

S3-Leitlinie Magenkarzinom

Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des
Magens und ösophagogastralen Übergangs

Kurzversion 2.0 – August 2019

AWMF-Registernummer: 032/009OL

Leitlinie (Kurzversion)

Das ist neu!
Das hat sich geändert!

Wesentliche Neuerungen durch die Aktualisierung der Leitlinie

Die Experten haben die gesamte Leitlinie durchgesehen und auf Aktualisierungsbedarf geprüft. Folgende Änderungen haben sich im Vergleich zur vorherigen Leitlinie von 2011 ergeben:

- Risikofaktoren (Kapitel [3](#), [4](#), [5](#)): Für den Risikofaktor *H. pylori* wurden Risikogruppen zur Eradikation und Krebsprävention definiert. Die genetische Klassifikation nach dem Cancer Genome Atlas TCGA wurde aufgenommen. Besondere Bedeutung haben die Charakterisierung von Patienten für die Mikrosatelliteninstabilität/HNPCC und Epstein-Barr Virus assoziierte Tumoren.
- Chirurgische Therapie (Kapitel [10-11](#)): Die Laparoskopie ist ein zusätzlicher, wichtiger, diagnostischer Schritt vor der perioperativen Therapie. Außerdem sind die Resektionsränder bei der Gastrektomie in Diskussion; in Einzelfällen kann hier von den Standards im Sicherheitsabstand abgewichen werden.
- Neoadjuvante und palliative Chemotherapie (Kapitel [12-13](#)): Als perioperatives Konzept hat sich FLOT etabliert. Als palliative Zweitlinien-Therapie ist Ramucirumab ggfs. in Kombination mit Paclitaxel zugelassen. Die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren ist in Erprobung und nur bei MSI-Karzinomen sehr vielversprechend.
- Supportive Maßnahmen (Kapitel [14](#), [15](#), [16](#), [17](#)): Die Kapitel wurden für Ernährung und Lebensqualität konkretisiert und mit der S3-Leitlinie Supportivtherapie in Einklang gebracht. Mehr Information finden Sie unter dem folgenden Link:
<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>

Eine genaue Aufstellung über die Veränderung der einzelnen Empfehlungen befindet sich in der Langversion der Leitlinie.

Inhaltsverzeichnis

Wesentliche Neuerungen durch die Aktualisierung der Leitlinie	2
1. Informationen zu dieser Kurzversion.....	7
1.1. Herausgeber	7
1.2. Finanzierung der Leitlinie	7
1.3. Federführende Fachgesellschaft(en)	7
1.4. Kontakt	7
1.5. Zitierweise	7
1.6. Besonderer Hinweis	8
1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	8
1.8. Weitere Dokumente zur Leitlinie	9
1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe	10
1.9.1. Koordination und Redaktion	10
1.9.2. Autoren der Leitlinie	10
1.9.3. Beteiligte Fachgesellschaften, Organisationen und Mitglieder der Arbeitsgruppen	11
1.9.4. Patientenbeteiligung	13
1.9.5. Methodische Begleitung	13
1.9.6. Mitarbeit als externe Experten	14
1.10. Verwendete Abkürzungen	15
1.10.1. Gängige Chemotherapien	20
1.10.2. Chemotherapiekombinationen	20
2. Einführung	22
2.1. Geltungsbereich und Zweck	22
2.1.1. Zielsetzung und Fragestellungen	22
2.1.2. Adressaten	23
2.2. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	23
2.3. Grundlagen der Methodik	23
2.3.1. Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN	23
2.3.2. Schema der Empfehlungsgraduierung	25
2.4. Statements	26
2.5. Expertenkonsens (EK)	26
2.6. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte	27
2.7. Redaktioneller Hinweis	27
3. Risikofaktoren	29
3.1. Helicobacter pylori	29

3.2.	Weitere Risikofaktoren.....	29
4.	Risikogruppen	30
4.1.	Familiäres Risiko	30
4.2.	Hereditäres nonpolypöses Kolorektales Karzinom (HNPCC)	31
5.	Screening und Prävention.....	32
5.1.	Screening.....	32
5.2.	Prävention.....	32
6.	Primärdiagnostik.....	33
6.1.	Endoskopische Untersuchung.....	33
6.2.	Staging	34
6.3.	Histologie	34
7.	Staging.....	35
7.1.	TNM-Klassifikation	35
7.2.	Ultraschalldiagnostik.....	35
7.3.	Endosonographie	35
7.4.	Röntgendiagnostik	35
7.5.	PET-CT	35
7.6.	Laparoskopie	36
7.7.	Laborchemische Parameter.....	36
8.	Histopathologie.....	37
9.	Endoskopische Therapie	38
9.1.	Resektion.....	38
9.2.	Rezidiv.....	41
9.3.	Komplikationen.....	42
9.4.	Nachsorge.....	42
10.	Chirurgische Therapie.....	43
10.1.	Resektion.....	43
10.2.	Rezidiv.....	46
10.3.	Definitive Radiochemotherapie	46

11.	Multimodale Therapie	47
11.1.	Perioperative Chemotherapie.....	47
11.2.	Präoperative Radiochemotherapie - Magen.....	47
11.3.	Präoperative Antikörper-Therapie	47
11.4.	Restaging nach neoadjuvanter Therapie.....	48
11.5.	Postoperative und adjuvante Therapie	49
12.	Tumorgerichtete palliative Therapie	50
12.1.	Medikamentöse Tumorthherapie	50
12.2.	Vorgehen bei Tumoren ohne HER-2-Überexpression.....	51
12.3.	Vorgehen bei metastasierten Karzinomen mit HER-2-Überexpression/-Amplifikation	52
12.4.	Zweitlinientherapie.....	52
13.	Weitere palliative Situationen und deren Therapie.....	53
13.1.	Palliative Therapieoptionen.....	53
13.2.	Therapie der Tumorblutung in palliativer Situation.....	53
13.3.	Therapie bei limitierter Metastasierung.....	54
13.4.	Chemotherapie-refraktärer maligner Aszites	54
13.5.	Limitierte Peritonealkarzinose	54
14.	Ernährung.....	56
14.1.	Allgemeine Entscheidungshilfen	56
14.2.	Präoperative Ernährungstherapie	56
14.3.	Postoperative Ernährungstherapie	57
14.4.	Ernährung unter Chemo- oder Strahlentherapie	57
14.5.	Ernährung in der Sterbephase.....	57
15.	Nachsorge und Rehabilitation	58
15.1.	Lebensqualität	58
15.2.	Rehabilitationsmaßnahmen	58
15.3.	Bestimmung von Tumormarkern.....	58
16.	Psychoonkologie.....	59
16.1.	Patientennahes Informationsmanagement.....	59
16.2.	Psychoonkologische Betreuung.....	59
16.2.1.	Lebensqualität	59

16.2.2. Psychometrie	59
17. Komplementäre Therapie	60
17.1. Allgemeine Hinweise zu komplementären und alternativen Verfahren	60
17.2. Misteltherapie	60
17.3. Chinesische Kräutermischungen	60
17.4. Probiotika	61
17.5. Akupunktur.....	61
17.6. Achtsamkeitsbasierte Verfahren	61
18. Qualitätsindikatoren	61
20. Abbildungsverzeichnis	62
21. Tabellenverzeichnis	62
22. Literatur.....	63

1. Informationen zu dieser Kurzversion

1.1. Herausgeber

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

1.2. Finanzierung der Leitlinie

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

1.3. Federführende Fachgesellschaft(en)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V.



1.4. Kontakt

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

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

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF):S3-Leitlinie Magenkarzinom, Kurzversion 2.0, 2019 AWMF Registernummer: 032/009OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/> (abgerufen am: TT.MM.JJJJ)

1.6. Besonderer Hinweis

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

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

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

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

1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

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

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

1.8. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Die Inhalte dieser Kurzversion beziehen sich auf die Langversion der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs“, welche über folgende Seiten zugänglich ist

- <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-009OL.html>
- <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>
- <https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/magenkarzinom/>

Neben der Kurz- und Langversion gibt es folgende ergänzende Dokumente:

- Leitlinienreport
- Patientenleitlinie
- Externe Evidenzberichte des ÄZQ und von Frau Dr. Wagner (Lausanne)- zur Erstellung der Version 1.0 (abrufbar beim OL-Office)

Alle diese Dokumente werden ebenfalls auf den oben genannten Homepages abrufbar sein.

1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1. Koordination und Redaktion

Prof. Dr. med. Markus Möhler
Tanja Bender, M.A.
Gabrielle Oestreicher, M.Sc.

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

1.9.2. Autoren der Leitlinie

Tabelle 1: Autoren der Leitlinie

Arbeitsgruppe	Autoren der Arbeitsgruppe
1 Ätiologie, Risikofaktoren, Pathogenese, Screening und Prävention (Helicobacter pylori-Eradikation)	Bornschein, J., Daum, S., Fischbach, W., Quante, M., Röcken, C.
2 Diagnostik und Staging	Baretton, G., Gockel, I., Grenacher, L., Jenssen, C., Möhler, M., Schlattmann, P., Schreyer, A.
3 Endoskopische Therapie	Andus, T., Dietrich, C., Jakobs, R., Kanzler, S., Lorenz, D., Messmann, H., Tannapfel, A.
4 Multimodale Therapie mit kurativer Intention sowie neoadjuvante und adjuvante Therapie und Chirurgie	Al-Batran, S.E., Budach, W., Daum, S., Höcht, S., Kanzler, S., Lordick, F., Lorenz, D., Lutz, M.P., Meyer, H.-J., Mönig, S., Tannapfel, A., Thuss-Patience, P.
5 Tumorgerichtete, palliative Chemotherapie	Arnold, D., Flentje, M., Gockel, I., Höcht, S., Link, H., Lorenzen, S., Ott, K., Thuss-Patience, P.
6 Qualitätsindikatoren, Patientenleitlinie und Integration in die DKG-geplante Zentrumsstruktur	Ebert, M., Haier, J., Kade, B., Lordick, F., Ott, K., Schmiegel, W.
7 Supportive Therapie Lebensqualität, Psychoonkologie, Ernährung, Selbsthilfe, Bewegungs- und Physiotherapie	Arends, J., Langhorst, J., Link, H., Weimann, A.

1.9.3. Beteiligte Fachgesellschaften, Organisationen und Mitglieder der Arbeitsgruppen

In [Tabelle 2](#) sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen sowie deren mandatierte Vertreter (Leitlinien-Gruppe) aufgeführt. Für die Leitlinien-Erstellung wurde 2016 eine Steuergruppe gegründet, die für die inhaltliche Kontinuität und neuen Themenfelder gegenüber der alten Leitlinie verantwortlich war. Der Steuergruppe gehörten die folgenden Mandatsträger der Leitlinie von 2011 an: Al-Batran, S.E., Bornschein, J., Fischbach, W., Lordick, F., Messmann, H., Möhler, M., Mönig, S., Thuss-Patience, P. Die Fachgesellschaften haben ihre Mandatsträger bestimmt und in die Leitlinien-Gruppe delegiert. Die Leitlinien-Gruppe hat beim Kick-Off-Treffen über die von der Steuergruppe vorgeschlagenen einzubindenden Fachgesellschaften, Experten und Themenfelder beraten. Die Fachgesellschaften haben Mandatsträger entsandt.

Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger (alphabetisch)
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)	Haier, J. ^{1,3}
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)	Al-Batran, S.E. ^{1,2} , Lorenzen, S. ^{1,2}
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pathologie der DKG (AOP)	Röcken, C. ^{2,3}
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie der DKG (ARO)	Budach, W. ^{1,3} , Schmidberger, H.
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO) der DKG	Link, H. ^{2,3}
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin (AGORS) der DKG	Körper, J.
Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP)	Tannapfel, A. ²
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)	Lorenz, D. ^{1,3} , Ott, K. ^{1,3}
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)	Meyer, H.-J. ^{1,3} , Mönig, S. ^{1,3}
Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE)	Nöthlings, U.
Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)	Arends, J. ² , Weimann, A. ¹⁻³
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Arnold, D. ^{2,3} , Thuss-Patience, P. ¹⁻³
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Bornschein, J. ¹⁻³ , Fischbach, S. ²
Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie	Grenacher, L. ³

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger (alphabetisch)
und minimal-invasive Therapie (DeGIR)	
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS)	Schlattmann, P. ^{2,3}
Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde (DGNHK)	Langhorst, J. ^{1,3}
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Wedding, U.
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Baretton, G. ² , Röcken, C. ^{2,3}
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Flentje, M. ² , Höcht, S. ^{2,3}
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Dietrich, C. ^{2,3} , Jenssen, C. ^{2,3}
Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	Daum, S. ^{1,3} , Ebert, M. ^{1,3}
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)	Lordick, F. ^{2,3} , Schmiegel, W.
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Grenacher, L. ³ , Schreyer, A. ^{2,3}
Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)	Knabbe, C.
European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)	Lutz, M.P. ^{2,3}
Gastro Liga	Messmann, H. ^{1,3} , Jakobs, R. ^{1,3}
Gesellschaft für Rehabilitation bei Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (GRVS)	Körber, J.
Selbsthilfegruppe für Speiseröhrenerkrankungen (SHG-S)	Kade, B. ¹
Zeitraum der Beteiligung ¹ 2016: Kick-Off Meeting ² 2017: 1. Konsensuskonferenz ³ 2017: 2. Konsensuskonferenz	

In [Tabelle 3](#) sind die Mitglieder der jeweiligen Arbeitsgruppen aufgelistet.

Tabelle 3: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe (AG-Leiter fett markiert)
AG 1: Ätiologie, Risikofaktoren, Pathogenese, Screening und Prävention (Helicobacter pylori-Eradikation) Kapitel 3-5	Bornschein, J. , Daum, S., Fischbach, W. , Koukli, G., Quante, M., Röcken, C.
AG 2 Diagnostik und Staging Kapitel 6-8	Baretton, G., Gockel, I., Grenacher, L. , Jenssen, C., Knabbe, C., Möhler, M. , Schlattmann, P., Schreyer, A., Wald, C.
AG 3 Endoskopische Therapie Kapitel 9	Andus, T., Dietrich, C. , Jakobs, R., Kanzler, S., Lorenz, D., Messmann, H. , Rolfes, C., Tannapfel, A.
AG 4 Multimodale Therapie mit kurativer Intention sowie neoadjuvante und adjuvante Therapie und Chirurgie Kapitel 10-11	Al-Batran, S.E. , Budach, W., Daum, S., Greiwe, F., Höcht, S., Kanzler, S., Lordick, F., Lorenz, D., Lutz, M.P., Meyer, H.-J., Mönig, S. , Schmidberger H., Tannapfel, A., Thuss-Patience, P.
AG 5 Tumorgerichtete, palliative Chemotherapie Kapitel 12-13	Arnold, D., Flentje, M. , Gockel, I., Höcht, S., Jost, H., Kullmann, F., Link, H., Lorenzen, S., Ott, K., Thuss-Patience, P.
AG 6 Supportive Therapie Lebensqualität, Psychoonkologie, Ernährung, Selbsthilfe, Bewegungs- und Physiotherapie Kapitel 14-17	Arends, J., Kade, B., Körber, J., Langhorst, J., Link, H. , Nöthlings, U., Orthey, A., Wedding, U., Weimann, A.
AG 7 Qualitätsindikatoren, Patientenleitlinie und Integration in die DKG-geplante Zentrumsstruktur Kapitel 18 und Patientenleitlinie	Ebert, M., Haier, J., Kade, B., Lordick, F. , Ott, K. , Schmiegel, W.

1.9.4. Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von einer Patientenvertreterin, Frau Barbara Kade, erstellt. Sie hatte eine gleichberechtigte Funktion wie ein Mandatsträger. Sie war vor allem in der AG7 aktiv.

Die Patientenvertreterin ist im Redaktionsgremium der Patientenleitlinie.

