

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. Andreas Hochhaus

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	7
2.4 Risikofaktoren	7
3 Vorbeugung und Früherkennung	8
3.1 Vorbeugung	8
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	10
5.2.2.1 Laurén-Klassifikation	10
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	11
5.2.3.1 TNM-Staging	11
6 Therapie	13
6.1 Therapiestruktur	13
6.1.1 Stadium IA – T1a (Frühkarzinom)	13
6.1.2 Stadium IA – T1b	14
6.1.3 Stadium IB – III	14
6.1.4 Stadium IV	15
6.1.4.1 Medikamentöse Tumorthherapie	15
6.1.4.1.1 Erstlinien-Chemotherapie, zielgerichtete Therapie und Immuntherapie	16
6.1.4.1.1.1 Chemotherapie	16
6.1.4.1.1.2 HER2-positives Magenkarzinom	17
6.1.4.1.1.3 Immuntherapie	17
6.1.4.1.1.4 Claudin 18.2	18
6.1.4.1.2 Zweit- und Drittlinientherapie	18
6.1.4.1.2.1 Chemotherapie und anti-angiogene Therapie	18

6.1.4.1.2.2 Immuntherapie in der Zweit- und Drittlinientherapie	19
6.1.4.1.2.3 HER2-gerichtete Therapie.....	19
6.1.4.1.2.4 Dritte Therapieline.....	20
6.1.4.1.3 Chirurgie bei metastasiertem Magenkarzinom	20
6.1.4.1.4 Supportive Therapie und Ernährung	20
6.2 Therapiemodalitäten.....	21
6.2.1 Resektion	21
6.2.1.1 Endoskopische Resektion.....	21
6.2.1.2 Gastrektomie und Lymphadenektomie	21
6.2.2 Strahlentherapie	22
6.2.2.1 Adjuvante Radiochemotherapie.....	22
6.2.3 Medikamentöse Tumorthherapie	23
6.2.3.1 Medikamentöse Tumorthherapie - Substanzen	23
6.2.3.1.1 Cisplatin.....	23
6.2.3.1.2 Docetaxel.....	23
6.2.3.1.3 Fluoropyrimidine (5-Fluorouracil, Capecitabin, S-1, Tegafur)	23
6.2.3.1.4 Irinotecan.....	24
6.2.3.1.5 Oxaliplatin	24
6.2.3.1.6 Paclitaxel.....	24
6.2.3.1.7 Ramucirumab	24
6.2.3.1.8 Trastuzumab	25
6.2.3.1.9 Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd).....	25
6.2.3.1.10 Trifluridin/Tipiracil (FTD/TPI)	25
6.2.3.1.11 Nivolumab.....	26
6.2.3.1.12 Pembrolizumab	26
6.3 Besondere Situationen.....	26
6.3.1 Peritonealkarzinose.....	26
6.3.2 Siegelringzellkarzinom in lokal fortgeschrittenen Stadien	27
7 Rehabilitation.....	27
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	28
8.1 Verlaufskontrolle	28
8.2 Nachsorge.....	28
9 Literatur	28
11 Links.....	38
12 Therapieprotokolle	38
14 Zulassungsstatus	38
15 Anschriften der Verfasser	38
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....	40

Magenkarzinom

ICD-10: C16.-

Stand: Mai 2023

Erstellung der Leitlinie:

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

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 altersstandardisierte 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 Pat. 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 Pat. 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 krebspezifische 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](#). Die Empfehlungen zur Therapie der Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs und Ösophagus entsprechen weitgehend denen des Magenkarzinoms. 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-gas-

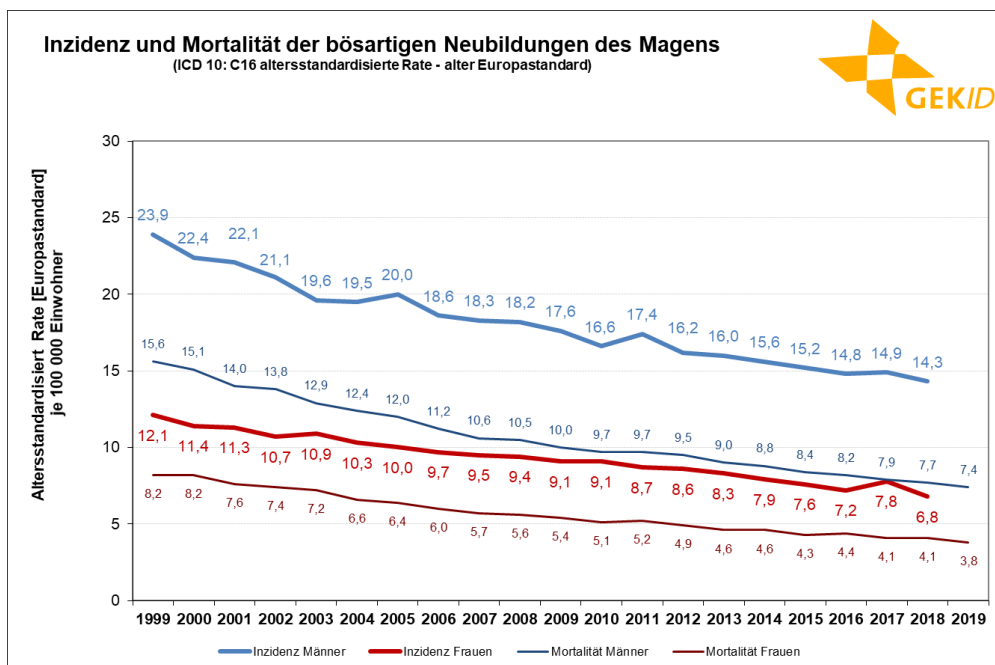
tralen Übergangs Typ I und Typ II nach Siewert, die nach aktueller TNM/UICC-Klassifikation als Ösophaguskarzinome kategorisiert werden, werden hier nur cursorisch angesprochen, soweit die klinischen Algorithmen vom Magenkarzinom abgegrenzt werden müssen.

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 Pat. in Deutschland leben, deren Diagnose nicht länger als fünf Jahre zurückliegt bzw. 52.000 Pat. 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.

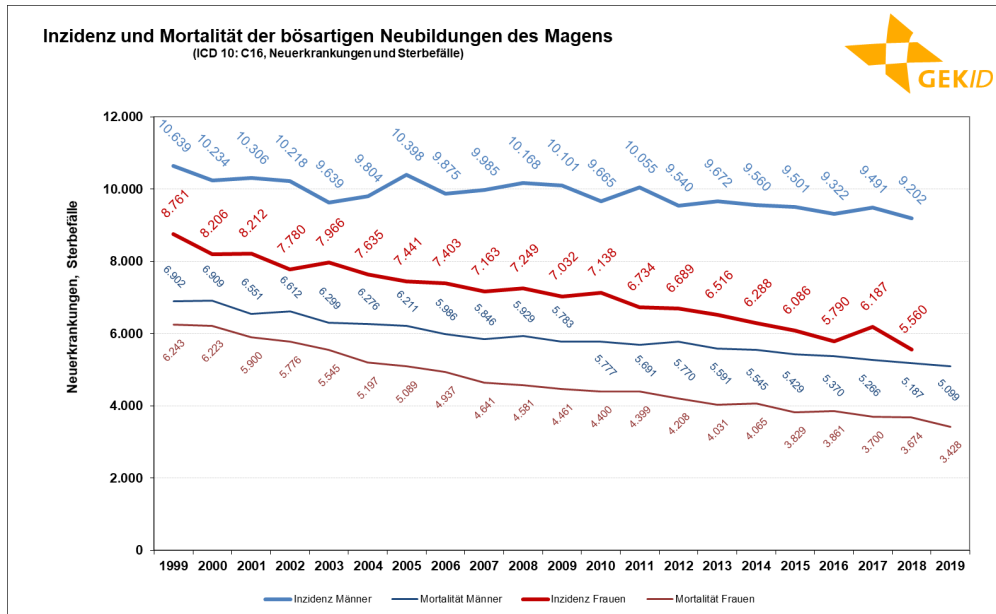
Abbildung 1: Geschätzte Inzidenz des Magenkrebses (ICD 10: C16) in Deutschland - Altersstandardisierte Raten (alter Europastandard) [1]



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.

