuchten modifizierte Docetaxel-Platin-Fluoropyrimidin Tripletten. Diese zeigten teils eine verminderte Toxizität im Vergleich zu DCF [46-49]. Die höhere Ansprechrates einer Triplette (37% versus 25% [45]) übersetzt sich jedoch in neueren Studien bei effektiven Zweitlinien-Regimen nicht in ein verlängertes Überleben. In der Phase III JCOG1013 Studie erhielten Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom entweder Cisplatin-S-1 oder Cisplatin-S1-Docetaxel. Es zeigten sich keine Unterschiede im radiologischen Ansprechen, dem Progressions-freien und dem Gesamtüberleben [50]. Bei erhöhter Toxizität und unsicheren Effekten auf das Gesamtüberleben lässt sich daher keine Standardempfehlung für eine Erstlinientherapie mit Docetaxel-Platin-Fluoropyrimidin aussprechen. Standard ist eine Platin-Fluoropyrimidin Doublette. In begründeten Einzelfällen, zum Beispiel bei starkem und vitalem Remissionsdruck der Erkrankung, kann ein Therapiestart mit einer Platin-Fluoropyrimidin-Docetaxel-Triplette indiziert sein.

Irinotecan-5-FU wurde mit Cisplatin-5-FU und mit Epirubicin-Cisplatin-Capecitabin in randomisierten Phase III Studien verglichen und zeigte vergleichbare Überlebenszeiten bei kontrollierbaren Nebenwirkungen [51, 52]. Irinotecan-5-FU kann deshalb entsprechend der wissenschaftlichen Evidenz als eine Behandlungsalternative zu Platin-Fluoropyrimidin-Doubletten angesehen werden; ein Einsatz von Irinotecan beim Magenkarzinom ist aber außerhalb des Labels.

6.1.4.1.1.2 HER2-positives Magenkarzinom

HER2-Positivität wird beim Magenkarzinom definiert als Vorliegen einer Proteinexpression mit Immunhistochemie-Score [IHC] 3+ oder IHC 2+ und gleichzeitig Genamplifikation bei in-situ-Hybridisierung [ISH] $HER2/CEP17$ Ratio ≥ 2.0 . Die HER2-Diagnostik soll qualitätskontrolliert erfolgen [53, 54]. Trastuzumab soll zu Chemotherapie bei Patienten mit HER2-positivem fortgeschrittenem Magenkarzinom hinzugefügt werden [38, 55]. Die Empfehlung basiert auf den Daten der Phase III ToGA-Studie, welche eine höhere Ansprechrates und ein verlängertes Überleben für Trastuzumab-Cisplatin-Fluoropyrimidin Chemotherapie versus Chemotherapie alleine bei oben genannten Selektionskriterien zeigte; die zusätzlichen Trastuzumab-Nebenwirkungen sind gering und kontrollierbar [55]. Kombinationen von Trastuzumab und Oxaliplatin plus Fluoropyrimidin führen zu vergleichbaren Ergebnissen wie das historische Cisplatin-haltige ToGA Regime [56-58].

6.1.4.1.1.3 Immuntherapie

Die Phase III CheckMate 649 Studie untersuchte die Hinzunahme von Nivolumab zu Chemotherapie (Capecitabin-Oxaliplatin oder 5-FU/Leucovorin-Oxaliplatin) bei Patienten mit nicht vorbehandeltem Magen-, ösophago-gastralem Übergangs- oder ösophagealem Adenokarzinom [59]. Die Studie umfasste Patienten unabhängig vom PD-L1-Status; die dualen primären Endpunkte OS und PFS. ~60% der Studienpopulation hatten Tumoren mit einem PD-L1 CPS ≥ 5 . Nivolumab plus Chemotherapie erbrachte eine signifikante Verbesserung gegenüber Chemotherapie alleine im Gesamtüberleben und im Progressions-freien Überleben (7,7 vs. 6,1 Monate). bei Patienten mit einem PD-L1 CPS ≥ 5 .

Auch in der asiatischen Phase II/III-Studie ATTRACTION-04 wurde mit Nivolumab und Erstlinien-CTX eine signifikante Verbesserung des Progressions-freien Überlebens gezeigt, bei allerdings nicht nachweisbarer Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu alleiniger Chemo-Erstlinientherapie. Der Grund für den fehlenden Überlebensvorteil (>17 Monate in beiden Armen !) ist wahrscheinlich, dass viele Patienten post-Progressions- Therapien einschließlich Immuntherapie jenseits der ersten Therapielinie erhielten [60].

6.1.4.1.2 Zweit- und Drittlinientherapie

Abbildung 7 und 8 zeigt den Algorithmus für Zweit- und Drittlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom. Die Evidenz-basierten Chemotherapie-Optionen in dieser Situation sind Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan, die vergleichbare Wirksamkeit bei unterschiedlichen substanztypischen Toxizitäten aufweisen [61- 64]. Irinotecan kann bevorzugt bei vorbestehender Neuropathie eingesetzt werden, ist aber beim Magenkarzinom nicht zugelassen durch die EMA. 5-FU/Folinsäure-Irinotecan (FOLFIRI) wird ebenfalls gelegentlich verwendet, die wissenschaftliche Evidenz dafür ist aber begrenzt [65]. Ramucirumab plus Paclitaxel ist durch die EMA zugelassen. Die Hinzunahme des anti-vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (VEGFR-2) Antikörpers Ramucirumab zu Paclitaxel erhöht die Tumorsprechrates und verlängert das Progressions-freie und das Gesamtüberleben entsprechend der Ergebnisse der Phase III RAINBOW Studie [66]. Bereits in der Phase III REGARD Studie zeigte Ramucirumab Monotherapie bei allerdings niedriger radiologischer Ansprechrates eine verlängerte Überlebenszeit gegenüber Placebo [67].