1.9.5. Methodische Begleitung

1. durch das Leitlinienprogramm Onkologie

- Prof. Dr. Ina Kopp (AWMF-IMWi, Marburg),
- Dr. med. Markus Follmann MPH MSc (OL-Office, Berlin),

- Dipl.-Soz. Wiss. Thomas Langer (OL-Office, Berlin),
- 2. durch externe Auftragnehmer
 - PD Dr. Susanne Unverzagt (Martin-Luther-Universität, Halle)
 - Diana Straub (Clinical Guideline Service Group, Kiel)
 - Dr. med. Simone Wesselmann, MBA (DKG - Zertifizierung, Berlin), Aktualisierung der Qualitätsindikatoren,
- 3. durch freie Mitarbeit im Auftrag der DGVS
 - Dr. Julia Kofent (DGVS, Berlin)
- 4. durch andere Mitarbeiter im Auftrag der Universitätsmedizin Mainz
 - Folgende medizinische Doktoranden der Universitätsmedizin Mainz haben unter Anleitung von Frau PD Dr. Unverzagt und Prof. Dr. Möhler die systematischen Literatursuchen und Evidenztabelle mit den einzelnen Arbeitsgruppen vorbereitet und erstellt: Hannah Andrä, Yousif Fadah, Friederike Greiwe, Christian Hagemann, Heinrike Jost, Georgia Koukli, Daniel Krutsch, Annika Orthey, Carolin Rolfes und Catharina Wald.
 - Daher werden auch Teile des Leitlinienreports in den jeweiligen medizinischen Doktorarbeiten erwähnt und die Doktoranden als aktive Teilnehmer der Arbeitsgruppen genannt.

1.9.6. **Mitarbeit als externe Experten**

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

- Prof. Dr. Tilo Andus (Klinikum Stuttgart)
- Prof. Dr. Ines Gockel (Universitätsklinikum Leipzig)
- Prof. Dr. Stefan Kanzler (Leopoldina-Krankenhaus Schweinfurt)
- Prof. Dr. Frank Kullmann (Klinikum Weiden Nordoberpfalz)
- Prof. Dr. Kaja Ludwig (Klinikum Südstadt Rostock)
- Prof. Dr. Dr. Pompiliu Piso (Barmherzige Brüder Krankenhaus Regensburg)
- PD Dr. Michael Quante (Klinikum rechts der Isar München)

1.10. Verwendete Abkürzungen

Tabelle 4: Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
AE	Adverse Event, unerwünschtes Ereignis
AEG	Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
ASS	Acetylsalicylsäure
AUC	Area under the curve; Areal unter der Kurve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BED	biologisch effektive Dosis (<i>BED</i>)
BLI	Blue Laser Imaging; Blaulaser-Bildgebung
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best supportive care; beste supportive Behandlung
COX-2	Cyclooxygenase-2
CR	Complete response; komplettes Ansprechen
CRP	C-reaktives Protein, Inflammationsmarker
CT	Computertomografie
CTX	Chemotherapie
DFS	Disease free survival, erkrankungsfreies Überleben
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DOR	Duration of Response, Dauer des Ansprechens
DOT1L	Dot1-ähnliches Histon H3K79 Methyltransferase
DT	Distress-Thermometer
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECL	Enterochromaffin-ähnlich

Abkürzung	Erläuterung
EGCG	Epigallocatechingallat
EK	Expertenkonsens
EMR	endoskopische Mukosaresektion
EORTC	Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebserkrankungen
EPIC	Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy; frühe postoperative intraperitoneale Chemotherapie
ER	endoskopische Resektion
ESD	endoskopische Submukosa-Dissektion
ESPEN	Europäische Gesellschaft für klinische Ernährung und Stoffwechsel
EUS	endoskopischer Ultraschall (Syn. Endosonografie)
EUS-FNA	endosonografisch geführte Feinnadel-Aspiration
FBFBXO24	F-Box-Protein 24
FIGC	autosomal dominanter Erbgang
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FKJ	Feinnadel-Katheterjejunostomie
FN	febrile Neutropenie
G-17	Gastrin-17
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
GAPPS	Gastrales Adenokarzinom mit proximaler Polypose
GERD	gastroösophageale Refluxkrankheit
H. pylori	Helicobacter pylori
HDGC	Hereditäres diffuses Magenkarzinom
HER-2	epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
HIPEC	hypertherme intraperitoneale Chemotherapie

Abkürzung	Erläuterung
HNPC	hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom (Lynch-Syndrom)
HR	Hazard Ratio; relatives Risiko
HRQL	Health-Related Quality of Life, gesundheitsbezogene Lebensqualität
IEN	Intraepitheliale Neoplasie
IGCLC	International Gastric Cancer Linkage Consortium
IGRT	Image-guided radiotherapy; bildgeführte Radiotherapie
IHC	Immunhistochemie
IM	intestinale Metaplasie
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
INS	Intensive perioperative Ernährungstherapie
INSR	Insulinrezeptor
IRR	Incidence Rate Ratio; Rate der Inzidenz
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
LAD	Lymphadenektomie
LK	Lymphknoten
LOE	“Level of Evidence”; Evidenzniveau
LQ	Lebensqualität
MBSR	Mindfulness based Stress Reduction; Achtsamkeitsbasierte Stressreduktion
MDCT	Multi-Detektor-Computertomografie
ME	Magnifikationstechnik
MMR	mismatch repair
MRT	Magnetresonanztomografie

Abkürzung	Erläuterung
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
NBI	Narrow-Band Imaging; Schmalband-Bildgebung
NRS	Numerische Rating-Skala, Schmerzskala
NSAR	nichtsteroidales Antirheumatikum
NW	Nebenwirkungen
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
ÖGÜ	ösophagogastraler Übergang
OLGA	operative link on gastritis assessment
OLGIM	operative link on gastric intestinal metaplasia
OR	Odds Ratio; Chancenverhältnis
OS	Overall Survival, Gesamtüberleben
p. o.	orale Applikation
PCI	Peritoneal Cancer Index; peritonealer Krebsindex
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFS	Progressionfree Survival, progressionsfreies Überleben
PG	Pepsinogen
PIC	Perioperative intraperitoneale Chemotherapie
PPI	Protonenpumpen-Inhibitoren
PRO	Patient reported Outcome; von Patienten berichteter Ergebnisparameter
PSK	Polysaccharid K
RCT	randomized controlled trial; randomisiert kontrollierte Studie
RCHT	Radiochemotherapie
SD	Stable Disease, stabile Erkrankung

Abkürzung	Erläuterung
SEMS	Selbstexpandierende Metallstents
SGA	Subjective Global Assessment Score; subjektive Gesamteinschätzung
SIGN	Schottisches interdisziplinäres Leitlinien-Netzwerk
SS	Schnellschnittuntersuchung
SSI	Stress-Strain Index, Verformungs-Spannungs-Index eines Knochens
TCM	Traditionelle Chinesische Medizin
UICC	Union Internationale Contre le Cancer, Internationale Vereinigung gegen Krebs
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor; vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VMAT	Volumenmodulierte Arc-Therapie
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
WLE	Weißlicht-Endoskopie

1.10.1. Gängige Chemotherapien

Tabelle 5: Gängige Chemotherapien und Immun-/Antikörpertherapien

Klassische Chemotherapeutika	Immun- und Antikörpertherapie (derzeit nicht außerhalb klinischer Studien)
5-FU (5-Fluorouracil)	Avelumab
Capecitabin	Atezolizumab
Cisplatin	Durvalumab
Docetaxel	Ipilimumab
Epirubicin	Nivolumab
Fluoropyrimidine	Pembrolizumab
Folinsäure (Leucovorin)	Ramucirumab
Irinotecan	Trastuzumab
Oxaliplatin	Tremelimumab
Paclitaxel	
S-1	

1.10.2. Chemotherapiekombinationen

Tabelle 6: Chemotherapiekombinationen

Chemotherapiekombination	Zusammenstellung
CAPOX	Zweifachkombination Capecitabin-Oxaliplatin
ECF	Dreifachkombination Epirubicin/Cisplatin/5-FU
EOX	Dreifachkombination Epirubicin/Oxaliplatin/Capecitabin
EOF	Dreifachkombination Epirubicin/Oxaliplatin/5-FU
ECX	Dreifachkombination Epirubicin/Cisplatin/Capecitabin
FLO	Dreifachkombination 5-FU/ Folinsäure (Leucovorin)/Oxaliplatin
FLOT	Dreifachkombination Docetaxel/Oxaliplatin/5-FU
FLP	Dreifachkombination 5-FU/ Folinsäure (Leucovorin)/Cisplatin

Chemotherapiekombination	Zusammenstellung
FOLFIRI	Dreifachkombination Folinsäure (Leucovorin)/5-FU/Irinotecan
FOLFIRINOX	Vierfachkombination Folinsäure (Leucovorin)/5-FU/Irinotecan/Oxaliplatin
FOLFOX	Dreifachkombination Folinsäure (Leucovorin)/5-FU/Oxaliplatin
FOLFOXIRI	Vierfachkombination Folinsäure (Leucovorin)/5-FU/Oxaliplatin/Irinotecan
FP	Zweifachkombination 5-FU/Cisplatin
PLF	Dreifachkombination Folinsäure (Leucovorin)/5-FU/Cisplatin
SP	Zweifachkombination S-1/Cisplatin
T-PLF	Vierfachkombination Folinsäure (Leucovorin)/5-FU/Docetaxel/Cisplatin
XP	Zweifachkombination Capecitabin und Cisplatin

2. Einführung

2.1. Geltungsbereich und Zweck

2.1.1. Zielsetzung und Fragestellungen

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

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

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

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

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

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

Die vorliegende Leitlinie wurde nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Literatur und Ergebnissen internationaler Studien erarbeitet, um eine Versorgungsoptimierung anzustreben und Patienten-relevante Endpunkte (PRO) zu verbessern.

Hierzu gehören unter anderem die folgenden Parameter:

- Mortalität/30-Tages-Mortalität
- chirurgische Komplikationen (erfasst nach Clavien-Dindo [3, 4])
- systemischer/strahlentherapeutischer Komplikationen (erfasst nach [CTC](#) [5])
- Anastomoseninsuffizienzen Grad III (Localized defect requiring surgical therapy) nach Gastrektomie.
- Lebensqualität

2.1.2. Adressaten

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

2.2. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Gültigkeitsdauer wird auf 5 Jahre geschätzt. Spätestens 2023 wird eine erneute Überarbeitung erfolgen. Sollte in der Zwischenzeit dringender Änderungsbedarf bestehen, werden Aktualisierungen gesondert als Amendment dokumentiert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess aus der Praxis sind ausdrücklich erwünscht und können an magenkarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de adressiert werden.

2.3. Grundlagen der Methodik

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

2.3.1. Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

Zur Klassifikation Stärke der Evidenz (LOE, Level of Evidence) der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in [Tabelle 7](#) aufgeführte System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2009 verwendet. Empfehlungen, welche auf Leitlinienadaptationen basieren, wurde die Stärke der Evidenz aus diesen Leitlinien übernommen. Dieses System sieht die Klassifikation der Studien für verschiedene klinische Fragestellungen (Nutzen von Therapie, prognostische Aussagekraft, diagnostische Wertigkeit) vor. Lagen randomisierte kontrollierte Studien zum Nutzen von Therapien vor, erfolgte zusätzlich eine endpunktspezifische Bewertung nach den GRADE-

Richtlinien auf der Basis vorher festgelegter kritischer Endpunkte in die Kategorien hoch-moderat-niedrig oder sehr niedrig [6].

Tabelle 7: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (März 2009)

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	“Outcomes” Research; Ecological studies	“Outcomes” Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study; or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"

2.3.2. Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Bei der Graduierung der Empfehlungen werden neben den Ergebnissen der zugrundeliegenden Studien auch die klinische Relevanz der in den Studien untersuchten Effektivitätsmaßnahme, die beobachteten Effektstärken, die Konsistenz der Studienergebnisse, die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag und ethische Verpflichtungen sowie Patientenpräferenzen berücksichtigt. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt. Im Rahmen

dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Kapitel 1.9) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in [Tabelle 9](#) den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements (siehe Kapitel 2.4) und Empfehlungen das Evidenzlevel (Level of Evidence) (siehe Kapitel 2.3.1) der zugrundeliegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe [Tabelle 8](#)), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 8: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 9: Schema der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

Die Entscheidungskriterien für die Festlegung der Empfehlungsgrade werden im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie erläutert.

2.4. Statements

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

2.5. Expertenkonsens (EK)

Als Expertenkonsens werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine systematische Recherche nach relevanter Literatur durchgeführt wurde. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien existieren bzw. erwartet werden können. Für die Graduierung des Expertenkonsenses wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke der

Empfehlung ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 8.

2.6. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

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

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

Die Erklärungen von Interessen wurde mit dem geltenden AWMF-Formblatt zu Beginn des Projektes von den Mitgliedern beim Koordinator abgegeben (Dezember 2016). Vor der 2. Konsensfindung wurde die standardisierte Zusammenfassung durch Rückmeldungen der Mitglieder aktualisiert (Dezember 2017). Die Zusammenfassung wurde dem OL-Office zur Bewertung übergeben. Für den Aktualisierungsprozess 2016-2018 sichtete das OL-Office sowie die Leitlinienkoordination die offengelegten Sachverhalte und Beziehungen.

Für die Aktualisierung wurden bei drei Themen (Ramucirumab, Trastuzumab, Immuncheckpoint-Inhibitoren) Abstimmungen mit Stimmenthaltungen von Personen mit Interessenkonflikten durchgeführt. Als Interessenkonflikt wurde jeweils finanzielle Beziehungen zu den Herstellern gewertet.

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

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

2.7. Redaktioneller Hinweis

Geschlechtsneutrale Formulierung

Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf die geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen in diesem Dokument sind somit geschlechtsneutral zu verstehen.

Partizipative Entscheidungsfindung

Alle Empfehlungen der Leitlinie sind als Empfehlungen zu verstehen, die im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient und ggf. der Angehörigen getroffen werden und umzusetzen sind.

3. Risikofaktoren

3.1. Helicobacter pylori

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.1.	Helicobacter pylori ist der wesentliche Risikofaktor für das Magenkarzinom.	ST	2a	[7, 8], [9]
3.2.	Die <i>H. pylori</i> -Eradikation mit dem Ziel der Magenkarzinomprävention sollte bei den folgenden Risikopersonen durchgeführt werden (siehe Tabelle 10).	B	1a	[8] [9, 10]

Tabelle 10: Risikoindividuen bzw. -konstellationen, bei denen eine *H. pylori*-Eradikation unter karzinomprotektiven Aspekten durchgeführt werden sollte

Risikopersonen/-konstellationen	Anmerkungen
Risikogastritis	Pan-Gastritis oder Korpus-dominante Gastritis
Erstgradig Verwandte von Magenkarzinompatienten	.
Frühere Magenneoplasien	Endoskopische Resektion oder Magenteilresektion bei Magenadenom oder Frühkarzinom; MALT- Lymphom
<i>Mögliche weitere Indikationen:</i>	
<i>Atrophie und/oder intestinale Metaplasie</i>	Ausgedehnte, mutlifokale Atrophie

3.2. Weitere Risikofaktoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.3.	Wichtige Risikofaktoren für das Nicht-Kardiakarzinom sind Alter, niedriger sozioökonomischer Status, Tabakrauchen, Alkoholkonsum, familiäre Belastung, vorangegangene Magenoperationen, perniziöse Anämie, Leben in einer Hochrisikopopulation sowie Ernährungs- und Umweltfaktoren.	ST	2	[11]
3.4.	Die Assoziation zwischen einer gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) und der Entstehung eines Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs ist wahrscheinlich.	ST	2b	[12-15]

4. Risikogruppen

4.1. Familiäres Risiko

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.1.	Verwandte ersten Grades von Patienten mit einem Magenkarzinom haben ein im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhtes Risiko, ebenfalls an einem Magenkarzinom zu erkranken.	ST	2a	[9, 11]
4.2.	Ein frühes Erkrankungsalter, das Vorliegen eines Magenkarzinoms und eine familiäre Häufung weisen auch bei gesunden Personen auf eine erbliche Form eines Magenkarzinoms hin. In diesen Fällen sollte die Indexperson einem multidisziplinären Team unter Einbeziehung eines Humangenetikers und Zugang zu psychosozialer Beratung vorgestellt werden.		EK	[16]
4.3.	Bereits erkrankte Personen, Anlageträger und Risikopersonen für monogen erbliche Erkrankungen mit erhöhtem Risiko für Magenkarzinome sollen auf die Möglichkeit und Nutzen einer psychosozialen Beratung und Betreuung hingewiesen werden.		EK	
4.4.	Verwandte ersten Grades von Patienten mit einem Magenkarzinom haben ein im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhtes Risiko, ebenfalls an einem Magenkarzinom zu erkranken.	ST	1	[16, 17]
4.5.	Die Feststellung, ob bei einem Patienten die Kriterien des International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC) für das Vorliegen eines hereditären diffusen Magenkarzinoms erfüllt sind, soll anamnestisch durch die behandelnden Ärzte erfolgen.		EK	
4.6.	Bei Individuen mit gesicherter pathogener <i>CDH1</i> -Keimbahnmutation, bei denen keine prophylaktische Gastrektomie durchgeführt wird, soll eine regelmäßige Endoskopie (ÖGD) angeboten werden.	A	3b	[18]
4.7.	Risikopersonen für ein HDGC sollen mit Erreichen der Einwilligungsfähigkeit (ab dem 18. Lebensjahr) eine genetische Beratung empfohlen werden. Sobald die krankheitsverursachende Mutation in der betreffenden Familie bekannt ist, sollen Risikopersonen auf die Möglichkeit einer prädiktiven Testung hingewiesen werden.	A	3b	[18]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.8.	Bei gesicherten Trägern einer pathogenen CDH1-Mutation soll eine prophylaktische Gastrektomie ab dem 20. Lebensjahr angeboten werden.	A	3b	[18]