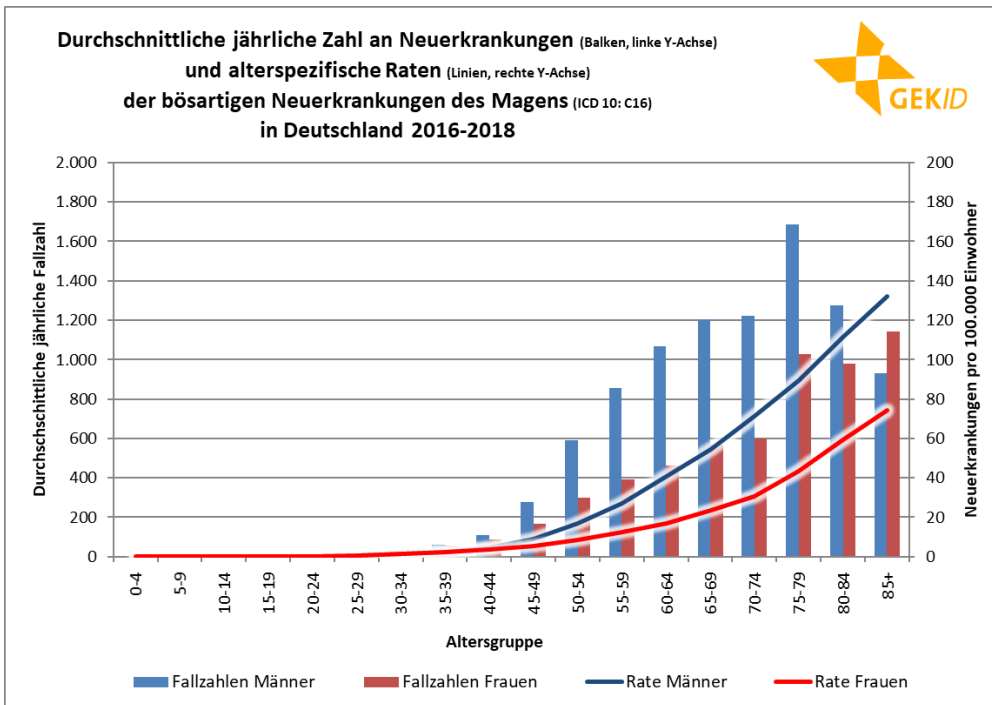
Die Zahl der Erkrankungsfälle sinkt zwar, aber nur um durchschnittlich 0,2% pro Jahr, trotz langfristig deutlich sinkenden Erkrankungsraten. Ähnlich sieht es bei der Zahl der Sterbefälle aus. Hier sinkt die Zahl bei Männern um durchschnittlich 1,2% pro Jahr, also auch geringer als der Rückgang der Sterberaten (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]



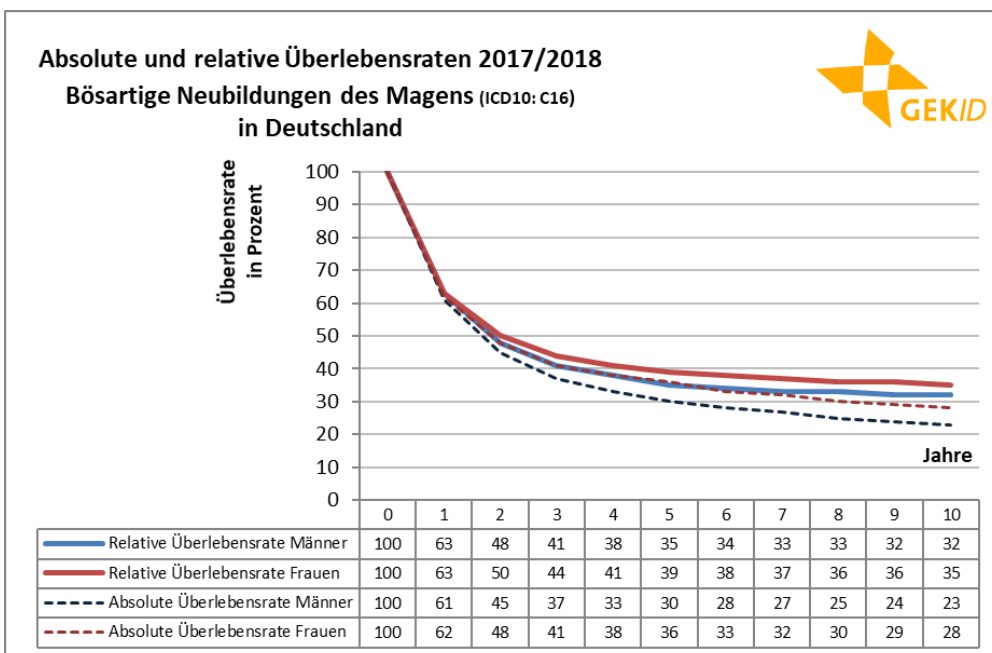
Die meisten Erkrankungsfälle treten bei Männern zwischen 75 bis 79 Jahren auf, siehe [Abbildung 3](#) (Balken). Ab dem 40. Lebensjahr bis zum 80. Lebensjahr steigt die Zahl der Neuerkrankungen stetig an. Danach sinkt sie deutlich ab. Bei Frauen steigt die Zahl quasi kontinuierlich bis in die höchste 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 Magenkrebses (ICD 10: C16) - alterspezifische Fallzahlen und Raten [1]



Die Prognose beim Magenkrebs ist insbesondere in den beiden ersten Jahren nach Diagnose relativ ungünstig. Etwa 40% der Pat. versterben im ersten Jahr nach Diagnosestellung. Der geringe Unterschied zwischen der absoluten Überlebensrate – also dem prozentualen Anteil an Pat., 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 Überlebensrate weitgehend konstant. Das bedeutet, dass nach etwa fünf Jahren 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 Bevölkerungsvorausbe-
rechnung 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 Neuerkrank-
ungen (2050) gerechnet werden. Tatsächlich dürfte der Anstieg wegen der sinkenden Erkrank-
ungsraten aber geringer ausfallen.

2.3 Pathogenese

Magenkarzinome entwickeln sich - in Analogie zu den Karzinomen des übrigen Verdauungs-
trakts - sequentiell in mehrstufigen Prozessen über präkanzeröse Zwischenstufen und histolo-
gisch definierte Läsionen [2]. Anders als für den diffusen Typ nach Laurén ist dieser Stufenpro-
zess für den intestinalen Typ gut charakterisiert [3]. Die klinische Beobachtung, dass Magenkar-
zinome 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 Risiko-
faktoren assoziiert [4]:

- genetisch
 - hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis (HNPCC, Lynch Syndrom [5]).
 - hereditäres diffuses Magenkarzinom (HDGC) mit Mutationen im Cadherin 1-
(CDH-1) oder im Catenin-alpha-1 (CTNNA1) Gen [6, 7]
 - Peutz-Jeghers-Syndrom (Mutation im Serin-Threonin-Kinase-Gen [STK11])
 - Verwandte ersten Grades mit einem Magenkarzinom
 - männliches Geschlecht (Inzidenz Männer:Frauen etwa 2:1)
 - Blutgruppe A
- erworben
 - Helicobacter-pylori-Infektion der Magenschleimhaut
 - Epstein-Barr-Virus-Infektion der Magenschleimhaut
 - inhalativer Tabakkonsum
 - atrophische Gastritis
 - partielle Gastrektomie
 - Morbus Ménétrier

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

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 Pat. mit Magenkarzinom [11]. Es wird allerdings empfohlen, bei Verwandten ersten Grades von Magenkarzinom-Pat. 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 geringer, sodass eine eindeutige Empfehlung zur prophylaktischen Gastrektomie derzeit nicht gegeben werden kann. Mindestens ist zu einer engmaschigen endoskopischen Überwachung zu raten. Eine 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, ggf. 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]. Der zytologische Nachweis von malignen Zellen im Lavageat ist ein ungünstiger Prognosefaktor, hat - außerhalb klinischer Studien - bislang jedoch keinen sicheren Einfluss auf die Therapieempfehlung. 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 nur 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]

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

Tabelle 3: Klassifikation der Tumorstadien [21]

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 [24]:

- 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 [25].