In der Phase III KEYNOTE-061 Studie zeigte Pembrolizumab Monotherapie kein verlängertes Gesamtüberleben im Vergleich zu Chemotherapie [68]. Eine explorative Subgruppenanalyse erkannte allerdings einen deutlichen Benefit für die anti-PD-1 Immuntherapie bei Patienten mit MSI-H Magenkarzinomen [69]. Deshalb ist die PD-1 Inhibition bei fortgeschrittenen MSI Karzinomen spätestens in der zweiten Behandlungslinie zu empfehlen. Pembrolizumab hat auf der Grundlage der Keynote-158-Studie [70] eine europäische Zulassung in dieser Indikation. Auch andere Biomarker, insbesondere EBV und Tumormutationslast werden als prädiktive Faktoren für eine Wirksamkeit von PD-1-Immuncheckpointinhibitoren diskutiert [71- 73]. Die Evidenz reicht aber bislang für eine positive Empfehlung zur Immuntherapie bei Vorliegen dieser Biomarker, nicht aus.

Studien, welche in der zweiten Behandlungslinie Trastuzumab, Lapatinib und Trastuzumab-Emtansin bei Patienten mit HER2-positiven Karzinomen untersuchten, fielen negativ aus [74- 77]. Diese Medikamente sollen daher beim Magenkarzinom außerhalb klinischer Studien nicht eingesetzt werden. Eine kürzlich publizierte randomisierte Phase II Studie zeigte für das Antikörper-Chemotherapie-Konjugat Trastuzumab-Deruxtecan (Tdx-1), im Vergleich zu einer Standard-Chemotherapie bei Patienten mit vorbehandeltem HER2-positivem fortgeschrittenem Magenkarzinom, eine Verbesserung des Gesamtüberlebens [78]. Dies führte zur Zulassung des Medikaments im Bereich der *Food and Drug Association* (FDA), noch nicht jedoch der *European Medicines Agency* (EMA) führte. Tdx-1 kann deshalb in Europa noch nicht für den Einsatz außerhalb klinischer Studien empfohlen werden. Konfirmatorische Studien zur Wirksamkeit von Tdx-1 beim HER2-positiven Magenkarzinom laufen derzeit auch in Europa.

In der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom in der dritten Linie und darüber hinaus besteht die beste Evidenz für Trifluridin-Tipiracil (FTD/TPI) basierend auf der Phase III TAGS Studie. Das mediane Gesamtüberleben mit FTD/TPI versus Placebo war in der Gesamtgruppe, Drittlinienkohorte und in der Viertliniengruppe signifikant verbessert [79- 81]. Bei Durchführbarkeit einer oralen Therapie sollte daher Trifluridin-Tipiracil (FTD/TPI) zur Anwendung kommen, alternativ bei Präferenz für eine i.v. Therapie kann Irinotecan oder ein Taxan gegeben werden, wenn nicht bereits in einer früheren Therapielinie verwendet. Nivolumab erwies sich ebenfalls als wirksam; die Daten der ATTRACTION-03 Studie wurden aber ausschließlich bei asiatischen Patienten gewonnen [82], so dass Nivolumab in der dritten Behandlungslinie bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom keine Zulassung der EMA hat und nicht empfohlen werden kann.

Nach Empfehlung eines molekularen Tumorboards kann in begründeten Fällen auch eine nicht zugelassene Therapieoption zu bevorzugen sein, insbesondere dann, wenn der Empfehlung ein

Evidenzgrad entsprechend ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT) Level I oder II zugrunde gelegt werden kann [83].

6.1.4.1.3 Chirurgie bei metastasiertem Magenkarzinom

Die randomisierte Phase III REGATTA Studie zeigte, dass eine Gastrektomie zusätzlich zur Chemotherapie bei metastasierter Erkrankung keinen Überlebensvorteil im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie bringt [84]. Internationale Datenerhebungen zeigen, dass operative Resektionen bei Oligometastasierung zunehmend als Behandlungsoption wahrgenommen werden [85-87]. Die AIO-FLOT3 Phase II-Studie berichtete Ergebnisse zur Machbarkeit von Resektionen bei Stadium IV Magenkarzinom und Überlebenszeiten bei hoch selektionierten Patienten mit oligometastasierter Erkrankung, welche unter FLOT Chemotherapie ohne primäre Progredienz war [88]. Der mögliche Prognosegewinn von Resektionen bei oligometastasiertem Magenkarzinom wird derzeit in randomisierten Phase III Studien evaluiert (RENAISSANCE, NCT0257836) und SURGIGAST, NCT03042169.

6.1.4.1.4 Supportive Therapie und Ernährung

Es wird empfohlen, bei allen Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom ein Ernährungs- und Symptomscreening mit geeigneten Instrumenten regelmäßig durchzuführen, und entsprechende unterstützende Therapien daraus abzuleiten. Eine Studie aus China zeigte, dass die frühe Integration einer supportiv-palliativen Unterstützung effektiv ist und einen Überlebensvorteil bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom zu bringen scheint [89].

Gewichtsverlust ist ein multifaktorielles Phänomen und kann auf eine Obstruktion der Verdauungswege, Malabsorption oder Hypermetabolismus zurückzuführen sein. In klinischen Datensätzen zeigt sich, dass Gewichtsverlust von $\geq 10\%$ vor Chemotherapie oder $\geq 3\%$ während des ersten Zyklus einer Chemotherapie mit reduzierten Überlebenszeiten verbunden ist [90]. Auch eine Veränderung der Körperzusammensetzung mit Reduktion der Muskelqualität erwies sich bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom als prognostisch ungünstig [91]. Mit dem modifizierten Glasgow Prognostic Score (Serum CRP und Albumin) lässt sich das Ausmaß der Sarkopenie und die Prognose der Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom einschätzen [92].