4.2. Hereditäres nonpolypöses Kolorektales Karzinom (HNPCC)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.9.	Bei HNPCC-Patienten und Risikopersonen für HNPCC sollte ab dem 35. Lebensjahr zusätzlich zur Koloskopie regelmäßig eine ÖGD durchgeführt werden.		EK	

5. Screening und Prävention

5.1. Screening

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.1.	Ein serologisches Screening der asymptomatischen Bevölkerung auf <i>H. pylori</i> , EBV sowie pathologische Serumpepsinogene soll nicht durchgeführt werden.	A	2b	[19, 20], [9]
5.2.	Patienten mit fortgeschrittener Atrophie und intestinaler Metaplasie des Magens soll eine endoskopische Überwachung angeboten werden.	A	2b	[21]
5.3.	Ein bevölkerungsbezogenes endoskopisches Screening zum Nachweis von Magenkarzinomen soll in Deutschland nicht erfolgen.	EK		
5.4.	Bezüglich einer möglichen endoskopischen Überwachung von Patienten mit reseziertem Magen ohne Magenkarzinomanamnese lässt sich aus den existierenden Daten keine Empfehlung ableiten.	ST	2a	[22-26]

5.2. Prävention

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.5.	Es gibt keine klinischen Hinweise, dass Protonenpumpeninhibitoren (PPI) das Risiko für ein Magenkarzinom erhöhen.	ST	2a	[27-39]
5.6.	ASS oder NSAR sollen nicht mit der Indikation der Prophylaxe eines Magenkarzinoms angewendet werden.	A	2b	[40-47]

6. Primärdiagnostik

6.1. Endoskopische Untersuchung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.1.	<p>Patienten mit einem oder mehreren der folgenden Alarmsymptome sollen zu einer frühzeitigen ÖGD mit Entnahme von Biopsien überwiesen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dysphagie • Rezidivierendes Erbrechen • Inappetenz • Unklarer Gewichtsverlust • Gastrointestinale Blutung • unklare Eisenmangelanämie. 		EK	
6.2.	Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Neoplasie des Magens oder ösophagogastralen Übergangs soll eine vollständige endoskopische Untersuchung von Ösophagus, Magen und Duodenum (Ösophagogastroduodenoskopie, ÖGD) erfolgen.		EK	
6.3.	<p>Zur Primärdiagnostik des Adenokarzinoms des Magens oder ösophagogastralen Übergangs soll die hochauflösende Videoendoskopie eingesetzt werden.</p> <p>Magnifikation und computergestützte Chromoendoskopie sollten zur Verbesserung der Detektionsrate und Therapieplanung eingesetzt werden.</p>	A/B	1a	[48-52]
6.4.	Es sollen Biopsien aus allen suspekten Läsionen genommen werden, um eine sichere Diagnostik von malignen Veränderungen im Ösophagus und im Magen zu gewährleisten.	A	4	[2]

6.2. Staging

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.5.	Intraepitheliale Neoplasien (früher Dysplasien) des Magens und gastroösophagealen Übergangs werden nach WHO in Low-Grade und High-Grade unterschieden.		EK	
6.6.	Bei histologischer Diagnose jeder IEN/Dysplasie soll der Prozess einer kompetenten (dokumentierten) pathologischen Zweitmeinung im Sinne eines Vier-Augen-Prinzips durchgeführt werden.		EK	

6.3. Histologie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.7.	Nach negativer Histologie bei makroskopisch tumorverdächtiger Läsion oder V.a. Linitis plastica sollen kurzfristig erneut multiple Biopsien aus dem Rand und dem Zentrum der Läsion oder eine diagnostische endoskopische Resektion durchgeführt werden.	A	1b	[53-55]
6.8.	In Fällen, in denen trotz eines hochgradigen klinischen und endoskopischen Verdachts auf eine Neoplasie des Magens bzw. ösophagogastralen Übergangs ausgiebige Biopsien die Sicherung der Diagnose nicht erlauben, kann der EUS zur primären Diagnosesicherung genutzt werden.		EK	

7. Staging

7.1. TNM-Klassifikation

7.2. Ultraschalldiagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.1.	Eine Fernmetastasierung soll mittels Sonographie, CT-Thorax und CT-Abdomen inklusive Becken ausgeschlossen werden.		EK	
7.2.	Die Sonographie sollte als erstes bildgebendes Verfahren zur Detektion von Lebermetastasen eingesetzt werden.		EK	
7.3.	Die Sonographie des Halses sollte bei Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs zur Detektion von Lymphknotenmetastasen im Staging ergänzend eingesetzt werden. Beim Magenkarzinom kann sie bei klinischem Verdacht auf Lymphknotenmetastasen erfolgen.		EK	

7.3. Endosonographie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.4.	Der EUS sollte Bestandteil des Stagings des Primärtumors mit kurativer Therapieintention sein.	B	2a	[56-91]

7.4. Röntgendiagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.5.	Bei Patienten mit kurativem Therapieansatz soll die CT des Thorax und Abdomens inklusive Becken mit i.v. Kontrastmittel und Distension des Magens mit oralem Kontrastmittel oder Wasser durchgeführt werden.	A	2b	[57, 92-94]
7.6.	Die MRT sollte Patienten vorbehalten sein, bei denen keine CT durchgeführt werden kann.	B	2a	[57, 95]
7.7.	Eine Knochenszintigraphie soll im Rahmen des Stagings ohne Verdacht auf eine Knochenmetastasierung nicht durchgeführt werden.		EK	

7.5. PET-CT

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
-----	-------------------------	----	-----	---------

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.8.	Das PET-CT soll nicht für das routinemäßige Staging von Magenkarzinomen durchgeführt werden.	A	1b	[96-101]

7.6. Laparoskopie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.9.	Die Staging-Laparoskopie verbessert die Therapieentscheidungen beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom (Insbesondere cT3, cT4) und sollte vor Beginn der neoadjuvanten Therapie durchgeführt werden.	B	1a	[96, 97, 101-106] [2]

7.7. Laborchemische Parameter

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.10.	Es gibt keine Evidenz für einen Nutzen der Bestimmung von Tumormarken.	ST	2a	[104, 107-121]
7.11.	Molekulare Marker zur Abschätzung der Prognose sollen für die Primärdiagnostik außerhalb klinischer Studien nicht bestimmt werden.	A	2a	[104, 107-121]

8. Histopathologie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.1.	Die Stadieneinteilung und die histologische Klassifikation der Karzinome des ösophagogastralen Übergangs soll nach der jeweils aktuellen TNM-Klassifikation der UICC und nach der aktuellen WHO-Klassifikation erfolgen.		EK	
8.2.	Die pathologisch-anatomische Begutachtung soll vollständig und in standardisierter Form vorgenommen werden (siehe Angaben im Hintergrundtext).		EK	
8.3.	Die Anzahl untersuchter und die Anzahl befallener regionärer Lymphknoten ist anzugeben.		EK	
8.4.	Bei Patienten mit undifferenzierten Tumoren werden immunhistologische Untersuchungen zur weiteren Spezifizierung empfohlen.		EK	

9. Endoskopische Therapie

9.1. Resektion

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.1.	<p>Intraepitheliale Neoplasien (sogenannte Dysplasien) jeglicher Größe sowie Magenfrühkarzinome, die alle vier folgenden Kriterien erfüllen, sollen endoskopisch en-bloc reseziert werden:</p> <p>a) ≤ 2cm Durchmesser</p> <p>b) nicht ulceriert</p> <p>c) Mukosakarzinom</p> <p>d) intestinaler Typ bzw. histologischer Differenzierungsgrad gut oder mäßig (G1/G2)</p>	A	3b	[122-127] [2]
9.2.	<p>Magenfrühkarzinome mit maximal einem „erweitertem Kriterium“ können endoskopisch kurativ reseziert werden.</p> <p>Zur Resektion soll die ESD eingesetzt werden. Liegt mehr als ein erweitertes Kriterium vor, soll eine onkologisch-chirurgische Nachresektion erfolgen.</p> <p>Die erweiterten Kriterien sind wie folgt definiert:</p> <p>a) differenziertes Mukosakarzinom (G1/2) ohne Ulceration und Größe > 2 cm</p> <p>b) Differenziertes Mukosakarzinom mit Ulceration und Größe ≤ 3cm</p> <p>c) Gut differenzierte Karzinome mit Submukosainvasion $< 500\mu\text{m}$ und Größe < 3cm</p> <p>d) Undifferenziertes Mukosakarzinom < 2cm Durchmesser (sofern bioptisch kein Nachweis von Tumorzellen im Abstand ≤ 1 cm besteht (Cave: Bitte Hintergrundtext beachten!).</p>	0 A	2b-	[122-124, 128-133]

Hintergrund

Da einige Kriterien (Grading, Submukosainvasion) erst nach genauer histopathologischer Diagnose vorliegen, kann die endoskopische Resektion zunächst unter diagnostischen Aspekten durchgeführt werden. Hierbei ist jedoch darauf zu achten, dass dies mit dem Ziel einer en-bloc R0-Resektion erfolgen soll. Dabei stellt die ESD die Methode der Wahl dar, da nur sie eine sichere en-bloc R0-Resektion größenunabhängig erlaubt. Nur bei Läsionen kleiner 15 mm kann eine EMR ausnahmsweise als diagnostische Resektion ausreichend sein.

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

Ursprünglich waren die Leitlinienkriterien (siehe 43) [134] zu einer Zeit definiert worden, als die EMR noch der Standard der Mukosaresektion war. Damit stellte die Größe einen limitierenden Faktor für eine kurative en-bloc Resektion dar. Mit Einführung der ESD in die Therapie von Magenfrühkarzinomen zeigte sich, dass die „Leitlinienkriterien“ zu streng gefasst waren und zahlreiche Patienten unnötig operiert wurden [128]. In der Tat konnte Gotoda et al. zeigen, dass bei 5.265 Patienten mit Magenfrühkarzinomen, die alle gastrektomiert wurden, keine Lymphknotenmetastasen vorhanden waren, wenn die „erweiterten Kriterien“ - wie oben definiert (siehe 44) - erfüllt waren [129]. So zeigten sie, dass unabhängig von der Größe beim gut differenzierten Mukosakarzinom ohne Ulkus in 929 Fällen keine Lymphknotenmetastasen vorhanden waren. Unter Berücksichtigung dieser Daten und anderer Serien [123] wurde das Risiko für Lymphknotenmetastasen für Läsionen kleiner bzw. größer 30 mm mit einem 95% KI auf 0-0,3% bzw. 0-0,4% kalkuliert. Gotoda fand für Läsionen kleiner bzw. gleich 30 mm und einem Ulkus ein Risiko von 0-0,3% für Lymphknotenmetastasen im Gegensatz zu 3,4% für ulcerierte Läsionen >30mm. Auch bei einer Submukosainvasion von weniger als 500 µm bei nicht-ulcerierten, gut differenzierten Karzinomen (<30mm) ist das Lymphknotenmetastasenrisiko vernachlässigbar. Etwas kontroverser wird der Punkt Differenzierungsgrad des Tumors diskutiert. Auch wenn Gotoda in seiner Serie an undifferenzierten Karzinomen (≤ 20 mm, nicht-ulceriert, Mukosakarzinom) keine Lymphknotenmetastasen nachweisen konnte und eine weitere Serie von 310 Patienten mit schlecht differenzierten Karzinomen die Resultate bestätigte [130], gibt es Studien, die in 5% Lymphknotenmetastasen fanden [131, 132]. Auch die Meta-Analyse von Abdelfatah et al. weist daraufhin, dass undifferenzierte Karzinome und submukös invasive Karzinome mit einem höheren Risiko für Lymphknotenmetastasen einhergingen. Es sei jedoch einschränkend darauf hingewiesen, dass es sich hier ausschließlich um Patienten handelte, die gastrektomiert wurden, so dass ein gewisser Selektionsbias in dieser Meta-Analyse nicht auszuschließen ist [133].

Isomoto et al. fand bei Patienten mit Magenfrühkarzinomen, die die „Leitlinienkriterien“ bzw. die „erweiterten Kriterien“ erfüllten und mittels ESD behandelt wurden, keinen Unterschied im Überleben. Dennoch lag die en-bloc-Resektionsrate in der „Leitlinienkriterien“-Gruppe höher und das Perforationsrisiko war niedriger als in der „erweiterten Kriterien“-Gruppe [135]. Yamaguchi et al. fand ebenfalls keinen Unterschied hinsichtlich des Überlebens. Die En-bloc- und R0-Resektionsraten waren jedoch signifikant besser in der „Leitlinienkriterien“-Gruppe (98,6% und 97,1%) im Vergleich zur „erweiterten Kriterien“-Gruppe (93% und 91,1%) [136]. Auch die Studie von Hitomi et al. zeigte, dass die en-bloc Resektionsrate und die R0-Resektionsrate in der „Leitlinienkriterien“-Gruppe höher war als in der „erweiterten Kriterien“-Gruppe [137]. Und auch in der Studie von Gotoda kam man ebenfalls zu dem Ergebnis, dass kein Unterschied im Überleben vorliegt, unabhängig davon, ob man Patienten mit den „Leitlinienkriterien“ oder bei Vorliegen der „erweiterten Kriterien“ endoskopisch behandelte [138]. Auch die Daten von Ahn et al. [139] und Park et al. [140] zeigen, dass das klinische Outcome für Patienten mit „Leitlinienkriterien“ bzw. „erweiterten Kriterien“ vergleichbar ist. Aus diesem Grund sind in den Japanischen Leitlinien die „Leitlinienkriterien“ und die „erweiterten Kriterien“ als Indikationen für eine endoskopische Therapie mit der ESD als Methode der Wahl akzeptiert [141, 142].

Mittlerweile existieren auch Daten aus dem Westen zur ESD zu „Leitlinienkriterien“ und „erweiterten Kriterien“ von Magenfrühkarzinomen. Analog zu den Daten in Japan konnte Probst et al. zeigen, dass kein Unterschied hinsichtlich Überleben in beiden Gruppen

besteht, obwohl die en-bloc- und R0-Resektionsraten bei den „Leitlinienkriterien“ signifikant besser waren als bei den „erweiterten Kriterien“ (90,2% vs. 73,6%; $p < 0,02$) [122].

Die ESGE hat die japanische Guideline hinsichtlich Indikation zur endoskopischen Therapie von Magenfrühkarzinomen wie oben ausgeführt komplett übernommen [124].

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurde die ESD mit der Gastrektomie bei Magenfrühkarzinomen verglichen und es zeigte sich, dass die Eingriffszeit für die OP länger (265 vs. 90 Min) war, ebenso war die Krankenhausverweildauer länger (10 Tage vs. 3 Tage) und die Komplikationsrate höher (33% vs. 5%) [143].

Weitere Studien, die die ESD und Operation vergleichen, bestätigen diese Ergebnisse und zeigen zusätzlich eine deutlich bessere Lebensqualität nach ESD im Vergleich zur Operation. Lediglich die Angst, wieder ein Rezidiv zu erleiden, überwiegt in der ESD-Gruppe [125, 144]. Eine koreanische Studie zeigte, dass die Lebensqualität nach kurativer ESD signifikant nach 6 Monaten verbessert war [145].