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 [26]:

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

6 Therapie

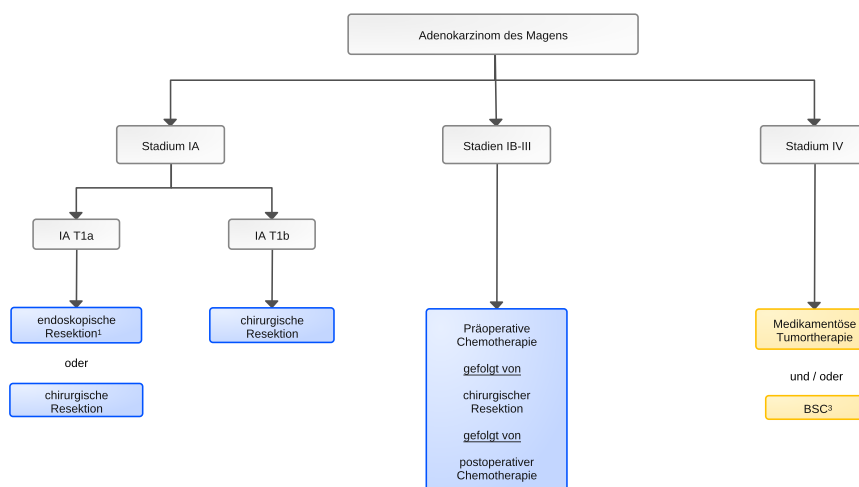
6.1 Therapiestruktur

Eine multidisziplinäre Planung ist für jede initiale Behandlungsempfehlung erforderlich. Sie 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 Pat. 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 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 [27]. Falls die histopathologische Aufarbeitung nach endoskopischer Resektion ergibt, dass die Tumorerkrankung bis in die Submukosa reicht (T1b), soll eine chirurgische Resektion mit systematischer Lymphadenektomie erfolgen, da dann in bis zu 30% der Fälle bereits Lymphknotenmetastasen vorliegen.

Als pT1a cN0 cM0 klassifizierte Magenkarzinome sollten unter Berücksichtigung der adaptierten japanischen Kriterien mit einer endoskopischen Resektion behandelt werden, wenn folgende Kriterien erfüllt sind [11, 28], siehe [Tabelle 4](#).

Tabelle 4: Kriterien für eine endoskopische Resektion im Stadium IA T1a [11, 107]

- 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/G2) ohne Ulceration und Größe >2cm
- Differenziertes Mukosakarzinom (G1/G2) mit Ulceration und Größe <3cm
- Gut differenzierte Karzinome (G1/G2) mit Submukosainvasion <500µm und Größe <3cm
- Undifferenziertes Mukosakarzinom (G3/G4) <2cm Durchmesser (sofern bioptisch kein Nachweis von Tumorzellen im Abstand ≤1cm 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% [29], die krebsspezifische Überlebensrate nach 10 Jahren in der italienischen IRGGC Analyse bei 93%. Therapie der Wahl im Stadium I (Kategorie 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 Pat. 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 vormals empfohlenen Absetzungsänder von 5 bzw. 8 cm bei intestinalem bzw. diffusem 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 Pat. mit resektablem Magenkarzinom zu einer deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens [30]. 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 [31]. Beide Chemotherapie-Schemata sind heute nicht mehr die erste Wahl.

Die Behandlung nach dem FLOT-Schema (5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin/Docetaxel) führte bei Pat. im Stadium ≥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 Tumorlokalisation. Die Rate an perioperativen Komplikationen war vergleichbar [32].

Für Pat. 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. Die AIO-Petrarca Phase-2 Studie zeigt eine höhere histopathologische Remissionsrate, wenn FLOT-Chemotherapie mit Trastuzumab + Pertuzumab kombiniert wird und einen Trend zu Gunsten eines besseren progressions-freien und Gesamtüberlebens [121]. Die Daten bedürfen der Validierung in größeren und unabhängigen Kohorten.

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 subtotale 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 Tumorresponse erreicht werden soll. Die FFCD-NEONIPIGA Phase-2 Studie zeigt eine hohe histopathologische Remissionsrate, nach 12 Wochen Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab ohne Chemotherapie bei resektablen MSI-Karzinomen [122] Die Daten bedürfen der Validierung in größeren und unabhängigen Kohorten.

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

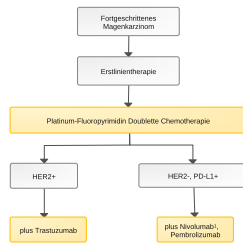
6.1.4 Stadium IV

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 Pat. mit lokal fortgeschrittenem und irresektablem oder metastasiertem (hier: „fortgeschrittenem“) Magenkarzinom ist ungünstig. Studien, die den Stellenwert von Chemotherapie evaluierten, zeigten in der Vergangenheit eine Überlebenszeit von weniger als einem Jahr [35]. Es ist allerdings belegt, dass Chemotherapie das Überleben von Pat. mit fortgeschrittenem Magenkarzinom im Vergleich zu alleiniger bester supportiver Therapie verlängern und die Lebensqualität länger erhalten kann [36].

6.1.4.1 Medikamentöse Tumorthherapie

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

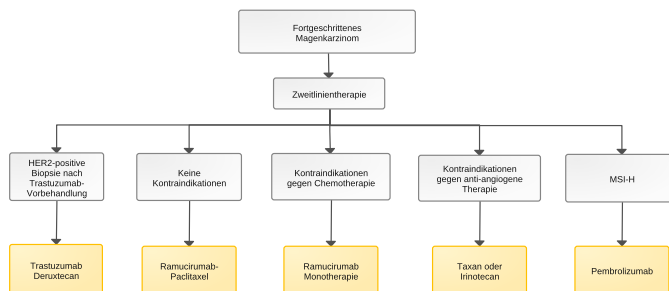
Abbildung 6: Algorithmus für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms



Legende:

¹ Nivolumab in Europa zugelassen bei PD-L1 CPS ≥ 5 entsprechend Checkmate-649-Studie; Pembrolizumab in Europa zugelassen bei Adenokarzinomen des Ösophagus und ösophago-gastralen Übergangs bei PD-L1 CPS ≥ 10 entsprechend Keynote-590-Studie. Positive Phase III-Studienergebnisse bei positivem CPS wurden auch bei Magenkarzinom in Keynote-859 berichtet

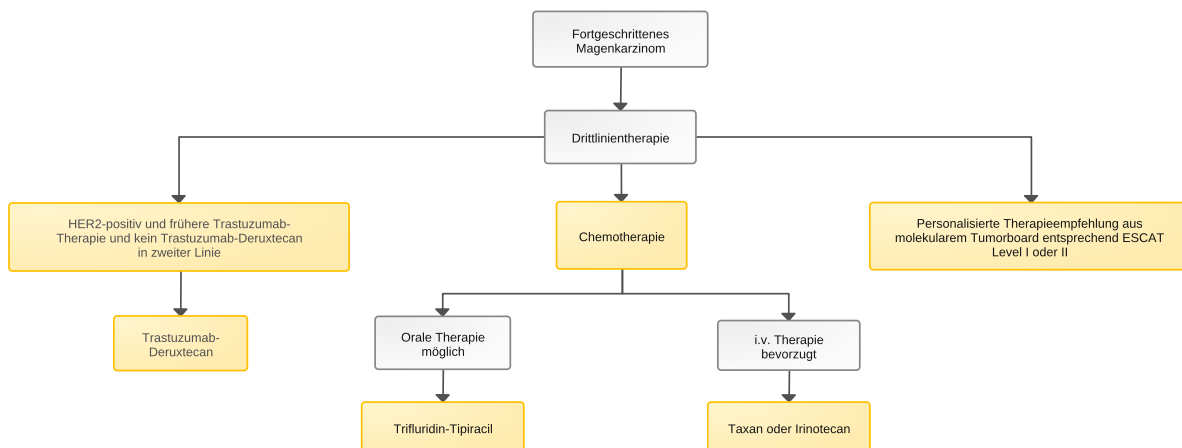
Abbildung 7: Algorithmus für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms



Legende:

¹ Da viele Tumoren ihre HER2-Überexpression nach Trastuzumab-Versagen verlieren, ist eine erneute Überprüfung des aktuellen HER2-Status anhand einer frischen Biopsie vor T-DXd-Therapie in der Zweitlinie zu empfehlen

Abbildung 8: Algorithmus für die Drittlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms



Legende:

Gemäß der Destiny Gastric 01-Studie ist bei T-DXd-Therapie in der Drittlinie eine erneute Überprüfung des HER2-Status nicht zwingend notwendig

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 Pat. (>65 Jahre) zu tendenziell besserer Wirksamkeit beitragen [37, 23]. Fluoropyrimidine können als Infu-

sion (5-FU) oder oral (Capecitabine oder S-1) verabreicht werden. Orale Fluoropyrimidine sind vergleichbar wirksam wie infundiertes 5-FU [38, 41]. 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 Pat. unterstützen Ergebnisse der Phase III GO-2-Studie die von Beginn an Dosis-reduzierte Anwendung von Oxaliplatin-Fluoropyrimidin-Chemotherapie auf 80% oder 60% der Standarddosis, womit weniger Nebenwirkungen bei vergleichbarer Wirksamkeit erzielt werden konnte [42].