Daraus lässt sich ableiten, dass bei jedem Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom ein Screening zum Ernährungszustand durchgeführt werden sollte (zum Beispiel mittels Nutritional Risk Screening, NRS) [93] und bei Hinweisen auf Ernährungsmangel eine fachgerechte ernährungsmedizinische Beratung und Mitbetreuung angeboten werden sollte.

Dysphagie bei proximalen Magenkarzinomen kann mittels Strahlentherapie oder Insertion eines Stents gebessert werden [94]. Einzeldosis-Brachytherapie ist an einigen Zentren die bevorzugte Option und führt zu einer länger anhaltenden Symptomkontrolle und weniger Komplikationen als eine Stent-Einlage. Stenting wird bei schwerer Dysphagie benötigt und insbesondere bei Patienten mit limitierter Lebenserwartung, da die Effekte des Stents unmittelbar eintreten, während sich die dysphagischen Beschwerden bei Strahlentherapie erst nach ca. 4-6 Wochen verbessern [95]. Wenn Strahlentherapie oder ein Stent nicht in Betracht kommen, kann eine enterale Ernährung mittels naso-gastrischer, naso-jejunaler oder perkutan gelegter Ernährungs-sonde Erleichterung verschaffen [96]. Die Indikation zur parenteralen Ernährung folgt den allgemein anerkannten Leitlinien.

6.2 Therapiemodalitäten

6.2.1 Resektion

6.2.1.1 Endoskopische Resektion

Die endoskopische Resektion (ER) ist ein minimal-invasives Verfahren zur Resektion von Frühkarzinomen. Die Kriterien für die ER sind oben dargestellt (Kapitel 6.1.1). 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 (rT1a cN0 cM0) 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 Patienten 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 [97]. Langzeitergebnisse einer randomisierten Studie aus den Niederlanden zeigten eine niedrigere lokale Rezidivrate und ein besseres Krebs-spezifisches Überleben nach D2- versus D1-Lymphadenektomie [98]. Die aktuelle UICC/AJCC TNM (8. Edition) Klassifikation empfiehlt die Entfernung und Untersuchung von mindestens 15 Lymphknoten für ein verlässliches Staging [99]. In der aktuellen S3 Leitlinie zum Magenkarzinom wird die Entfernung von mindestens 25 Lymphknoten als adäquat betrachtet [11].

Die Operation sollte an einem zertifizierten *high-volume* Zentrum mit ausreichender chirurgischer Expertise und perioperativer Betreuung durchgeführt werden [11].

Zahlreiche Studien belegen eine bessere kurzfristige und langfristige Überlebenschance für Patienten, die an Zentren mit ausgewiesener Expertise behandelt werden [100- 102]. Die perioperative Morbidität und Letalität sollten nicht über 15% bzw. 3% liegen [103]. Das Konzept der „enhanced recovery“ wird in den Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Guidelines dargestellt und umfasst alle Aspekte einer optimierten perioperativen Betreuung [104].

Bei Patienten nach Gastrektomie ist lebenslang eine regelmäßige parenterale Substitution von Vitamin B12 erforderlich. Nach Roux-Y-Rekonstruktion ist die Substitution mit Pankreasenzymen indiziert.

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 [68, 105]). Diese Therapie wurde deshalb als ein Behandlungsstandard in Nordamerika empfohlen. In Deutschland und Europa fand sie keine Akzeptanz wegen der inadäquaten chirurgischen Qualität innerhalb der INT-0116-Studie. Diese Zurückhaltung wird gerechtfertigt durch eine holländische Studie, die nahelegte, dass eine adjuvante Radiochemotherapie die Lokalrezidivrate nach D1-Lymphadenektomie senkt, hingegen keinen Benefit nach D2-Lymphadenektomie aufweist [106].

Die präsentierten Ergebnisse der holländisch-skandinavischen CRITICS-Studie zeigen, dass eine adjuvante Radiochemotherapie nach neoadjuvanter Chemotherapie und qualitätsgesicherter Chirurgie keinen Überlebensvorteil bringt [107]. Die in Korea durchgeführte ARTIST-2 Studie konnte keinen Stellenwert für eine adjuvante Radiochemotherapie im Vergleich zur adjuvanten Chemotherapie mit einer Platin-Fluoropyrimidin Doublette bei adäquat (D2-Lymphadenektomie) und kurativ (R0) resezierten Patienten mit Magenkarzinom und positivem nodalen Tumorstatus finden [108].

Bei Patienten mit R1-Resektion legen retrospektive Studien nahe, dass eine adjuvante Radiochemotherapie vielleicht eine Verbesserung der Prognose bringen könnte [102, 109]. Deshalb kann in Einzelfällen, nach Abwägung des fraglichen Nutzens und der potenziellen Risiken und Belastungen, eine adjuvante Radiochemotherapie bei Vorliegen eines R1 Status erwogen werden.

6.2.3 Medikamentöse Tumorthherapie

6.2.3.1 Medikamentöse Tumorthherapie - Substanzen

6.2.3.1.1 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 Patienten in den Zulassungsstudien auftreten, sind Diarrhoe und Hand - Fuß - Syndrom. Patienten mit funktionell relevanten Polymorphismen der Gene des 5-FU Abbaus haben ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen.

6.2.3.1.2 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.

6.2.3.1.3 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 [34, 47, 113]. 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](#).