Der Verweis auf den Hintergrund-Text in den Empfehlungen weist auf zwei neue Studien aus Süd-Korea hin, deren Fokus auf den undifferenzierten [146] bzw. gemischtzelligen [147], mukosalen Karzinomen lag. In der retrospektiven Analyse von Oh et al. wurden alle 1.003 mukosalen Magenkarzinome, die zwischen 2008 und 2012 gastrektomiert waren, univariat und multivariat auf Risikofaktoren für Lymphknotenmetastasen untersucht und dazu die histopathologischen Schnitte neu begutachtet [146]. 22 der 502 differenzierten Karzinome wiesen Lymphknotenmetastasen auf sowie 16 der 501 undifferenzierten (0,4% vs. 3,2%; $p < 0,001$). Sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse war die zelluläre Differenzierung ein signifikanter Risikofaktor für Lymphknotenmetastasen. Von den 216 Patienten mit undifferenzierten Karzinomen, die den erweiterten Kriterien für eine ESD entsprochen hätten, wiesen fünf Patienten (2,3 %) Lymphknotenmetastasen auf. Die Autoren schlussfolgerten, dass für undifferenzierte, mukosale Karzinome die ESD nicht in jedem Fall der Operation überlegen sei. Es sei deswegen eine Neudefinition der erweiterten Kriterien notwendig.

Auch gemischtzellige, mukosale Karzinome verhalten sich in Bezug auf das Risiko, Lymphknotenmetastasen zu entwickeln, wie diffuse. Zu diesem Schluss kamen Pyo et al. in der retrospektiven Analyse ihres großen Krankengutes, in der über einen Zeitraum von zwölf Jahren 3.170 wegen T1a Karzinomen gastrektomierte Patienten erfasst waren [148]. Von diesen hatten 193 (6,1%) gemischtzellige (diffus/intestinal) Karzinome. Histopathologisch wiesen die gemischtzelligen Karzinome häufig Lymphknotenmetastasen auf (4,7%) und waren damit den diffusen vergleichbar (4,8%). Auch in der multivariaten Analyse bestätigte sich die Laurèn-Klassifikation als signifikanter Prognosefaktor für Lymphknotenmetastasen. Allerdings unterschied sich das Langzeitüberleben und das rezidivfreie Überleben zwischen den Gruppen nicht signifikant. Die Autoren empfahlen trotzdem, bei den diffusen und den gemischtzelligen Karzinomen über eine operative Therapie nachzudenken.

Tabelle 11: Leitlinienkriterien und erweiterte Kriterien für Magenfrühkarzinome

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

9.2. Rezidiv

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.3.	Die endoskopische Resektion von Magenfrühkarzinomen soll als komplette en-bloc Resektion erfolgen, die eine vollständige histologische Beurteilung der lateralen und basalen Ränder erlaubt.		EK	
9.4.	Die ER und ESD von Magenfrühkarzinomen soll nur durch Endoskopiker mit Expertise in der endoskopischen Therapie von gastrointestinalen Frühkarzinomen durchgeführt werden.		EK	
9.5.	Bei Nachweis eines positiven horizontalen Randes oder im Falle einer piece-meal-Resektion ist das Lokalrezidivrisiko sehr hoch. Lokalrezidive nach ER eines Magenfrühkarzinoms können erneut endoskopisch behandelt werden, wenn ein mukosaler Befall (rT1a N0 M0) vorliegt. Alternativ soll ein chirurgisches Vorgehen gewählt werden.		EK	

9.3. Komplikationen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.6.	Blutung und Perforation sind typische Komplikationen nach endoskopischer Resektion von Magenfrühkarzinomen und können in der Regel endoskopisch bzw. konservativ behandelt werden.		EK	

9.4. Nachsorge

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.7.	Patienten, die mit endoskopischer Resektion behandelt wurden, sollen eine endoskopische Überwachung erhalten. Bei Vorliegen erweiterter Kriterien sollten in der Nachsorge zusätzlich bildgebende Verfahren eingesetzt werden.		EK	
9.8.	Patienten mit einer R1-Resektion sollen nachreseziert werden. Nach einer Piece-Meal-Resektion ohne Indikation für eine Operation soll nach 3 Monaten endoskopisch-bioptisch kontrolliert werden.		EK	

10. Chirurgische Therapie

10.1. Resektion

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.1.	Die chirurgische Resektion stellt die einzige Möglichkeit zur kurativen Behandlung und damit die Standardtherapie für alle potentiell resektablen Magenkarzinome dar. Eine Ausnahme stellen die endoskopisch kurativ resezierbaren Frühkarzinome dar (s. Empfehlung 9.2.).		EK	
10.2.	Bei Magenfrühkarzinomen kann eine laparoskopische subtotale distale Resektion oder Gastrektomie durchgeführt werden und ist einer offenen Resektion onkologisch gleichwertig.	0	1a	[149-168]
10.3.	Ziel der kurativen Chirurgie des Magenkarzinoms ist die vollständige Entfernung des Tumors und der regionalen Lymphknoten mit histologisch bestätigt tumorfreien proximalen, distalen und zirkumferentiellen Resektionsrändern (R0).	ST	2a	[169-178] [179]
10.4.	Um tumorfreie Resektionsränder bei chirurgischer Resektion zu erzielen, sollte ein proximaler Sicherheitsabstand am Magen von 5 cm (intestinaler Typ n. Laurén) bzw. 8 cm (diffuser Typ n. Laurén) in situ angestrebt werden. Bei Unterschreitung des Sicherheitsabstandes nach oral soll ein Schnellschnitt erfolgen.	A	2b	[173-178, 180-183]
10.5.	Das Resektionsausmaß wird bestimmt durch Tumorlokalisation, TNM-Kategorien und histologischen Typ (intestinaler versus diffuser Typ nach Laurén-Klassifikation).		EK	
10.6.	Kliniken mit hoher Fallzahl haben eine geringere perioperative Letalität als Kliniken mit niedriger Fallzahl. Patienten sollte daher die Überweisung an Kliniken mit hoher Fallzahl angeboten werden.		EK	
10.7.	Es gibt keinen allgemein anerkannten Standard zur Rekonstruktion nach Gastrektomie oder subtotal distaler Magenresektion. Weltweit wird die ausgeschaltete ROUX-Schlinge bevorzugt verwendet.		EK	
10.8.	Bei Lokalisation des Tumors im ösophagogastralen Übergang (AEG Typ II) mit Infiltration der unteren Speiseröhre kann eine transthorakale subtotale Ösophagektomie mit proximaler Magenresektion nach Ivor		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	Lewis durchgeführt werden. Alternativ kann eine transhiatal erweiterte Gastrektomie mit distaler Ösophagusresektion erfolgen. Bei zusätzlich ausgedehntem Magenbefall kann eine Ösophago-Gastrektomie erforderlich sein.			
10.9.	Die Entfernung der regionären Lymphknoten von Kompartiment I und II (D2-Lymphadenektomie) soll bei der operativen Behandlung in kurativer Intention erfolgen.	A	1b	[96]
10.10.	Bei der D2-Lymphadenektomie ohne Splenektomie/Pankreaslinksresektion sollten mindestens 25 regionäre Lymphknoten entfernt und histopathologisch untersucht werden.		EK	
10.11.	Für die Klassifikation von pN0 ist die Entfernung und histologische Untersuchung von mindestens 16 regionären Lymphknoten erforderlich.	ST	2a	[184] [185]

Hintergrund

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

Eine D2-Lymphadenektomie umfasst zusätzlich zu den LK von Kompartiment I (D1) die LK im Kompartiment II mit den Stationen 7-11 (siehe Abbildung 1). Bei verdächtigen Lymphknoten im Milzhilus sollte eine LAD der Hiluslymphknoten bzw. eine Splenektomie unter Pankreaserhalt erfolgen.

In einer anatomischen Studie wurden im Kompartiment I und II (D2- Lymphadenektomie) im Mittel 27 (Bereich: 17-44) Lymphknoten gefunden. Aufgrund dieser Arbeit sowie den Ergebnissen der Deutschen Magenkarzinomstudie wurde als Richtzahl für eine adäquate D2-Lymphadenektomie die Entfernung und histopathologische Untersuchung von 25 LK festgelegt [186]. Der Richtwert von 25 Lymphknoten ist jedoch nicht bei allen Patienten erzielbar. Dieses gilt insbesondere nach einer neoadjuvanten Chemotherapie oder Radiochemotherapie.

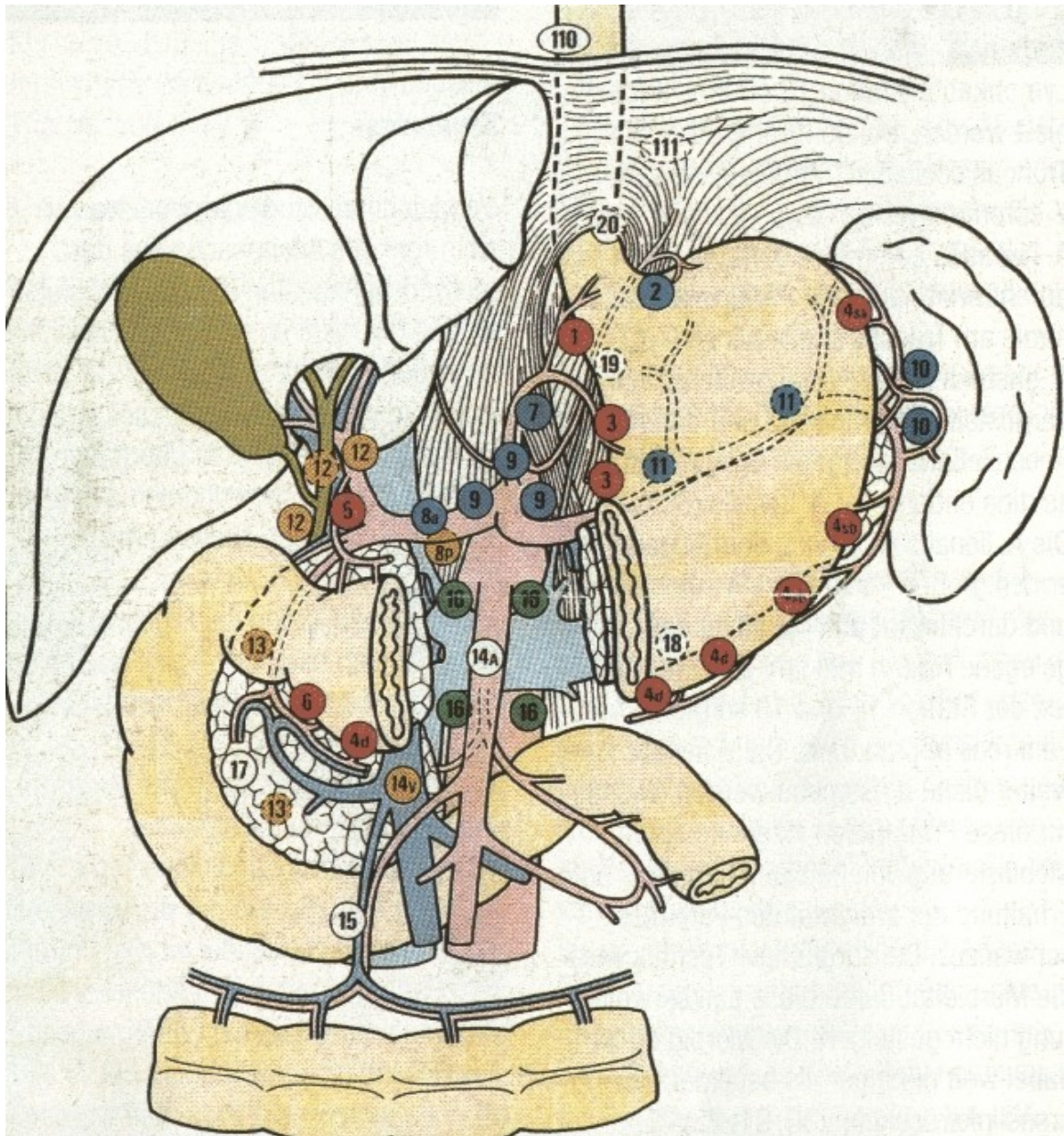


Abbildung 1: Lymphknotenstationen nach der Japanese Gastric Cancer Association. Zeichnung mit freundlicher Genehmigung von Springer Science, Business Media und dem Autor Siewert et al. [187]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.12.	In der Palliativsituation sollte bei asymptomatischen, nicht-blutenden Patienten eine Resektion des Primärtumors nicht durchgeführt werden.		EK	
10.13.	Nach R1-Resektion beim Adenokarzinom des Magens und des ösophagogastralen Übergangs soll zunächst die Möglichkeit einer kurativen Nachresektion geprüft werden. Falls dies nicht möglich ist, kann eine postoperative Radiochemotherapie nach Konsens in der interdisziplinären Tumorkonferenz durchgeführt werden.		EK	[181, 188-196]
10.14.	Nach makroskopisch inkompletter Resektion (R2) ohne Nachweis von Fernmetastasen soll zunächst die Möglichkeit einer kurativen Nachresektion geprüft werden. Falls diese nicht möglich ist, kann eine postoperative Radiochemotherapie nach Konsens in der interdisziplinären Tumorkonferenz durchgeführt werden.		EK	

10.2. Rezidiv

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.15.	Beim isolierten Lokalrezidiv kann eine erneute Operation durchgeführt werden.		EK	

10.3. Definitive Radiochemotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.16.	Bei funktioneller Inoperabilität eines Patienten oder Irresektabilität eines lokal begrenzten Adenokarzinom des Magens oder ösophagogastralen Übergangs kann eine definitive Radiochemotherapie durchgeführt werden.		EK	

11. Multimodale Therapie

11.1. Perioperative Chemotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
11.1.	Bei lokalisierten Adenokarzinomen des Magens oder ösophagogastralen Übergangs mit Kategorie cT2 kann eine perioperative Chemotherapie durchgeführt werden.	0	1b	[197-203]
11.2.	Bei lokalisierten Magenkarzinom der Kategorien cT3 und resektablen cT4 Tumoren soll eine perioperative Chemotherapie durchgeführt, d.h. präoperativ begonnen und postoperativ fortgesetzt werden.	A	1a	[197, 199, 201, 203-210]
11.3.	Beim nicht-fernmetastasierten Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs der Kategorien cT3 und resektablen cT4 Tumoren soll eine neoadjuvante Radiochemotherapie oder eine perioperative Chemotherapie durchgeführt werden.	A	1a	[197, 199, 201-204, 208, 211-213]

11.2. Präoperative Radiochemotherapie - Magen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
11.4.	Eine präoperative Radiochemotherapie soll außerhalb von Studien beim Magenkarzinom nicht durchgeführt werden.		EK	

11.3. Präoperative Antikörper-Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
11.5.	Antikörper und „small molecules“ sollen in der präoperativen Therapie nicht außerhalb klinischer Studien eingesetzt werden.		EK	

11.4. Restaging nach neoadjuvanter Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
11.6.	Ein Restaging zur Bewertung der Response soll mittels CT und ÖGD nach Abschluss der präoperativen Therapie durchgeführt werden.	A	2b	[214]
11.7.	Im Falle eines lokalen Tumorprogresses unter neoadjuvanter Therapie sollte diese abgebrochen und eine frühzeitige Operation durchgeführt werden.		EK	
11.8.	Bei Patienten mit klinischen Hinweisen auf einen Tumorprogress (z.B. Verschlechterung tumorbedingter Symptome oder des Allgemeinzustandes) während präoperativer Therapie soll eine Re-Evaluation durch Endoskopie und Bildgebung erfolgen.		EK	
11.9.	Bei Nachweis eines Tumorprogresses soll die Entscheidung über die weitere Therapie interdisziplinär erfolgen.		EK	
11.10.	Prädiktive Biomarker sollen für die Lenkung der präoperativen Therapie des Magenkarzinoms nicht außerhalb klinischer Studien eingesetzt werden.		EK	
11.11.	Nach präoperativer Therapie soll eine histologische Bestimmung des Tumorregressionsgrades nach Becker erfolgen.	A	1b	[215-220]

11.5. Postoperative und adjuvante Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
11.12.	Nach präoperativer Chemotherapie und anschließender Operation soll über die postoperative Chemotherapie interdisziplinär entschieden werden. In diese Entscheidung sollen Regressionsgrad, klinisches Ansprechen, Verträglichkeit der Chemotherapie und Allgemeinzustand einfließen.		EK	
11.13.	Bei Progress soll die präoperative Therapie postoperativ nicht fortgesetzt werden.		EK	
11.14.	Für nicht neoadjuvant behandelte Patienten mit R0-Resektion und adäquater D2-Lymphadenektomie sind postoperative Radiochemotherapie und Chemotherapie kein Standard. Für Patienten mit R0-Resektion und adäquater D2-Lymphadenektomie ohne präoperative Chemotherapie kann bei Vorliegen von Risikofaktoren eine postoperative Radiochemotherapie oder Chemotherapie angeboten werden.		EK	
11.15.	Bei einer Lymphadenektomie <D2 und in begründeten Risikosituationen sollte eine adjuvante Radiochemotherapie bei nicht neoadjuvant behandelten Patienten nach interdisziplinärer Entscheidung im Tumorboard durchgeführt werden.	B	1b	[221]
11.16.	Eine adjuvante Therapie mit zielgerichteten Substanzen alleine oder in Kombination mit Chemotherapie soll außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.		EK	

12. Tumorgerichtete palliative Therapie

12.1. Medikamentöse Tumorthherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
12.1.	Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine systemische Chemotherapie angeboten werden. Therapieziel ist die Verbesserung des Überlebens und der Erhalt der Lebensqualität. Ein erhöhtes Alter stellt keine Kontraindikation dar.	A	1a	[222-243]
12.2.	Eine palliative medikamentöse Tumorthherapie sollte zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach Diagnosestellung der lokal fortgeschritten inoperablen oder metastasierten Erkrankung eingeleitet werden.	B	1a	[206, 207, 222, 232, 244-249]
12.3.	Während der Chemotherapie sollen das allgemeine Befinden des Patienten, Tumorsymptome und vitale Körperfunktionen regelmäßig geprüft werden.	EK		
12.4.	Unter laufender palliativer Chemotherapie sollte alle 6-12 Wochen eine klinische Re-Evaluation und geeignete Bildgebung erfolgen, um negative Entwicklungen der Erkrankung rechtzeitig zu erkennen und Patienten nicht unnötig lange unwirksamen Therapien auszusetzen bzw. die Chance auf wirksamere Therapien zu ermöglichen.	EK		
12.5.	Über die Dauer der palliativen medikamentösen Tumorthherapie sollte in Abhängigkeit vom Tumoransprechen, der therapieassoziierten Toxizität und der Patientenvorstellungen entschieden werden.	B	1a	[206, 207, 222, 232, 244-248]
12.6.	Vor dem Einsatz einer palliativen medikamentösen Tumorthherapie soll der HER-2-Status als positiver prädiktiver Faktor für eine Therapie mit Trastuzumab bestimmt werden.	EK		

12.2. Vorgehen bei Tumoren ohne HER-2-Überexpression

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
12.7.	In der Palliativsituation soll in der Erstlinientherapie eine Platin-/Fluoropyrimidin-haltige Kombinationstherapie durchgeführt werden. Bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen Platin kann alternativ eine Irinotecan/Fluoropyrimidin-haltige Kombinationstherapie durchgeführt werden. Dabei handelt es sich um einen Off-Label-Use.	A 0	1a	[222]
12.8.	Eine Docetaxel-haltige Dreifachkombination kann unter Berücksichtigung von Alter, Allgemeinzustand und Komorbidität erwogen werden.	0	1a	[222]
12.9.	Wenn eine taxan-basierte Dreifachkombination geplant ist, soll ein modifiziertes DCF-Schema (z.B. FLOT) durchgeführt werden.	A	1a	[222]
12.10.	Bei der Therapieentscheidung zwischen Oxaliplatin und Cisplatin sollen aufgrund vergleichbarer Wirksamkeit und unterschiedlicher Nebenwirkungen die Begleiterkrankungen des jeweiligen Patienten berücksichtigt werden.	A	1a	[222]
12.11.	Die Therapieentscheidung zwischen oralen und intravenösen Fluoropyrimidinen soll aufgrund vergleichbarer Wirksamkeit und unterschiedlicher Nebenwirkungen die Begleiterkrankungen und Präferenz des jeweiligen Patienten berücksichtigen.	A	1a	[222]

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
12.12.	Bei HER2-überexprimierenden Tumoren soll eine Cisplatin-/Fluoropyrimidin-basierte Erstlinienchemotherapie um Trastuzumab ergänzt werden.	A	1b	[244, 250]
12.13.	Die Antikörper Cetuximab, Panitumumab und Bevacizumab sollten gegenwärtig außerhalb klinischer Studien nicht eingesetzt werden.	B	1a	[251]

12.4. Zweitlinientherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
12.14.	Patienten in gutem Allgemeinzustand soll eine Zweitlinien-Chemotherapie angeboten werden. Das zu wählende Behandlungsschema soll sich nach der jeweiligen Vortherapie richten.	A	1a	[252-259]
12.15.	Eine Zweitlinientherapie sollte Irinotecan*, Docetaxel*, Paclitaxel*, Ramucirumab oder Paclitaxel mit Ramucirumab beinhalten, wobei der Zulassungsstatus zu berücksichtigen ist. * = off-Label Use	B	1a	[252-259]

13. Weitere palliative Situationen und deren Therapie

13.1. Palliative Therapieoptionen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
13.1.	Die Wahl des palliativen Therapieverfahrens einer symptomatischen Tumorstenose des Magens hängt von der Tumorlokalisation, -ausdehnung und Schwere der Symptomatik und der Vortherapie ab.		EK	
13.2.	Im Magen kommen optional in erster Linie eine Stentimplantation oder Anlage einer Gastroenterostomie, ferner eine jejunale Ernährungsfistel oder eine palliative Bestrahlung in Betracht. Eine palliative Magen(teil)resektion sollte nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden, da es keine hinreichende Evidenz für einen Vorteil dieser Operation gibt.	0	1a	[260-268]
13.3.	Bei symptomatischen Tumorstenosen im Bereich des ösophagogastralen Übergangs sollen in Abhängigkeit von der Prognose selbstexpandierende Metallstents (SEMS), eine hochdosierte intraluminale Brachytherapie oder eine perkutane Radiotherapie angeboten werden.		EK	

13.2. Therapie der Tumorblutung in palliativer Situation

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
13.4.	Die Wahl des Therapieverfahrens zur Behandlung einer tumorbedingten Blutung hängt von der Blutungslokalisation und -stärke ab.		EK	
13.5.	Bei endoskopisch nicht stillbaren, bedrohlichen Tumorblutungen in der palliativen Situation sollte eine angiographische Embolisation angeboten werden. Führen beide Verfahren nicht zur Blutstillung, kann eine palliative Resektion erwogen werden. Bei chronischer Sickerblutung sollte eine palliative Radiotherapie angeboten werden.		EK	

13.3. Therapie bei limitierter Metastasierung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
13.6.	Eine Resektion von Primärtumor und Metastasen sollte außerhalb von Studien nicht erfolgen.		EK	
13.7.	Im Einzelfall können erst intraoperativ entdeckte limitierte Metastasen, wenn R0 resektabel, reseziert werden.		EK	
13.8.	Patienten mit synchron limitierten Metastasen sollte die Überweisung in eine Klinik mit hoher Fallzahl angeboten werden.		EK	

13.4. Chemotherapie-refraktärer maligner Aszites

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
13.9.	Die Therapie des symptomatischen, chemotherapie-refraktären Aszites soll mittels Parazentese erfolgen.		EK	
13.10.	HIPEC soll beim Chemotherapie-refraktären Aszites – aufgrund der relevanten Morbidität und Letalität - bei fraglichem Nutzen in der Palliativsituation nicht durchgeführt werden.	A	1a	[269]

13.5. Limitierte Peritonealkarzinose

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
13.11.	Bei limitierter Peritonealkarzinose soll eine zytoreduktive Chirurgie mit hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie nicht außerhalb von Studien durchgeführt werden.		EK	
13.12.	Patienten mit limitierter Peritonealkarzinose sollte die Überweisung an eine Klinik mit hoher Fallzahl angeboten werden.		EK	
13.13.	Eine PIPAC zur Therapie soll nicht außerhalb von Studien durchgeführt werden.		EK	
13.14.	Bei Patienten mit nachgewiesener Mikrosatelliten-Instabilität kann nach Ausschöpfung zugelassener Therapien eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren erwogen werden. Konsens: 7 Enthaltungen wegen Interessenkonflikten (siehe Leitlinienreport)		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
13.15.	Der Stellenwert einer Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ist bei unselektierten Patienten unklar. Konsens: 4 Enthaltungen wegen Interessenkonflikten (siehe Leitlinienreport)		EK	

14. Ernährung

14.1. Allgemeine Entscheidungshilfen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
14.1.	Patienten sollen eine Ernährungstherapie erhalten, wenn der Ernährungszustand so weit kompromittiert ist, dass ein hohes Risiko für Komplikationen besteht oder eine geplante onkologische Therapie deshalb nicht durchgeführt werden kann.		EK	
14.2.	Der Ernährungsstatus soll bei allen Tumorpatienten, beginnend mit der Diagnosestellung, bei jeder stationären Aufnahme und ambulantem Patientenkontakt beurteilt werden, um Interventionen frühzeitig einleiten zu können.		EK	

14.2. Präoperative Ernährungstherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
14.3.	Zur Begleitung während einer multimodalen Therapie und zur Vorbereitung auf die funktionellen Auswirkungen einer Ösophagektomie oder Gastrektomie sollte bereits präoperativ eine Ernährungsfachkraft hinzugezogen werden.		EK	
14.4.	Patienten sollen auch ohne Zeichen einer Mangelernährung präoperativ für 5-7 Tage zur Einnahme balanzierter Trinklösungen zusätzlich zur normalen Ernährung motiviert werden.	A	1b	[270, 271]
14.5.	Mangelernährte Patienten mit hohem ernährungsmedizinischem Risiko sollten für eine Dauer von 10-14 Tagen präoperativ eine gezielte Ernährungstherapie erhalten, auch wenn dafür die Operation verschoben werden muss.	B	1a	[271] [272]
14.6.	Schwer mangelernährte Patienten, die sich nicht ausreichend oral oder enteral ernähren, sollten präoperativ parenteral ernährt werden.	B	1b	[271] [272]

14.3. Postoperative Ernährungstherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
14.7.	Nach Ösophagektomie oder Gastrektomie kann die enterale Substratzufuhr frühzeitig (innerhalb von 24 Stunden) begonnen werden.	0	1a	[2]
14.8.	Ernährungsmedizinische Verlaufskontrollen ggf. mit Wiederholung der Ernährungsberatung sollten regelmäßig erfolgen.		EK	

14.4. Ernährung unter Chemo- oder Strahlentherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
14.9.	Eine Bewegungstherapie sollte allen Patienten angeboten werden. Bei Patienten mit eingeschränktem funktionellem Status sollte diese präoperativ im Rahmen der „Prähabilitation“ durchgeführt werden.		EK	

14.5. Ernährung in der Sterbephase

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
14.10.	In der Sterbephase soll sich die Betreuung auf die Linderung der Symptome Hunger und Durst konzentrieren, da der Erhalt des Ernährungszustandes nicht relevant ist und eine künstliche Ernährung den Zustand eines sterbenden Patienten verschlechtern kann.		EK	

15. Nachsorge und Rehabilitation

15.1. Lebensqualität

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
15.1.	Patienten nach kurativer Therapie eines Karzinoms des Magens oder ösophagogastralen Übergangs sollte eine strukturierte ganzheitliche Nachsorge angeboten werden.		EK	
15.2.	Die strukturierte Nachsorge umfasst die klinische Kontrolle, endoskopische Kontrolle und Kontrolle mittels Bildgebung. Die Intervalle sollten in den ersten zwei Jahren zumindest halbjährlich und danach bis zum 5. Jahr jährlich betragen.		EK	
15.3.	Nach einer Gastrektomie soll eine regelmäßige parenterale Vitamin B12-Substitution lebenslang durchgeführt werden.		EK	
15.4.	Eine Substitution mit Pankreasenzymen soll bei Patienten mit Fettstühlen erfolgen.		EK	

15.2. Rehabilitationsmaßnahmen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
15.5.	Allen rehabilitationsfähigen Patienten soll nach Abschluss der Primärtherapie eine Anschlussheilbehandlung angeboten werden.		EK	

15.3. Bestimmung von Tumormarkern

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
15.6.	Eine routinemäßige Bestimmung von Tumormarkern soll in der Nachsorge nicht erfolgen.		EK	

16. Psychoonkologie

16.1. Patientennahes Informationsmanagement

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
16.1.	Patienten sollten im gesamten Krankheits- und Behandlungsverlauf Zugang zu Informationen orientiert am jeweiligen Bedürfnis haben.		EK	

16.2. Psychoonkologische Betreuung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
16.2.	Die psychoonkologische Versorgung durch angemessene professionelle Unterstützung soll im gesamten Krankheitsverlauf integraler Bestandteil der onkologischen Diagnostik, Therapie und Nachsorge sein. 29.05.2018: Änderung der Formulierung auf Wunsch der AG		EK	

16.2.1. Lebensqualität

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
16.3.	Die Lebensqualität sollte wiederholt im Krankheitsverlauf aus Patientensicht erfragt werden.		EK	

16.2.2. Psychometrie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
16.4.	Das psychische Befinden der Patienten soll im Krankheitsverlauf wiederholt ermittelt werden.		EK	

17. Komplementäre Therapie

17.1. Allgemeine Hinweise zu komplementären und alternativen Verfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
17.1.	Komplementäre Verfahren werden parallel zur konventionellen Therapie angewendet und unterscheiden sich von alternativen Verfahren dadurch, dass sie den Wert der konventionellen Verfahren nicht in Frage stellen, sondern sich als Ergänzung verstehen.		EK	
17.2.	Patienten sollten nach ihrer Nutzung von komplementären und alternativen Therapien befragt werden.		EK	
17.3.	Patienten, die komplementäre Verfahren einsetzen, sollten auch auf mögliche Risiken und Interaktionen hingewiesen werden.		EK	
17.4.	Diagnostische Maßnahmen der alternativen oder komplementären Medizin sollen für Patienten mit Karzinomen des Magens und des ösophagogastralen Übergangs nicht empfohlen werden.		EK	

17.2. Misteltherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
17.5.	Eine Misteltherapie kann bei Patienten mit Karzinomen des Magens bzw. ösophagogastralen Übergangs mit dem Ziel der Verbesserung der Lebensqualität, nicht aber der Lebensverlängerung angewendet werden.	0	2b	[273-280]

17.3. Chinesische Kräutermischungen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
17.6.	Chinesische Kräutermischungen sollten bei Magenkarzinomen nicht angewendet werden.		EK	

17.4. Probiotika

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
17.7.	Probiotika können bei Diarrhö eingesetzt werden. Aufgrund von vereinzelt Sepsisfällen unter Chemotherapie/Immunsuppression muss die Indikation jedoch streng geregelt werden.		EK	

17.5. Akupunktur

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
17.8.	Akupunktur kann zur Linderung krebserkrankter Schmerzen in einem multimodalen Programm angewendet werden.		EK	
17.9.	Akupunktur kann im palliativen Setting komplementär zur Linderung therapiebedingter Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Fatigue) eingesetzt werden.		EK	

17.6. Achtsamkeitsbasierte Verfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
17.10.	Achtsamkeitsbasierte Verfahren/Mind-Body-Medizin können komplementär zur Verbesserung der Lebensqualität und der Linderung von Ängsten und Stress eingesetzt werden.		EK	

18. Qualitätsindikatoren

Die Liste der aktualisierten Qualitätsindikatoren kann der Langversion entnommen werden.

20. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lymphknotenstationen nach der Japanese Gastric Cancer Association. Zeichnung mit freundlicher Genehmigung von Springer Science, Business Media und dem Autor Siewert et. al. [187].....	45
--	----

21. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Autoren der Leitlinie	10
Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	11
Tabelle 3: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder	13
Tabelle 4: Verwendete Abkürzungen	15
Tabelle 5: Gängige Chemotherapien und Immun-/Antikörpertherapien	20
Tabelle 6: Chemotherapiekombinationen	20
Tabelle 7: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (März 2009)	24
Tabelle 8: Schema der Empfehlungsgraduierung	26
Tabelle 9: Schema der Konsensstärke	26
Tabelle 10: Risikoindividuen bzw. -konstellationen, bei denen eine H. pylori-Eradikation unter karzinomprotektiven Aspekten durchgeführt werden sollte	29
Tabelle 11: Leitlinienkriterien und erweiterte Kriterien für Magenfrühkarzinome	41

22. Literatur

1. Institut, R.K., *Krebs in Deutschland 2013/2014*, http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf, 11. Auflage 2017, eingesehen am 5.2.2018:.
2. Porschen, R., et al., *S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus (Langversion 1.0-September 2015, AWMF-Registernummer: 021/023OL)*. Z Gastroenterol, 2015. **53**(11): p. 1288-347.
3. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. Ann Surg, 2004. **240**(2): p. 205-13.
4. Clavien, P.A., et al., *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience*. Ann Surg, 2009. **250**(2): p. 187-96.
5. Müller, R.-P., et al., *Common Toxicity Criteria (CTC): Dokumentation von Nebenwirkungen in der Onkologie*. Dtsch Arztebl International, 1999. **96**(8): p. 489-.
6. Langer, G., et al., *[GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables]*. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes, 2012. **106**(5): p. 357-68.
7. Plummer, M., et al., *Global burden of gastric cancer attributable to Helicobacter pylori*. Int J Cancer, 2015. **136**(2): p. 487-90.
8. Ford, A.C., et al., *Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*. BMJ, 2014. **348**: p. g3174.
9. Fischbach, W., et al., *[S2k-guideline Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease]*. Z Gastroenterol, 2016. **54**(4): p. 327-63.
10. Malfertheiner, P., et al., *Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report*. Gut, 2017. **66**(1): p. 6-30.
11. Yaghoobi, M., et al., *What is the quantitative risk of gastric cancer in the first-degree relatives of patients? A meta-analysis*. World J Gastroenterol, 2017. **23**(13): p. 2435-2442.
12. Lagergren, J., et al., *Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma*. N Engl J Med, 1999. **340**(11): p. 825-31.
13. Velanovich, V., et al., *Relationship of gastroesophageal reflux disease with adenocarcinoma of the distal esophagus and cardia*. Dig Surg, 2002. **19**(5): p. 349-53.
14. Wu, A.H., C.C. Tseng, and L. Bernstein, *Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma*. Cancer, 2003. **98**(5): p. 940-8.
15. Chak, A., et al., *Gastroesophageal reflux symptoms in patients with adenocarcinoma of the esophagus or cardia*. Cancer, 2006. **107**(9): p. 2160-6.
16. Schmiegel, W., et al., *S3-Leitlinie – Kolorektales Karzinom*. Z Gastroenterol, 2017. **55**(12): p. 1344-1498.
17. Corso, G., et al., *Frequency of CDH1 germline mutations in gastric carcinoma coming from high- and low-risk areas: metanalysis and systematic review of the literature*. BMC Cancer, 2012. **12**: p. 8.
18. van der Post, R.S., et al., *Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers*. J Med Genet, 2015. **52**(6): p. 361-74.
19. Huang, Y.K., et al., *Significance of Serum Pepsinogens as a Biomarker for Gastric Cancer and Atrophic Gastritis Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis*. PLoS One, 2015. **10**(11): p. e0142080.
20. Terasawa, T., et al., *Prediction of gastric cancer development by serum pepsinogen test and Helicobacter pylori seropositivity in Eastern Asians: a systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2014. **9**(10): p. e109783.
21. Dinis-Ribeiro, M., et al., *Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED)*. Endoscopy, 2012. **44**(1): p. 74-94.
22. Tersmette, A.C., et al., *Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions*. Cancer Res, 1990. **50**(20): p. 6486-9.
23. Tersmette, A.C., et al., *Carcinogenesis after remote peptic ulcer surgery: the long-term prognosis of partial gastrectomy*. Scand J Gastroenterol Suppl, 1995. **212**: p. 96-9.
24. Neugut, A.I., M. Hayek, and G. Howe, *Epidemiology of gastric cancer*. Semin Oncol, 1996. **23**(3): p. 281-91.
25. Stalnikowicz, R. and J. Benbassat, *Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders*. Arch Intern Med, 1990. **150**(10): p. 2022-6.

26. Sinning, C., et al., *Gastric stump carcinoma - epidemiology and current concepts in pathogenesis and treatment*. Eur J Surg Oncol, 2007. **33**(2): p. 133-9.
27. Tran-Duy, A., et al., *Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016. **14**(12): p. 1706-1719 e5.
28. Lamberts, R., et al., *Long-term omeprazole treatment in man: effects on gastric endocrine cell populations*. Digestion, 1988. **39**(2): p. 126-35.
29. Klinkenberg-Knol, E.C., et al., *Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety*. Ann Intern Med, 1994. **121**(3): p. 161-7.
30. Havu, N., *Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric secretion*. Digestion, 1986. **35 Suppl 1**: p. 42-55.
31. Laine, L., et al., *Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors*. Aliment Pharmacol Ther, 2000. **14**(6): p. 651-68.
32. Gillen, D. and K.E. McColl, *Problems associated with the clinical use of proton pump inhibitors*. Pharmacol Toxicol, 2001. **89**(6): p. 281-6.
33. Waldum, H.L., et al., *Antiulcer drugs and gastric cancer*. Dig Dis Sci, 2005. **50 Suppl 1**: p. S39-44.
34. Kuipers, E.J., et al., *Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication*. N Engl J Med, 1996. **334**(16): p. 1018-22.
35. Ye, W. and O. Nyren, *Risk of cancers of the oesophagus and stomach by histology or subsite in patients hospitalised for pernicious anaemia*. Gut, 2003. **52**(7): p. 938-41.
36. Bateman, D.N., et al., *Mortality study of 18 000 patients treated with omeprazole*. Gut, 2003. **52**(7): p. 942-6.
37. Garcia Rodriguez, L.A., J. Lagergren, and M. Lindblad, *Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK*. Gut, 2006. **55**(11): p. 1538-44.
38. Poulsen, A.H., et al., *Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study*. Br J Cancer, 2009. **100**(9): p. 1503-7.
39. Attwood, S.E., et al., *Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies*. Aliment Pharmacol Ther, 2015. **41**(11): p. 1162-74.
40. Zhang, L.J., et al., *Anti-Helicobacter pylori therapy followed by celecoxib on progression of gastric precancerous lesions*. World J Gastroenterol, 2009. **15**(22): p. 2731-8.
41. Yamac, D., et al., *Cyclooxygenase-2 expression and its association with angiogenesis, Helicobacter pylori, and clinicopathologic characteristics of gastric carcinoma*. Pathol Res Pract, 2008. **204**(8): p. 527-36.
42. Epplein, M., et al., *Nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of gastric adenocarcinoma: the multiethnic cohort study*. Am J Epidemiol, 2009. **170**(4): p. 507-14.
43. Yang, H.B., et al., *Chronic celecoxib users more often show regression of gastric intestinal metaplasia after Helicobacter pylori eradication*. Aliment Pharmacol Ther, 2007. **25**(4): p. 455-61.
44. Cuzick, J., et al., *Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement*. Lancet Oncol, 2009. **10**(5): p. 501-7.
45. Das, D., A.P. Chilton, and J.A. Jankowski, *Chemoprevention of oesophageal cancer and the AspECT trial*. Recent Results Cancer Res, 2009. **181**: p. 161-9.
46. Feng, G.S., et al., *Celecoxib-related gastroduodenal ulcer and cardiovascular events in a randomized trial for gastric cancer prevention*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(28): p. 4535-9.
47. Maret-Ouda, J., H.B. El-Serag, and J. Lagergren, *Opportunities for Preventing Esophageal Adenocarcinoma*. Cancer Prev Res (Phila), 2016. **9**(11): p. 828-834.
48. Hu, Y.Y., et al., *Diagnostic performance of magnifying narrow-band imaging for early gastric cancer: A meta-analysis*. World J Gastroenterol, 2015. **21**(25): p. 7884-94.
49. Zhang, Q., et al., *Comparison of the diagnostic efficacy of white light endoscopy and magnifying endoscopy with narrow band imaging for early gastric cancer: a meta-analysis*. Gastric Cancer, 2016. **19**(2): p. 543-52.
50. Ang, T.L., et al., *A multicenter randomized comparison between high-definition white light endoscopy and narrow band imaging for detection of gastric lesions*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2015. **27**(12): p. 1473-8.
51. Dutta, A.K., et al., *Narrow band imaging versus white light gastroscopy in detecting potentially premalignant gastric lesions: a randomized prospective crossover study*. Indian J Gastroenterol, 2013. **32**(1): p. 37-42.
52. So, J., et al., *Endoscopic tri-modal imaging improves detection of gastric intestinal metaplasia among a high-risk patient population in Singapore*. Dig Dis Sci, 2013. **58**(12): p. 3566-75.

53. Jeon, H.K., et al., *A randomized trial to determine the diagnostic accuracy of conventional vs. jumbo forceps biopsy of gastric epithelial neoplasias before endoscopic submucosal dissection; open-label study*. *Gastric Cancer*, 2014. **17**(4): p. 661-8.
54. Li, Z., et al., *Confocal laser endomicroscopy for in vivo detection of gastric intestinal metaplasia: a randomized controlled trial*. *Endoscopy*, 2014. **46**(4): p. 282-90.
55. Tongtawee, T., et al., *Improved Detection of Helicobacter pylori Infection and Premalignant Gastric Mucosa Using "Site Specific Biopsy": a Randomized Control Clinical Trial*. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015. **16**(18): p. 8487-90.
56. Wiersema, M.J., et al., *Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment*. *Gastroenterology*, 1997. **112**(4): p. 1087-95.
57. Kwee, R.M. and T.C. Kwee, *Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(15): p. 2107-16.
58. Puli, S.R., et al., *How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review*. *World J Gastroenterol*, 2008. **14**(25): p. 4011-9.
59. Ahn, H.S., et al., *Diagnostic accuracy of T and N stages with endoscopy, stomach protocol CT, and endoscopic ultrasonography in early gastric cancer*. *J Surg Oncol*, 2009. **99**(1): p. 20-7.
60. Blackshaw, G., et al., *Prospective comparison of endosonography, computed tomography, and histopathological stage of junctional oesophagogastric cancer*. *Clin Radiol*, 2008. **63**(10): p. 1092-8.
61. Heeren, P.A., et al., *Influence of tumor characteristics on the accuracy of endoscopic ultrasonography in staging cancer of the esophagus and esophagogastric junction*. *Endoscopy*, 2004. **36**(11): p. 966-71.
62. Kim, M.M., et al., *Clinical benefit of palliative radiation therapy in advanced gastric cancer*. *Acta Oncol*, 2008. **47**(3): p. 421-7.
63. Hwang, S.W., et al., *Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasonography and multidetector-row computed tomography*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010. **25**(3): p. 512-8.
64. Kwee, R.M. and T.C. Kwee, *Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer*. *Gastric Cancer*, 2009. **12**(1): p. 6-22.
65. Bhutani, M.S., R.H. Hawes, and B.J. Hoffman, *A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion*. *Gastrointest Endosc*, 1997. **45**(6): p. 474-9.
66. Catalano, M.F., et al., *Endosonographic features predictive of lymph node metastasis*. *Gastrointest Endosc*, 1994. **40**(4): p. 442-6.
67. Faige, D.O., *EUS in patients with benign and malignant lymphadenopathy*. *Gastrointest Endosc*, 2001. **53**(6): p. 593-8.
68. Chen, V.K. and M.A. Eloubeidi, *Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration is superior to lymph node echofeatures: a prospective evaluation of mediastinal and peri-intestinal lymphadenopathy*. *Am J Gastroenterol*, 2004. **99**(4): p. 628-33.
69. Yasuda, I., et al., *Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for lymphadenopathy of unknown origin*. *Endoscopy*, 2006. **38**(9): p. 919-24.
70. Hassan, H., P. Vilman, and V. Sharma, *Impact of EUS-guided FNA on management of gastric carcinoma*. *Gastrointest Endosc*, 2010. **71**(3): p. 500-4.
71. DeWitt, J., et al., *Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of ascites*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007. **5**(5): p. 609-15.
72. Lee, Y.T., et al., *Accuracy of endoscopic ultrasonography in diagnosing ascites and predicting peritoneal metastases in gastric cancer patients*. *Gut*, 2005. **54**(11): p. 1541-5.
73. Nguyen, P.T. and K.J. Chang, *EUS in the detection of ascites and EUS-guided paracentesis*. *Gastrointest Endosc*, 2001. **54**(3): p. 336-9.
74. Chen, C.H., C.C. Yang, and Y.H. Yeh, *Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasound: the prognostic usefulness of ascites detected by endoscopic ultrasound*. *J Clin Gastroenterol*, 2002. **35**(4): p. 321-7.
75. Sultan, J., et al., *Endoscopic ultrasonography-detected low-volume ascites as a predictor of inoperability for oesophagogastric cancer*. *Br J Surg*, 2008. **95**(9): p. 1127-30.
76. Kaushik, N., et al., *EUS-guided paracentesis for the diagnosis of malignant ascites*. *Gastrointest Endosc*, 2006. **64**(6): p. 908-13.
77. Hollerbach, S., et al., *Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of liver lesions: histological and cytological assessment*. *Endoscopy*, 2003. **35**(9): p. 743-9.
78. McGrath, K., et al., *Detection of unsuspected left hepatic lobe metastases during EUS staging of cancer of the esophagus and cardia*. *Am J Gastroenterol*, 2006. **101**(8): p. 1742-6.
79. Nguyen, P., J.C. Feng, and K.J. Chang, *Endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration (FNA) of liver lesions*. *Gastrointest Endosc*, 1999. **50**(3): p. 357-61.
80. Prasad, P., et al., *Detection of occult liver metastases during EUS for staging of malignancies*. *Gastrointest Endosc*, 2004. **59**(1): p. 49-53.

81. Singh, P., et al., *Endoscopic ultrasound versus CT scan for detection of the metastases to the liver: results of a prospective comparative study*. J Clin Gastroenterol, 2009. **43**(4): p. 367-73.
82. tenBerge, J., et al., *EUS-guided fine needle aspiration of the liver: indications, yield, and safety based on an international survey of 167 cases*. Gastrointest Endosc, 2002. **55**(7): p. 859-62.
83. Agarwal, B., et al., *Malignant mediastinal lymphadenopathy detected by staging EUS in patients with pancreaticobiliary cancer*. Gastrointest Endosc, 2005. **61**(7): p. 849-53.
84. Fritscher-Ravens, A., et al., *Mediastinal lymphadenopathy in patients with or without previous malignancy: EUS-FNA-based differential cytodiagnosis in 153 patients*. Am J Gastroenterol, 2000. **95**(9): p. 2278-84.
85. Mortensen, M.B., et al., *Clinical impact of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in patients with upper gastrointestinal tract malignancies. A prospective study*. Endoscopy, 2001. **33**(6): p. 478-83.
86. Barbour, A.P., et al., *Endoscopic ultrasound predicts outcomes for patients with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction*. J Am Coll Surg, 2007. **205**(4): p. 593-601.
87. Bentrem, D., et al., *Clinical correlation of endoscopic ultrasonography with pathologic stage and outcome in patients undergoing curative resection for gastric cancer*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(6): p. 1853-9.
88. Power, D.G., et al., *Endoscopic ultrasound can improve the selection for laparoscopy in patients with localized gastric cancer*. J Am Coll Surg, 2009. **208**(2): p. 173-8.
89. Davies, A.R., et al., *The multidisciplinary team meeting improves staging accuracy and treatment selection for gastro-esophageal cancer*. Dis Esophagus, 2006. **19**(6): p. 496-503.
90. Ganpathi, I.S., J.B. So, and K.Y. Ho, *Endoscopic ultrasonography for gastric cancer: does it influence treatment?* Surg Endosc, 2006. **20**(4): p. 559-62.
91. Meining, A., et al., *You get what you expect? A critical appraisal of imaging methodology in endosonographic cancer staging*. Gut, 2002. **50**(5): p. 599-603.
92. Kinkel, K., et al., *Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis*. Radiology, 2002. **224**(3): p. 748-56.
93. van Vliet, E.P., et al., *Ultrasound, computed tomography, or the combination for the detection of supraclavicular lymph nodes in patients with esophageal or gastric cardia cancer: a comparative study*. J Surg Oncol, 2007. **96**(3): p. 200-6.
94. van Vliet, E.P., et al., *Staging of esophageal carcinoma in a low-volume EUS center compared with reported results from high-volume centers*. Gastrointest Endosc, 2006. **63**(7): p. 938-47.
95. Anzidei, M., et al., *Diagnostic performance of 64-MDCT and 1.5-T MRI with high-resolution sequences in the T staging of gastric cancer: a comparative analysis with histopathology*. Radiol Med, 2009. **114**(7): p. 1065-79.
96. Allum, W.H., et al., *Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer*. Gut, 2011. **60**(11): p. 1449-72.
97. Lerut, T., *Clinical Practice Guidelines Upper Gastrointestinal Cancer - update*. . KCE, 2012.
98. Wang, C., et al., *The Predictive and Prognostic Value of Early Metabolic Response Assessed by Positron Emission Tomography in Advanced Gastric Cancer Treated with Chemotherapy*. Clin Cancer Res, 2016. **22**(7): p. 1603-10.
99. Na, S.J., et al., *Prognostic value of metabolic parameters on preoperative 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/ computed tomography in patients with stage III gastric cancer*. Oncotarget, 2016. **7**(39): p. 63968-63980.
100. Lehmann, K., et al., *(18)FDG-PET-CT improves specificity of preoperative lymph-node staging in patients with intestinal but not diffuse-type esophagogastric adenocarcinoma*. Eur J Surg Oncol, 2017. **43**(1): p. 196-202.
101. Smyth, E.C., et al., *Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2016. **27**(suppl 5): p. v38-v49.
102. Ramos, R.F., et al., *Staging laparoscopy in gastric cancer to detect peritoneal metastases: A systematic review and meta-analysis*. Eur J Surg Oncol, 2016. **42**(9): p. 1315-21.
103. Cotte, E., et al., *Lack of prognostic significance of conventional peritoneal cytology in colorectal and gastric cancers: results of EVOCAPE 2 multicentre prospective study*. Eur J Surg Oncol, 2013. **39**(7): p. 707-14.
104. Tamura, S., et al., *Prognostic information derived from RT-PCR analysis of peritoneal fluid in gastric cancer patients: results from a prospective multicenter clinical trial*. J Surg Oncol, 2014. **109**(2): p. 75-80.
105. Li, J., et al., *Point Mutations in Exon 1B of APC Reveal Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach as a Familial Adenomatous Polyposis Variant*. Am J Hum Genet, 2016. **98**(5): p. 830-842.
106. Burbidge, S., K. Mahady, and K. Naik, *The role of CT and staging laparoscopy in the staging of gastric cancer*. Clin Radiol, 2013. **68**(3): p. 251-5.