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 [43]. Weitere Phase II-Studien untersuchten modifizierte Docetaxel-Platin-Fluoropyrimidin Tripletten. Diese zeigten teils eine verminderte Toxizität im Vergleich zu DCF [46, 49]. Die höhere Ansprechrate einer Triplette (37% versus 25% [43]) übersetzt sich jedoch in neueren Studien bei effektiven Zweitlinien-Regimen nicht in ein verlängertes Überleben. In der Phase III JCOG1013-Studie erhielten Pat. 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 [48]. Bei erhöhter Toxizität und unsicheren Effekten auf das Gesamtüberleben lässt sich daher keine Empfehlung für eine Erstlinientherapie mit Docetaxel-Platin-Fluoropyrimidin aussprechen. Standard ist eine Platin-Fluoropyrimidin-Doublette. In begründeten Einzelfällen, zum Beispiel bei 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 [49, 50]. Irinotecan-5-FU kann deshalb entsprechend der wissenschaftlichen Evidenz als eine Behandlungsalternative zu Platin-Fluoropyrimidin-Doubletten angesehen werden, auch wenn Irinotecan beim Magenkarzinom keine Zulassung in Europa hat.

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 [51, 52]. Trastuzumab soll zu Chemotherapie bei Pat. mit *HER2*-positivem fortgeschrittenem Magenkarzinom hinzugefügt werden [36, 53]. Die Empfehlung basiert auf den Daten der Phase III ToGA-Studie, welche eine höhere Ansprechrate 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 [53]. Kombinationen von Trastuzumab und Oxaliplatin plus Fluoropyrimidin führen zu vergleichbaren Ergebnissen wie das historische Cisplatin-haltige ToGA-Regime [54, 56].

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/Folinsäure-Oxaliplatin) bei Pat. mit nicht vorbehandeltem Magen-, ösophago-gastralem Übergangs- oder ösophagealem Adenokarzinom [57]. Die Studie umfasste Pat. unabhängig vom Tumor-PD-L1-Status; die dualen primären Endpunkte waren das Gesamtüberleben und das Progressions-freie Überleben. ~60% der Studienpopulation hatten Tumoren mit einem PD-L1 CPS ≥ 5 . Nivolumab plus Chemotherapie erbrachte eine

signifikante Verbesserung gegenüber alleiniger Chemotherapie im Gesamtüberleben (14,4 vs 11,1 Monate, HR 0,71 [98,4% KI 0,59–0,86]; $p < 0,0001$) und im Progressions-freien Überleben (7,7 vs. 6,0 Monate, HR 0,68 [98% KI 0,56–0,81]; $p < 0,0001$) bei Pat. mit einem PD-L1 CPS ≥ 5 .

Auch in der asiatischen Phase II/III-Studie ATTRACTION-04 wurde mit Nivolumab und Erstlinien-Chemotherapie eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens gezeigt, bei allerdings nicht nachweisbarer Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu alleiniger Chemo-Erstlinientherapie. Der Grund für den fehlenden Überlebensvorteils (>17 Monate in beiden Armen) ist wahrscheinlich, dass viele Pat. post-Progressions-Therapien einschließlich Immuntherapie jenseits der ersten Therapielinie erhielten [58].

Die multinationale randomisierte Phase-III-Keynote-859-Studie schloss 1589 Pat. mit fortgeschrittenem inkurablem Magenkarzinom ein. Die Pat. erhielten entweder Platin-Fluoropyrimidin und Pembrolizumab oder dieselbe Chemotherapie und Placebo alle 3 Wochen i.v. Das Gesamtüberleben war zu Gunsten der Pembrolizumab-Gruppe verlängert (HR 0,78 [95% KI 0,70–0,87], $p < 0,0001$). Der Effekt war vor allem in der Subgruppe mit einem PD-L1 CPS ≥ 10 ausgeprägt (HR 0,64), während die Wirksamkeit bei CPS < 10 geringer war (HR 0,86) [123].

Die Ergebnisse ergänzen damit die positiven Studiendaten der Phase-III-Keynote-590-Studie, die zu einer EU-Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-Fluoropyrimidin-Chemotherapie bei Adenokarzinomen des Ösophagus und ösophagogastralen Übergangs führte [124].

Auch zu zwei in Europa derzeit nicht zugelassenen Immuncheckpoint (PD-1)-Inhibitoren wurden positive Phase-III-Studiendaten präsentiert: Sintilimab in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin verbesserte das Gesamtüberleben in der Phase-III-ORIENT-16-Studie [125].

Tislelizumab verlängerte in der Phase-III-Rationale-305-Studie das Gesamtüberleben in Kombination mit Platin-Fluoropyrimidin oder Platin-Investigator-Choice-Chemotherapie bei Pat. mit einem positiven PD-L1 Score. Dieser wurde nach einem bisher international nicht etablierten Scoring-System (sog. Tumor Area Proportion, TAP) evaluiert [126].

Orient-16 und Rationale-305 sind bislang nicht voll publiziert, unterstützen aber die Gesamtbewertung, dass PD-1-Immuncheckpointinhibitoren die Wirksamkeit von Chemotherapie (abhängig von der PD-L1 Expression) verbessern können.

6.1.4.1.1.4 Claudin 18.2

Jüngst wurden Daten aus der multinationalen-Phase-III-Spotlight-Studie vorgelegt. Diese zeigen, dass bei Pat. mit fortgeschrittenem irresektablem Magenkarzinom und einer Tumor-Claudin18.2 Expression in $\geq 75\%$ der Tumorzellen Zolbetuximab, ein chimärer monoklonaler, gegen Claudin18.2 gerichteter IgG1 Antikörper in Kombination mit FOLFOX-Chemotherapie das Gesamtüberleben verlängert (median 18,23 vs. 15,54 Monate, HR 0,750, $p = 0,0053$). Die Hauptnebenwirkungen von Zolbetuximab sind Übelkeit und Erbrechen, vor allem im Zuge der ersten Anwendungen [127]. Die Ergebnisse der Phase-III-Spotlight-Studie werden in weiten Teilen durch die multinationale Phase-III-GLOW-Studie bestätigt, in welcher die Chemotherapie-Doulette als Kontrolltherapie bzw. Kombinationspartner für Zolbetuximab zur Anwendung kam [128]. Es bleibt abzuwarten, ob die europäische Zulassungsbehörde Zolbetuximab bei Pat. mit Claudin 18.2-positiven metastasierten und bislang nicht behandelten Karzinomen des Magens die Zulassung erteilt.

6.1.4.1.2 Zweit- und Drittlinientherapie

6.1.4.1.2.1 Chemotherapie und anti-angiogene Therapie

Abbildung 7 und 8 zeigt den Algorithmus für Zweit- und Drittlinientherapie für Pat. mit fortgeschrittenem Magenkarzinom. Die Evidenz-basierten Chemotherapie-Optionen in dieser Situation sind Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan, die vergleichbare Wirksamkeit bei unterschiedlichen substanztypischen Toxizitäten aufweisen [59, 62]. Irinotecan kann bevorzugt bei vorbestehender Neuropathie eingesetzt werden, auch wenn weiterhin keine EU-Zulassung besteht. 5-FU/Folinsäure-Irinotecan (FOLFIRI) wird ebenfalls gelegentlich verwendet, die wissenschaftliche Evidenz dafür ist aber begrenzt [63]. Ramucirumab plus Paclitaxel ist die empfohlene Standardtherapie in der zweiten Therapielinie und ist in der EU zugelassen. Die Hinzunahme des anti-vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (VEGFR-2) Antikörpers Ramucirumab zu Paclitaxel erhöht die Tumorsprechrates und verlängert das progressionsfreie und das Gesamtüberleben entsprechend der Ergebnisse der Phase III-RAINBOW-Studie [64]. Bereits in der Phase III REGARD-Studie zeigte Ramucirumab-Monotherapie bei allerdings niedriger radiologischer Ansprechrate eine verlängerte Überlebenszeit gegenüber Placebo [65].