6.2.3.1.4 5-Fluorouracil / Capecitabin / Tegafur/S-1

5-Fluorouracil kommt fast in allen Formen der medikamentösen Tumortherapie von Patienten mit Magenkarzinom vor. Die Wirksamkeit wird durch Kombination mit Folinsäure gesteigert. Schwere Nebenwirkungen sind Diarrhoe und Stomatitis. Patienten mit funktionell relevanten Polymorphismen der Gene des 5-FU Abbaus haben ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen.

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 Patienten in den Zulassungsstudien auftreten, sind Diarrhoe und Hand - Fuß - Syndrom. Patienten mit funktionell relevanten Polymorphismen der Gene des 5-FU Abbaus haben ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen.

Ein weiterer oral bioverfügbarer Fluoropyrimidin, bestehend aus Tegafur in Kombination mit zwei Modulatoren der Aktivität von 5-Fluorouracil (5-FU), 5-Chlor-2,4-dihydroxypyridin (CDHP) und Kaliumoxonat, in einem molaren Verhältnis von 1:0,4:1 ist S-1. Tegafur ist ein Prodrug von 5-Fluorouracil, einem Antimetaboliten, der die Thymidylatsynthase, die DNA-Synthese und die Zellteilung hemmt und mit Uridintriphosphat konkurriert, wodurch die RNA- und Proteinsynthese gehemmt wird. CDHP ist ein reversibler Inhibitor der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD), das für den schnellen Abbau von 5-FU zu inaktiven Metaboliten verantwortlich ist. Kaliumoxonat lokalisiert sich vorzugsweise im Darm und hemmt das Enzym Orotat-Phosphoribosyl-Transferase (OPRT), wodurch die Aktivierung von 5-FU im Darm und die mit 5-FU verbundene gastrointestinale Toxizität verringert werden.

Seit 2020 gilt alle genannten Fluoropyrimidine die Empfehlung der European Medicine Agency, dass Patienten vor Therapieeinleitung auf den Mangel des Enzyms Dihydropyrimidin Dehydrogenase (DPD) getestet werden sollen, um schwere Nebenwirkungen hervorgerufen durch 5-fluorouracil oder Capecitabin oder Tegafur zu verhindern (<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-flucytosine>).

6.2.3.1.5 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 Patienten in den Zulassungsstu-

dien auftraten, sind Diarrhoe, Übelkeit / Erbrechen, Neutropenie und neutropenes Fieber. Die Substanz kann als Monotherapie wöchentlich, zwei- oder dreiwöchentlich appliziert werden.

6.2.3.1.6 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 Patienten in den Zulassungsstudien auftraten, sind Übelkeit / Erbrechen, Diarrhoe, Mukositis und Polyneuropathie. Oxaliplatin ist Teil des perioperativ empfohlenen FLOT Regimes.

6.2.3.1.7 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.

6.2.3.1.8 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 Patienten, 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 Patienten in der Monotherapie mit Ramucirumab auftrat, war eine arterielle Hypertonie. Häufigere Nebenwirkungen in der Kombinationstherapie waren Fatigue (12%), Neuropathie (8%) und abdominelle Schmerzen (6%).

6.2.3.1.9 Trastuzumab

Trastuzumab ist der erste monoklonale Antikörper, der spezifisch mit dem HER2/neu-Rezeptor interferiert und für die Behandlung von Patienten 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.

6.2.3.1.10 Trifluridin/Tipiracil (FTD/TPI)

Das Kombinationspräparat FTD/TPI besteht aus dem **nukleosidischen Thymidinanalogon** Trifluridin (FTD) 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%) Patienten in der Trifluridine/Tipiracil Gruppe und bei 97 (58%) in der Placebo Gruppe auf.

6.2.3.1.11 Nivolumab

Nivolumab ist ein Immuncheckpoint-Inhibitor. Es handelt sich um einen vollständig humanen monoklonalen Antikörper der Immunoglobulin-G4-(IgG4) Klasse, der an den PD-1-Rezeptor auf T-Zellen bindet und die Wechselwirkung mit dem eigentlich hier bindenden PD1-Rezeptor-Ligand verhindert. Auf diese Weise wird das zelluläre Immunsystem indirekt stimuliert, indem der hemmende Einfluss des PD1-Ligand/PD1-Rezeptor-Interaktion unterdrückt wird. Nivolumab ist in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des ösophago-gastralen Übergangs oder des Ösophagus bei Erwachsenen indiziert, deren Tumoren PD-L1 (Combined Positive Score [CPS] ≥ 5) exprimieren. Die empfohlene Dosis beträgt 360 mg Nivolumab intravenös über 30 Minuten in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen oder 240 mg Nivolumab intravenös über 30 Minuten in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie alle 2 Wochen. Die Behandlung mit Nivolumab sollte bis zur Progression der Erkrankung, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zu 24 Monate bei Patienten ohne Progression der Erkrankung fortgesetzt werden.

6.2.3.1.12 Pembrolizumab

Pembrolizumab *ist ein Immuncheckpoint-Inhibitor*. Es handelt sich um einen *vollständig humanen* monoklonalen Antikörper der Immunoglobulin-G4-(IgG4) Klasse, der an den PD-1-Rezeptor auf T-Zellen bindet und die Wechselwirkung mit dem eigentlich hier bindenden PD1-Rezeptor-Ligand verhindert. Auf diese Weise wird das *zelluläre* Immunsystem indirekt stimuliert, indem der hemmende Einfluss des PD1-Ligand/PD1-Rezeptor-*Interaktion* unterdrückt wird. Pembrolizumab ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des ösophago-gastralen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) angezeigt. Pembrolizumab ist außerdem als Monotherapie zur Behandlung von Magenkarzinomen mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen nach mindestens einer Vortherapie angezeigt.