107. Liu, L., et al., *Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in resected gastric cancer*. Asian Pac J Cancer Prev, 2012. 13(7): p. 3089-97.
108. Zhang, C.T., et al., *Prognostic value of Muc5AC in gastric cancer: A meta-analysis*. World J Gastroenterol, 2015. 21(36): p. 10453-60.
109. Ji, K., et al., *Prognostic Value and Clinicopathological Significance of p-stat3 Among Gastric Carcinoma Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Medicine (Baltimore), 2016. 95(5): p. e2641.
110. Kanetaka, K., et al., *Clinical significance of carcinoembryonic antigen in peritoneal lavage from patients with gastric cancer*. Surgery, 2013. 154(3): p. 563-72.
111. Di Bartolomeo, M., et al., *Osteopontin, E-cadherin, and beta-catenin expression as prognostic biomarkers in patients with radically resected gastric cancer*. Gastric Cancer, 2016. 19(2): p. 412-20.
112. Fristedt, R., et al., *Prognostic impact of tumour-associated B cells and plasma cells in oesophageal and gastric adenocarcinoma*. J Gastrointest Oncol, 2016. 7(6): p. 848-859.
113. Jagadesham, V.P., et al., *Systemic inflammatory markers and outcome in patients with locally advanced adenocarcinoma of the oesophagus and gastro-oesophageal junction*. Br J Surg, 2017. 104(4): p. 401-407.
114. Kawazoe, A., et al., *Clinicopathological features of programmed death ligand 1 expression with tumor-infiltrating lymphocyte, mismatch repair, and Epstein-Barr virus status in a large cohort of gastric cancer patients*. Gastric Cancer, 2017. 20(3): p. 407-415.
115. Schlosser, H.A., et al., *Immune checkpoints programmed death 1 ligand 1 and cytotoxic T lymphocyte associated molecule 4 in gastric adenocarcinoma*. Oncoimmunology, 2016. 5(5): p. e1100789.
116. Boger, C., et al., *PD-L1 is an independent prognostic predictor in gastric cancer of Western patients*. Oncotarget, 2016. 7(17): p. 24269-83.
117. Yan, P., et al., *High monocarboxylate transporter 4 protein expression in stromal cells predicts adverse survival in gastric cancer*. Asian Pac J Cancer Prev, 2014. 15(20): p. 8923-9.
118. Zhang, J., et al., *Prognostic significance of plasma chemerin levels in patients with gastric cancer*. Peptides, 2014. 61: p. 7-11.
119. Deng, Q., et al., *Prognostic value of ERCC1 mRNA expression in non-small cell lung cancer, breast cancer, and gastric cancer in patients from Southern China*. Int J Clin Exp Pathol, 2014. 7(12): p. 8312-21.
120. Mu, Y.P., et al., *Association of miR-193b down-regulation and miR-196a up-regulation with clinicopathological features and prognosis in gastric cancer*. Asian Pac J Cancer Prev, 2014. 15(20): p. 8893-900.
121. Jiang, W., et al., *High co-expression of Sp1 and HER-2 is correlated with poor prognosis of gastric cancer patients*. Surg Oncol, 2015. 24(3): p. 220-5.
122. Probst, A., et al., *Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: are expanded resection criteria safe for Western patients? Endoscopy*, 2017. 49(9): p. 855-865.
123. Gotoda, T. and H.Y. Jung, *Endoscopic resection (endoscopic mucosal resection/ endoscopic submucosal dissection) for early gastric cancer*. Dig Endosc, 2013. 25 Suppl 1: p. 55-63.
124. Pimentel-Nunes, P., et al., *Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline*. Endoscopy, 2015. 47(9): p. 829-54.
125. Song, W.C., X.L. Qiao, and X.Z. Gao, *A comparison of endoscopic submucosal dissection (ESD) and radical surgery for early gastric cancer: a retrospective study*. World J Surg Oncol, 2015. 13: p. 309.
126. Park, Y.M., et al., *The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and metaanalysis*. Surg Endosc, 2011. 25(8): p. 2666-77.
127. Facciorusso, A., et al., *Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: A meta-analysis*. World J Gastrointest Endosc, 2014. 6(11): p. 555-63.
128. Soetikno, R., et al., *Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract*. J Clin Oncol, 2005. 23(20): p. 4490-8.
129. Gotoda, T., et al., *Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers*. Gastric Cancer, 2000. 3(4): p. 219-225.
130. Hirasawa, T., et al., *Incidence of lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic resection for undifferentiated-type early gastric cancer*. Gastric Cancer, 2009. 12(3): p. 148-52.
131. Yamao, T., et al., *Risk factors for lymph node metastasis from intramucosal gastric carcinoma*. Cancer, 1996. 77(4): p. 602-6.
132. Folli, S., et al., *Risk factors for lymph node metastases and their prognostic significance in early gastric cancer (EGC) for the Italian Research Group for Gastric Cancer (IRGGC)*. Jpn J Clin Oncol, 2001. 31(10): p. 495-9.

133. Abdelfatah, M.M., et al., *The incidence of lymph node metastasis in early gastric cancer according to the expanded criteria in comparison with the absolute criteria of the Japanese Gastric Cancer Association: a systematic review of the literature and meta-analysis*. Gastrointest Endosc, 2017.
134. Labianca, R., et al., *Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2013. **24 Suppl 6**: p. vi64-72.
135. Isomoto, H., et al., *Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a large-scale feasibility study*. Gut, 2009. **58**(3): p. 331-6.
136. Yamaguchi, N., et al., *Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer by indication criteria*. Digestion, 2009. **80**(3): p. 173-81.
137. Hitomi, G., et al., *Endoscopic submucosal dissection in 100 lesions with early gastric carcinoma*. Hepatogastroenterology, 2009. **56**(89): p. 254-60.
138. Gotoda, T., et al., *Endoscopic resection of early gastric cancer treated by guideline and expanded National Cancer Centre criteria*. Br J Surg, 2010. **97**(6): p. 868-71.
139. Ahn, J.Y., et al., *Endoscopic and oncologic outcomes after endoscopic resection for early gastric cancer: 1370 cases of absolute and extended indications*. Gastrointest Endosc, 2011. **74**(3): p. 485-93.
140. Park, C.H., et al., *Long-term outcome of early gastric cancer after endoscopic submucosal dissection: expanded indication is comparable to absolute indication*. Dig Liver Dis, 2013. **45**(8): p. 651-6.
141. Association, J.G.C., *Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3)*. Gastric Cancer 2011. **2011**; **14**: **113-123**.
142. Ono, H., et al., *Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer*. Dig Endosc, 2016. **28**(1): p. 3-15.
143. Chiu, P.W., et al., *Endoscopic submucosal dissection (ESD) compared with gastrectomy for treatment of early gastric neoplasia: a retrospective cohort study*. Surg Endosc, 2012. **26**(12): p. 3584-91.
144. Choi, J.H., et al., *Comparison of quality of life and worry of cancer recurrence between endoscopic and surgical treatment for early gastric cancer*. Gastrointest Endosc, 2015. **82**(2): p. 299-307.
145. Kim, S.G., et al., *Quality of Life after Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer: A Prospective Multicenter Cohort Study*. Gut Liver, 2017. **11**(1): p. 87-92.
146. Seung-Young, O., Kyung-Goo Lee, Yun-Suhk Suh et al. , *Lymph Node Metastasis in Mucosal Gastric Cancer. Reappraisal of Expanded Indication of Endoscopic Submucosal Dissection*. Ann Surg 2017. **2017**;**265**:**137-142**

147. Dohi, O., et al., *Diagnostic ability of magnifying endoscopy with blue laser imaging for early gastric cancer: a prospective study*. Gastric Cancer, 2017. **20**(2): p. 297-303.
148. Pyo, J.H., et al., *Clinicopathological Features and Prognosis of Mixed-Type T1a Gastric Cancer Based on Lauren's Classification*. Ann Surg Oncol, 2016. **23**(Suppl 5): p. 784-791.
149. Best, L.M., M. Mughal, and K.S. Gurusamy, *Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **3**: p. CD011389.
150. Cui, M., et al., *A prospective randomized clinical trial comparing D2 dissection in laparoscopic and open gastrectomy for gastric cancer*. Med Oncol, 2015. **32**(10): p. 241.
151. Hu, Y., et al., *Morbidity and Mortality of Laparoscopic Versus Open D2 Distal Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer: A Randomized Controlled Trial*. J Clin Oncol, 2016. **34**(12): p. 1350-7.
152. Park, Y.K., et al., *Laparoscopy-Assisted versus Open D2 Distal Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer: Results from a Randomized Phase II Multicenter Clinical Trial (COACT 1001)*. Ann Surg, 2017.
153. Kitano, S., et al., *A randomized controlled trial comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: an interim report*. Surgery, 2002. **131**(1 Suppl): p. S306-11.
154. Hayashi, H., et al., *Prospective randomized study of open versus laparoscopy-assisted distal gastrectomy with extraperigastric lymph node dissection for early gastric cancer*. Surg Endosc, 2005. **19**(9): p. 1172-6.
155. Kim, Y.W., et al., *Improved quality of life outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: results of a prospective randomized clinical trial*. Ann Surg, 2008. **248**(5): p. 721-7.
156. Sakuramoto, S., et al., *Laparoscopy versus open distal gastrectomy by expert surgeons for early gastric cancer in Japanese patients: short-term clinical outcomes of a randomized clinical trial*. Surg Endosc, 2013. **27**(5): p. 1695-705.

157. Takiguchi, S., et al., *Laparoscopy-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy. A prospective randomized single-blind study.* World J Surg, 2013. **37**(10): p. 2379-86.
158. Hosono, S., et al., *Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy.* World J Gastroenterol, 2006. **12**(47): p. 7676-83.
159. Memon, M.A., et al., *Meta-analysis of laparoscopic and open distal gastrectomy for gastric carcinoma.* Surg Endosc, 2008. **22**(8): p. 1781-9.
160. Chen, X.Z., et al., *Short-term evaluation of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for predictive early gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials.* Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2009. **19**(4): p. 277-84.
161. Yakoub, D., et al., *Laparoscopic assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: is it an alternative to the open approach?* Surg Oncol, 2009. **18**(4): p. 322-33.
162. Vinuela, E.F., et al., *Laparoscopic versus open distal gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials and high-quality nonrandomized studies.* Ann Surg, 2012. **255**(3): p. 446-56.
163. Zeng, Y.K., et al., *Laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy for early gastric cancer: evidence from randomized and nonrandomized clinical trials.* Ann Surg, 2012. **256**(1): p. 39-52.
164. Deng, Y., Y. Zhang, and T.K. Guo, *Laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy for early gastric cancer: A meta-analysis based on seven randomized controlled trials.* Surg Oncol, 2015. **24**(2): p. 71-7.
165. Kim, Y.W., et al., *Long-term outcomes of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: result of a randomized controlled trial (COACT 0301).* Surg Endosc, 2013. **27**(11): p. 4267-76.
166. Lee, J.H., C.K. Yom, and H.S. Han, *Comparison of long-term outcomes of laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for early gastric cancer.* Surg Endosc, 2009. **23**(8): p. 1759-63.
167. Shinohara, T., et al., *Laparoscopic versus open D2 gastrectomy for advanced gastric cancer: a retrospective cohort study.* Surg Endosc, 2013. **27**(1): p. 286-94.
168. Zou, Z.H., et al., *Laparoscopic vs open D2 gastrectomy for locally advanced gastric cancer: a meta-analysis.* World J Gastroenterol, 2014. **20**(44): p. 16750-64.
169. Huscher, C.G., et al., *Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial.* Ann Surg, 2005. **241**(2): p. 232-7.
170. Edge, S.B. and C.C. Compton, *The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM.* Ann Surg Oncol, 2010. **17**(6): p. 1471-4.
171. Hornig D, H.P., Gall FP, *The Significance of the Extent of Proximal Margins of Clearance in Gastric Cancer Surgery.* Scnad J Gastroenterol, 1987. **1987**(22):69-71. .
172. Hermanek, P., *pTNM and residual tumor classifications: problems of assessment and prognostic significance.* World J Surg, 1995. **19**(2): p. 184-90.
173. Postlewait, L.M., et al., *The importance of the proximal resection margin distance for proximal gastric adenocarcinoma: A multi-institutional study of the US Gastric Cancer Collaborative.* J Surg Oncol, 2015. **112**(2): p. 203-7.
174. Squires, M.H., 3rd, et al., *Is it time to abandon the 5-cm margin rule during resection of distal gastric adenocarcinoma? A multi-institution study of the U.S. Gastric Cancer Collaborative.* Ann Surg Oncol, 2015. **22**(4): p. 1243-51.
175. Squires, M.H., 3rd, et al., *Utility of the proximal margin frozen section for resection of gastric adenocarcinoma: a 7-Institution Study of the US Gastric Cancer Collaborative.* Ann Surg Oncol, 2014. **21**(13): p. 4202-10.
176. Kim, M.G., et al., *The distance of proximal resection margin dose not significantly influence on the prognosis of gastric cancer patients after curative resection.* Ann Surg Treat Res, 2014. **87**(5): p. 223-31.
177. Bozzetti, F., et al., *Total versus subtotal gastrectomy: surgical morbidity and mortality rates in a multicenter Italian randomized trial. The Italian Gastrointestinal Tumor Study Group.* Ann Surg, 1997. **226**(5): p. 613-20.
178. Mine, S., et al., *Proximal margin length with transhiatal gastrectomy for Siewert type II and III adenocarcinomas of the oesophagogastric junction.* Br J Surg, 2013. **100**(8): p. 1050-4.
179. Ajani, J.A., et al., *Gastric Cancer, Version 3.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.* J Natl Compr Canc Netw, 2016. **14**(10): p. 1286-1312.
180. Lee, J.H., et al., *Clinical impact of tumor infiltration at the transected surgical margin during gastric cancer surgery.* J Surg Oncol, 2012. **106**(6): p. 772-6.
181. Woo, J.W., et al., *Prognostic impact of microscopic tumor involved resection margin in advanced gastric cancer patients after gastric resection.* World J Surg, 2014. **38**(2): p. 439-46.
182. Liang, Y., et al., *Prognostic value of surgical margin status in gastric cancer patients.* ANZ J Surg, 2015. **85**(9): p. 678-84.