6.1.4.1.2.2 Immuntherapie in der Zweit- und Drittlinientherapie

In der Phase III KEYNOTE-061-Studie zeigte eine Pembrolizumab Monotherapie kein verlängertes Gesamtüberleben im Vergleich zu Chemotherapie [64]. Eine explorative Subgruppenanalyse erkannte allerdings einen sehr deutlichen Benefit für die anti-PD-1-Immuntherapie bei Pat. mit MSI-H Magenkarzinomen [67]. Deshalb ist die PD-1-Inhibition bei fortgeschrittenen MSI-Karzinomen spätestens in der zweiten Behandlungslinie zu empfehlen. Pembrolizumab hat auf der Grundlage der Keynote-061- und der Keynote-158-Studie [68] 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 [69, 71]. Die Evidenz reicht aber bislang für eine positive Empfehlung zur Immuntherapie bei Vorliegen dieser Biomarker nicht aus.

6.1.4.1.2.3 HER2-gerichtete Therapie

Studien, welche in der zweiten Behandlungslinie Trastuzumab, Lapatinib und Trastuzumab-Emtansin bei Pat. mit HER2-positiven Karzinomen untersuchten, fielen negativ aus [72, 75]. Diese Medikamente sollen daher beim Magenkarzinom außerhalb klinischer Studien nicht eingesetzt werden. Eine randomisierte Phase II-Studie zeigte für das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) im Vergleich zu einer Standard-Chemotherapie bei Pat. mit vorbehandeltem HER2-positivem fortgeschrittenem Magenkarzinom eine Verbesserung der Tumorsprechrates und des Gesamtüberlebens [76].

Voraussetzung für den Einschluss in die Destiny-GC-01-Studie waren mindestens zwei vorherige Therapielinien, vorherige Behandlung mit einem Platin-Derivat, einem Fluoropyrimidin und Trastuzumab sowie vormals bestätigte HER2-Positivität. Die Studie wurde ausschließlich in Ostasien rekrutiert. Die Ergebnisse der Destiny-GC-01 wurden in weiten Teilen in der nicht-randomisierten Phase-II-Destiny-GC-02-Studie bestätigt, die nicht-asiatische Pat. in der zweiten Therapielinie einschloss. Obligat war eine Platin-Fluoropyrimidin-Trastuzumab-Vorbehandlung und eine bestätigte HER2-Positivität des Tumors in einer aktuellen Re-Biopsie, bevor die T-DXd Therapie initiiert wurde [129].

Die EU-Zulassung sieht folgendes Einsatzgebiet von T-DXd vor: Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Pat. mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des Ösophago-gastralen Übergangs, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben.

Wir empfehlen, entsprechend der klassisch etablierten HER2-Diagnostik-Kriterien den Her2-Status vor Therapie mit T-DXd zu überprüfen, insbesondere wenn ein Einsatz in der zweiten Therapielinie vorgesehen ist, wo eine valide Alternative mit Paclitaxel-Ramucirumab zur Verfügung steht. Grundlage dieser Empfehlung sind die Einschlusskriterien der Destiny-GC-02-Studie und

die Kenntnis, dass bei ca. 30% der Magenkarzinome ein Verlust des HER2-Status während Erstlinientherapie mit Trastuzumab eintritt [72].

Es gibt erste Hinweise zur Wirksamkeit von T-DXd bei niedriger HER2-Expression [130]. Diese sind bislang aber nicht ausreichend, um einen Einsatz zu empfehlen.

6.1.4.1.2.4 Dritte Therapielinie

In der Behandlung von Pat. 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, in der Drittlinien- und in der Viertlinienkohorte signifikant verbessert [77, 79]. 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. Wie oben dargestellt, ist T-DXd eine sehr wirksame Drittlinientherapie bei HER2-positiven Karzinomen nach Trastuzumab-Vorbehandlung. Nivolumab erwies sich ebenfalls als wirksam; die Daten der ATTRAC-TION-03 Studie wurden aber ausschließlich bei asiatischen Pat. gewonnen [80], so dass Nivolumab in der dritten Behandlungslinie bei Pat. mit fortgeschrittenem Magenkarzinom keine Zulassung der EMA hat und daher 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 [81].

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 Therapie bei Oligometastasierung zunehmend als Behandlungsoption wahrgenommen werden [83, 85]. Die AIO-FLOT3 Phase II-Studie berichtete Ergebnisse zur Machbarkeit von Resektionen bei Stadium IV Magenkarzinom und Überlebenszeiten bei hoch selektionierten Pat. mit oligometastasierter Erkrankung, welche unter FLOT-Chemotherapie ohne primäre Progredienz war [86]. Der mögliche Prognosegewinn von Resektionen bei oligometastasiertem Magenkarzinom wird derzeit in randomisierten Phase III-Studien evaluiert (RENAISSANCE, NCT0257836) und SURGI-GAST, NCT03042169.

In einem Delphi-Verfahren wurde eine Definition für Oligometastasierung in einer europäischen Expertengruppe (OMEC) ermittelt. Demnach kann von Oligometastasierung gesprochen werden bei folgenden Phänotypen: 1-2 Metastasen in entweder Leber, Lunge, retroperitonealen Lymphknoten, Nebennieren, Weichgewebe oder Knochen [85].

6.1.4.1.4 Supportive Therapie und Ernährung

Es wird empfohlen, bei allen Pat. 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 legt einen Überlebensvorteil bei Pat. mit fortgeschrittenem Magenkarzinom nahe [87].

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 [88]. Auch eine Veränderung der Körperzusammensetzung mit Reduktion der Muskelqualität erwies sich bei Pat. mit fortgeschrittenem Magenkarzinom als prognostisch ungünstig [79]. Mit dem modifizierten Glasgow Prognostic Score (Serum CRP und Albumin) lässt sich das Ausmaß der Sarkopenie und die Prognose der Pat. mit fortgeschrittenem Magenkarzinom einschätzen [90].

Daraus lässt sich ableiten, dass bei allen Pat. mit fortgeschrittenem Magenkarzinom ein Screening zum Ernährungszustand durchgeführt werden sollte (zum Beispiel mittels Nutritional Risk Screening, NRS) [91] 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 [92]. 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 Pat. mit limitierter Lebenserwartung, da die Effekte des Stents unmittelbar eintreten, während sich die dysphagischen Beschwerden bei Strahlentherapie erst nach ca. 4-6 Wochen verbessern [93]. 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 [94]. 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 Pat. 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 zoeniakalen Achse entfernt [95]. Langzeitergebnisse einer randomisierten Studie aus den Niederlanden zeigten eine niedrigere lokale Rezidivrate und ein besseres Krebs-spezifisches Überleben nach D2- versus D1-Lymphadenektomie [96]. Die aktuelle UICC/

AJCC TNM (8. Edition) Klassifikation empfiehlt die Entfernung und Untersuchung von mindestens 15 Lymphknoten für ein verlässliches Staging [21]. 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 Pat., die an Zentren mit ausgewiesener Expertise behandelt werden [98, 100]. Die perioperative Morbidität und Letalität sollten nicht über 15% bzw. 3% liegen [101]. Das Konzept der „enhanced recovery“ wird in den Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Guidelines dargestellt und umfasst alle Aspekte einer optimierten perioperativen Betreuung [102].

Bei Pat. nach Gastrektomie ist lebenslang eine regelmäßige 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/Folinsäure plus konventionell fraktionierter Radiotherapie (45 Gy in 25 Fraktionen) das Gesamtüberleben gegenüber alleiniger Chirurgie verbessert (50% vs. 41% 3-Jahresüberleben [66, 103]). 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 die randomisierte kontrollierte Phase-III CRITICS-Studie, die nahelegte, dass eine adjuvante Radiochemotherapie die Lokalrezidivrate nach D1-Lymphadenektomie senkt, hingegen keinen Benefit nach D2-Lymphadenektomie aufweist [104].

Die präsentierten Ergebnisse der holländisch-skandinavischen CRITICS-Studie zeigen, dass eine adjuvante Radiochemotherapie nach neoadjuvanter Chemotherapie und qualitätsgesicherter Chirurgie keinen Überlebensvorteil bringt [105]. Auch 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 Pat. mit Magenkarzinom und positivem nodalen Tumorstatus finden [106].

Bei Pat. mit R1-Resektion legen retrospektive Studien nahe, dass eine adjuvante Radiochemotherapie vielleicht eine Verbesserung der Prognose bringen könnte [100, 107]. Deshalb kann in Einzelfällen, nach Abwägung des Nutzens und der 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 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.