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 Patienten mit kurativ resezierten Magenkarzinomen mit hohem Rezidivrisiko nahe [111, 112]. Die laufende randomisierte GASTRICHIP Studie versucht, die Wirksamkeit dieses Ansatzes in einer europäischen Patientenpopulation zu klären [113]. Für Patienten mit peritonealer Metastasierung existieren ebenfalls kleinere randomisierte Studien aus Asien, die einen Vorteil für zytoreduktive Chirurgie und HIPEC nahelegen [114]. 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 Patienten und 23% für Patienten mit vollständiger Zytoreduktion [115]. 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 zögerlicher Rekrutierung vorzeitig geschlossen werden [116].

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

6.3.2 Siegelringzellkarzinom in lokal fortgeschrittenen Stadien

Magenkarzinome mit Siegelringzellen sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Diese geht zumindest teilweise auf eine spätere Diagnosestellung mit Auftreten höherer Tumorstadien bei Erstdiagnose zurück [117]. Retrospektive Fallserien legen nahe, dass Siegelringkarzinome schlechter auf Chemotherapie und Radiochemotherapie ansprechen [118, 119]. Eine retrospektive Studie aus einem nationalen französischen Register, allerdings ohne zentrales histopathologisches Review der Befunde, legt eine schlechtere Prognose für Patienten mit Siegelringkarzinomen nahe, die zusätzlich zur Resektion eine perioperative Chemotherapie erhalten [120]. Die Evidenz aus diesen Studien ist allerdings nicht ausreichend für konkrete Therapieempfehlungen. Eine französische Studie (PRODIGE 19 - FFCD1103 - DCI002, NCT01717924) adressierte die Frage der perioperativen Chemotherapie bei resektablen Siegelringkarzinomen des Magens und vergleicht diesen Standard mit alleiniger adjuvanter Chemotherapie [121]. Eine als Abstract publizierte Auswertung erbrachte das Ergebnis einer ausreichenden Wirksamkeit der perioperativen Chemotherapie bei Patienten mit Siegelringkarzinom [122]. 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 Patienten mit Siegelringzellkarzinom signifikant verlängert [34]. Deshalb gelten nach aktuellem Wissensstand für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Siegelringzellkarzinom die gleichen perioperativen Behandlungsempfehlungen wie für Patienten mit nicht-siegelringzelligen Karzinomen.

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 Patienten 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-Patienten durch die Kostenträger (Rentenversicherung, Krankenversicherung) Voraussetzung, zusätzlich sollte dem Wunsch- und Wahlrecht des Patienten gemäß §9 SGB IX Rechnung getragen werden.

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

Jedem Patienten sollte eine psychoonkologische Betreuung angeboten werden.

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

Patienten, 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 Patienten sollten während der Rehabilitation geklärt werden.

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

8.1 Verlaufskontrolle

Während laufender Chemotherapie sollten das allgemeine Befinden des Patienten und vitale Körperfunktionen in der Regel einmal wöchentlich geprüft werden, bei Bedarf auch häufiger [11]. Bildmorphologische Verlaufsuntersuchungen, bevorzugt mittels Computertomographie, sind alle 6-12 Wochen indiziert, um negative Entwicklungen der Erkrankung rechtzeitig zu erkennen und Patienten 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 werden kann. Die S3 Leitlinie empfiehlt, Patienten 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 zumindest halbjährlich und danach bis zum 5. Jahr zumindest jährlich betragen. In vergangenen und laufenden Studien hat sich das Schema aus [Tabelle 5](#) etabliert.

Tabelle 5: Strukturierte Verlaufskontrolle und Nachsorge bei kurativer Therapie

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

9 Literatur

1. 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: 21.12.2021, Abrufdatum: (15.06.2022)
2. Fuchs CS, Mayer RJ: Gastric carcinoma. N Engl J Med 333:32-41, 1995. DOI:10.1056/NEJM199507063330107
3. Correa P: Gastric cancer: overview. Gastroenterol Clin North Am 42:211-217, 2013. DOI:10.1016/j.gtc.2013.01.002
4. 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
5. Petrovchich I, Ford JM: Genetic predisposition to gastric cancer. Semin Oncol 43:554-559, 2016. DOI:10.1053/j.seminoncol.2016.08.006
6. 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
7. 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
8. AWMF S2k Leitlinie: Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit, 2016. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-001.html>
9. 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
10. 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
11. AWMF S3 Leitlinie: Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. 2019. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/III/032-009OL.html>

12. Choi IJ, Kim CG, Lee JY et al.: Family History of Gastric Cancer and Helicobacter pylori Treatment. *N Engl J Med*. 2020 Jan 30;382(5):427-436
13. Clark DF, Michalski ST, Tondon R et al.: Loss-of-function variants in CTNNA1 detected on multigene panel testing in individuals with gastric or breast cancer. *Genet Med*. 2020 May;22(5):840-846. DOI:10.1038/s41436-020-0753-1
14. Blair VR, McLeod M, Carneiro F et al.: Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol*. 2020 Aug;21(8):e386-e397. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30219-9
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. *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
22. The Cancer Genome Atlas. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 513:202-209, 2014. DOI:10.1038/nature13480
23. 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
24. *AJCC Cancer Staging Manual*. In Edge SBB, D.R.; Compton, C.C.; Fritz, A.G.; Greene, F.L.; Trotti, A. (ed) 7th Edition. 2010.
25. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*. John Wiley & Sons 2011.
26. 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
27. 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
28. Catalano MF, Sivak MV, Jr., Rice T et al.: Endosonographic features predictive of lymph node metastasis. *Gastrointest Endosc* 40:442-446, 1994. PMID:7926534
29. 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