183. Gines, A., et al., *Endoscopic ultrasonography in patients with large gastric folds at endoscopy and biopsies negative for malignancy: predictors of malignant disease and clinical impact*. Am J Gastroenterol, 2006. **101**(1): p. 64-9.
184. Wittekind, C., *TNM Klassifikation maligner Tumore*. Wiley-VCH, 2017. **8. Auflage**.
185. (AB), A.H.S.E., *Gastric cancer, clinical practice guideline GI-008 [Internet]*. Available from: <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-gi008-gastric.pdf>, Accessed 2017 Feb 10].
186. Wagner, P.K., et al., *Lymph node counts in the upper abdomen: anatomical basis for lymphadenectomy in gastric cancer*. Br J Surg, 1991. **78**(7): p. 825-7.
187. Siewert JR, R.M., Schumpelick V, *Praxis der Viszeralchirurgie*. Onkologische Chirurgie 2010. **3Auflage2010(541):Abb.40.12.** .
188. Stiekema, J., et al., *The prognostic significance of an R1 resection in gastric cancer patients treated with adjuvant chemoradiotherapy*. Ann Surg Oncol, 2014. **21**(4): p. 1107-14.
189. Gertler, R., et al., *What to do after R1-resection of adenocarcinomas of the esophagogastric junction?* J Surg Oncol, 2016. **114**(4): p. 428-33.
190. Aurello, P., et al., *Surgical management of microscopic positive resection margin after gastrectomy for gastric cancer: a systematic review of gastric R1 management*. Anticancer Res, 2014. **34**(11): p. 6283-8.
191. Lordick, F., et al., *[R1 resection in the surgery of upper gastrointestinal tumors: relevance and therapeutic consequences]*. Chirurg, 2007. **78**(9): p. 792-801.
192. Bissolati, M., et al., *Risk factor analysis for involvement of resection margins in gastric and esophagogastric junction cancer: an Italian multicenter study*. Gastric Cancer, 2017. **20**(1): p. 70-82.
193. Raziee, H.R., et al., *Systematic review of the predictors of positive margins in gastric cancer surgery and the effect on survival*. Gastric Cancer, 2012. **15 Suppl 1**: p. S116-24.
194. Stiekema, J., et al., *Does adjuvant chemoradiotherapy improve the prognosis of gastric cancer after an r1 resection? Results from a dutch cohort study*. Ann Surg Oncol, 2015. **22**(2): p. 581-8.
195. Ho, V.K.Y., et al., *Adjuvant Chemoradiotherapy for Non-Pretreated Gastric Cancer*. Ann Surg Oncol, 2017. **24**(12): p. 3647-3657.
196. Henning, G.T., et al., *Results of irradiation or chemoirradiation for primary unresectable, locally recurrent, or grossly incomplete resection of gastric adenocarcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. **46**(1): p. 109-18.
197. Cunningham, D., et al., *Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer*. N Engl J Med, 2006. **355**(1): p. 11-20.
198. Ychou, M., 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**(13): p. 1715-21.
199. Boige V, P.J., Saint-Aubert JB, Lasser P, Conroy T, Bouché O, et al, *Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus*. J Clin Oncol, 2007. **2007;25:No. 18S.** .
200. Al-Batran, S.E., et al., *Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial*. Lancet Oncol, 2016. **17**(12): p. 1697-1708.
201. Allum, W.H., et al., *Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer*. J Clin Oncol, 2009. **27**(30): p. 5062-7.
202. Kelsen, D.P., et al., *Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer*. J Clin Oncol, 2007. **25**(24): p. 3719-25.
203. Schuhmacher, C., et al., *Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954*. J Clin Oncol, 2010. **28**(35): p. 5210-8.
204. Siewert, J.R., et al., *Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study*. Ann Surg, 1998. **228**(4): p. 449-61.
205. Kelsen, D.P., et al., *Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer*. N Engl J Med, 1998. **339**(27): p. 1979-84.
206. Kang, Y.K., et al., *Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial*. Ann Oncol, 2009. **20**(4): p. 666-73.
207. Cunningham, D., et al., *Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer*. N Engl J Med, 2008. **358**(1): p. 36-46.

208. Okines, A.F., et al., *Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer*. *Ann Oncol*, 2009. **20**(9): p. 1529-34.
209. Al-Batran, S.E., 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**(9): p. 1435-42.
210. Schurr, P.G., et al., *Lymphatic spread and microinvolvement in adenocarcinoma of the esophago-gastric junction*. *J Surg Oncol*, 2006. **94**(4): p. 307-15.
211. GebSKI, V., et al., *Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis*. *Lancet Oncol*, 2007. **8**(3): p. 226-34.
212. Thirion PG, M.S., Maitre L. , *Individual patients data-based meta-analysis assessing preoperative chemotherapy in resectable oesophageal carcinoma*. . *J Clin Oncol*, 2007. **25**.
213. Crehange, G., et al., *[Resectable adenocarcinoma of the oesophagogastric junction care: which perioperative treatment?]*. *Cancer Radiother*, 2008. **12**(5): p. 365-73.
214. Yoshikawa, T., et al., *Accuracy of CT staging of locally advanced gastric cancer after neoadjuvant chemotherapy: cohort evaluation within a randomized phase II study*. *Ann Surg Oncol*, 2014. **21 Suppl 3**: p. S385-9.
215. Becker, K., et al., *Proposal for a multifactorial prognostic score that accurately classifies 3 groups of gastric carcinoma patients with different outcomes after neoadjuvant chemotherapy and surgery*. *Ann Surg*, 2012. **256**(6): p. 1002-7.
216. Ott, K., et al., *Factors predicting prognosis and recurrence in patients with esophago-gastric adenocarcinoma and histopathological response with less than 10 % residual tumor*. *Langenbecks Arch Surg*, 2013. **398**(2): p. 239-49.
217. Schmidt, T., et al., *Prognostic value of histopathological regression in 850 neoadjuvantly treated oesophagogastric adenocarcinomas*. *Br J Cancer*, 2014. **110**(7): p. 1712-20.
218. Koh, Y.W., et al., *Postoperative nodal status and diffuse-type histology are independent prognostic factors in resectable advanced gastric carcinomas after preoperative chemotherapy*. *Am J Surg Pathol*, 2013. **37**(7): p. 1022-9.
219. Becker, K., et al., *Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy*. *Cancer*, 2003. **98**(7): p. 1521-30.
220. Tischoff, I. and A. Tannapfel, *[Regression grading in gastrointestinal tumors]*. *Pathologe*, 2012. **33**(1): p. 53-60.
221. Smalley, S.R., et al., *Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(19): p. 2327-33.
222. Wagner, A.D., et al., *Chemotherapy for advanced gastric cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **8**: p. CD004064.
223. Ruschoff, J., et al., *HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing*. *Virchows Arch*, 2010. **457**(3): p. 299-307.
224. Glimelius, B., et al., *Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer*. *Ann Oncol*, 1997. **8**(2): p. 163-8.
225. Murad, A.M., et al., *Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer*. *Cancer*, 1993. **72**(1): p. 37-41.
226. Wagner, A.D., et al., *Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(18): p. 2903-9.
227. Findlay, M., et al., *A phase II study in advanced gastro-esophageal cancer using epirubicin and cisplatin in combination with continuous infusion 5-fluorouracil (ECF)*. *Ann Oncol*, 1994. **5**(7): p. 609-16.
228. Kim, R., et al., *An analysis of the therapeutic efficacy of protracted infusion of low-dose 5-fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer*. *J Infect Chemother*, 2000. **6**(4): p. 222-8.
229. Al-Batran, S.E. and J.A. Ajani, *Impact of chemotherapy on quality of life in patients with metastatic esophagogastric cancer*. *Cancer*, 2010. **116**(11): p. 2511-8.
230. Robert-Koch-Institut, *Krebs in Deutschland*. 2008.
231. Lee, J.L., et al., *A randomised multicentre phase II trial of capecitabine vs S-1 as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer*. *Br J Cancer*, 2008. **99**(4): p. 584-90.
232. Koizumi, W., et al., *S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial*. *Lancet Oncol*, 2008. **9**(3): p. 215-21.
233. Mahoney, F.I. and D.W. Barthel, *Functional Evaluation: The Barthel Index*. *Md State Med J*, 1965. **14**: p. 61-5.
234. Lawton, M.P. and E.M. Brody, *Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living*. *Gerontologist*, 1969. **9**(3): p. 179-86.

235. Yesavage, J.A., et al., *Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report*. J Psychiatr Res, 1982. 17(1): p. 37-49.
236. Watson, Y.I., C.L. Arfken, and S.J. Birge, *Clock completion: an objective screening test for dementia*. J Am Geriatr Soc, 1993. 41(11): p. 1235-40.
237. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res, 1975. 12(3): p. 189-98.
238. Kalbe, E., et al., *DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia*. Int J Geriatr Psychiatry, 2004. 19(2): p. 136-43.
239. Cohendy, R., L.Z. Rubenstein, and J.J. Eledjam, *The Mini Nutritional Assessment-Short Form for preoperative nutritional evaluation of elderly patients*. Aging (Milano), 2001. 13(4): p. 293-7.
240. Tinetti, M.E., *Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients*. J Am Geriatr Soc, 1986. 34(2): p. 119-26.
241. Podsiadlo, D. and S. Richardson, *The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons*. J Am Geriatr Soc, 1991. 39(2): p. 142-8.
242. Nikolaus, T., et al., *[Social aspects in diagnosis and therapy of very elderly patients. Initial experiences with a newly developed questionnaire within the scope of geriatric assessment]*. Z Gerontol, 1994. 27(4): p. 240-5.
243. Sommer, G. and T. Fydrich, *Unterstützung: Diagnostik, Konzepte, F-SOZU*. 1989, Tübingen: Deutsche Gesellschaft für Verhaltenstherapie.
244. Bang, Y.J., et al., *Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial*. Lancet, 2010. 376(9742): p. 687-97.
245. Al-Batran, S.E., et al., *Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie*. Ann Oncol, 2008. 19(11): p. 1882-7.
246. Van Cutsem, E., *Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in firstline human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) - positive advanced gastric cancer (GC)*. Gastric Cancer, 2009: p. 29.
247. Dank, M., et al., *Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction*. Ann Oncol, 2008. 19(8): p. 1450-7.
248. Lutz, M.P., et al., *Weekly infusional high-dose fluorouracil (HD-FU), HD-FU plus folinic acid (HD-FU/FA), or HD-FU/FA plus biweekly cisplatin in advanced gastric cancer: randomized phase II trial 40953 of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group and the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie*. J Clin Oncol, 2007. 25(18): p. 2580-5.
249. Ochendusko, S., et al., *Comparison of efficacy and safety of first-line palliative chemotherapy with EOX and mDCF regimens in patients with locally advanced inoperable or metastatic HER2-negative gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a randomized phase 3 trial*. Med Oncol, 2015. 32(10): p. 242.
250. Bang, Y., *Pathological features of advanced gastric cancer (GC): Relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial*. J Clin Oncol, 2009. 27.
251. Song, H., Zhu, J., Lu, D., *Molecular-targeted first-line therapy for advanced gastric cancer* Cochrane Database Syst Rev. , 2017. 2016 Jul 19(7): p. CD011461.
252. Janowitz, T., et al., *Chemotherapy vs supportive care alone for relapsed gastric, gastroesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of patient-level data*. Br J Cancer, 2016. 114(4): p. 381-7.
253. Kang, J.H., et al., *Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone*. J Clin Oncol, 2012. 30(13): p. 1513-8.
254. Ford, H.E., 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(1): p. 78-86.
255. Thuss-Patience, P.C., 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(15): p. 2306-14.
256. Hironaka, S., et al., *Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial*. J Clin Oncol, 2013. 31(35): p. 4438-44.

257. Fuchs, C.S., 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**(9911): p. 31-39.
258. Wilke, H., 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**(11): p. 1224-35.
259. Kang, Y.K., et al., *Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet*, 2017. **390**(10111): p. 2461-2471.
260. Zheng, B., et al., *Endoscopic stenting versus gastrojejunostomy for palliation of malignant gastric outlet obstruction*. *Dig Endosc*, 2012. **24**(2): p. 71-8.
261. Hartgrink, H.H., et al., *Value of palliative resection in gastric cancer*. *Br J Surg*, 2002. **89**(11): p. 1438-43.
262. Jeurnink, S.M., et al., *Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review*. *BMC Gastroenterol*, 2007. **7**: p. 18.
263. Hosono, S., et al., *Endoscopic stenting versus surgical gastroenterostomy for palliation of malignant gastroduodenal obstruction: a meta-analysis*. *J Gastroenterol*, 2007. **42**(4): p. 283-90.
264. Pavlidis, T.E. and E.T. Pavlidis, *Role of stenting in the palliation of gastroesophageal junction cancer: A brief review*. *World J Gastrointest Surg*, 2014. **6**(3): p. 38-41.
265. Dai, Y., et al., *Interventions for dysphagia in oesophageal cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(10): p. CD005048.
266. Sur, R.K., et al., *Prospective randomized trial of HDR brachytherapy as a sole modality in palliation of advanced esophageal carcinoma--an International Atomic Energy Agency study*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **53**(1): p. 127-33.
267. Sur, R., et al., *Randomized prospective study comparing high-dose-rate intraluminal brachytherapy (HDRILBT) alone with HDRILBT and external beam radiotherapy in the palliation of advanced esophageal cancer*. *Brachytherapy*, 2004. **3**(4): p. 191-5.
268. Kunisaki, C., et al., *Impact of palliative gastrectomy in patients with incurable advanced gastric cancer*. *Anticancer Res*, 2008. **28**(2B): p. 1309-15.
269. Coccolini, F., et al., *Intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials*. *Eur J Surg Oncol*, 2014. **40**(1): p. 12-26.
270. Lochs, H., et al., *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology*. *Clin Nutr*, 2006. **25**(2): p. 260-74.
271. Weimann, A., et al., *ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery*. *Clin Nutr*, 2017. **36**(3): p. 623-650.
272. Arends, J., Bertz, H., Bischoff, S. C., Fietkau, R., Hermann, H. J., Holm, E., ... DGEM Steering Committee. *S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM) in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO), der Arbeitsgemeinschaft „Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin“ der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS) und der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE). , *Klinische Ernährung in der Onkologie*. . Aktuelle Ernährungsmedizin, 2015. **40**: p. e1-e74.*
273. Kim, K.C., et al., *Quality of life, immunomodulation and safety of adjuvant mistletoe treatment in patients with gastric carcinoma - a randomized, controlled pilot study*. *BMC Complement Altern Med*, 2012. **12**: p. 172.
274. Kienle, G.S. and H. Kiene, *Review article: Influence of *Viscum album* L (European mistletoe) extracts on quality of life in cancer patients: a systematic review of controlled clinical studies*. *Integr Cancer Ther*, 2010. **9**(2): p. 142-57.
275. Kleeberg, U.R., et al., *Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN-alpha2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3 mm) or regional lymph node metastasis*. *Eur J Cancer*, 2004. **40**(3): p. 390-402.
276. Steuer-Vogt, M.K., et al., *[Influence of ML-1 standardized mistletoe extract on the quality of life in head and neck cancer patients]*. *HNO*, 2006. **54**(4): p. 277-86.
277. Ostermann, T. and A. Bussing, *Retrolective studies on the survival of cancer patients treated with mistletoe extracts: a meta-analysis*. *Explore (NY)*, 2012. **8**(5): p. 277-81.
278. Ostermann, T., C. Raak, and A. Bussing, *Survival of cancer patients treated with mistletoe extract (IsCADOR): a systematic literature review*. *BMC Cancer*, 2009. **9**: p. 451.
279. Horneber, M.A., et al., *Mistletoe therapy in oncology*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(2): p. CD003297.

-
280. Büssing, A., C. Raak, and T. Ostermann, *Quality of Life and Related Dimensions in Cancer Patients Treated with Mistletoe Extract (IsCADOR): A Meta-Analysis*. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM, 2012. **2012**: p. 219402.