6.2.3.1.2 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 [32, 45, 111]. 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](#).

6.2.3.1.3 Fluoropyrimidine (5-Fluorouracil, Capecitabin, S-1, Tegafur)

5-Fluorouracil kommt fast in allen Formen der medikamentösen Tumorthherapie von Pat. mit Magenkarzinom vor. Die Wirksamkeit wird durch Kombination mit Folinsäure gesteigert. Schwere Nebenwirkungen sind Diarrhoe und Stomatitis. Pat. 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 Pat. in den Zulassungsstudien auftreten, sind Diarrhoe und Hand-Fuß-Syndrom. Pat. 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 Pat. 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>).

6.2.3.1.4 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 Pat. in den Zulassungsstudien auftraten, sind Diarrhoe, Übelkeit/Erbrechen, Neutropenie und neutropenisches Fieber. Die Substanz kann als Monotherapie wöchentlich, zwei- oder dreiwöchentlich appliziert werden.

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

6.2.3.1.6 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.

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

6.2.3.1.8 Trastuzumab

Trastuzumab ist der erste monoklonale Antikörper, der spezifisch mit dem HER2/neu-Rezeptor interferiert und für die Behandlung von Pat. 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 (HR 0,74; Median 2,7 Monate). Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) sind selten.

6.2.3.1.9 Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd)

Trastuzumab-Deruxtecan ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das einen humanisierten monoklonalen Anti-HER2-IgG1-Antikörper (mAb) mit der gleichen Aminosäuresequenz wie Trastuzumab enthält, welcher über einen Tetrapeptid-basierten spaltbaren Linker kovalent an DXd, ein Exatecan-Derivat und Topoisomerase-I-Inhibitor, gebunden ist. An jedes Antikörpermolekül sind ungefähr 8 DXd-Moleküle gebunden. T-DXd wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Pat. mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des Ösophago-gastralen Übergangs, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben. Pat., die mit T-DXd behandelt werden, müssen einen dokumentierten HER2-positiven Tumorstatus aufweisen, definiert entweder immunhistochemisch (IHC) durch einen Score von 3+ oder durch ein Genkopienzahlverhältnis in Relation zu CEP17 von ≥ 2 gemessen mittels In-situ-Hybridisierung (ISH).

Die empfohlene Dosis T-DXd beim Magenkarzinom (abweichend vom Mammakarzinom) beträgt 6,4 mg/kg und wird als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen (21-tägiger Zyklus) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet. Die Initialdosis ist als 90-minütige intravenöse Infusion zu geben. Wenn die vorausgegangene Infusion gut vertragen wurde, kann nachfolgend T-DXd als 30-minütige Infusion gegeben werden. Wenn der Pat. infusionsbedingte Symptome zeigt, muss die Infusionsgeschwindigkeit von T-DXd gesenkt oder die Infusion unterbrochen werden. Bei schweren Reaktionen auf die Infusion ist T-DXd dauerhaft abzusetzen. In besonderer Weise ist das mögliche Auftreten von Lungentoxizität in Form interstitieller Lungenerkrankungen oder Pneumonitis zu beachten. Außerdem ist zu beachten, dass Trastuzumab-Deruxtecan ein moderat bis hohes akutes und verzögertes emetogenes Potenzial hat. Wir empfehlen deshalb den Einsatz einer Prophylaxe mit 3 Antiemetika (Dexamethason, 5-HT₃-Antagonist, NK-1-Antagonist).

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 Ereignis-

nisse traten bei 267 (80%) Pat. 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 der 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 Pat. 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 der 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 Pat. mit kurativ resezierten Magenkarzinomen mit hohem Rezidivrisiko nahe [109, 110]. Die laufende randomisierte GASTRICHIP Studie versucht, die Wirksamkeit dieses Ansatzes in einer europäischen Patientenpopulation zu klären [111]. Für Pat. mit peritonealer Metastasierung existieren ebenfalls kleinere randomisierte Studien aus Asien, die einen Vorteil für zytoreduktive Chirurgie und HIPEC nahelegen [112]. 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 Pat. und 23% für Pat. mit vollständiger Zytoreduktion [113]. 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 perio-

perative Chemotherapie verglichen. Die Studie musste wegen zögerlicher Rekrutierung vorzeitig geschlossen werden [114].

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 [115]. Retrospektive Fallserien legen nahe, dass Siegelringkarzinome schlechter auf Chemotherapie und Radiochemotherapie ansprechen [116, 117]. Eine retrospektive Studie aus einem nationalen französischen Register, allerdings ohne zentrales histopathologisches Review der Befunde, legt eine schlechtere Prognose für Pat. mit Siegelringkarzinomen nahe, die zusätzlich zur Resektion eine perioperative Chemotherapie erhalten [118]. 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 verglich diesen Standard mit alleiniger adjuvanter Chemotherapie [119]. Eine als Abstract publizierte Auswertung erbrachte das Ergebnis einer ausreichenden Wirksamkeit der perioperativen Chemotherapie bei Pat. mit Siegelringkarzinom [120]. 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 Pat. mit Siegelringzellkarzinom signifikant verlängert [32]. Deshalb gelten nach aktuellem Wissensstand für Pat. mit lokal fortgeschrittenem Siegelringzellkarzinom die gleichen perioperativen Behandlungsempfehlungen wie für Pat. mit nicht-siegelringzelligen Karzinomen.

7 Rehabilitation

Die Magenkarzinomkrankung sowie die Therapien, sowohl operativ als auch medikamentös, können zu erheblichen Folgestörungen wie Gewichtsabnahme bis zur Tumorkachexie, Maldigestion, und Neuropathie führen. Außerdem sind die Pat. 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-Pat. durch die Kostenträger (Rentenversicherung, Krankenversicherung) Voraussetzung, zusätzlich sollte dem Wunsch- und Wahlrecht des Pat. gemäß §9 SGB IX Rechnung getragen werden.

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

Allen Pat. sollte eine psychoonkologische Betreuung angeboten werden.

Rehabilitationseinrichtungen sollen in der Lage sein, laufende medikamentöse Therapien einschließlich Chemo- und Immuntherapien nach Maßgabe der vorbehandelnden Zentren fortzusetzen.

Pat., 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 Pat. sollten während der Rehabilitation geklärt werden.

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

8.1 Verlaufskontrolle

Während laufender Chemotherapie sollten das allgemeine Befinden des Pat. und vitale Körperfunktionen in der Regel einmal wöchentlich geprüft werden, bei Bedarf auch häufiger [11]. Bildmorphologische Verlaufskontrollen, bevorzugt mittels Computertomographie, sind alle 6-12 Wochen indiziert, um negative Entwicklungen der Erkrankung rechtzeitig zu erkennen und Pat. 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, Pat. 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	Monatsintervall seit Operation (fakultative Untersuchungsintervalle in Klammern)														
	(3)	6	(9)	12	(15)	18	(21)	24	(30)	36	(42)	48	54	60	
Anamnese, körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Labor: Blutbild und Serumroutine	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Endoskopie ¹	X		X		X		X		X		X	X	X	X	
Bildgebung: Abdomineller Ultraschall oder ggf. CT Thorax/ Abdomen/ Becken	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Legende:

¹ fakultativ bei Beschwerdefreiheit, zeitnah zu empfehlen bei Krankheitszeichen und Symptomen, die verdächtig auf Tumorrezidiv, postoperative Komplikationen oder andere endoskopisch erkennbare Pathologien sind.

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. <http://www.krebsdaten.de/abfrage>, Letzte Aktualisierung: 21.12.2021, Abrufdatum: (15.06.2022)
2. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. N Engl J Med 1995;333:32-41. DOI:10.1056/NEJM199507063330107

3. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am* 2013;42:211-217. 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* 2006;20:633-649. DOI:10.1016/j.bpg.2006.04.008
5. Petrovchich I, Ford JM. Genetic predisposition to gastric cancer. *Semin Oncol* 2016;43:554-559. 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* 2001;121:1348-1353. 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 Ulkuserkrankheit, 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* 2011;60:1449-1472. 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* 2010;44:e34-e39. 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;382:427-436. DOI:10.1056/NEJMoa1909666
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;22:840-846. 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;21: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* 2006;38:1122-1126. 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* 2016;103:78-85. 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* 2018;21:10-18. DOI:10.1007/s10120-017-0749-y
18. Lauwers GY, Carneiro F, Graham DY. Gastric carcinoma. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds.). *WHO 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* 1965;64:31-4. 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* 1991;83:640-643. [PMID:2023282](#)
21. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds). *TNM Classification of Malignant Tumors*, 8th Edition. ISBN: 978-1-119-26357-9; Wiley-Blackwell, December 2016.
22. The Cancer Genome Atlas. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513:202-209. [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* 2008;26:1435-1442. [DOI:10.1200/JCO.2007.13.9378](#)
24. 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* 2007;242:472-482. [DOI:10.1148/radiol.2422051557](#)
25. Kwee R, Kwee T. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2009;12:6-22. [DOI:10.1007/s10120-008-0492-5](#)
26. Catalano MF, Sivak MV Jr, Rice T, et al. Endosonographic features predictive of lymph node metastasis. *Gastrointest Endosc* 1994;40:442-446. [PMID:7926534](#)
27. 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](#)
28. Tada M, Tanaka Y, Matsuo N, et al. Mucosectomy for gastric cancer: current status in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15 Suppl: D98-102. [PMID:10759227](#)
29. National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology and End Results. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>
30. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20. [DOI:10.1056/NEJMoa055531](#)
31. 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;29:1715-21. [DOI:10.1200/JCO.2010.33.0597](#)
32. 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;393:1948-1957. [DOI:10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](#)
33. 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;37:3392-3400. [DOI:10.1200/JCO.19.01124](#)
34. Al-Batran SE, 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. *Ann Oncol* 2021;32 (suppl_5): S1040-S1075. [DOI:10.1016/j.annonc.2021.08.1538](#)
35. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet* 2020;396:635-648. [DOI:10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](#)
36. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD004064. [DOI:10.1002/14651858.CD004064.pub4](#)

37. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46. DOI:10.1056/NEJMoa073149
38. 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;20:1529-1534. DOI:10.1093/annonc/mdp047
39. 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;22:2604-2609. DOI:10.1093/annonc/mdr031
40. 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;28:2142-2148. DOI:10.1093/annonc/mdx275
41. 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;9:215-221. DOI:10.1016/S1470-2045(08)70035-4
42. 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;7:869-877. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.0848
43. 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;24:4991-4997. DOI:10.1200/JCO.2006.06.8429
44. 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;18:1673-1679. DOI:10.1093/annonc/mdm269
45. 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;19:1882-1887. DOI:10.1093/annonc/mdn403
46. 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;33:3874-3879. DOI:10.1200/JCO.2015.60.7465
47. 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;26:149-156. DOI:10.1093/annonc/mdu496
48. 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;4:501-510. DOI:10.1016/S2468-1253(19)30083-4
49. 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;19:1450-1457. DOI:10.1093/annonc/mdn166
50. 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 Can-

- cérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol* 2014;32:3520-3526. DOI:10.1200/JCO.2013.54.1011
51. Lordick F, Al-Batran SE, Dietel M, et al. HER2 testing in gastric cancer: results of a German expert meeting. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143:835-841. DOI:10.1007/s00432-017-2374-x
 52. 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;39:1468-1478. DOI:10.1200/JCO.20.02761
 53. 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;376:687-697. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61121-X
 54. 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* 2015;51:482-488. DOI:10.1016/j.ejca.2014.12.015
 55. 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;83:1175-1181. DOI:10.1007/s00280-019-03820-7
 56. 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* 2019;22: 1238-1246. DOI:10.1007/s10120-019-00973-5
 57. 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;398:27-40. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00797-2
 58. 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;23:234-247. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00692-6
 59. Thuss-Patience PC, Kretschmar 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;47:2306-2314. DOI:10.1016/j.ejca.2011.06.002
 60. 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* 2013;31:4438-4444. DOI:10.1200/JCO.2012.48.5805
 61. 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* 2014;15:78-86. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70549-7
 62. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD004064. DOI:10.1002/14651858.CD004064.pub4
 63. 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:e13213. DOI:10.1111/ecc.13213
64. 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* 2014;15:1224-1235. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70420-6
 65. 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* 2014;383:31-39. DOI:10.1016/S0140-6736(13)61719-5
 66. 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;392:123-133. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31257-1
 67. 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;7:895-902. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.0275
 68. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. 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;21:1353-1365. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30445-9
 69. Kim St, Cristescu R, Bass AJ, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nat Med* 2018;9:1449-1458. DOI:10.1038/s41591-018-0101-z
 70. Gu L, Chen M, Guo D et al. PD-L1 and gastric cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0182692. DOI:10.1371/journal.pone.0182692
 71. 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;45:375-379. DOI:10.1159/000523754
 72. 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;38:1919-1927. DOI:10.1200/JCO.19.03077
 73. 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* 2014;32:2039-2049. DOI:10.1200/JCO.2013.53.6136
 74. 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* 2015;51:569-576. DOI:10.1016/j.ejca.2015.01.059
 75. 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* 2017;18:640-653. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30111-0

76. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2419-2430. DOI:10.1056/NEJMoa2004413
77. 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;19:1437-1448. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30739-3
78. 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;6:e193531. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.3531
79. 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;6:100200. DOI:10.1016/j.esmoop.2021.100200
80. 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;390:2461-2471. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31827-5
81. 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;29:1895-1902. DOI:10.1093/annonc/mdy263
82. 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;17:309-318. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00553-7
83. 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;263:1092-1101. DOI:10.1097/SLA.0000000000001542
84. 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;20:904-912. DOI:10.1007/s10120-017-0696-7
85. Kroese TE, van Hillegersberg R, Schoppmann S, et al; OMEC working group. Definitions and treatment of oligometastatic oesophagogastric cancer according to multidisciplinary tumour boards in Europe. *Eur J Cancer*. 2022;164:18-29. DOI:10.1016/j.ejca.2021.11.032
86. 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;3:1237-1244. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.0515
87. 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;39:748-756. DOI:10.1200/JCO.20.01254
88. 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:e1538-e1547. DOI:10.1002/onco.13836
89. 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;11:135-144. DOI:10.1002/jcsm.12484
90. 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 composi-

- tion parameters in advanced gastric and esophagogastric junction cancer patients undergoing first-line treatment from the phase III EXPAND trial. *Ann Oncol* 2022;33:685-692. DOI:10.1016/j.annonc.2022.03.274
91. 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;22:415-421. DOI:10.1016/S0261-5614(03)00098-0
 92. Dai Y, Li C, Xie Y et al. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014(10):Cd005048. DOI:10.1002/14651858.CD005048.pub4
 93. 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;18:131-139. DOI:10.1111/j.1442-2050.2005.00467.x
 94. 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;13:2766. DOI:10.3390/nu13082766
 95. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2010 (version 3). *Gastric Cancer* 2011;14:113-123. DOI:10.1007/s10120-011-0042-4
 96. Songun I, Putter H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:439-449. DOI:10.1016/S1470-2045(10)70070-X
 97. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds.); TNM Classification of Malignant Tumors, 8th Edition; ISBN: 978-1-119-26357-9; Wiley-Blackwell, December 2016.
 98. Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, Brennan MF. Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. *JAMA* 1998;280:1747-1751. PMID:9842949
 99. 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
 100. 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* 2010;28:2430-2436. DOI:10.1200/JCO.2009.26.9654
 101. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, et al. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 2014;101:23-31. DOI:10.1002/bjs.9345
 102. Mortensen K, Nilsson M, Slim K et al. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations. *Br J Surg* 2014;101:1209-1229. DOI:10.1002/bjs.9582
 103. 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
 104. Dikken JL, van Sandick JW, Allum WH, et al. Differences in outcomes of oesophageal and gastric cancer surgery across Europe. *Br J Surg* 2013;100:83-94. DOI:10.1002/bjs.8966
 105. Verheij M, Jansen EPM, van Grieken NCT, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:616-628. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30132-3
 106. 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;32:368-374. DOI:10.1016/j.annonc.2020.11.017
107. 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* 2014;21:1107-1114. DOI:10.1245/s10434-013-3397-4
 108. 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* 2013;49:835-842. DOI:10.1016/j.ejca.2012.09.025
 109. 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* 1999;85:529-534. PMID:10091726
 110. 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. PMID:8197772
 111. 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* 2010;17:2370-2377. DOI:10.1245/s10434-010-1039-7
 112. 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
 113. 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* 2014;14:183. DOI:10.1186/1471-2407-14-183
 114. Rau B, Lang H, Königsrainer A, et al. The effect of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) upon cytoreductive surgery (CRS) in gastric cancer (GC) with synchronous peritoneal metastasis (PM): A randomized multicentre phase III trial (GASTRIPEC-I-trial). *Ann Oncol.* 2021;32(suppl 5): S1040-S1075. DOI:10.1016/j.annonc.2021.08.1485
 115. 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* 2015;21:11428-11438. DOI:10.3748/wjg.v21.i40.11428
 116. 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* 2016;90:239-247. DOI:10.1159/000443506
 117. Heger U, Blank S, Wiecha C, et al. Is preoperative chemotherapy followed by surgery the appropriate treatment for signet ring cell containing adenocarcinomas of the esophagogastric junction and stomach? *Ann Surg Oncol* 2014;21:1739-1748. DOI:10.1245/s10434-013-3462-z
 118. 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* 2011;254:684-693. DOI:10.1097/SLA.0b013e3182352647
 119. 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 2013;13:281. DOI:10.1186/1471-2407-13-281
120. Eveno C, Adenis A, Bouche O, et al. Adjuvant chemotherapy versus perioperative chemotherapy for resectable gastric signet ring cell gastric cancer: a multicenter, randomized phase II study (PRODIGE 19). Journal of Clinical Oncology 2019;37,15_suppl:4019-4019. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4019
 121. Hofheinz RD, Merx K, Haag GM, et al. FLOT versus FLOT/trastuzumab/pertuzumab perioperative therapy of human epidermal growth factor receptor 2-positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: a randomized phase II trial of the AIO EGA study group. J Clin Oncol 2022;40:3750-3761. DOI:10.1200/JCO.22.00380
 122. André T, Tougeron D, Piessen G, et al. Neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab and adjuvant nivolumab in localized deficient mismatch repair/microsatellite instability-high gastric or esophagogastric junction adenocarcinoma: the GERCOR NEONIPIGA phase II study. J Clin Oncol 2023;41:255-265. DOI:10.1200/JCO.22.00686
 123. Rha SY, Wyrwicz LS, Weber PEY, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy as first-line therapy for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction cancer: Phase III KEYNOTE-859 study. Ann Oncol 2023;34:P319-320. DOI:10.1016/j.annonc.2023.01.006
 124. Sun JM, Shen L, Shah MA, et al; KEYNOTE-590 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 2021;398:759-771. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01234-4
 125. Xu J, Jiang H, Pan Y, et al. Sintilimab plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma (ORIENT-16): First results of a randomized, double-blind, phase III study. Ann Oncol 2021;32suppl5:S1331. DOI:10.1016/j.annonc.2021.08.2133
 126. Möhler MH, Kato K, Arkenau HT, et al. Rationale 305: Phase 3 study of tislelizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy as first-line treatment (1L) of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC/GEJC). J Clin Oncol 2023;41(4suppl):286. DOI:10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.286
 127. Shitara K, Lordick F, Bang YJ, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2023 Apr 14:S0140-6736(23)00620-7. DOI:10.1016/S0140-6736(23)00620-7
 128. Xu RH, Shitara K, Ajani JA, et al: Zolbetuximab + CAPOX in 1L claudin-18.2+/HER2– locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: Primary phase 3 results from GLOW. 2023 March ASCO Plenary Series. Abstract 405736. Presented March 22, 2023. DOI:10.1200/JCO.2023.41.36_suppl.405736
 129. Ku GY, Di Bartolomeo M, Smyth E, et al. Updated analysis of DESTINY-Gastric02: A phase II single-arm trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in western patients (Pts) with HER2-positive (HER2+) unresectable/metastatic gastric/gastroesophageal junction (GEJ) cancer who progressed on or after trastuzumab-containing regimen. Ann Oncol 2022;33(suppl7): S555-S580. DOI:10.1016/j.annonc.2022.07.1323
 130. Yamaguchi K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in anti-human epidermal growth factor receptor 2 treatment-naïve patients with human epidermal growth factor receptor 2-low gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: exploratory cohort results in a phase II trial. J Clin Oncol 2023;41:816-825. DOI:10.1200/JCO.22.00575

11 Links

Selbsthilfegruppen

12 Therapieprotokolle

- [Magenkarzinom - Medikamentöse Tumortherapie](#)

14 Zulassungsstatus

- [Magenkarzinom - Zulassungsstatus von Arzneimitteln](#)

15 Anschriften der Verfasser

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. Florian Lordick

Universitätsklinikum Leipzig Klinik und Poliklinik für Onkologie, Gastroenterologie, Hepatologie,
und Pneumologie
Comprehensive Cancer Center Central Germany (CCCG)
Liebigstr. 22
04103 Leipzig
florian.lordick@medizin.uni-leipzig.de

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. HuysSENS-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

Vivantes Klinikum im Friedrichshain
Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin
Landsberger Allee 49
10249 Berlin
peter.thuss@vivantes.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 Vertretungsbe-rechtig-ten ⁸
Al-Ba-tran, Sa-lah-Eddin	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Arnold, Dirk	Asklepios Kliniken Hamburg	Ja Amgen, Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, GlaxoSmithKline (GSK), Janssen Cilag, Merck Sharp and Dome, Pierre Fabre Pharma, Roche, Samsung, Seagen, 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, Sanofi, Seagen, Servier, Terumo Verschiedene CME-Provider	Ja Onco-Lytics	Nein	Nein
Borner, Markus	Selbst	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bruns, Christiane J.	Univ.-Prof. Dr. med. Christiane J. Bruns, FEBS, FACS (Hon.) Direktorin der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie Universitätsklinikum Köln (AöR) Kerpener Str. 62 50937 Köln Tel: 0049-221-478 48 00 Tel: 0049-221-478 48 01 Fax: 0049-221-478 48 43 e-mail: christiane.bruns@uk-koeln.de http://viszeral-tumorchirurgie.uk-koeln.de/	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
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 GI-Oncology	Nein	Nein	Nein

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Anderer finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten⁸
Köberle, Dieter	St. Claraspital (Basel) Medizinische Klinik, Onkologie Kleinarheinstr. 30	Ja Pierre Fabre	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lordick, Florian	Universitätsklinikum Leipzig	Ja Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Biontech, BMS, Daiichi Sankyo, MSD, Novartis, Page, Roche, Servier	Nein	Nein	Ja AstraZeneca, Bayer, BMS, Eli Lilly, Elsevier, Incyte, MedUpdate GmbH, Merck, MSD, Novartis, Roche, Servier, StreamedUp!	Ja BMS, Gilead, MSD (jeweils an Institution)	Ja Daiichi Sankyo (travel grant)	Nein
Lorenzen, Sylvie	Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München	Ja Eli-Lilly, Servier, MSD, BMS, Daiichi-Sankyo, AstraZeneca	Nein	Nein	Ja Eli-Lilly, Servier, MSD, BMS, Daiichi-Sankyo, AstraZeneca	Nein	Nein	Nein
Möhler, Markus	Leiter Gastrointestinale Onkologie, UCT, Universitätsmedizin Mainz	Ja Beratungstätigkeit Bayer, MSD, Merck Serono, Amgen, Taiho Pharmaceutical, Pfizer, Roche, Lilly, SERVIER, BeiGene, BMS, AstraZeneca, Astellas, Dragonfly, Novartis	Nein	Nein	Ja Amgen, Roche/Genentech, Merck Serono, MSD Oncology, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca/MedImmune, Servier, Pierre Fabre, Sanofi, Falk foundation, Transcenta, Daiichi, Astellas, Nordic	Ja Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen Amgen, Leap Therapeutics, Merck Serono, MSD	Ja Amgen, Merck Serono, Roche, Bayer, ASCO, German Cancer Society, MSD, ESMO, Beigene, EORTC	Nein
Pritzkuweit, 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, Daiichi-Sankyo, Roche, Amgen, Merck, Servier	Nein	Nein	Nein
Thuss-Patience, Peter	Charité	Ja	Nein	Nein	Ja Advisory Board bei den Firmen: Astellas, Amgen, AstraZeneca, Lilly, Merck, Roche, MSD, BMS, Daiichi, Novartis, Servier	Ja Merck Serono	Nein	Nein

Autor*in	Anstellung ¹	Beratung / Gutachten ²	Aktien / Fonds ³	Patent / Urheberrecht / Lizenz ⁴	Honorare ⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen ⁶	Anderer finanzielle Beziehungen ⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten ⁸
		Advisory Board bei den Firmen: Astellas, Amgen, AstraZeneca, Lilly, Merck, Roche, MSD, BMS, Daiichi, Novartis, Servier						
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
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