30. 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
31. National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology and End Results. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>
32. 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
33. Ychou M, Boige V, Pignon JP et al.: Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011 May 1;29(13):1715-21.
34. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C et al.: Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 May 11;393(10184):1948-1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
35. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A et al.: Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Dec 10;37(35):3392-3400.
36. Al-Batran, Lorenzen S, Homann N et al.: Pathological regression in patients with microsatellite instability (MSI) receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT vs. FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma: Results from the DANTE trial of the German Gastric Group at the AIO and SAKK. *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl_5): S1040-S1075
37. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F.: Gastric cancer. *Lancet*. 2020 Aug 29;396(10251):635-648.
38. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):Cd004064
39. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(1):36-46.
40. Okines AFC, 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*. 2009;20(9):1529-1534.
41. Cassidy J, Saltz L, Twelves C et al.: Efficacy of capecitabine versus 5-fluorouracil in colorectal and gastric cancers: a meta-analysis of individual data from 6171 patients. *Ann Oncol*. 2011 Dec;22(12):2604-2609.
42. Ajani JA, Abramov M, Bondarenko I, et al.: A phase III trial comparing oral S-1/cisplatin and intravenous 5-fluorouracil/cisplatin in patients with untreated diffuse gastric cancer. *Ann Oncol*. 2017 Sep 1;28(9):2142-2148.
43. Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al.: S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*. 2008;9(3):215-221
44. Hall PS, Swinson D, Cairns DA, et al.: Efficacy of Reduced-Intensity Chemotherapy With Oxaliplatin and Capecitabine on Quality of Life and Cancer Control Among Older and Frail Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer: The GO2 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(6):869-877
45. 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.* 2006;24(31):4991-4997
46. 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.* 2007;18(10):1673-1679.
 47. 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.* 2008;19(11):1882-1887.
 48. 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.* 2015;33(33):3874-3879
 49. 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.* 2015 Jan;26(1):149-156
 50. Yamada Y, Boku N, Mizusawa J, et al.: Docetaxel plus cisplatin and S-1 versus cisplatin and S-1 in patients with advanced gastric cancer (JCOG1013): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(7):501-510.
 51. 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. *Ann Oncol.* 2008;19(8):1450-1457.
 52. 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 (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3520-3526
 53. Lordick F, Al-Batran SE, Dietel M, Gaiser T, Hofheinz RD, Kirchner T, Kreipe HH, Lorenzen S, Möhler M, Quaas A, Röcken C, Rüschoff J, Tannapfel A, Thuss-Patience P, Baretton G. HER2 testing in gastric cancer: results of a German expert meeting. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017 May;143(5):835-841.
 54. Haffner I, Schierle K, Raimúndez E, et al. HER2 Expression, Test Deviations, and Their Impact on Survival in Metastatic Gastric Cancer: Results From the Prospective Multicenter VARIANZ Study. *J Clin Oncol.* 2021 May 1;39(13):1468-1478.
 55. Bang YJ, 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. *Lancet.* 2010;376(9742):687-697.
 56. 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
 57. Rivera F, Romero C, Jimenez-Fonseca P et al.: Phase II study to evaluate the efficacy of Trastuzumab in combination with Capecitabine and Oxaliplatin in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer: HERXO trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019 Jun;83(6):1175-1181.

58. Takahari, D., Chin, K., Ishizuka, N. et al. Multicenter phase II study of trastuzumab with S-1 plus oxaliplatin for chemotherapy-naïve, HER2-positive advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 22, 1238–1246 (2019). <https://doi.org/10.1007/s10120-019-00973-5>
59. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10294):27-40.
60. Kang YK, Chen LT, Ryu MH et al.: Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Feb;23(2):234-247
61. 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*. 2011 Oct;47(15):2306-14
62. 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
63. 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
64. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):Cd004064
65. Brown J, Liepa AM, Bapat B, et al. Clinical management patterns of advanced and metastatic gastro-oesophageal carcinoma after fluoropyrimidine/platinum treatment in France, Germany, Spain and the United Kingdom. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2020;29(2):e13213
66. 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
67. 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
68. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392(10142):123-133
69. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2021;7(6):895-902.
70. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, Chung HC, Kindler HL, Lopez-Martin JA, Miller WH Jr, Italiano A, Kao S, Piha-Paul SA, Delord JP, McWilliams RR, Fabrizio DA, Aurora-Garg D, Xu L, Jin F, Norwood K, Bang YJ. Association of

- tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol.* 2020 Oct;21(10):1353-1365
71. 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
 72. Gu L, Chen M, Guo D, Zhu H, Zhang W, Pan J, Zhong X, Li X, Qian H, Wang X. PD-L1 and gastric cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017 Aug 10;12(8):e0182692.
 73. Massetti M, Lindinger M, Lorenzen S. PD-1 Blockade Elicits Ongoing Remission in Two Cases of Refractory Epstein-Barr Virus Associated Metastatic Gastric Carcinoma. *Oncol Res Treat.* 2022 Feb 25. DOI:10.1159/000523754. Epub ahead of print.
 74. Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T et al.: Randomized, Phase II Study of Trastuzumab Beyond Progression in Patients With HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: WJOG7112G (T-ACT Study). *J Clin Oncol.* 2020 Jun 10;38(17):1919-1927.
 75. 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
 76. 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
 77. 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
 78. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2419-2430.
 79. 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;19(11):1437-1448
 80. Ilson DH, Tabernero J, Prokharau A et al.: Efficacy and Safety of Trifluridine/Tipiracil Treatment in Patients With Metastatic Gastric Cancer Who Had Undergone Gastrectomy: Subgroup Analyses of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020 Jan 1;6(1):e193531. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.3531.
 81. Tabernero J, Shitara K, Zaanan A et al.: Trifluridine/tipiracil versus placebo for third or later lines of treatment in metastatic gastric cancer: an exploratory subgroup analysis from the TAGS study. *ESMO Open.* 2021 Aug;6(4):100200. DOI:10.1016/j.esmoop.2021.100200.
 82. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10111):2461-2471.
 83. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R et al.: A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol.* 2018 Sep 1;29(9):1895-1902.

84. 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.* 2016;17(3):309-318
85. 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.* 2016;263(6):1092-1101.
86. Kataoka K, Kinoshita T, Moehler M, et al. Current management of liver metastases from gastric cancer: what is common practice? New challenge of EORTC and JCOG. *Gastric Cancer.* 2017;20(5):904-912.
87. Kroese TE, van Hillegersberg R, Schoppmann S et al.: Definitions and treatment of oligometastatic oesophagogastric cancer according to multidisciplinary tumour boards in Europe. *Eur J Cancer.* 2022 Mar;164:18-29
88. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgical Resection on Survival in Patients With Limited Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The AIO-FLOT3 Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):1237-1244.
89. Lu Z, Fang Y, Liu C, et al. Early Interdisciplinary Supportive Care in Patients With Previously Untreated Metastatic Esophagogastric Cancer: A Phase III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(7):748-756.
90. Mansoor W, Roeland EJ, Chaudhry A, et al. Early Weight Loss as a Prognostic Factor in Patients with Advanced Gastric Cancer: Analyses from REGARD, RAINBOW, and RAINFALL Phase III Studies. *Oncologist.* 2021;26(9):e1538-e1547.
91. Hacker UT, Hasenclever D, Linder N et al.: Prognostic role of body composition parameters in gastric/gastroesophageal junction cancer patients from the EXPAND trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020 Feb;11(1):135-144.
92. Hacker UT, Hasenclever D, Baber R et al.: Modified Glasgow prognostic score (mGPS) is correlated with sarcopenia and dominates the prognostic role of baseline body composition parameters in advanced gastric and esophagogastric junction cancer patients undergoing first-line treatment from the phase III EXPAND trial. *Ann Oncol.* 2022 Apr 5:S0923-7534(22)00670-6. DOI:10.1016/j.annonc.2022.03.274.
93. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M; Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr.* 2003 Aug;22(4):415-21.
94. Dai Y, Li C, Xie Y, et al.: Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(10):Cd005048.
95. Bergquist H, Wenger U, Johnsson E, et al.: Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial. *Dis Esophagus.* 2005;18(3):131-139.
96. Mulazzani GEG, Corti F, Della Valle S, Di Bartolomeo M. Nutritional Support Indications in Gastroesophageal Cancer Patients: From Perioperative to Palliative Systemic Therapy. A Comprehensive Review of the Last Decade. *Nutrients.* 2021 Aug 12;13(8):2766.
97. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 14: 113-123, 2011. DOI:10.1007/s10120-011-0042-4
98. 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

99. 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
100. 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](#)
101. 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](#)
102. 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](#)
103. 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](#)
104. 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](#)
105. 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](#)
106. 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](#)
107. 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. http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.4000
108. Park SH, Lim DH, Sohn TS et al.: A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial☆. *Ann Oncol.* 2021 Mar;32(3):368-374.
109. 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](#)
110. 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](#)
111. 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](#)
112. 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](#)
113. 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](#)

114. 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)
115. 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](https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-18)
116. Rau B et al., *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl_5): S1040-S1075.
117. 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)
118. 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](https://doi.org/10.1159/000443506)
119. 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 esophago-gastric junction and stomach? *Ann Surg Oncol* 21:1739-1748, 2014. [DOI:10.1245/s10434-013-3462-z](https://doi.org/10.1245/s10434-013-3462-z)
120. 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](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182352647)
121. Piessen G, Messenger M, Le Malicot K et al.: Phase II/III multicentre randomised controlled trial evaluating a strategy of primary surgery and adjuvant chemotherapy versus perioperative 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)
122. Eveno C, Adenis A, Bouche O et al.: Adjuvant chemotherapy versus perioperative chemotherapy (CTx) for resectable gastric signet ring cell (SRC) gastric cancer: A multicenter, randomized phase II study (PRODIGE 19). *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 4019-4019. [DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4019](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4019)

11 Links

Selbsthilfegruppen

12 Therapieprotokolle

- [Magenkarzinom - Medikamentöse Tumortherapie](#)

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. Salah-Eddin Al-Batran

UCT- Universitäres Centrum für
Tumorerkrankungen Frankfurt
Institut für klinisch-Onkologische Forschung (IKF)
Steinbacher Hohl 2-26
60488 Frankfurt
albatran.salah@khnw.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. Ines Gockel

Universitätsklinikum Leipzig
Klinik und Poliklinik für Viszeral-,
Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Liebigstr. 20
04103 Leipzig
Ines.Gockel@medizin.uni-leipzig.de

Prof. Dr. med. Dieter Köberle

St. Claraspital
Medizinische Klinik, Onkologie
Kleinriehenstr. 30
CH-4016 Basel
dieter.koeberle@claraspital.ch

Prof. Dr. med. Sylvie Lorenzen

Technische Universität München
Klinikum Rechts der Isar
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Ismaninger Straße 22
81675 München
sylvie.lorenzen@mri.tum.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 Krebs Epidemiologie
Krebsregister Schleswig-Holstein
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
ron.pritzkeleit@krebsregister-sh.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

Prof. Dr. med. Thomas Zander

Universitätsklinikum Köln
Klinik I für Innere Medizin
Kerpener Str. 62
50937 Köln

Thomas.Zander@uk-koeln.de

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstellung ¹	Beratung / Gutachten ²	Aktien / Fonds ³	Patent / Urheberrecht / Lizenz ⁴	Honorare ⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen ⁶	Andere finanzielle Beziehungen ⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten ⁸
Al-Batran, Salah-Ed-din	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Arnold, Dirk	Asklepios Kliniken Hamburg	Ja Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Janssen Cilag, Merck Sharp and Dome, Pierre Fabre Pharma, Roche, Samsung, Servier, Terumo	Nein	Nein	Ja AstraZeneca, Boston Scientific, Bristol Myers Squibb, Ipsen, Janssen Cilag, Merck Sharp and Dome, Merck (Darmstadt) Novartis, Pierre Fabre Pharma, Roche, Sanoft, Servier, Terumo Verschiedene CME-Provider	Ja Onco-Lytics	Nein	Nein
Borner, Markus		Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bruns, Christiane J.	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Eisterer, Wolfgang	Allgemein öffentliches Klinikum Klagenfurt am Wörthersee Innere Medizin 1 St. Veiter Str. 47 9020 Klagenfurt	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Faber, Gerhard	CELENUS Teufelsbad Fachklinik Michaelstein 18 38889 Blankenburg/Harz	Ja Gutachter für die Deutsche Rentenversicherung Mitteldeutschland	Nein	Nein	Ja Vortragshonorare für Vorträge für Bristol-Myers-Squibb	Nein	Nein	Nein
Gockel, Ines	Universitätsklinikum Leipzig AöR Liebigstraße 20 04103 Leipzig	Ja onkowissen.de GmbH Roche GmbH	Nein	Nein	Ja ETHICON Johnson & Johnson streamed-up! GmbH FALK Foundation	Nein	Nein	Nein
Köberle, Dieter	St. Claraspital (Basel) Medizinische Klinik, Onkologie Kleinriedenstr. 30	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lordick, Florian	Universitätsklinikum Leipzig	Ja	Nein	Nein	Ja AstraZeneca, Bayer, BMS, Eli Lilly, Elsevier, Incyte, MedUpdate GmbH, Merck, MSD, Novartis, Roche, Servier, Springer-Nature, StreamedUp!	Ja BMS, MSD (jeweils an Institution)	Nein	Nein

Autor*in	Anstellung ¹	Beratung / Gutachten ²	Aktien / Fonds ³	Patent / Urheberrecht / Lizenz ⁴	Honorare ⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen ⁶	Andere finanzielle Beziehungen ⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten ⁸
		Amgen, Astellas, Astra Zeneca, Bayer, Biontech, BMS, Eli Lilly, Incyte, MSD, Novartis, Roche, Servier,						
Lorenzen, Sylvie	Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München	Ja Eli-Lilly, Servier, MSD, BMS, Daiichi-Sankyo, Astra Zeneca	Nein	Nein	Ja Eli-Lilly, Servier, MSD, BMS, Daiichi-Sankyo, Astra Zeneca	Nein	Nein	Nein
Möhler, Markus	Leiter Gastrointestinale Onkologie, UCT, Universitätsmedizin Mainz	Ja Beratungstätigkeit Amgen, Astellas, Beigene, BMS, Dragonfly, Lilly, Macrognics, Merck, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi, Taiho	Nein	Nein	Ja Honorare Amgen, BMS, Lilly, mci, MSD, Merck	Ja Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen Amgen, BMS, EORTC, Merck, MSD,	Nein	Nein
Pritzkuleit, Ron	Institut für Krebsepidemiologie an der Universität zu Lübeck Registerstelle des Krebsregisters Schleswig-Holstein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Stahl, Michael	Evang. Huysens-Stiftung Kliniken Essen-Mitte Klinik für Intern. Onkologie und Hämatologie	Ja Novartis, BMS, Lilly, Daiichi-Sankyo, MSD, Roche, Amgen	Nein	Nein	Ja BMS, Lilly, Daiichy-Sankyo, MSD, Roche, Amgen, Merck, Servier	Nein	Nein	Nein
Thuss-Patience, Peter	Charité	Nein	Nein	Nein	Ja Advisory Board für AstraZeneca, BMS, Merck Serono, MSD, Lilly, Servier, Novartis, Daiichi, Roche,	Ja Merck Serono	Nein	Nein
Wöll, Ewald	St. Vinzenz Krankenhaus Betriebs Ges.m.b.H	Ja Astra Zeneca, Astella Pharma, BMS, Daiichi Sankyo Austria, Eli Lilly MSD, Merck, Novartis, Eisai, Roche, Servier	Nein	Nein	Ja Amgen, Astra Zeneca, BMS, Celgen, Ebewe, Eli Lilly, Eisai, Janssen Cilag, Merck, MSD, Pierre Fabre, Pfizer, Ratiopharm, Roche, Sanofi Aventis, Takeda, Daiichi Sankyo Austria	Nein	Nein	Nein

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten⁸
Zander, Thomas	Universitätsklinik Köln	Ja Roche Novartis BMS MSD AstraZeneca	Nein	Nein	Ja Roche Novartis BMS MSD AstraZeneca	Nein	Nein	Nein

Legende:

¹ - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

² - Tätigkeit als Berater*in bzw. Gutachter*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

³ - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

⁴ - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

⁵ - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor*innen oder Koautor*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁶ - Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁷ - Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat

⁸ - Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft