

Magenkarzinom

„Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs“

AWMF-Register-Nummer (032-009OL)

Langversion

02.2012

LEITLINIE

Inhaltsverzeichnis

1. Informationen zu dieser Leitlinie	5
1.1. Allgemeines	5
1.1.1. Herausgeber	5
1.1.2. Finanzierung der Leitlinie	5
1.1.3. Federführende Fachgesellschaft	5
1.1.4. Kontakt	5
1.1.5. Leitlinienversionen und ergänzende Dokumente	6
1.1.6. Besonderer Hinweis	7
1.2. Verantwortlichkeiten	8
1.2.1. Autoren der Leitlinie	8
1.2.2. Methodische Begleitung	8
1.2.3. Eingebundene Fachgesellschaften und Organisationen	9
1.2.4. Koordinatoren der Arbeitsgruppen	11
1.2.5. Steuergruppe für Planung und Durchführung über DGVS	11
1.3. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	12
2. Einführung	13
2.1. Geltungsbereich und Zweck	13
2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung	13
2.1.2. Adressaten	14
2.1.3. Verbreitung und Implementierung der Leitlinien	15
2.1.4. Finanzierung der Leitlinie und Darlegung möglicher Interessenskonflikte	15
2.1.5. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	15
2.2. Grundlagen der Methodik	16
2.2.1. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford:	16
2.3. Verwendete Abkürzungen	18
3. Konsentierete und abgestimmte Empfehlungen	21
3.1. Risikofaktoren	21
3.1.1. Helicobacter pylori	21
3.1.2. Weitere Risikofaktoren	24
3.2. Risikogruppen	27

3.2.1.	Familiäres Risiko	27
3.2.2.	Hereditäres nonpolypöses Kolorektales Karzinom (HNPCC).....	29
3.3.	Screening und Prävention	31
3.3.1.	Screening	31
3.3.2.	Prävention	34
3.4.	Primärdiagnostik	36
3.4.1.	Endoskopische Untersuchung	36
3.4.2.	Staging.....	38
3.4.3.	Histologie.....	39
3.5.	Staging 41	
3.5.1.	Ultraschalldiagnostik	41
3.5.2.	Röntgendiagnostik	45
3.5.3.	Laparoskopie.....	47
3.5.4.	Laborchemische Parameter	49
3.6.	Histopathologie.....	51
3.7.	Endoskopische Therapie.....	53
3.7.1.	Resektion	53
3.7.2.	Rezidiv	57
3.7.3.	Komplikationen	57
3.7.4.	Nachsorge.....	59
3.8.	Chirurgische Therapie	60
3.8.1.	Resektion	60
3.8.2.	Rezidiv	69
3.8.3.	Definitive Radiochemotherapie	70
3.9.	Multimodale Therapie.....	71
3.9.1.	Perioperative Chemotherapie	71
3.9.2.	Präoperative Radiochemotherapie	81
3.9.3.	Präoperative Antikörper-Therapie	81
3.9.4.	Restaging nach neoadjuvanter Therapie	82
3.9.5.	Postoperative Therapie	85
3.9.6.	Adjuvante Therapiekonzepte	88
3.10.	Tumorerichtete palliative Therapie.....	93
3.10.1.	Medikamentöse Tumorthherapie.....	93
3.10.2.	Vorgehen bei Tumoren ohne HER-2-Überexpression	97
3.10.3.	Vorgehen bei HER-2-überexprimierenden/-amplifizierenden Tumoren.....	107
3.10.4.	Zweit-Chemotherapie.....	108

3.11.	Weitere palliative Situationen und deren Therapie	110
3.11.1.	Palliative Therapieoptionen	110
3.11.2.	Therapie der Tumorblutung	112
3.11.3.	Palliative operative Therapie	113
3.11.4.	Chemotherapie–refraktärer maligner Aszites.....	114
3.12.	Supportive Maßnahmen	115
3.12.1.	Fatigue–Syndroms	115
3.12.2.	Zusammenfassung weiterer Maßnahmen.....	116
3.13.	Ernährung 125	
3.13.1.	Allgemeine Entscheidungshilfen.....	125
3.13.2.	Präoperativ Ernährungstherapie	128
3.13.3.	Postoperative Ernährungstherapie	130
3.13.4.	Ernährung unter Chemotherapie oder Strahlentherapie	131
3.13.5.	Ernährung in Sterbephase	134
3.14.	Nachsorge und Rehabilitation	135
3.14.1.	Lebensqualität	135
3.14.2.	Substitutionen nach Gastrektomie.....	136
3.14.3.	Rehabilitationsmaßnahmen	137
3.14.4.	Bestimmung von Tumormarkern	137
3.15.	Psychoonkologie	138
3.15.1.	Patientennahes Informationsmanagement.....	138
3.15.2.	Lebensqualität	139
3.15.3.	Psychoonkologische Betreuung	140
3.16.	Komplementäre Therapie	143
3.16.1.	Abgestimmte Empfehlungen	143
3.16.2.	Weitere Hinweise der Arbeitsgruppe zur komplementären Therapie:.....	149
3.17.	Qualitätsindikatoren.....	152
Referenzen	158

1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1. Allgemeines

1.1.1. Herausgeber



Leitlinienprogramm Onkologie

der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft
und Deutschen Krebshilfe

Office:c/o Deutsche Krebsgesellschaft
Straße des 17. Juni 106-108
10623 Berlin

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

1.1.2. Finanzierung der Leitlinie

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

1.1.3. Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten



1.1.4. Kontakt

Leitlinienkoordination:

PD Dr. med Markus Möhler, Universitätsmedizin Mainz

Projektmanagement:

Barbara Böhme, Universitätsmedizin Mainz

Medizinische Klinik und Poliklinik
Universitätsmedizin Mainz
Langenbeckstr. 1
D-55131 Mainz

1.1.5. Leitlinienversionen und ergänzende Dokumente

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs“, welche über folgende Seiten zugänglich ist

<http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>

<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinien.html>

http://www.krebsgesellschaft.de/wub_levidenzbasiert.120884.html

[http://www.krebshilfe.de/.](http://www.krebshilfe.de/)

<http://www.dgvs.de/508.php>

Neben der Langversion gibt es folgende ergänzende Dokumente:

- Leitlinienreport
- Kurzversion
- Patientenleitlinie
- Externe Evidenzberichte des ÄZQ und von Frau Dr. Wagner (Lausanne)

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

Eine App steht bereit unter:

<http://itunes.apple.com/de/app/leitlinien-onkologie/id453786520?mt=8>

1.1.6. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Versorgungsleitlinie 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.

1.2. Verantwortlichkeiten

1.2.1. Autoren der Leitlinie

Möhler, M., Al-Batran, S-E., Andus, T., Anthuber, M., Arends, J., Arnold, D., Aust, D., Baier, P., Baretton, G., Bernhardt, J., Boeing, H., Böhle, E., Bokemeyer, C., Bornschein, J., Budach, W., Burmester, E., Caca, K., Diemer, W. A., Dietrich, C. F., Ebert, M., Eickhoff, A., Ell, C., Fahlke, J., Feußner, H., Fietkau, R., Fischbach, W., Fleig, W., Flentje, M., Gabbert, H. E., Galle, P. R., Geissler, M., Gockel, I., Graeven, U., Grenacher, L., Groß, S., Hartmann, J. T., Heike, M., Heinemann, V., Herbst, B., Herrmann, T., Höcht, S., Hofheinz, R. D., Höfler, H., Höhler, T., Hölscher, A. H., Horneber, M., Hübner, J., Izbicki, J. R., Jakobs, R., Jenssen, C., Kanzler, S., Keller, M., Kiesslich, R., Klautke, G., Körber, J., Krause, B. J., Kuhn, C., Kullmann, F., Lang, H., Link, H., Lordick, F., Ludwig, K., Lutz, M., Mahlberg, R., Malfertheiner, P., Merkel, S., Messmann, H., Meyer, H.-J., Mönig, S., Piso, P., Pistorius, S., Porschen, R., Rabenstein, T., Reichardt, P., Ridwelski, K., Röcken, C., Roetzer, I., Rohr, P., Schepp, W., Schlag, P. M., Schmid, R. M., Schmidberger, H., Schmiegel, W.-H., Schmolz, H.-J., Schuch, G., Schuhmacher, C., Schütte, K., Schwenk, W., Selgrad, M., Sandler, A., Seraphin, J., Seufferlein, T., Stahl, M., Stein, H., Stoll, C., Stuschke, M., Tannapfel, A., Tholen, R., Thuss-Patience, P., Tremel, K., Vanhoefer, U., Vieth, M., Vogelsang, H., Wagner, D., Wedding, U., Weimann, A., Wilke, H., Wittekind, C.

1.2.2. Methodische Begleitung

1. durch das Leitlinienprogramm Onkologie

Prof. Dr. Ina Kopp, (AWMF), Marburg und
Dr. Markus Follmann MPH MSc (DKG), Berlin

2. durch externe Auftragnehmer:

Dr. Monika Nothacker MPH (ÄZQ), Berlin, Dr. Susanne Weinbrenner
MPH (ÄZQ), Berlin, Dr. Dorothea Wagner, Lausanne (Schweiz)

3. durch die federführende Fachgesellschaft:

Fr. Dr. Katarina Dathe, DGVS

1.2.3. Eingebundene Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger (alphabetisch)
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie	Al-Batran, S.-E., Thuss-Patience, P.
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie Rehabilitation u. Sozialmedizin der DKG	Horneber, M., Körber, J., Link, H.
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie	Anthuber, M., Hölscher, A., Lang, H., Meyer, H.-J.
Deutsche Gesellschaft für Radiologie	Grenacher, L.
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie	Flentje, M., Höcht, S.
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin	Burmester, E., Dietrich, C., Jenssen, C.
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie	Hoelscher, A., Meyer, H.-J.
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie	Ludwig, K., Pistorius, S., Stein, H.
Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin und Diätetik	Arends, J., Weimann, A.
Deutsche Gesellschaft für Ernährung	Boeing, H.
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie	Hegewisch-Becker, S., Höhler, T., Lordick, F., Stahl, M.
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin	Möhler, M.
Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin	Knabbe, C., Wagener, C.
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin	Bockisch, A., Krause, B. J.
Deutsche Gesellschaft für Pathologie	Baretton, G., Gabbert, H. E., Höfler, H., Röcken, C.
Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	Ebert, M., Fischbach, W., Möhler, M, Seufferlein, T.
Deutsche Krebsgesellschaft	vertreten durch ihre Arbeitsgruppen
Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums	Gebest, H.-J.†, Treml, K.
Deutsche Schmerzhilfe	Diemer, W., Fabian, R., Rohr, P.
European Organisation for Research and Treatment of Cancer	Lutz, M.

Gastro Liga	Messmann, H., Schepp, W.
Gesellschaft für Rehabilitation bei Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	Körper, J.
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie der DKG	Keller, M.
Selbsthilfegruppe Magenkrebs Reutlingen	Groß, S.
Deutschsprachige TNM-Komitee	Wittekind, C.
Deutscher Verband für Physiotherapie, ZVK e.V.	Böhle, E., Tholen, R.
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie der DKG	Budach, W.
Arbeitsgemeinschaft Gastrointestinale Onkologie der DGVS	Ebert, M., Schmid, R. M.
Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie	Junker, U., Überall, M.

Außerdem waren folgende Fachgesellschaften für den Leitlinienprozess angeschrieben worden:

Deutsche Gesundheitshilfe (DGH) e. V. – Sektion Magen und Darm, Deutsche Schmerzliga, Deutscher Berufsverband für Pflegeberufe

1.2.4. Koordinatoren der Arbeitsgruppen

AG Name	Koordinatoren(alphabetisch)
1 Risikofaktoren, Screening, Risikogruppen/Prävention	Fischbach, W., Malfertheiner, P., Vieth, M.
2 Primärdiagnostik, Staging	Ebert, M., Lordick, F., Sendler, A.
3a Endoskopische Therapie in kurativer Intention	Caca, K., Messmann, H.
3b Chirurgische Therapie in kurativer Intention	Hölscher, A., Ludwig, K., Meyer, H.-J., Mönig, S.
4 Neoadjuvante und adjuvante Therapie	Schuhmacher, C., Stahl, M.
5 Tumorgerichtete, palliative Therapie	Al-Batran, S-E., Möhler, M., Wagner, D.
6 Supportive Therapie	Arends, J., Boehle, E., Link, H.
7 Nachsorge und Rehabilitation	Körber, J.
8 Komplementäre Medizin	Hübner, J.
9 Psychoonkologie	Keller, M.
10 Qualitätssicherung	Möhler, M., Nothacker, M. (Methodik)

1.2.5. Steuergruppe für Planung und Durchführung über DGVS

Univ.-Prof. Dr. Matthias Ebert, Universität Mannheim

Univ.-Prof. Dr. Peter. R. Galle, Universitätsmedizin Mainz

PD Dr. med Markus Möhler , Universitätsmedizin Mainz

Univ.-Prof. Dr. Roland Schmid, Universitätsmedizin München

1.3. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, die Deutsche Krebsgesellschaft und die Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerkes 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 ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen oder Aktualisieren von Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organumorzentren und auch der sektorenübergreifenden Qualitätssicherung im Sinne des § 137a SGB V.

2. Einführung

2.1. Geltungsbereich und Zweck

2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung

Karzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs gehören weltweit zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen. Das Magenkarzinom nimmt in Deutschland bei Männern den fünften (Inzidenz 27,7/100.000 Einwohner/Jahr) und bei Frauen den sechsten (Inzidenz 19,6/100.000 Einwohner/Jahr) Platz in der Rangliste der Krebserkrankungen ein. Zusätzlich steigt die Inzidenz der Karzinome des ösophagogastralen Übergangs und distalen Speiseröhrenkarzinome kontinuierlich an (1)(2). Die Prognose der Patienten ist ungünstig, mit einer 5-Jahres-Überlebensrate des Magenkarzinoms aller Stadien, von nur 27% für Männer und 29% für Frauen. 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-Jahresüberleben 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.

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.

Hieraus erklärt sich die unverkennbare Bedeutung einer neuen S3 Leitlinie, da die wissenschaftliche Evidenz und die praktische Versorgung der Patienten mit Magenkarzinomen in Deutschland bisher noch nie vergleichbar abgewogen und analysiert wurden.

Der Zielauftrag zur Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs“ war daher, die beste verfügbare Evidenz und einen möglichst breiten Expertenkonsens für eine flächendeckende, optimale Versorgung aller Patienten in Deutschland zu erarbeiten. Karzinome des ösophagogastralen Übergangs wurden mit in die Analyse und Diskussion aufgenommen, da sich zahlreiche Parallelen in Diagnostik und Therapie und häufig gemeinsame Studienergebnisse in der Literatur finden.

Durch die Implementierung der Fortschritte in Diagnostik und Therapie, wie z. B. verbesserter Endoskopie, Bildgebung mittels CT und Studien zu multimodalen Therapiekonzepten wird sich die Perspektive der Patienten verbessern. Ein adäquates interdisziplinäres Vorgehen ist entscheidend, um die Prognoseverbesserung und

möglicherweise Heilung zusätzlicher Patienten erreichen zu können. Um diese verbesserte Vorsorge, Diagnostik, Therapie und Nachsorge zu etablieren, steht mit der vorliegenden Leitlinie erstmals ein Instrument zur Verfügung, das die Grundlagen für klare handlungsrelevante Entscheidungsprozesse liefert, und dazu beiträgt, eine adäquate Gesundheitsversorgung der breiten Bevölkerung zu ermöglichen. Therapeutische Interventionen können durch Anwendung der Empfehlungen und Statements entsprechend dem Therapieziel, einer allgemeinen Nutzen-Risikobeurteilung und dem individuellen Risiko und Präferenzen für den Patienten ausgerichtet werden.

Die vorliegende Leitlinie wurde nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Literatur und Ergebnissen internationaler Studien erarbeitet. Neben der systematischen Recherche und Bewertung von Primärstudien wurden auch Quellen aggregierter Evidenz verwendet: nach systemischer Recherche und methodischer Bewertung mittels DELBI konnten 3 aktuelle, evidenzbasierte Quellleitlinien identifiziert und deren Empfehlungen z.T. eingearbeitet werden. Mit den erklärenden Hintergrundtexten ist es auch nicht-spezialisierten, mitbehandelnden Kollegen möglich, den Patienten über das Vorgehen der Spezialisten, Nebenwirkungen und Ergebnisse gut zu beraten.

Im Zeitraum der Erstellung der S3-Leitlinie fiel die Umstellung der TNM-Klassifikation von der 6. zur 7. Auflage. Für Tumoren des Ösophagus und Magens ergaben sich erhebliche Änderungen, die diese Leitlinie betreffen. Tumoren des ösophagogastralen Übergangs (d.h. alle AEG-Tumoren I - III) und der oberen 5 cm des Magens werden nach der neuen TNM-Klassifikation (7. Auflage) als Tumoren des Ösophagus klassifiziert (3). Auch die Definitionen der T- und N-Kategorien der Magentumoren wurden gegenüber der 5. und 6. Auflage verändert. Dadurch sind Daten aus der Literatur zum Teil schwer auf heutige Verhältnisse und therapeutische Vorgehensweisen übertragbar. Daher sind die in der Leitlinie verwandten Definitionen der T- und N-Kategorien die der 7. Auflage der TNM-Klassifikation der Magentumoren oder klassisch als AEG Tumoren bezeichnet.

2.1.2. Adressaten

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

2.1.3. Verbreitung und Implementierung der Leitlinien

Die Art der verschiedenen Leitlinienprodukte als auch deren Zugang finden sich unter 1.1.5.

Für die Verbesserung der Qualität der Patientenversorgung ist die flächendeckende Implementierung dieser aktuellen, evidenzbasierten Therapieempfehlungen entscheidend. Mit Hilfe von Qualitätsindikatoren, welche mittels einer standardisierten Methodik von den Empfehlungen dieser Leitlinie abgeleitet wurden, kann überprüft werden, ob Strukturen, Prozesse und Ergebnisse der medizinischen Versorgung den Anforderungen von zuvor definierten Soll-Werten entsprechen. Die Erhebung von Qualitätsindikatoren dient dabei der Leitlinien-Implementierung und Evaluation, der Qualitätsverbesserung der breiten medizinischen Versorgung, und der späteren Weiterentwicklung und Anpassung der Leitlinie.

2.1.4. Finanzierung der Leitlinie und Darlegung möglicher Interessenskonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die Reisekosten wurden entsprechend dem Bundes-Dienstreisegesetz bzw. nach den in der DKG üblichen Richtlinien erstattet. Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation.

Alle Mitglieder legten während des Leitlinienprozesses mindestens eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor (s. Methodenreport). Für ihre ausschließlich ehrenamtliche Arbeit, ohne die die S3-Leitlinie nicht zu realisieren gewesen wäre, ist allen sehr herzlich zu danken.

2.1.5. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie soll kontinuierlich aktualisiert werden. Die Gültigkeitsdauer wird auf 3 Jahre geschätzt. Spätestens 2013 wird eine erneute Überarbeitung erfolgen. Sollte in der Zwischenzeit dringender Änderungsbedarf bestehen, werden Aktualisierungen gesondert publiziert in Form eines Addendums zu den bestehenden Publikationsversionen und anschließend in den regulären Überarbeitungsprozess eingearbeitet. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess aus der Praxis sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden.

2.2. Grundlagen der Methodik

2.2.1. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford:

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) of inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR" with 1b studies from different clinical centres	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
1c	All or none	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value 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 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
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 economic theory or "first principles"

2.3. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
AEG	Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ANUG	akut nekrotisierende ulceröse Gingivitis
ASCO	Amerikanische Gesellschaft für Klinische Onkologie
ASS	Acetylsalicylsäure
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BMI	Body-Mass-Index
BSC	beste supportive Behandlung
Cag A	Cytotoxin-assoziiertes Antigen A des Helicobacter
CDH-1	E-Cadherin
COX-2	Cyclooxygenase-2
CRP	C-reaktives Peptid
CT	Computertomografie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DRV	Deutsche Rentenversicherung
DT	Distress-Thermometer
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECL	Enterochromaffin-ähnlich
EGCG	Epigallocatechingallat
EK	Erythrozyten-Konzentrat
EMR	endoskopische Mukosaresektion
EORTC	Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebserkrankungen
EpCAM	epitheliales Zelladhäsionsmolekül
ER	endoskopische Resektion
ESD	endoskopische Submukosa-Dissektion
ESPEN	Europäische Gesellschaft für klinische Ernährung und Stoffwechsel
EUS	endoskopischer Ultraschall (Syn. Endosonografie)
EUS-TCB	endosonografisch geführte Trucut-Biopsie
EUS-FNA	endosonografisch geführte Feinnadel-Aspiration
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

FKJ	Feinnadel-Katheterjejunostomie
FN	febrile Neutropenie
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
GCP	Good Clinical Practice
GERD	gastroösophageale Refluxkrankheit
ggfs.	gegebenenfalls
H.pylori	Helicobacter pylori
HER	epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
Hib	Hämophilus influenzae B
HIPEC	hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
HNPCC	hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom (Lynch-Syndrom)
HR	Hazard Ratio
HRQL	gesundheitsbezogene Lebensqualität
i. R.	im Rahmen
IHC	Immunhistochemie
IRR	Incidence Rate Ratio; Rate der Inzidenz
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
LAD	Lymphadenektomie
LK	Lymphknoten
LOE	“Level of Evidence”; Evidenzniveau, Evidenzlage
LQ	Lebensqualität
MASCC	Internationaler Verband für supportive Behandlung bei Krebserkrankungen
MDCT	Multi-Detektor-Computertomografie
MMR	mismatch repair
MRT	Magnetresonanztomografie
NBI	Narrow-Band Imaging
NSAR	nichtsteroidales Antirheumatikum
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
ÖGÜ	ösophagogastraler Übergang
OPSI	überwältigende Infektion nach Splenektomie
OR	Odds Ratio
p. o.	orale Applikation
pathol.-anat.	pathologisch-anatomisch
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie

PEJ	perkutane endoskopische Jejunostomie
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PG	Pepsinogen
PPI	Protonenpumpen-Inhibitoren
PRO	von Patienten berichtetes Endergebnis
PSK	Polysaccharid K
RCT	Radiochemotherapie
RR	Relatives Risiko
SIGN	Schottisches interdisziplinäres Leitlinien-Netzwerk
SGA	subjektive Gesamteinschätzung
STIKO	ständige Impfkommission
Tab.	Tabelle
TCM	Traditionelle Chinesische Medizin
TENS	transkutane elektrische Nervenstimulation
ToGA	Trastuzumab beim Magenkarzinom; Name der Phase III Studie
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs
WHO	Weltgesundheitsorganisation
XP	Chemotherapiekombination Capecitabine und Cisplatin
5-FU	5-Fluoro-Uracil

3. Konsentierete und abgestimmte Empfehlungen

3.1. Risikofaktoren

3.1.1. Helicobacter pylori

1.	Statement
Level of Evidence 1	Helicobacter pylori ist ein wesentlicher Risikofaktor für das distale Magenkarzinom.
	de Novo: (4)(5)(6)(7)(8)(9)(10)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Das Magenkarzinom ist eine multifaktorielle Erkrankung, bei der die Infektion mit *H. pylori* den wichtigsten Risikofaktor darstellt. Seit 1994 ist *H. pylori* durch die Weltgesundheitsorganisation als Klasse I Karzinogen anerkannt und wurde 2009 als solches bestätigt (4). Die Belege für das Risiko gibt es aus epidemiologischen, histologischen und molekularbiologischen Untersuchungen sowie aus Tiermodellen und Therapiestudien (5). Die ursprüngliche Einschätzung gründete sich auf epidemiologische Studien, die ein um den Faktor 2-3 erhöhtes Risiko für ein Magenkarzinom durch die Infektion mit *H. pylori* gezeigt haben. Eine Meta-Analyse von 19 Studien an 2491 Patienten und 3959 Kontrollen erbrachte ein OR (odds ratio) von 1.92 (95% KI (Konfidenzintervall), 1,32-2,78) für die Entwicklung eines Magenkarzinoms in *H. pylori*-infizierten Patienten. In einer weiteren Meta-Analyse von 16 Fall-Kontroll-Studien wurde gezeigt, dass die Infektion mit einem *cag A*- (cytotoxin-associated antigen A) positiven Stamm das Risiko um das 2,28-2,87-fache erhöht. Später konnte durch Populations-basierte Fall-Kontroll-Studien gezeigt werden, dass das OR von 2,2 (95% KI, 1,4-3,6) für Nicht-Kardia-Karzinome bei *H. pylori*-positiven Patienten auf 21 (95% KI, 8,3-53,4) ansteigt, wenn ein spezieller Immunoblot gegen *CagA*-Antikörper, die nach einer Infektion länger persistieren, mit in die Analyse einbezogen wird (9)(10). So sind 70% der Nicht-Kardia-Karzinome auf die Infektion zurückzuführen.

Die Infektion mit *H. pylori* induziert immer eine chronisch aktive Gastritis. Bei einem Teil der Patienten kommt es in Abhängigkeit von Wirts- und Umweltfaktoren zu einer Progression, die über eine atrophische Gastritis und eine intestinale Metaplasie zu einem Magenkarzinom führen kann. Diese idealisierte Sequenz ist als Correa-Hypothese bekannt (9). *H. pylori* stellt gleichermaßen einen Risikofaktor für das Magenkarzinom vom diffusen Typ dar. Im Tiermodell (mongolische Wüstenrennmaus) konnte die Induktion gut-differenzierter Magenkarzinome durch die Infektion mit *H. pylori* erstmals gezeigt (6)(9) und später durch eine Reihe von Studien bestätigt

werden. Schließlich beobachtete eine prospektive Follow-up-Studie an 1526 Patienten, von denen 1246 mit *H. pylori* infiziert waren, die Entwicklung eines Magenkarzinoms nur bei Infizierten. Bei Patienten mit ausgeprägter Atrophie, Korpus-prädominanter Gastritis oder intestinaler Metaplasie zeigte sich dabei ein signifikant erhöhtes Risiko (6). Eine Reihe weiterer auch prospektiver Therapiestudien hat diesen Sachverhalt erhärtet (siehe Frage 3) (10)(7). Der Nachweis von Epstein-Barr-Virus in Magenkarzinomgewebe fällt in bis zu 9% der Tumorpatienten positiv aus. Diese EBV-positiven Tumoren scheinen eine eigene ätiologische Entität darzustellen. Weitere Schlussfolgerungen bei EBV-positiven Magenkarzinomen sind zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht möglich (8).

2.	Konsensbasierte Empfehlungen
Level of Evidence GCP	Die <i>H.pylori</i> -Eradikation mit dem Ziel der Magenkarzinomprophylaxe kann bei Risikopersonen durchgeführt werden.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Die Häufigkeit der Pan-Gastritis und/oder Corpus-dominanten *H. pylori*-Gastritis innerhalb einer Population korreliert mit dem Magenkarzinomrisiko (11) und dem Status einer Hochrisikopopulation (12). Die Pan-Gastritis und Corpus-dominante *H. pylori*-Gastritis weisen dabei das höchste Risiko für die Entstehung des Magenkarzinoms im Vergleich zu intestinaler Metaplasie und Atrophie auf (13). Die Corpus-dominante *H. pylori*-Gastritis kommt signifikant häufiger bei Magenkarzinom-Patienten (14), bei Verwandten 1. Grades von Patienten mit Magenkarzinom (15) sowie bei Patienten mit Adenomen (16) und hyperplastischen Polypen (17)(18) vor. Die Eradikation von *H. pylori* hat das Potenzial, die Entstehung eines Magenkarzinoms zu verhindern (19). Erst kürzlich wurde in einer Meta-Analyse das relative Risiko für die Entstehung eines Magenkarzinoms nach Eradikation von *H. pylori* mit 0,65 (95% KI, 0,43-0,98) berechnet (20). Bislang wird die genaue Einschätzung dieser Zusammenhänge durch die Inhomogenität der entsprechenden Interventionsstudien erschwert (21). Derzeit wird angenommen, dass der Zeitpunkt der Behandlung entscheidend ist für die Effizienz der *H. pylori*-Eradikation zur Prävention des Magenkarzinoms (22)(23, 24). Diese sollte zu einem Zeitpunkt geschehen, an dem noch keine präneoplastischen Veränderungen entstanden sind. Allerdings konnte in einer vor kurzem erschienenen großen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie gezeigt werden, dass auch sehr spät in dem Prozess der malignen Transformation (nach endoskopischer Therapie eines Magenfrühkarzinoms) noch ein positiver Effekt durch eine *H. pylori*-Eradikation zu verzeichnen ist (25). Aufgrund der geringeren Prävalenz der *H. pylori*-Infektion und der geringen Inzidenz des Magenkarzinoms in Deutschland ist es fraglich, ob ein Massenscreening zur Umsetzung einer generellen „Screen-and-eradicate“-Strategie kosteneffektiv ist oder eine Eradikation nur gezielt bei Risikopersonen durchgeführt werden sollte (26)(27)(28, 29). Eine Studie, die die Kosteneffizienz explizit unter den Bedingungen in Deutschland prüft, wurde allerdings bislang noch nicht durchgeführt. Bezüglich einer Impfung gegen *Helicobacter* wurden

bereits mehrere Impfstoffe getestet. Bisläng gibt es jedoch noch keinen, der sich für die klinische Anwendung eignet und generell empfohlen werden kann.

3.1.2. Weitere Risikofaktoren

3.	Statement
Level of Evidence 2	Wichtige Risikofaktoren für das distale Magenkarzinom sind Alter, niedriger sozio-ökonomischer Status, Tabakrauchen, Alkoholkonsum, familiäre Belastung, vorangegangene Magenoperationen, perniziöse Anämie, Leben in einer Hochrisikopopulation sowie Ernährungs- und Umweltfaktoren.
	Leitlinienadaptation SIGN(30)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Das Magenkarzinom entsteht vor allem bei Menschen im Alter über 55 Jahren; das mediane Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren (4). Ein niedriger sozio-ökonomischer Status ist ein Risikofaktor für die Entstehung des Magenkarzinoms (4). Tabakrauchen erhöht das Risiko für ein Karzinom des ösophagogastralen Übergangs und für ein distales Magenkarzinom (5)(31)(32). Das Magenkarzinom ist mit dem Konsum von Alkohol assoziiert (33, 34)(31)(32)(35). Es kann familiär gehäuft auftreten (9)(36, 37)(6), was darauf hinweist, dass eine gehäufte familiäre Belastung ein Risikofaktor ist. Insgesamt leisten genetische Faktoren jedoch nur einen kleinen Beitrag zum Auftreten des Magenkarzinoms (38-41). Ein vorangegangenes peptisches Ulkus und eine vorangegangene Magenoperation begünstigen die Entwicklung eines Magenkarzinoms (42)(10)(43), (44). Eine perniziöse Anämie prädisponiert zum Magenkarzinom (7)(45). Das Leben in einer Hochrisikopopulation, wie z.B. Japan erhöht das Magenkarzinomrisiko (11)(12)(13)(14)(15)(16)(17)(18)(19)(20)(46)(47, 48)(49)(50)(51)(52)(53)(54)(55). Die Beziehungen zwischen Ernährungsfaktoren und dem Magenkarzinomrisiko sind komplex (21)(22)(23, 24)(25)(26). Im Allgemeinen ist eine an pflanzlichen Bestandteilen reiche Ernährung mit einem niedrigeren Risiko assoziiert, eine an tierischen Bestandteilen reiche Ernährung mit einem höheren Risiko (54). Erhöhte Nahrungsfaseraufnahme ist mit einem reduzierten Risiko assoziiert, insbesondere für Karzinome des ösophagogastralen Übergangs (55). Diäten mit einem hohen Gehalt an Antioxidantien wie Vitamin C, Vitamin E und Beta-Karotin sind mit einem reduzierten Magenkarzinomrisiko assoziiert (56)(57)(58). In den U.S.A. wurde ein unterdurchschnittlicher Konsum von Obst und Gemüse als Risikofaktor für das Ösophagus-, nicht aber für das Magenkarzinom identifiziert (32), während in einer brasilianischen Fall-Kontroll-Studie eine obst- und gemüsearme Ernährung ein Risikofaktor für das Magenkarzinom war (59). Insgesamt ist damit ein gesunder Lebensstil (Verzicht auf Tabakrauchen und übermäßigen Alkoholkonsum; Vermeiden von Übergewicht; an Fasern, Obst und Gemüse reiche Ernährung) mit einem reduzierten Magenkarzinomrisiko assoziiert.

4.	Statement
Level of Evidence 2a	Übergewicht ist ein gesicherter Risikofaktor für Karzinome des ösophagogastralen Überganges. Für das distale Magenkarzinom stellt das Übergewicht keinen signifikanten Risikofaktor dar.
	Leitlinienadaptation (SIGN)(30)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Die primäre Literatursuche bestätigt die Aussagen der SIGN-Leitlinie (30). In einer Meta-Analyse prospektiver Kohortenstudien (Studienteilnehmer insgesamt= 3.097.794) war für Personen mit einem BMI ≥ 25 das Magenkarzinomrisiko signifikant um 22% erhöht (OR 1,22; 95% KI, 1,06-1,41)(60). Die Subgruppenanalyse für Kardiakarzinome ergab eine Risikoerhöhung um 55% (OR 1,55; 95% KI, 1,31-1,84). Eine Meta-Analyse von Beobachtungsstudien (größtenteils Fall-Kontroll-Studien) zeigte für einen BMI ≥ 25 eine 50%ige Risikoerhöhung für Kardiakarzinome (OR 1,5; 95% KI, 1,3-1,8) bei selektiver Betrachtung westlicher Populationen (U.S.A., Europa) (61). Ein ansteigender BMI scheint das Risiko eines Karzinoms des ösophagogastralen Übergangs kontinuierlich zu erhöhen (62). Eine Meta-Analyse prospektiver Beobachtungsstudien, in denen der Zusammenhang zwischen Übergewicht und Krebserkrankungen verschiedener Lokalisationen untersucht wurde, konnte keine signifikante Assoziation zwischen BMI und Magenkarzinom (eine nähere Differenzierung der Tumorlokalisierung wurde nicht vorgenommen) nachweisen (relatives Risiko 0,97; 95% KI, 0,88-1,06 bei Männern; relatives Risiko 1,04; 95% KI, 0,90-1,20 bei Frauen) (63). Die Subgruppenanalyse der Meta-Analyse prospektiver Kohortenstudien ergab keine signifikante Assoziation zwischen BMI ≥ 25 und dem Risiko für distale Magenkarzinome, d.h. Nicht-Kardia-Karzinome (OR 1,18; 95% KI, 0,96-1,45) (60).

5.	Statement
Level of Evidence 2b	Es gibt Hinweise auf eine Assoziation zwischen einer gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) und der Entstehung eines Adenokarzinoms des Magens (AEG II und III).
	de Novo: (64), (65), (66), (67)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

In einer schwedischen Fall-Kontroll-Studie (64) lag bei Personen mit rezidivierenden Refluxsymptomen im Vergleich mit Personen ohne solche Symptome das Odds Ratio (OR) für das Kardiakarzinom bei 2,0, für das Adenokarzinom des distalen Ösophagus bei 7,7. Je häufiger, schwerer und länger dauernd die Symptome waren, umso größer war das Risiko. In einer Fall-Kontroll-Studie aus den U.S.A. (65) fand sich eine höhere Prävalenz GERD-assoziiierter Symptome bei Patienten mit einem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs als bei Kontrollpatienten gleichen Alters und gleichen Geschlechts. In einer weiteren bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studie aus den U.S.A. (66) fand sich nach Berücksichtigung demographischer Faktoren ein 3-fach erhöhtes Risiko für ein Ösophaguskarzinom bei Refluxsymptomen (OR 3,61; 95% KI, 2,49-5,25); bei Vorliegen einer Hiatushernie war das Risiko 6-fach (OR 5,85; 95% KI, 3,18-10,75) und bei Refluxsymptomen und Hiatushernie 8-fach (OR 8,11; 95% KI, 4,75-13,87) erhöht. Eine weniger starke, jedoch noch immer signifikante Assoziation errechnete sich für das Kardiakarzinom. In einer Studie aus den U.S.A. (67) wurden Patienten, bei denen endoskopisch ein Adenokarzinom des Ösophagus oder der Kardia oder ein Long-Segment-Barrett-Ösophagus festgestellt worden war, nach ihren Refluxsymptomen befragt. 61% der Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus, 38% derer mit Kardiakarzinom und 70% derer mit Barrett-Ösophagus berichteten über chronische Refluxsymptome über mehr als fünf Jahre vor der Diagnosestellung.

3.2. Risikogruppen

3.2.1. Familiäres Risiko

6.	Statement
Level of Evidence 3b	Verwandte ersten Grades von Patienten mit einem Magenkarzinom haben ein im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhtes Risiko, ebenfalls an einem Magenkarzinom zu erkranken.
	de Novo: (19)(68)(69)(70)(71)(72)(73)(74)(75)(76)(77)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Für Verwandte ersten Grades (Eltern, Geschwister, Kinder) eines Patienten mit Magenkarzinom ist das Magenkarzinomrisiko um das 2- bis 3-fache erhöht (68)(69)(70)(71)(72)(73). Ursache des erhöhten Risikos könnten gemeinsame Umweltbedingungen bzw. Lebensgewohnheiten, eine gemeinsame genetische Veranlagung oder eine Kombination beider Faktoren sein. Obwohl eine positive Korrelation zwischen einer Familiengeschichte und einer Helicobacter-Infektion besteht (69)(74)(75), scheinen beide voneinander unabhängige Risikofaktoren zu sein (69)(74)(76)(77). Möglicherweise führt das gleichzeitige Vorliegen beider Faktoren zu einem synergistischen Effekt (69). Es wird empfohlen, bei Verwandten ersten Grades von Magenkarzinom-Patienten eine Eradikation von *H. pylori* durchzuführen (19)(75) (siehe auch die Eradikations-Empfehlung bei Risikopersonen). Ist mehr als ein Verwandter ersten Grades an einem Magenkarzinom erkrankt, so ist das Risiko etwa 10-fach erhöht (69). Eine Empfehlung zu Screeninguntersuchungen (Gastroskopie) bei Personen mit positiver Familienanamnese kann dennoch nicht gegeben werden. Es existiert derzeit keine wissenschaftliche "Evidenz" für einen Nutzen spezieller vorsorgender Maßnahmen bei nahen Verwandten von Patienten mit Magenkarzinom.

7.	Statement
Level of Evidence 3b	Ein frühes Erkrankungsalter, das Vorliegen eines diffusen Magenkarzinoms und eine familiäre Häufung sind Hinweise auf das Vorliegen eines hereditären diffusen Magenkarzinoms.
	de Novo: (40)(78)(79)(80)(81)(82)(83)(84)(85)(86)(87)(88)(89)(90)(91)(92)(93)
Abstimmung im	Konsens

Plenum	
8.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	In diesem Fall soll eine genetische Beratung erfolgen. Bei Nachweis einer Keimbahnmutation des <i>CDH1</i> -Gens soll eine prophylaktische Gastrektomie dem Patienten nach Aufklärung geraten werden.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Das hereditäre diffuse Magenkarzinom (78) ist eine seltene autosomal dominante Erkrankung, welche für ca. 1% aller Magenkarzinome verantwortlich ist (79). Heterozygote inaktivierende Keimbahnmutationen im Gen für E-Cadherin (*CDH1*) – ein kalziumabhängiges Adhäsionsmolekül epithelialer Zellen und ein Tumorsuppressorprotein – sind die Ursache der Erkrankung (79)(80). Träger der Mutation haben ein ca. 40-70%iges (Männer) bzw. ca. 60-80%iges (Frauen) Lebenszeitrisko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms, Frauen zusätzlich ein ca. 40-50%iges Risiko für die Entstehung eines lobulären Mammakarzinoms (81)(82). Klinische Kriterien zur Selektion von Familien für die Mutationsanalyse sind formuliert worden. Eine E-Cadherin-Keimbahnmutationsdiagnostik sollte Familien angeboten werden, für die eines der folgenden Kriterien zutrifft: 1. Zwei oder mehr Verwandte ersten Grades sind an einem Magenkarzinom erkrankt, wobei in mindestens einem der Fälle ein diffuses Magenkarzinom vorliegt, das vor dem Alter von 50 Jahren aufgetreten ist (80); 2. drei oder mehr Verwandte ersten oder zweiten Grades sind an einem diffusen Magenkarzinom erkrankt (ohne Altersbeschränkung); 3. ein Familienmitglied hat vor dem Alter von 35 Jahren ein diffuses Magenkarzinom entwickelt; 4. in der Familie sind sowohl ein diffuses Magenkarzinom als auch ein lobuläres Mammakarzinom aufgetreten, in mindestens einem der Fälle vor dem Alter von 50 Jahren (40)(83)(84)(85). Die molekular-genetische Diagnostik sollte entsprechend den "Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen" der Bundesärztekammer erfolgen (86).

Der Nutzen einer gastrokopischen Vorsorge hinsichtlich einer Reduzierung der Mortalität bei *CDH1*-Mutationsträgern ist bisher nicht belegt. Experten empfehlen eine halbjährliche bis jährliche Chromoendoskopie-Untersuchung, beginnend im Alter von 16 Jahren (87)(88) oder alternativ beginnend mit dem Lebensalter, das 10 Jahre vor dem Erkrankungsalter des jüngsten angehörigen Indexpatienten liegt (80). Aufgrund des hohen Magenkarzinomrisikos bei *CDH1*-Mutationsträgern und wegen der geringen Sensitivität des endoskopischen Screenings für frühe Magenkarzinome (80)(89)(90)(91) ist eine prophylaktische totale Gastrektomie indiziert (83)(84)(85), wobei der optimale Zeitpunkt der Gastrektomie noch nicht feststeht. Die meisten Autoren empfehlen den Eingriff in der dritten Lebensdekade durchzuführen (88)(92). Ein alternativer Vorschlag lautet, die prophylaktische Gastrektomie in einem Alter durchzuführen, das 5 Jahre vor dem Erkrankungsalter des jüngsten angehörigen Indexpatienten liegt (80). In den meisten Fällen ist die Gastrektomie nicht prophylaktisch sondern therapeutisch, da sich in Resektaten bereits kleine Herde eines diffusen Magenkarzinoms finden lassen;

oft treten diese multifokal auf (89)(90)(91)(93). Wird eine prophylaktische Gastrektomie abgelehnt, so sollte eine gastroscopische Überwachung erfolgen.

3.2.2. Hereditäres nonpolypöses Kolorektales Karzinom (HNPCC)

9.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Patienten mit hereditärem kolorektalen Karzinom ohne Polyposis (HNPCC, Lynch-Syndrom) sollten über ihr erhöhtes Lebenszeitrisiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms aufgeklärt werden. Eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie kann angeboten werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

HNPCC ist eine autosomal-dominant vererbare Karzinomprädisposition, die durch Keimbahnmutationen in einem der Mismatch-Repair (MMR)-Gene verursacht wird. HNPCC ist charakterisiert durch das frühe Auftreten von syn- und metachronen kolorektalen Karzinomen sowie von Karzinomen anderer Organlokalisationen, darunter Magenkarzinome. Informationen zur klinischen und molekulargenetischen Diagnostik des HNPCC finden sich auf der Internetseite des Verbundprojekts "Familiärer Darmkrebs" (<http://www.hnpcc.de>). Das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms bei Patienten mit HNPCC variiert zwischen 2% und 30% in Abhängigkeit von der Patientenpopulation (94). In westlichen Ländern beträgt das Risiko für Mutationsträger etwa 2-9% (95)(96)(97) – im Vergleich zu 1,5% bei der Allgemeinbevölkerung. In Ländern mit hoher Magenkarzinominzidenz liegt das Lebenszeitrisiko der Entwicklung eines HNPCC-assoziierten Magenkarzinoms bei 30% (98). Das mittlere Erkrankungsalter variiert bei Patienten mit HNPCC zwischen 47 und 56 Jahren (94), während sporadische Magenkarzinome meist nach dem 55. Lebensjahr auftreten (99). Meist liegt ein intestinaler Typ des Magenkarzinoms mit Mikrosatelliteninstabilität vor (100). Obgleich keine prospektiven, randomisierten Daten oder ein allgemeiner Konsens bezüglich der Effizienz einer Überwachungsstrategie mittels ÖGD vorliegen, wird diese häufig empfohlen. So befürwortet das deutsche HNPCC-Konsortium eine jährliche Untersuchung ab dem Alter von 35 Jahren, unabhängig davon, ob bereits Magenkarzinome in der Familie aufgetreten sind. Grundlage hierfür ist eine Untersuchung der deutschen HNPCC-Studiengruppe mit 281 Familien, in der das Magenkarzinom 5% der Tumoren ausmachte, 98% dieser Erkrankungen nach dem Alter von 35 Jahren aufgetreten sind und keine familiäre Häufung beobachtet wurde (101). Der Zusammenhang zwischen Familiengeschichte und Magenkarzinomrisiko bei HNPCC ist unklar, die Daten sind widersprüchlich (96)(101). Manche Autoren empfehlen Früherkennungsuntersuchungen nur in HNPCC-Familien, in denen mehr als ein Familienmitglied an einem Magenkarzinom erkrankt ist oder in Ländern mit hoher Magenkarzinominzidenz (94)(102). Einige europäische Kollegen sehen bei nicht signifikant erhöhtem Magenkarzinomrisiko bei Patienten mit HNPCC keinen Stellenwert einer Überwachungs-ÖGD (103). Wird eine ÖGD durchgeführt, sollte diese immer bis zum Treitz'schen Band erfolgen, da 50% der HNPCC-assoziierten Dünndarmtumore im Duodenum lokalisiert

sind (104). Eine ggf. bestehende *Helicobacter pylori*-Infektion bei HNPCC-Patienten sollte in jedem Fall behandelt werden (94).

3.3. Screening und Prävention

3.3.1. Screening

10.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Ein serologisches Screening der asymptomatischen Normalbevölkerung sollte nicht durchgeführt werden.
Level of Evidence 2b	de Novo :(105)(106)(107)(108)(109)(110)(111)(112)(113)(114)(115)(116)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Das Magenkarzinom wird häufig erst in einem bereits fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Die späte Diagnosestellung ist somit mit einer schlechten Prognose verbunden. Nicht invasive Testmethoden wären hilfreich, das Magenkarzinom in einem frühen Stadium zu diagnostizieren. Bisher gibt es keinen verlässlichen Biomarker, der eine Früherkennung erlaubt. Allerdings entstehen sowohl der intestinale als auch der diffuse Typ des (distalen) Magenkarzinoms aus einer chronischen gastralen Entzündung durch die *Helicobacter pylori*-Infektion. Der intestinale Typ des (distalen) Magenkarzinoms ist mit einer atrophischen Gastritis und intestinalen Metaplasie vergesellschaftet. Das Risiko an einem Magenkarzinom zu erkranken ist sowohl mit der Ausdehnung und als auch dem Schweregrad der Atrophie verbunden (105)(106). Serologische Marker wie Pepsinogen (PG) I und II, Gastrin 17 (G-17) und H. pylori-IgG-Antikörper geben Hinweise auf Grad und Lokalisation der Atrophie (107). Durch die Kombination dieser Marker ist eine Identifikation von Hochrisikopatienten möglich. Watabe et al. nahmen 9293 Teilnehmer, welche für H. pylori-Antikörper und PG gescreent wurden, in ein Follow-up von 4,7 Jahren. In dieser Studie stellte die Kombination der genannten Serummarker eine gute Prädiktion für die Entstehung des Magenkarzinoms dar (108). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine Langzeitstudie mit 2.446 Teilnehmern, in der ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem PG-Level und der Entwicklung eines Magenkarzinoms nachgewiesen wurde, der unabhängig von einer H. pylori-Infektion war (109). In Ländern mit hoher Inzidenz kann das Serum-PG-Screening asymptomatischer Personen die Detektionsrate für Magenkarzinome deutlich erhöhen, mit hohem Anteil früher Stadien (111). In einer kleineren Fall-Kontroll-Studie (41 Fälle/123 Kontrollen) wurde errechnet, dass ein PG-Screening jedes Jahr bzw. alle zwei Jahre die Magenkarzinom-Mortalität in einer Hochrisikopopulation um 76% bzw. 62% reduzieren kann (112). Ob Studienergebnisse aus Ländern mit hoher Inzidenz auf die Verhältnisse in Deutschland übertragbar sind, ist unklar. Auf Grund einer nicht ausreichenden Evidenz können die oben genannten Screeningmethoden derzeit nicht zur Früherkennung des Magenkarzinoms in der asymptomatischen deutschen Bevölkerung empfohlen werden (115). Die genannten Testmethoden dienen allerdings als sinnvolle Screening-Methode für eine atrophische Gastritis und somit zur Erkennung von Hochrisikopatienten (106)(110)(113)(114)(116).

11.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Die fokale Atrophie und intestinale Metaplasie müssen nicht endoskopisch überwacht werden.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Atrophie und intestinale Metaplasie sind histologische Diagnosen und stellen Indikatorläsionen für ein erhöhtes Risiko der Karzinomentstehung - auch an anderer Stelle der Magenschleimhaut - dar. Patienten mit Pan-Gastritis oder Corpus-dominanter H. pylori-Gastritis sollten Helicobacter eradiziert werden, insbesondere wenn zusätzlich noch Atrophie oder Metaplasie nachgewiesen werden. Eine regelmäßige endoskopisch-biopsische Überwachung wird bei fokaler Atrophie und intestinaler Metaplasie nicht empfohlen, da das Magenkarzinomrisiko bei Atrophie und intestinaler Metaplasie auch nach 10 Jahren zu gering ist (< 1,8%) (117)(118). Bei ausgeprägter Atrophie und Metaplasie kann es sinnvoll sein, Risiko-Patienten zu identifizieren, allerdings liegen diesbezüglich keine prospektiven Studien vor (119). Es besteht der Eindruck, dass Patienten mit flächenhafter Atrophie bei Autoimmungastritis nicht immer klar von Betroffenen mit fokaler Atrophie und Metaplasie in der Literatur abgegrenzt werden. Obwohl es Konzepte gibt, die davon ausgehen, dass durch Stammzellen bzw. Transdifferenzierungen intestinale Metaplasien und Atrophien entstehen, wurde die eigentliche Vorläuferzelle von Magenkarzinomen noch nicht sicher identifiziert (120). Mittlerweile ist klar, dass die fokale intestinale Metaplasie und Atrophie eher ein parakanzeröses als ein präkanzeröses Phänomen darstellen (121).

12.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Ein bevölkerungsbezogenes endoskopisches Screening zum Nachweis von Magenfrühkarzinomen wird für Deutschland nicht empfohlen.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Derzeit wird ein populations-bezogenes Screening einer asymptomatischen Bevölkerung lediglich in drei Ländern mit sehr hoher Inzidenz des Magenkarzinoms durchgeführt (Korea, Japan, Taiwan). In Japan werden ab dem 40. Lebensjahr eine Gastroskopie oder eine Bariumkontrastdarstellung angeboten. In Korea besteht ebenfalls das Angebot eine Gastroskopie durchzuführen, während in Taiwan zunächst der Serumpepsinogenspiegel bestimmt wird. Im Falle niedriger Spiegel wird endoskopiert (122)(75).

13.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence GCP	Bezüglich einer möglichen endoskopischen Überwachung von Patienten mit reseziertem Magen lässt sich aus den existierenden Daten keine Empfehlung ableiten.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Nach einer Operation am Magen (insbesondere Ulkuschirurgie) ist das Risiko für die Entstehung eines Magenstumpfkarcinoms ab dem 15. - 20. postoperativen Jahr erhöht (123-127). Das relative Risiko liegt zwei Meta-Analysen zufolge im Bereich zwischen 1,5 und 3,0, abhängig von der Art der Operation und vor allem, der Zeitdauer seit der Operation (126, 127). Eine Billroth-II-Resektion (Gastrojejunostomie) scheint mit einem größeren Risiko verbunden zu sein als eine Billroth-I-Resektion (Gastroduodenostomie). Ursächlich für das erhöhte Magenkarzinomrisiko wird ein alkalischer Galle- und Pankreassaftreflux verantwortlich gemacht (der ausgeprägter nach einer Billroth-II- als nach einer Billroth-I-Resektion ist). Aufgrund des erhöhten Karzinomrisikos wird häufig eine regelmäßige Gastroskopie – beginnend nach 15 Jahren – empfohlen, ohne dass sich der Nutzen einer solchen Strategie belegen lässt. Aufgrund der weitgehenden Bedeutungslosigkeit der Ulkuschirurgie im Gefolge einer effizienten Pharmakotherapie mit zunächst H2-Blockern und jetzt Protonenpumpenhemmern wird das postoperative Magenstumpfkarcinom bald ein historisches Phänomen sein.

3.3.2. Prävention

14.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence GCP	Es gibt keine gesicherten klinischen Hinweise, dass Protonenpumpeninhibitoren (PPI) das Risiko für ein Magenkarzinom erhöhen.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Die profunde Säuresuppression im Magen durch die Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) führt zu einer erhöhten Sekretion von Gastrin. Bei vielen Patienten, die eine Therapie mit einem PPI erhalten, lässt sich ein leichter Anstieg der Gastrin-Serumkonzentration nachweisen (128)(129). Gastrin hat einen trophischen Effekt auf die Magenschleimhaut. Es wird von einem erhöhten Risiko für die Entstehung von neuroendokrinen Tumoren des Magens sowie von Magen- und Kolonkarzinomen durch eine Hypergastrinämie berichtet (130)(131, 132)(133)(134). Bei Patienten unter einer langdauernden PPI-Therapie konnte eine Hyperplasie von Enterochromaffin-like Zellen (ECL-Zellen) beobachtet werden (128)(129). Zusätzlich zeigen klinische Studien bei Patienten mit H. pylori-Infektion eine erhöhte Inzidenz einer atrophischen Gastritis unter einer langdauernden PPI-Therapie (134), die als Risiko für Adenokarzinome des Magens angesehen werden muss (6)(45). Nur wenige epidemiologische Studien haben die Assoziation einer PPI-Einnahme mit der Entstehung von Adenokarzinomen des Magens untersucht. Zwei Untersuchungen aus Großbritannien belegten ein erhöhtes Risiko für Magenkarzinome bei Patienten unter PPI-Therapie, was aber auf die Tatsache zurückgeführt wurde, dass die Symptome eines Magenkarzinoms mit dyspeptischen Beschwerden häufig Ursache für die Einleitung einer PPI-Therapie darstellen. Dies muss als Confounder angesehen werden (135)(136), weil die Symptombefreiung die Krankheit maskiert und so zu einer verspäteten Diagnose führt. Eine populationsbasierte Kohorten-Studie aus Dänemark, die eine Verzögerungsphase von einem Jahr in die Analyse miteinbezog, um einen solchen Effekt zu minimieren, untersuchte 15.065 Patienten, die einen PPI verschrieben bekommen hatten, und 16.176 Patienten, für die ein H₂-Rezeptor-Blocker ordiniert wurde. Die Studie konnte keinen Unterschied in der IRR (incidence rate ratio) für ein Magenkarzinom zwischen beiden Patientengruppen zeigen (1,2 (95% KI, 0,8-2,0) vs. 1,2 (95% KI, 0,8-1,8)) (137).

15.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	ASS oder NSAR sollten nicht zur Prophylaxe des Magenkarzinoms angewendet werden.
Level of Evidence 2b	de Novo:(138)(139)(140)(140)(141)(142)(143)(144)(145)(146)(147)(148, 149)(150)(151)(152)(153)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

In molekularen Analysen von Gewebeproben wurde eine Induktion der Cyclooxygenase-2 (COX-2) in Magenkarzinomen gezeigt (140)(141)(142). In den letzten Jahren wurde in einer Vielzahl von Beobachtungs- und Kohortenstudien der protektive Effekt von ASS, NSAR oder selektiven COX-2-Inhibitoren auf die Magenkarzinogenese untersucht (143). In einer Analyse an 650.000 Patienten, die über einen Zeitraum von mehr als zehn Jahren Aspirin eingenommen haben, wurde eine Risikoreduktion für die Entstehung gastraler Adenokarzinome von beinahe 50% gezeigt (144). Dieser Effekt bestand allerdings nur unter regelmäßiger Einnahme von ASS, nicht jedoch anderer NSAR, vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen (145)(146). In einer anderen Untersuchung fand sich bei regelmäßiger Einnahme von COX-2-Inhibitoren eine Regression mukosaler Alteration wie intestinaler Metaplasie und Atrophie, wobei dieser Zusammenhang in der Literatur nicht eindeutig belegt ist und in anderen Studien nicht bestätigt werden konnte (138)(139)(147). Meta-Analysen belegen eine Risikoreduktion nicht nur für die Entstehung von Magenkarzinomen sondern auch von Adenokarzinomen des distalen Ösophagus. Der protektive Einfluss war auch hier ausgeprägter unter Einnahme von ASS als von einer alternativen NSAR, inklusive eines positiven Zusammenhangs mit der Einnahmefrequenz (148-150). Die jüngst publizierte Meta-Analyse zeigte vergleichbare Risikoreduktionen für Nicht-kardiale (HR:0,64; 95% KI, 0,52-0,80 vs. HR: 0,68; 95% KI, 0,57-0,81), kardiale (HR: 0,82; 95% KI, 0,65-1,04 vs. 0,80; 0,67-0,95) und distal-ösophageale Adenokarzinome (HR; 95% KI, 0,64; 0,52-0,79 vs. HR: 0,65; 95% KI, 0,50-0,85) jeweils für ASS und andere NSAR. Generelle Probleme bei der Datenerhebung bestehen in der Inhomogenität der erfassten Studien, insbesondere im Hinblick auf die definierten Endpunkte und abweichenden Ein- und Ausschlusskriterien. In den meisten Fällen handelt es sich um epidemiologisch-retrospektive, Fragebogen-basierte Erhebungen (151). Weiteren Aufschluss werden die Daten der AspECT-Studie geben, bei der insbesondere der Einfluss von ASS/NSAR in Kombination mit Esomeprazol auf Ösophaguskarzinome evaluiert wird. Eine Interimsanalyse wird 2011 erwartet (152). Hinweise auf einen protektiv-antikanzerogenen Effekt von ASS/NSAR im oberen Gastrointestinaltrakt wurden bislang nicht in die klinische Routine übertragen, da das Risiko für eine NSAR-induzierte Ulkusblutung erhöht wird. Auch bei selektiven COX-2 - Inhibitoren ist der Einfluss auf das kardiovaskuläre Risikoprofil umstritten (153).

3.4. Primärdiagnostik

3.4.1. Endoskopische Untersuchung

16.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	<p>Patienten mit einem oder mehreren der folgenden Alarmsymptome im klinischen Zusammenhang mit einem V.a. Ösophagus- oder Magenkarzinom sollen zu einer frühzeitigen Endoskopie mit Entnahme von Biopsien überwiesen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Dysphagie o Rezidivierendes Erbrechen o Inappetenz o Gewichtsverlust o Gastrointestinale Blutung
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

17.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence GCP	<p>Die vollständige endoskopische Untersuchung von Ösophagus und Magen stellt das Standardverfahren zur Detektion der Tumoren dar. Diese Untersuchung besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für den Nachweis von Neoplasien des oberen Gastrointestinaltraktes.</p>
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

18.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence GCP	<p>Der Einsatz neuer endoskopischer Verfahren (NBI, Chromoendoskopie, konfokale Lasermikroskopie) über eine Videoendoskopie hinaus in der Primärdiagnostik von Ösophagus- und Magenkarzinom ist routinemäßig nicht notwendig.</p>
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Diese Statements sind ein Expertenkonsens, der durch weitere internationale Leitlinien unterstützt wird (30)(154). Die endoskopische Untersuchung des Ösophagus und Magens ist das Standardverfahren zur Detektion von Neoplasien des Ösophagus und Magens. Sie erlaubt die gleichzeitige Entnahme von Biopsien und vermeidet eine

Strahlenexposition, die mit anderen (bildgebenden) Verfahren verbunden ist. Die endoskopische Untersuchung erlaubt die Bestimmung der Lokalisation der Neoplasie und ist in aller Regel mit großer Sicherheit durchführbar. Die untersuchungsabhängige Letalitätsrate liegt unter 1 von 10.000 Fällen und Komplikationen (in aller Regel in Zusammenhang mit der Sedierung) treten in ca. 1 von 1.000 Fällen auf. Wenngleich keine Vergleichsstudien dieser Methodik zu anderen Verfahren in den letzten Jahren durchgeführt wurden und damit zur Analyse vorliegen, ist aufgrund der oben aufgeführten Vorteile diese Methode als das Standardverfahren anzusehen und sollte bei klinischem Verdacht als erstes eingesetzt werden.

19.	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Es sollen Biopsien aus allen suspekten Läsionen genommen werden, um eine sichere Diagnostik von malignen Veränderungen im Ösophagus und im Magen zu gewährleisten.
Level of Evidence 2	Leitlinienadaptation (SIGN)(30)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

3.4.2. Staging

20.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence GCP	Intraepitheliale Neoplasien (früher Dysplasien) des Magens werden nach WHO in Low-Grade und High-Grade unterschieden.
	In Anlehnung an (SIGN)(30)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

21.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Bei High-Grade intraepithelialen Neoplasien sollte eine externe Zweitbefundung durch einen in der gastrointestinalen Onkologie erfahrenen Pathologen durchgeführt werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

In Deutschland wird bei jeder Endoskopie die Durchführung von Biopsien empfohlen. Bei V.a. auf ein Malignom des Magens sollte ein Minimum von 8 Biopsien aus allen suspekten Arealen entnommen werden. Ein Minimum von 10 Biopsien ist indiziert bei Patienten mit großen Läsionen, 4 Biopsien (2 Antrum und 2 Corpus) zusätzlich zu den suspekten Läsionen. Bei Lymphomverdacht sind mindestens 15 Biopsien aus befallenen und unauffälligen Arealen zu entnehmen. Biopsien aus normaler Schleimhaut werden nicht generell empfohlen, können im Einzelfall zur Erfassung einer Risikokonstellation (Atrophie, IM, Corpus-dominant, HP) erwogen werden.

3.4.3. Histologie

22.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	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.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

23.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	In Fällen, in denen, trotz hochgradigem klinischem und endoskopischem Verdacht auf ein Adenokarzinom des Magens bzw. ein AEG, ausgiebige Biopsien die Sicherung der Diagnose nicht erlauben, kann der EUS zur primären Diagnosesicherung beitragen.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Klinisch besteht immer wieder die Problematik der histologischen Sicherung einer makroskopisch verdächtigen Läsion im Magen, bzw. bei V.a. Linitis plastica. Hier werden wiederholt Biopsien entnommen, die dann histologisch ohne Tumornachweis sind. Daher besteht die klinische Frage, wie oft und wann erneut Biopsien entnommen werden sollen bzw. wann ein invasiveres Verfahren zur histologischen Sicherung eingesetzt werden soll. Wissenschaftliche Untersuchungen zu dieser Fragestellung liegen nicht vor. Generell sollte ein differenziertes Vorgehen bei a) frühen Läsionen mit potentiell kurativem Ansatz von b) makroskopisch groß imponierenden bzw. fortgeschrittenen oder symptomatischen Läsionen unterschieden werden. Bei frühen Läsionen ist eine erneute Diagnostik innerhalb 1-2 Wochen mit Biopsieentnahme angezeigt. Sollten auch diese Biopsien ohne histologischen Tumornachweis bleiben, kann eine endoskopische Resektion bzw. Schlingenresektion von Falten durchgeführt werden. Vor einer invasiveren Diagnostik sollte dieses Vorgehen bei frühen Läsionen wiederholt werden. Bei großen Läsionen, die auch in der erneuten Biopsie ohne Tumornachweis bleiben, kann neben der endoskopischen Resektion bzw. Schlingenresektion von Falten, insbesondere bei symptomatischen Läsionen direkt ein kombiniert endoskopisch-laparoskopisches oder chirurgisches Vorgehen in Betracht gezogen werden (155)(156)(157)(158)(159). Übereinstimmend haben mehrere operativ-histologisch kontrollierte Fallserien zeigen können, dass eine echoarme Verdickung der tiefen Schichten der Magenwand, insbesondere der M.propria bei Patienten mit dem endoskopischen Befund verdickter Magenfalten („Riesenfalten“) einen hohen Voraussagewert für Malignität und insbesondere für ein szirrhöses Magenkarzinom hat, wohingegen eine Verdickung nur der mukosalen Schichten stark

für eine benigne Ursache der Riesenfalten spricht (160)(161, 162)(163)(164)(165)(166) (167)(168)(169)(170). In einer Untersuchung, in die 61 Patienten mit „Riesenfalten“ und fehlendem histologischem Nachweis einer malignen Magenerkrankung in der endoskopischen Biopsie eingeschlossen worden sind, erwies sich die endosonographische Verdickung der tiefen Schichten der Magenwand mit einer Sensitivität von 95% und einer Spezifität von 97% als der einzige unabhängige Prädiktor für Malignität. Bei Patienten mit einer Magenwandverdickung in der Computertomographie ist ein pathologisches Ergebnis der Endosonographie jedoch nur dann zu erwarten, wenn auch der endoskopische Magenbefund pathologisch ist (171). Bleiben bei Patienten mit hochgradigem klinischem Verdacht auf ein Magenkarzinom und endosonographisch nachgewiesener Magenwandverdickung endoskopische Biopsien auch wiederholt ohne erklärenden Befund, kann die endosonographische Biopsie der Magenwand oder von pathologischen Lymphknoten zur Diagnosesicherung herangezogen werden (172)(173-176). Die endosonographisch geführte Trucut-Biopsie (EUS-TCB) erwies sich in einer Studie mit 31 Patienten mit klinischen Alarmsymptomen, fehlendem Malignitätsbeweis in endoskopischen Biopsien und endosonographisch detektierbarer Wandverdickung des Ösophagus oder Magens als effektiv. Daher wird die EUS-TCB aufgrund von Expertenmeinung als eine mögliche sinnvolle Methode zum Nachweis oder Ausschluss einer malignen Ursache der Wandverdickung angesehen (174).

3.5. Staging

3.5.1. Ultraschalldiagnostik

24.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Eine Fernmetastasierung soll mittels konventioneller B-Bild-Sonographie, CT-Thorax und CT-Abdomen ausgeschlossen werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

25.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Die B-Bild-Sonographie sollte als erstes bildgebendes Verfahren zum Ausschluss von Lebermetastasen eingesetzt werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

26.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Die B-Bild-Sonographie des Halses kann beim Magenkarzinom bei klinischem Verdacht und sollte bei AEG-Tumoren ergänzend im Staging eingesetzt werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Die B-Bild-Sonographie ist in der klinischen Praxis breit verfügbar und hat eine Sensitivität von etwa 53%-81% sowie eine Spezifität von 59%-98% zum Nachweis von Lebermetastasen (177). Untersuchungen zur Genauigkeit des sonographischen Nachweises von Lebermetastasen, in die nur Patienten mit Karzinomen des Magens und des ösophago-gastralen Übergangs eingeschlossen worden sind, liegen nicht vor. Eine Meta-Analyse, in die Ergebnisse von 9 bis zum Jahr 1996 publizierten Studien zur sonographischen Detektion von Lebermetastasen gastrointestinaler Tumoren eingegangen sind, fand eine gepoolte Sensitivität von 66% (95% KI, 54% - 77%) (178). Neuere Studien berichten über eine Sensitivität von 77% (179) und 81% (180) für den Nachweis von Lebermetastasen gastrointestinaler Tumoren durch die B-Bild-Sonographie. Durch Einsatz eines Ultraschallkontrastverstärkers wird eine mit

kontrastverstärkter Multi-Detektor-Computertomografie (MDCT) und Magnetresonanztomografie (MRT) vergleichbar hohe diagnostische Genauigkeit zum Nachweis und Ausschluss von Lebermetastasen gastrointestinaler Tumoren erreicht (181)(182)(180)(179). Die Abgrenzung von Metastasen gegenüber primären malignen und benignen Tumoren der Leber gelingt mittels kontrastverstärkter B-Bild-Sonographie mit einer im Vergleich zur Computertomografie (CT) identischen Genauigkeit von mehr als 90% (183)(184)(185)(186). Der isolierte Befall zervikaler Lymphknoten ist beim Magenkarzinom eine Rarität (187). Die B-Bild-Sonographie ist der Computertomographie im Nachweis von Halslymphknoten-Metastasen bei Adenokarzinomen des ösophago-gastralen Übergangs gleichwertig oder geringfügig überlegen (188)(189)(190). Die ultraschallgestützte Feinnadelaspirationsbiopsie ist geeignet, den metastatischen Lymphknotenbefall morphologisch zu sichern (191)(189, 192, 193).

27.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Der EUS sollte Bestandteil des Stagings des Primärtumors bei Patienten mit kurativer Therapieintention sein.
Level of Evidence 2a	de Novo: (194)(195)(196)(197)(198)(199)(200)(201)(202)(203)(204)(205)(176)(206)(207)(205)(208, 209)(210)(211, 212)(213)(214)(215)(216)(217)(218)(219)(220)(221)(222)(223)(224)(225)(226)(227)(228)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Die Literaturanalyse findet sich im Evidenzbericht des ÄZQ. Die Endosonographie hat eine hohe Treffsicherheit in der Beurteilung der lokalen Infiltrationstiefe von Adenokarzinomen des Magens und des ösophago-gastralen Übergangs.

T-Staging: In einer systematischen Übersichtsarbeit (Review) bewerteten Kwee et Kwee (194) 23 Studien zur diagnostischen Genauigkeit des EUS im T-Staging von Magenkarzinomen und verzichteten aufgrund der Inhomogenität der Studien auf ein Pooling der Ergebnisse. Die diagnostische Genauigkeit des T-Stagings variierte zwischen 65% und 92%. Für die Beurteilung einer Serosabeteiligung lagen Sensitivität und Spezifität des EUS zwischen 78% und 100% bzw. zwischen 68% und 100% (194). In einer Meta-Analyse von 22 Studien fanden Puli et al. (195) eine gepoolte Sensitivität bzw. Spezifität für das endosonographische T-Staging von 88,1% bzw. 100% (T1), 82,3% bzw. 95,6% (T2), 89,7% bzw. 94,7% (T3) und 99,2% bzw. 96,7% (T4), (195). Einschränkungen der Treffsicherheit für das endosonographische T-Staging ergaben sich bei der Beurteilung der Serosabeteiligung, bei Siewert Typ III-Tumoren, bei nicht passierbaren Stenosen, bei ulzerierenden Tumoren, bei undifferenzierten Karzinomen bzw. diffusum Tumortyp nach Lauren sowie mit zunehmendem Tumordurchmesser (196)(197)(198)(229)(194)(195)(200). Die T-Kategorie wird im EUS ähnlich wie in der CT etwas häufiger (median EUS 10,6%; CT 9,4%) überschätzt als unterschätzt (median EUS 7,6%; CT 6,7%) (194).

N-Staging: Die diagnostische Genauigkeit des endosonographischen Lymphknotenstaging ist unbefriedigend. Dies beruht sowohl auf einer unzureichenden Detektion kleiner Lymphknoten mit maligner Infiltration als auch auf einer fehlenden sicheren Diskriminierungsmöglichkeit zwischen entzündlich vergrößerten und maligne infiltrierte Lymphknoten (195)(201). In der Meta-Analyse von Puli et al. (195) fand sich für die endosonographische Diagnose eines N1-Stadiums eine gepoolte Sensitivität von 58,2% bei einer Spezifität von 87,2%, für die endosonographische Diagnose eines N2-Stadiums von 64,9% bzw. 92,4% (195). Bei Nachweis von nach endosonographischen Kriterien malignitätstypischen Lymphknoten (202)(203)(204) kann vor Entscheidung zu einer perioperativen Therapie eine EUS-FNA durchgeführt werden. Die EUS-FNA ist den endosonographischen Kriterien überlegen (205) und hat eine hohe diagnostische Sensitivität und nahezu uneingeschränkte Spezifität für den Nachweis bzw. Ausschluss von Lymphknotenmetastasen (176)(206). Eine Nadelpassage durch den Tumor muss vermieden werden.

Fernmetastasen: Die Endosonographie hat für die Diagnose von Fernmetastasen einen begrenzten Stellenwert (195). Zusätzlich zur Bestimmung der lokalen Infiltrationstiefe und zum Lymphknotenstaging können EUS und EUS-FNA durch Nachweis von Peritonealmetastasen, „okkulten“ Lebermetastasen und von mediastinalen Lymphknotenmetastasen einen zur Computertomographie komplementären Beitrag leisten. In einer kürzlich publizierten Studie führte das Ergebnis der EUS-FNA bei 15% der Patienten mit einem Magenkarzinom zu einer Veränderung des therapeutischen Konzepts (207). Die Möglichkeiten der Beurteilung von möglichen Fernmetastasenlokalisationen im Rahmen der endosonographischen Staginguntersuchung sollten daher konsequent genutzt werden.

Aszites: Der EUS ist im Nachweis geringer Aszitesmengen sensitiver als Computertomographie, abdominale Sonographie und Magnetresonanztomographie (205); (208); (209); (210). Übereinstimmend zeigen mehrere Studien, dass der endosonographische Nachweis von Aszites bei gesichertem Adenokarzinom des Magens oder des gastro-ösophagealen Übergangs ein Indikator für das Vorliegen einer Peritonealkarzinose, für das Fehlen einer kurativen Resektionsoption und für eine ungünstige Prognose ist (211); (209); (212). Die EUS-FNA von Aszites kann eine Peritonealkarzinose sichern (210); (213); (208). Eine für Malignität negative Asziteszytologie schließt eine Peritonealkarzinose jedoch nicht sicher aus (208). Eine Nadelpassage durch den Primärtumor muss vermieden werden.

Leber und mediastinale Lymphknoten: Der EUS kann in den einsehbaren Leberabschnitten kleine, computertomographisch nicht detektierbare („okkulte“) metastasenverdächtige Läsionen darstellen und diese durch EUS-FNA mit sehr hoher diagnostischer Genauigkeit zytologisch und histologisch charakterisieren (214)(215)(216)(217)(218)(219). Darüber hinaus ist die EUS-FNA zum Nachweis mediastinaler Lymphknotenmetastasen bei malignen gastrointestinalen Tumoren geeignet (220)(221)(222); (176); (206) und den bekannten B-Bildkriterien für maligne Lymphknoten überlegen (205).

Zusammenfassend sollte der EUS komplementär zur Computertomographie für die Selektion von Patienten für eine perioperative Therapie eingesetzt werden. Ungeachtet der in mehreren Studien insbesondere durch ein Overstaging von T2-Karzinomen eingeschränkten Genauigkeit des EUS in der Differenzierung zwischen T2- und T3-Tumoren und des Lymphknotenstaging erlauben die endosonographische Stratifizierung in Risikogruppen (Serosainfiltration, Lymphknotenbefall) und der Nachweis minimaler Aszitesmengen mit hoher Trennschärfe, zwischen Patienten mit

einer relativ günstigen Prognose (hohe Wahrscheinlichkeit einer R0-Resektion und günstige 5-Jahres-Prognose) und Patienten mit einer ungünstigen Prognose (eingeschränkte Wahrscheinlichkeit einer R0-Resektion und ungünstige 5-Jahres-Prognose) zu diskriminieren (223)(224)(211)(225)(212). Es konnte gezeigt werden, dass die vergleichende und interdisziplinäre Interpretation der Ergebnisse von EUS und Computertomographie im klinischen Kontext die Stagingaussage gegenüber den Einzelbefunden verbessert und zur Optimierung therapeutischer Entscheidungen führt (226)(227)(228). Weitere Informationen zum Hintergrund finden Sie im Methodenreport.

3.5.2. Röntgendiagnostik

28.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit kurativem Therapieansatz sollte ein CT des Thorax und Abdomens mit i.v. Kontrastmittel und Distensionen des Magens mit oralem Kontrastmittel oder Wasser durchgeführt werden.
Level of Evidence 2	de Novo: (178)(194)(190, 230)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Die Literaturanalyse findet sich im Evidenzbericht des ÄZQ. Die Computertomographie (CT) sollte grundsätzlich als kontrastmittelverstärkte Untersuchung von Thorax und Abdomen durchgeführt werden, wobei eine portalvenöse Kontrastmittelpase für die Leber gefordert wird. Die Computertomographie sollte dabei als Multidetektorcomputer-Tomografie (MDCT) mit einem zumindest biphasischen Protokoll durchgeführt werden (Nativphase und portalvenöse Phase). Eine eindeutige Empfehlung zur Durchführung einer arteriellen Phase kann nicht gegeben werden. Die Schichtdicke sollte $\leq 3\text{mm}$ betragen.

Die Distension des Magens mit (negativem) Kontrastmittel (z.B. Wasser als sog. „Hydro-CT“) ist in der aktuellen Literatur durchgehend empfohlen, da ohne zusätzliche Kosten der Lokalbefund wesentlich besser abgrenzbar ist und eine Infiltration in Nachbarorgane/-strukturen bzw. die Abgrenzung von anatomischen Strukturen jenseits der Magenwand wesentlich besser möglich ist. In optimierter Technik ist somit ein korrektes T-Staging mit der CT von 77.1-89% möglich (178). Für die Beurteilung der Serosainfiltration mit der MDCT werden Sensitivitäten zwischen 82.8-100% erreicht, Spezifitäten von 80-96.8%. Die Endosonographie kann vergleichbare Ergebnisse liefern: T-Staging Korrektheit von 65-92.1%, Sensitivitäten für die Serosainfiltration von 77.8-100%, Spezifitäten von 67.9-100%.

Die Verwendung der Lymphknotengröße als Indikator einer Lymphknotenmetastasierung ist ein unzuverlässiger Parameter, was für alle morphologischen bildgebenden Verfahren gilt. In einer aktuellen systematischen Metaanalyse von Kwee et al. (194). konnte kein Verfahren (abd. Ultraschall, EUS, CT, MRT) eine verlässliche Aussage zum Befall/Nichtbefall von Lymphknoten beim Magenkarzinom leisten. Bezüglich Fernmetastasen ist die Sensitivität der Computertomographie gesamt 70% (95% KI, 0,63-0,77), die Spezifität: 72% (95% KI, 0,63-0,80). Das CT zeigt bei höherer Spezifität einen nicht signifikanten Trend zu besserer Sensitivität. Spiral-CT versus Nicht-Spiral CT zeigt keine signifikanten Unterschiede (178). Die morphologischen Zeichen eines Rundherdes in der Lunge sind nicht ausreichend genau, um die Diagnose eines malignen Rundherdes sicher zu stellen. Insgesamt ist die Sensitivität der CT in der Entdeckung von Läsionen sehr hoch, während die Spezifität gering ist (190, 230). Die Thorax-CT ist damit das sensitivste

Verfahren zur Detektion von Lungenmetastasen gerade in der Detektion von kleinen Läsionen (<3mm) und daher dem konventionellen Röntgen-Thorax vorzuziehen. Auch für das Staging mittels CT konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Erfahrung des Radiologen, der Qualität der CT-Untersuchung und einem korrekten Stagingergebnis nachgewiesen werden (190, 230). Das computertomographische Staging sollte daher nur von ausreichend erfahrenen Untersuchern mit adäquater Untersuchungstechnik durchgeführt werden.

29.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die MRT sollte Patienten vorbehalten sein, bei denen keine CT durchgeführt werden kann oder sollte, falls erforderlich nach Vorliegen von CT- und/oder EUS-Befunden genutzt werden.
Level of Evidence 2a	de Novo: (194)(231)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Die MRT sollte mit einer Feldstärke von mindestens 1,5 Tesla und Standardwichtungen (T1 und T2) durchgeführt werden. Die Schichtdicke sollte analog zur CT erfolgen. Eine sequenzspezifische Empfehlung kann aufgrund der heterogenen Untersuchungsprotokolle in der Literatur aktuell nicht gegeben werden. Auf eine KM-Gabe mit gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln sollte nicht verzichtet werden. Neuere Studien zeigen, dass die MRT, in Hydro-Technik durchgeführt, Sensitivitäten bis 80% gerade in den höheren T-Stadien erreichen kann und damit nicht statistisch signifikant unter den erreichten Ergebnissen für die MDCT liegt (194). Inwieweit der Einsatz spezifischer MRT Kontrastmittel (hepato-biliäre Kontrastmittel o.ä.) sinnvoll ist z.B. zur genaueren Detektion von Lebermetastasen, ist derzeit Gegenstand aktueller Studien. Auch diesbezüglich kann noch keine abschließende Empfehlung ausgesprochen werden (194)(231).

30.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence GCP	Eine Knochenszintigraphie im Rahmen des Stagings ist ohne entsprechende klinische Symptomatik nicht indiziert.
Abstimmung im Plenum	Konsens

31.	Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Für Patienten mit Adenokarzinomen des ösophago-gastralen Übergangs und kurativer Therapieoption kann nach konventionellem Staging mit CT/EUS eine PET-CT für das Staging von loko-regionär und nicht loko-regionär gelegenen Lymphknoten und zum Nachweis/Ausschluss anderer Fernmetastasen in Betracht gezogen werden.
Level of Evidence 2b	Leitlinienadaptation (KCE)(154)
Abstimmung im Plenum	Konsens

32.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Das PET-CT wird nicht routinemäßig für das Staging von Magenkarzinomen empfohlen.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Das PET-CT wird nicht routinemäßig für das Staging von Magenkarzinomen empfohlen. Es kann jedoch bei Vorliegen von lokal fortgeschrittenen Tumoren („mass-forming tumours“) des intestinalen Typs bzw. beim Nicht-Siegelringzelligem Magenkarzinom bei kurativer Therapieoption in Betracht gezogen werden. Das PET-CT als Prognosemarker bei Magenkarzinom oder zum Monitoring des Therapieansprechens bei neoadjuvanter Chemotherapie ist Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Untersuchungen und ist damit auch außerhalb klinischer Studien kein Standardvorgehen.

3.5.3. Laparoskopie

33.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Eine Staging-Laparoskopie kann zur Verbesserung der Staging-Genauigkeit, zum Ausschluss von Lebermetastasen und zum Ausschluss von Peritonealmetastasen in den fortgeschrittenen Stadien (insbesondere cT3, cT4) durchgeführt werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

34.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine Peritoneallavage mit Zytologie kann zur Ergänzung des Stagings durchgeführt werden. Das Ergebnis korreliert mit der Prognose, hat aber keinen Einfluss auf die weitere Therapie.
Level of Evidence 2-3	de Novo:(232)(233)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Der Stellenwert der Laparoskopie ist nach wie vor nicht vollständig geklärt. Sicher ist, dass die Laparoskopie nur in fortgeschrittenen Stadien (T3, T4) sinnvoll ist (225). Eine Laparoskopie kann auch bei fortbestehendem klinischen V.a. ein Karzinom trotz negativer Biopsien und negativem EUS-Befund als ultima ratio sinnvoll sein, insbesondere zum Nachweis/Ausschluss einer endoskopischen unsicheren Linitis plastica. Für die derzeit laufenden Studien zur neoadjuvanten Therapie des lokal fortgeschrittenen Magenkarzinoms ist ein genaues prätherapeutisches Staging äußerst wichtig. So finden sich auch nach umfangreicher präoperativer radiologischer Diagnostik zum Staging von Magentumoren bei einer Reihe von Patienten unerwartet nicht-resektable Erkrankungen im Rahmen der Exploration (z.B. Differenzierung cT3 vs. cT4) oder mitunter ausgedehnte Wandinfiltrationen trotz endoskopisch/endosonografisch unauffälligen Befunden (Linitis plastica). Hier vermag die diagnostische Laparoskopie auch bildgebend unentdeckte Peritonealmetastasen zu detektieren und damit einen Einfluss auf die weitere Therapie zu nehmen. In diesen Fällen könnte eine Laparoskopie zu einem genaueren Staging bei Magenkarzinomen verhelfen und zu einer adäquaten Behandlung führen, ohne die Risiken einer explorativen Laparotomie in Kauf nehmen zu müssen (234). Der Einsatz der Laparoskopie sollte bei Ösophagustumoren mit Übergreifen auf den Magen und bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom, bei denen eine Resektion geplant ist, in Betracht gezogen werden. Die französische Leitlinie geht am detailliertesten auf die Laparoskopie ein (233). Hier wird die Untersuchungstechnik genauer beschrieben. Dabei ist die Laparoskopie als Vergleich zur offenen diagnostischen Laparotomie klar überlegen (233).

Die publizierten Ergebnisse des Vorteils der peritonealen Zytologie sind nicht schlüssig(30).. Für eine Empfehlung zum Einsatz des laparoskopischen Ultraschalls gibt es derzeit keine verlässlichen Daten.

35.	Statement
Level of Evidence 2-3	Breischluckuntersuchungen sind für das Staging von Tumoren des Magens oder ösophagogastralen Übergangs nicht geeignet. Die Fragen der Höhenlokalisierung des Tumors kann durch Endoskopie und CT-Rekonstruktionstechniken hinreichend beantwortet werden.
	Leitlinienadaptation (SIGN, KCE)(30, 154)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Barium-Breischluck-Untersuchungen können nützlich sein, um die Ausdehnung eines Tumors zu bestimmen, das Vorliegen einer Tracheo-Ösophageal-Fistel zu bestätigen oder um eine komplette Lumenobstruktion zu dokumentieren (154)(235). Mit Barium-Breischluck-Untersuchungen können prämaligne Läsionen nicht zuverlässig diagnostiziert werden (30).

3.5.4. Laborchemische Parameter

36.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence GCP	Es gibt keine Evidenz für einen Nutzen der Bestimmung von Tumormarkern.
Abstimmung im Plenum	Konsens

37.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Molekulare Prognosemarker sollen für die Primärdiagnostik außerhalb klinischer Studien nicht bestimmt werden.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Die Frage nach der Bedeutung von Tumormarkern für die Primärdiagnostik von Adenokarzinomen des Ösophagus und Magens ist Gegenstand zahlreicher Studien. Viele verschiedene Arbeiten untersuchten die Bedeutung verschiedener Marker, von den bekannten Markern CEA, Ca19-9 und Ca72-4 bis hin zu neueren Markern, die auch Hinweise auf den Tumormetabolismus oder pathophysiologische Veränderungen des

Magens im Rahmen der Karzinogenese (Pepsinogen) erlauben sollen (236)(116)(237). Für alle diese Marker muss festgestellt werden, dass die berichtete Sensitivität und Spezifität für die Primärdiagnostik nicht ausreicht; oft beträgt die Sensitivität weniger als 60%. Zudem sind die meisten Marker nicht an großen Kollektiven prospektiv validiert, sondern retrospektiv an Fall-Kontroll-Studien untersucht worden. Daher kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt der Einsatz serologischer Marker im Rahmen der Primärdiagnostik nicht empfohlen werden. Verschiedene molekulare Marker korrelierten mit der Prognose der Magenkarzinomerkrankung. Diese erlangten bislang in der Praxis keine klinische Relevanz für Therapieentscheidungen. Auch zum Nutzen serieller Markerbestimmung z.B. zur Diagnose eines Rezidivs oder zur Verlaufsbeurteilung gibt es keine validierten Daten.

3.6. Histopathologie

38.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Die Stadieneinteilung und histologische Klassifikation der Karzinome des gastro-ösophagealen Übergangs und des Magens soll nach der jeweils aktuellen TNM-Klassifikation der UICC erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

39.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Die pathol.-anat. Begutachtung soll vollständig und in standardisierter Form vorgenommen werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

40.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Die Anzahl untersuchter und die Anzahl befallener regionärer Lymphknoten ist anzugeben.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

41.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Bei Patienten mit undifferenzierten Tumoren werden immunhistologische Untersuchungen zur weiteren Spezifizierung empfohlen.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Prognostisch relevante Faktoren des Adenokarzinoms des Magens sind die Tumorlokalisierung, die lokale Tiefeninfiltration und der lokoregionäre Lymphknotenbefall. Zur Beurteilung des Nodalstatus gehören die Präparation aller Lymphknoten und die Bestimmung der Anzahl befallener Lymphknoten im Verhältnis zur Anzahl der untersuchten Lymphknoten. Die Resektionslinien sollen untersucht und

beschrieben werden (R0, R1, R2). Weiterhin sind prognostisch relevant das Vorhandensein von Fernmetastasen, die Gefäßinvasion und die Tumorzelldissoziation an der Invasionsfront. Die Gefäßinvasion ist ein unabhängiger Prognosefaktor der Kardiakarzinome und der distalen Magenkarzinome (238)(239)(240). Die Tumorzelldissoziation an der Invasionsfront und die Gefäßinvasion konnten als unabhängige Prognosefaktoren validiert werden (239)(240)(241)(242).

Details zur pathol.-anat. Begutachtung sind auf der Homepage der Deutschen Gesellschaft für Pathologie www.dgp-berlin.de zu finden.

3.7. Endoskopische Therapie

3.7.1. Resektion

42.	Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	<p>Oberflächliche Magenkarzinome, die auf die Mukosa begrenzt sind (T1a N0 M0), können unter Berücksichtigung folgender Kriterien mit einer endoskopischen Resektion behandelt werden (basierend auf der Japanischen Klassifikation der Magenkarzinome):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Läsionen von < 2 cm Größe in erhabenen Typen • Läsionen von < 1 cm Größe in flachen Typen • Histologischer Differenzierungsgrad: gut oder mäßig (G1/G2) • Keine makroskopische Ulzeration • Invasion begrenzt auf die Mukosa • Keine restliche invasive Erkrankung nach ER
Level of Evidence 2	Leitlinienadaptation (SIGN, KCE)(30)(154)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Die oben benannten Kriterien wurden aus der belgischen Referenzleitlinie übernommen und entsprechen den bereits durch zahlreiche Studien bestätigten Kriterien. Sie stellen in Deutschland die Standardindikationen für die endoskopische Therapie dar. Die sog. „Expanded Criteria“ (Tab. 1) sind in Japan bereits ausgiebig evaluiert, in Deutschland sollen sie aufgrund der viel geringeren Fallzahl an Frühkarzinomen derzeit nur im Rahmen von Studien zum Einsatz kommen (243). Gotoda zeigte an über 5.000 Magenfrühkarzinomen, dass unter Berücksichtigung der expanded criteria mit 95% KI keine LK-Metastasen auftraten (244). Isomoto et al. fand bei Patienten mit Magenfrühkarzinomen, die die „guideline criteria“ bzw. die „expanded criteria“ erfüllten und mittels ESD behandelt wurden, keinen Unterschied im Überleben. Dennoch lag die en-bloc-Resektionsrate in der „guideline-Gruppe“ höher und das Perforationsrisiko war niedriger als in der „expanded criteria-Gruppe“ (245). Yamaguchi et al. fand ebenfalls keinen Unterschied hinsichtlich des Überlebens. Die En-bloc- und R0-Resektionsraten waren jedoch signifikant besser in der „guideline-Gruppe“ (98,6% und 97,1%) im Vergleich zur „expanded criteria-Gruppe“ (93% and 91,1%) (246). Auch die Studie von Hitomi et al. zeigte, dass die en-bloc Resektionsrate und die R0-Resektionsrate in der „guideline-Gruppe“ höher als in der „expanded criteria-Gruppe“ war (247). In einer kürzlich publizierten Studie von Gotoda kam man ebenfalls zu dem Ergebnis, dass kein Unterschied im Überleben vorliegt, unabhängig davon, ob man Patienten mit den klassischen „guideline criteria“ oder bei Vorliegen der „expanded criteria“ endoskopisch behandelt (248).

Tiefe \ Histologie	Mukosakarzinom				Submukosakarzinom	
	nicht ulzeriert		ulzeriert		SM 1	SM 2
	≤ 20	> 20	≤ 30	> 30	≤ 30	beliebige Größe
intestinal						
diffus						

Kriterien für ER
 Resektion in Betracht ziehen
 Erweiterte Kriterien für ERM
 Resektion mit Lymphknotendisektion

Tab 1: Leitlinien und erweiterte Kriterien für Magenfrühkarzinome (243)

43.	Konsensbasierte Statement
Level of Evidence GCP	Der Endoskopiker arbeitet mit dem Ziel, den Tumor als Ganzes zu entfernen ohne residuales Tumorgewebe zurückzulassen. Daher ist immer eine Mukosaresektion mit kurativer Intention und R0 Resektion anzustreben.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

44.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Die endoskopische Resektion von Magenfrühkarzinomen soll als komplette en-bloc Resektion erfolgen, die eine vollständige histologische Beurteilung der lateralen und basalen Ränder erlaubt.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

45.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Die ER und ESD von Magenfrühkarzinomen soll nur durch Endoskopiker mit entsprechender Expertise in der endoskopischen Therapie von gastrointestinalen Frühkarzinomen durchgeführt werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

In kurativer Intention ist immer eine en-bloc Resektion anzustreben. Im Fall einer makroskopisch kompletten piece-meal-Resektion soll ein regelmäßiges Follow-up mit multiplen Biopsien erfolgen, um residuales Tumorgewebe frühzeitig zu erkennen. Die lokale Rezidivrate nach piece-meal-ER liegt bei 10-15%, während sie bei erfolgter ESD bei <1% liegt. Wird residuales Tumorgewebe nachgewiesen, sollte eine endoskopische Resektion mit kurativer Zielsetzung erfolgen. Eine erneute, kurativ intendierte endoskopische Resektion mit dem Ziel einer R0-Resektion nach initialer en-bloc Resektion mit lateraler R1-Situation ist gerechtfertigt und in ca. 90% der Fälle möglich (249)(250). Zusätzlich sollte der Endoskopiker die Grenzen seiner therapeutischen Maßnahmen einschätzen können. Gelingt eine R0-Resektion nach einer 2. endoskopischen Resektion nicht, ist ein chirurgisches Vorgehen indiziert, obwohl bekannt ist, dass nach operativer Nachresektion nur in 50% aller Resektate ein Residualtumor nachweisbar ist. (251). Allerdings sind bei Submukosa-, Lymph- oder Blutgefäßinvasion in bis zu 25-30% Lymphknoten-Metastasen nachweisbar, so dass hier die operative Resektion anzustreben ist (252)(253). Zuvor sollte der Patient erneut im interdisziplinären Tumorboard besprochen werden. Eine weitere Komplikation des nicht erfahrenen Endoskopikers ist die Perforation. Die Perforation bei der ER/ESD stellt mit die schwerwiegendste Komplikation bei der endoskopischen Therapie von Frühkarzinomen dar. Tanaka et al. zeigten beispielsweise, dass mit steigender Fallzahl an ESD-Eingriffen die Perforationsrate am Kolon von 20% auf 0% reduziert werden konnte (249). Yamamoto et al. zeigten, dass man als „Anfänger“ für ESD-Eingriffe nach ca. 30 Prozeduren bei Magenfrühkarzinomen („guideline-criteria“) unter Supervision eine en-bloc-Resektionsrate von über 93% und eine Komplikationsrate von unter 4,4% (2,2% Blutung bzw. 2,2% Perforation) erreichen kann (254). Probst et al. zeigten, dass neben einer Reduktion der Komplikationsrate auch die Geschwindigkeit der ESD-Prozedur mit steigender Fallzahl zunimmt (255).

Unter den endoskopischen Therapieverfahren sind die resezierenden den destruktiven Verfahren vorzuziehen, da nur sie eine histologische Beurteilung erlauben. Die detaillierte Technik (ER/ESD) soll entsprechend der Zielsetzung einer en-bloc Resektion ausgewählt werden. Mukosa-destruktive Verfahren sollten für die Behandlung von rückständigen Veränderungen nach ER vorbehalten bleiben und nicht zur initialen Therapie bei bestehender invasiver Erkrankung von Patienten, deren Gesundheitszustand problemlos eine Operation zuließe, angewendet werden. Obwohl keine prospektiv-randomisierten Studien zum Vergleich ESD, ER oder chirurgische lokale Resektion von Magenfrühkarzinomen vorliegen (256), weisen mehrere retrospektive Analysen darauf hin, dass die häufig nur mit ESD zu erzielende en-bloc Resektion mit einer höheren Rate an kurativen Resektionen und niedrigeren Rezidivraten einhergeht, verglichen mit der häufig in piece-meal-Technik durchgeführten ER (257)(258)(259). In einer großen multizentrischen Analyse wurde mit der ESD-Technik eine en-bloc Resektionsrate von 93% erzielt, verglichen mit 56% mit ER (257). Nachteilig sind die längeren Eingriffszeiten bei der ESD und die höheren Komplikationsraten (Blutung, Perforation), welche aber nahezu immer endoskopisch beherrschbar sind (257)(258)(259). Lediglich für Läsionen <1cm werden in den meisten Studien vergleichbare en-bloc Resektionsraten erzielt (258)(259). Bei den durch piece-meal ER gewonnenen Resektaten kann aufgrund ihrer Fragmentierung histologisch die Tumorfreiheit der lateralen Ränder nicht beurteilt werden, sehr wohl jedoch die der basalen Abtragungsflächen. Diese entscheidet darüber, ob eine chirurgische Resektion bzw. Gastrektomie sekundär erforderlich wird (252). Aufgrund endoskopischer und chirurgischer Salvage-Therapien haben die höheren Tumorfreiheitsraten der ESD gegenüber der ER (3-Jahre 98% vs. 93% bzw. 5-Jahre nach ESD 100%) (245), bisher nicht

zu höheren Überlebensraten geführt (257). Das krankheits-spezifische 5- und 10-Jahresüberleben nach ER ist mit jeweils 99% (260) auch durch die ESD nicht zu übertreffen.

Eine Endosonographie ist vor geplanter endoskopischer Therapie eines endoskopisch als Frühkarzinom eingeschätzten Adenokarzinoms des Magens oder des Ösophagogastralen Übergangs nicht zwingend erforderlich. Die Endosonographie kann allerdings mit dem Ziel erfolgen, fortgeschrittenere T-Kategorien als T1 nachzuweisen sowie mögliche Lymphknotenmetastasen zu identifizieren (196)(261)(262)(263) und ggf. durch EUS-FNA zu sichern (263). In einer systematischen Übersichtsarbeit wurde die Trennschärfe des EUS zur Unterscheidung zwischen mukosalen (T1a) und fortgeschrittenen Karzinomen untersucht. Aufgrund der geringen methodischen Qualität der 18 analysierten Studien und der Heterogenität der Ergebnisse kam die Analyse nicht zu einer definitiven Aussage, ob der EUS zur sicheren Differenzierung zwischen mukosalen und fortgeschrittenen Stadien geeignet ist (264). Auch unter Nutzung hochfrequenter Minisonden kann endosonographisch nicht sicherer zwischen Mukosakarzinomen (T1a) und Submukosakarzinomen (T1b) differenziert werden als mit der hochauflösenden Videoendoskopie (265)(266)(267).

Verschiedene Untersuchungen haben eine Abhängigkeit der diagnostischen Genauigkeit des endosonographischen Stagings von Magenfrühkarzinomen von deren Lokalisation (schlechter: proximales Magendrittel (196)(266), Differenzierungsgrad (schlechter: gering differenziert, undifferenziert; (268)(269), (266)(229), Typ nach Laurén (schlechter: diffuser Typ (196), Größe (schlechter: ab 20 bzw. 30 mm; (196)(268)(266)(229) und Wuchsform (schlechter: Ulzeration und epressed type (270)(268) zeigen können.

Die klinische Vorbereitung des endoskopischen Resektats soll entsprechend der aktuellen „Anleitung zur pathologisch-anatomischen Diagnostik des Magenkarzinoms“ des Berufsverbandes Deutscher Pathologen e.V. © und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V. © erfolgen.

3.7.2. Rezidiv

46.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Lokalrezidive nach ER eines Magenfrühkarzinom können erneut endoskopisch behandelt werden, wenn ein mukosaler Befall (rT1a N0 M0) vorliegt. Alternativ soll ein chirurgisches Vorgehen gewählt werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Rezidive treten nach größeren Studien in ca. 10-15% aller ER-Fälle auf. Piece meal-Resektionen haben das größte Risiko. Rezidive treten in ca. 50% aller Fälle bereits innerhalb der ersten 3 Monate nach Initialtherapie auf. Lokalrezidive können endoskopisch behandelt werden, ca. 90% aller Rezidive infiltrieren max. die Mukosa. Insgesamt kann erwartet werden, dass ca. 90% aller Rezidive kurativ und sicher erneut endoskopisch therapiert werden können (250)(271). Bei unzureichender endoskopischer Therapie ist aufgrund der fehlenden Alternativen ein chirurgisches Vorgehen zu wählen.

3.7.3. Komplikationen

47.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence GCP	Blutung und Perforation sind typische Komplikationen nach endoskopischer Resektion von Magenfrühkarzinomen.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Blutung und Perforation treten unmittelbar während des operativen Eingriffs oder mit abnehmender Häufigkeit mit einer Latenz von bis zu 10 Tagen auf. Die Häufigkeitsangaben schwanken zwischen 2% und 23% für Blutung und 0,5% bis 10% für Perforation, wobei beide Komplikationen deutlich häufiger nach ESD als nach klassischer ER gesehen werden (245)(247)(257)(258)(250)(272)(273)(274)(275)(246)(276)(277)(278)(271)(279)(280)(281)(282)(283).

Es besteht ein Zusammenhang zwischen Komplikationshäufigkeit und der Größe, aber auch mit der proximalen Lokalisation der behandelten Läsionen. Unmittelbar auftretende Komplikationen werden überwiegend sofort endoskopisch diagnostiziert. Zur frühzeitigen Erkennung späterer Komplikationen sollten spezifische Nachsorgeanweisungen gegeben werden. Die notwendigen diagnostischen

Maßnahmen bei V.a. eine Komplikation nach endoskopischer Resektion von Magenfrühkarzinomen unterscheiden sich nicht von anderen therapeutischen Eingriffen in der Endoskopie. Abgesehen von einer perioperativen Säuresuppression liegen über spezifische Maßnahmen zur Komplikationsvermeidung derzeit keine Erkenntnisse vor (284)(285)(286)(287). Eine perioperative Säuresuppression mit Pantoprazol oder Omeprazol ist dabei einer Therapie mit Famotidin überlegen (288)(289), wobei eine ausschließlich postinterventionell durchgeführte p.o. Protonenpumpeninhibitor-Therapie eine ausreichende Effizienz hat (287).

Aufgrund der Häufigkeit von **Blutungskomplikationen**, deren gelegentlich hohem Schweregrad sowie der hohen Effektivität der endoskopischen Blutstillung beispielsweise durch Koagulation oder Clip (245), soll eine endoskopische Resektion ausschließlich in Zentren durchgeführt werden, die über eine 24-Stunden-Rufbereitschaft für Notfall-Endoskopie verfügen. Aus denselben Gründen soll eine endoskopische Resektion ausschließlich unter stationären Bedingungen durchgeführt werden.

Aufgrund der Häufigkeit von **Perforationen** und deren potentiell vitalen Konsequenzen soll eine endoskopische Resektion ausschließlich in Zentren durchgeführt werden, die einen unmittelbaren und uneingeschränkten Zugang zur Viszeralchirurgie haben und wo die onkologischen Besonderheiten der endoskopischen Therapie von Frühkarzinomen interdisziplinär berücksichtigt werden. Insbesondere scheint eine Perforation nach endoskopischer Resektion am Magen nicht mit einem Risiko für einer peritoneale Aussaat assoziiert zu sein (275).

3.7.4. Nachsorge

48.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Patienten, die mit endoskopischer Resektion behandelt wurden, sollten eine endoskopische Überwachung erhalten. Eine Nachsorge-Endoskopie sollte alle 3 Monate im ersten Jahr, danach alle 6 Monate im zweiten Jahr und dann jährlich erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

In der aktualisierten japanischen Leitlinie liegen Ergebnisse von knapp 3.100 Patienten mit kurativer ER vor (290)(154). Ein lokales Rezidiv trat bei 11,9% auf, detektiert wurde dieses Rezidiv in 46% aller Fälle innerhalb der ersten 3 Monate nach ER. Nur bei 16% der Patienten trat das Rezidiv >12 Monate nach erfolgter ER auf. Die aktualisierte belgische Leitlinie gibt ebenfalls im ersten Jahr nach Intervention 3-monatige Kontrollintervalle mit Biopsie an, gefolgt von 6-monatlichen Kontrollen im zweiten Jahr. Von mehreren Arbeitsgruppen werden Kontrollintervalle zwischen 3 und 6 Monaten im ersten Jahr nach Resektion angegeben, eine evidenzbasierte, valide Empfehlung auf der Basis harter Daten ist diesbezüglich nicht möglich. Um ein frühzeitiges Rezidiv und damit eine zeitgerechte Sekundärtherapie zu ermöglichen, sollte das folgende standardisierte Vorgehen erfolgen: Nachsorge-Endoskopien alle 3 Monate im ersten Jahr, danach alle 6 Monate im zweiten Jahr und danach in jährlichen Abständen. Zum Vorgehen bei Nachweis von *Helicobacter pylori* wird auf die aktuelle Leitlinie der DGVS aus 2009 verwiesen (75). Eine Testung auf *H. pylori* sollte erfolgen. Bei positivem Nachweis von *H. pylori* sollte eine Eradikationstherapie durchgeführt werden (75)(277), da so die Anzahl der metachronen Tumore reduziert werden kann (25).

3.8. Chirurgische Therapie

3.8.1. Resektion

49.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence GCP	Die chirurgische Resektion stellt die einzige Möglichkeit zur kurativen Behandlung und damit die Standardtherapie für alle potentiell resektablen Magenkarzinome dar. Eine Ausnahme bilden die auf die Mukosa begrenzten Karzinome (T1a N0 M0), wenn sie endoskopisch komplett R0 reseziert werden können.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

50.	Statements
Level of Evidence 1b	Das Ziel der Resektion ist die vollständige Entfernung des Karzinoms (oral, aboral und in der Zirkumferenz) zusammen mit den regionären Lymphknoten.
	Leitlinienadaptation (SIGN)(30)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

51.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence GCP	Um tumorfreie Resektionsränder (R0) zu erzielen, ist außer bei Mukosakarzinomen (T1a N0 M0) in der Regel ein proximaler Sicherheitsabstand am Magen von 5 cm (intestinaler Typ n. Laurén) bzw. 8 cm (diffuser Typ n. Laurén) in situ einzuhalten.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

52.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence GCP	Das Resektionsausmaß wird bestimmt durch Tumorlokalisierung, TNM-Kategorien und histologischen Typ (intestinaler versus diffuser Typ nach Laurén-Klassifikation).
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Die Angaben zu den proximalen Sicherheitsabständen basieren auf Arbeiten von Hermanek et al. (291)(292) aus den 80er und 90er Jahren. Sie beruhen auf der Beobachtung, dass diffuse Magenkarzinome gelegentlich eine diskontinuierliche Ausbreitung in der Magenwand nach proximal zeigen können. Es wurde nachgewiesen, dass bei einem Sicherheitsabstand zum proximalen Resektionsrand von 5–8 cm in situ (entsprechend >5 cm am frischen Präparat ohne Zug und Spannung) mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit ein Tumornachweis am Resektionsrand erfolgt. Für die intestinalen Magenkarzinome wurde eine derartige diskontinuierliche Ausbreitung nicht nachgewiesen, deswegen wurde ein Sicherheitsabstand nach proximal von 4–5cm (entsprechend 2–3 cm am frischen Präparat ohne Zug und Spannung) als ausreichend empfunden. Die Beachtung dieser nach proximal einzuhaltenen Sicherheitsabständen bedeutet für Patienten mit diffusen Karzinomen, dass nur bei Karzinomen des unteren Magendrittels eine subtotale distale Magenresektion in Frage kommt. Bei Karzinomen des oberen und mittleren Drittels wird in der Regel eine Gastrektomie vorzunehmen sein, da sonst die Sicherheitsabstände nicht eingehalten werden können. Bei Patienten mit Karzinomen des intestinalen Typs kann neben dem unteren Drittel auch eine subtotale distale Magenresektion bei Karzinomen des mittleren Drittels möglich sein. Die Richtigkeit dieser Angaben bezüglich des notwendigen Abstands nach proximal wurde in keiner weiteren Studie überprüft. Für Karzinome im oberen Drittel des Magens und Karzinome des ösophagogastralen Überganges vom Typ AEG II und III sollte das Resektionsausmaß eine erweiterte Gastrektomie mit distaler Ösophagusresektion umfassen (293).

53.	Statements
Level of Evidence 2b	Es liegen deutliche Hinweise dafür vor, dass in Kliniken mit hoher Fallzahl die perioperative Letalität geringer ist als in Kliniken mit niedriger Fallzahl.
	Leitlinienadaptation (SIGN)(30)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Einige Studien konnten einen Zusammenhang zwischen Patientenoutcome (30-Tage Letalität) und dem Fallzahlvolumen des Chirurgen bzw. der behandelnden Einrichtungen für Magenkarzinomresektionen nachweisen. Obgleich dieser Vorteil für Zentren mit hoher Fallzahl im Zusammenhang mit der Magen Chirurgie weniger deutlich ist als nach Ösophaguschirurgie, sollte dennoch auf der Grundlage dieser Studien die Durchführung der Magenkarzinomchirurgie in Einrichtungen mit hoher Fallzahl und von erfahrenen Chirurgen empfohlen werden (294)(295)(296). Die zusätzliche Profilierung an der Magen Chirurgie beteiligter assoziierter Fachabteilungen ist

tendenziell mit einer geringeren postoperativen Letalität verbunden. Allerdings lässt sich für diese Beziehung kein statistisch relevantes Niveau nachweisen (297)(298).

54.	Statement
Level of Evidence 1b	Ziel der kurativen Chirurgie des Magenkarzinoms ist die vollständige Entfernung des Tumors und der regionären Lymphknoten mit histologisch bestätigt tumorfreien proximalen, distalen und zirkumferentiellen Resektionsrändern (R0).
	Leitlinienadaptation (SIGN)(30)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Bei proximalen Tumoren bedarf es in der Regel einer Gastrektomie. Bei einem Adenokarzinom des ösophagogastralen Überganges (Kardiakarzinom, AEG Typ II und III) wird zusätzlich zur Gastrektomie eine distale Ösophagusresektion notwendig. Gegebenenfalls ist aufgrund der luminalen Tumorausdehnung auch eine subtotale Ösophagektomie mit proximaler Magenresektion bzw. eine Ösophagogastrektomie zum Erreichen einer R0-Resektion erforderlich. Bei distalen Tumoren kann ohne Verschlechterung der Prognose der proximale Magen erhalten werden. Ein ausreichender Resektionsabstand von 5 cm (intestinaler Typ n. Lauren) bzw.

8 cm (diffuser Typ n. Laurén) ist dabei anzustreben. Wenn möglich sollten an dem Tumor adhärenente Strukturen (z.B. Zwerchfell, Milz) en-bloc mit dem Tumor entfernt werden. Eine Routine-Splenektomie soll vermieden werden (30).

Laparoskopische Verfahren können zur kurativen Chirurgie des Magenkarzinoms derzeit nicht generell empfohlen werden, auch wenn erste Arbeiten die Möglichkeit der laparoskopischen Magenresektion zeigen (299)(300).

Das Ziel der kurativen Chirurgie sollte bei allen funktionell operablen Patienten mit T1-T4 Tumoren (301) angestrebt werden. Bei Patienten mit T4b -Tumoren, die nicht-resektable Strukturen betreffen und solche mit Fernmetastasen, sollten keiner radikalen Chirurgie unterzogen werden.

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

55.	Statement
Level of Evidence 1	Es gibt keinen allgemein anerkannten Standard zur Rekonstruktion nach Gastrektomie oder subtotal distaler Magenresektion.
	Leitlinienadaptation (SIGN)(30)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Das Rekonstruktionsverfahren kann individuell nach der Erfahrung des Operateurs gewählt werden. Weltweit am häufigsten kommt die Wiederherstellung der Kontinuität nach Gastrektomie durch eine ausgeschaltete Jejunumschlinge nach Roux-Y zur Anwendung. Die Verwendung eines Pouches geht nach Literaturangaben mit einer möglicherweise früheren und höheren Gewichtszunahme und einer Verbesserung der frühpostoperativen Lebensqualität einher (302). Auch eine Interposition von Jejunum (ggf. Kolon) zur Herstellung der Duodenalpassage ist möglich. Die Rekonstruktion nach subtotaler distaler Magenresektion sollte durch eine ausgeschaltete Jejunumschlinge nach Roux-Y erfolgen.

56.	Statement
Level of Evidence 1	Die Entfernung der regionären Lymphknoten von Kompartiment I und II (D2-Lymphadenektomie) stellt den Standard für die operative Behandlung in kurativer Intention dar.
	Leitlinienadaptation (SIGN)(30)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

57.	Statement
Level of Evidence 1	Bei der D2-Lymphadenektomie ohne Splenektomie/Pankreaslinksresektion werden in der Regel mehr als 25 regionäre Lymphknoten entfernt und histopathologisch untersucht.
	Leitlinienadaptation (SIGN)(30)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

58.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence GCP	Für die Klassifikation von pN0 ist die Entfernung und histologische Untersuchung von mindestens 16 regionären Lymphknoten erforderlich.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

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

Die Bedeutung der Lymphadenektomie für das exakte postoperative Tumorstaging ist allgemein unumstritten. Dieses gilt insbesondere für den pN-Status, wobei für das Magenkarzinom eine Mindestanzahl von 16 untersuchten Lymphknoten für eine zuverlässige Beurteilung des pN-Status gefordert wird. Der therapeutische Effekt der Lymphadenektomie bezieht sich zum einen auf eine Verbesserung der Langzeitprognose und zum anderen auf eine Verminderung der lokoregionalen

Rezidive. In verschiedenen nicht randomisierten Studien konnten bei niedriger Morbidität und Letalität 5-Jahresüberlebensraten für die D2-LAD zwischen 43 und 64% erreicht werden. Im Vergleich zur D1-LAD zeigte die Mehrzahl der nicht-randomisierten Studien bei ebenfalls geringer Morbidität und Letalität einen Prognosevorteil der radikalen D2-LAD gegenüber der D1-LAD. In der Deutschen Magenkarzinomstudie konnte insbesondere für die UICC-Stadien II und IIIA ein Prognosevorteil der D2-LAD festgestellt werden (239)(303). Zwei aktuellere prospektive Beobachtungsstudien bestätigen die Ergebnisse aus nicht-randomisierten Studien der 90er Jahre (304)(305). Die randomisierten Studien aus den Niederlanden und aus Großbritannien bestätigen die in früheren Arbeiten gefundene geringere Rate an lokoregionären Rezidiven nach D2-LAD (306). In beiden randomisierten Studien mit einem hohen Anteil von Splenektomien/Pankreaslinksresektionen im D2-LAD Studienarm konnte kein Prognosegewinn nach D2-LAD nachgewiesen werden (306)(307). In beiden Studien war die kombinierte Splenektomie/Pankreaslinksresektion mit einer deutlichen Erhöhung der Morbidität und der Letalität verbunden. Ursächlich hierfür wurden die nach Resektion des Pankreasschwanzes in 20–25% der Fälle aufgetretenen septischen Komplikationen angeführt (Pankreasfisteln und -abszesse). In der multivariaten Analyse konnte die kombinierte Splenektomie/Pankreaslinksresektion als unabhängiger negativer Prognosefaktor evaluiert werden. Aufgrund dieser Ergebnisse wird aktuell von einer Pankreaslinksresektion, wenn immer möglich, abgeraten und die Indikation zur Splenektomie sehr zurückhaltend gestellt. Die Publikation der 10-Jahresergebnisse sowie der 15-Jahresergebnisse der niederländischen Magenkarzinomstudie (308)(309)(310) zeigte demgegenüber eine reduzierte Magenkarzinom bezogene Sterblichkeit nach D2-LAD sowie eine geringere Rate an lokoregionären Rezidiven.

Eine Cochrane-Übersichtsarbeit (311) bestätigt diese Ergebnisse, lässt jedoch eine abschließende Bewertung der Lymphadenektomie beim Magenkarzinom nicht zu. Insgesamt unterstreichen die vorliegenden Arbeiten sowie drei randomisierte Studien zum Vergleich einer D2- versus D2+-LAD, dass eine D2-LAD ohne Splenektomie und Pankreaslinksresektion in Zentren mit entsprechender Erfahrung nicht zu einer Erhöhung der Letalität führt (310). Für diese Fälle ist auch ein Prognosegewinn gegenüber der eingeschränkten LAD zu erwarten. Da die Patientengruppe, die von der erweiterten LAD profitieren wird, bislang weder präoperativ noch intraoperativ identifiziert werden kann, bleibt die D2-LAD das Standardverfahren bei lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen.

Eine Ausweitung der LAD z.B. auf die paraaortalen Lymphknoten führt nicht zu einer weiteren Prognoseverbesserung (310). Aufgrund der Ergebnisse von zwei randomisierten Studien wird daher eine D2+-, D3- oder D4-LAD beim Magenkarzinom nicht empfohlen.

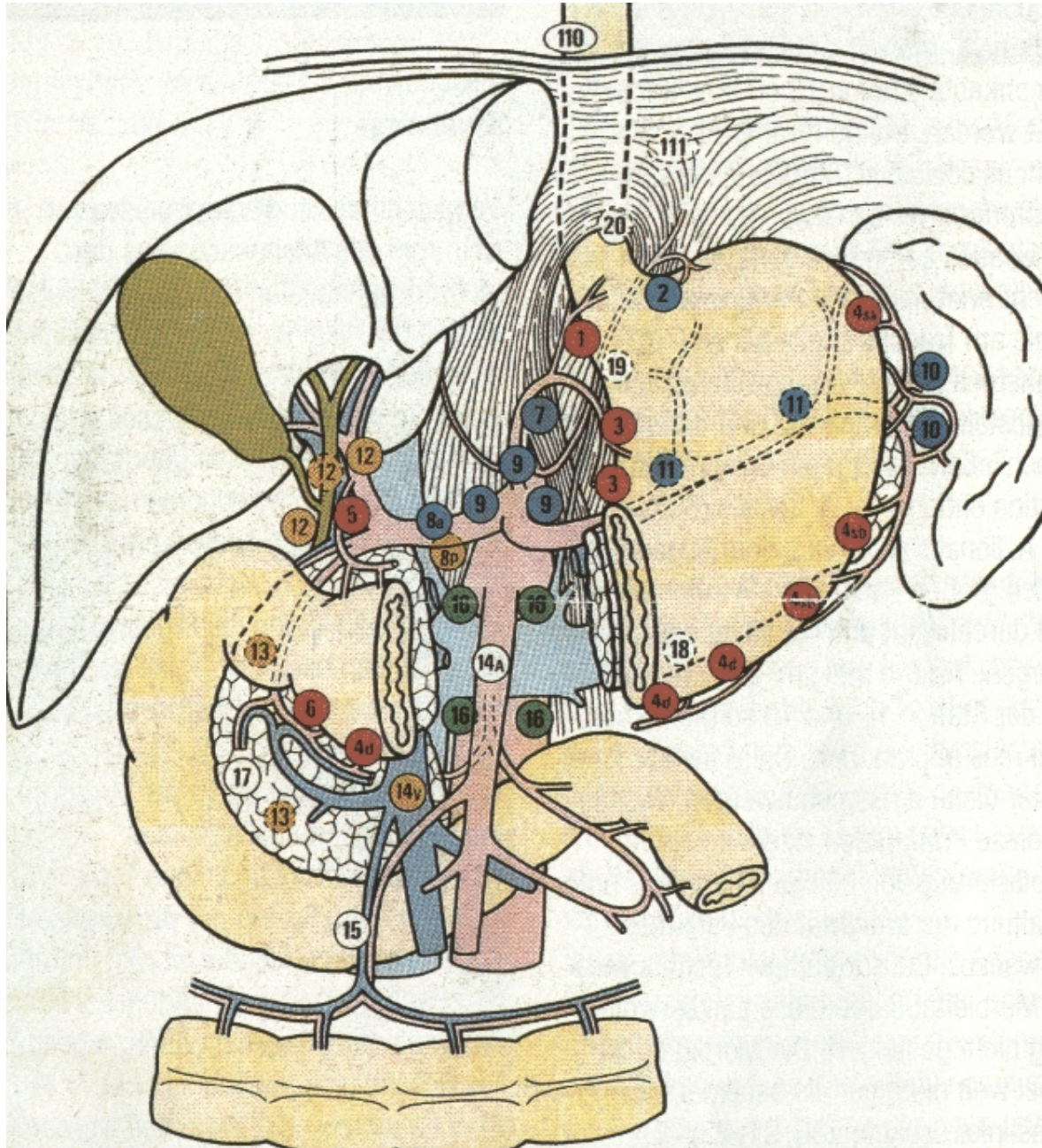
Definitionen:

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

Eine D2-Lymphadenektomie umfasst zusätzlich zu den LK von Kompartiment I (D1) die LK im Kompartiment II mit den Stationen 7-11 (siehe Zeichnung). Bei verdächtigen Lymphknoten im Milzhilus sollte 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 (303).



Lymphknotenstationen nach der Japanese Gastric Cancer Association. Zeichnung mit freundlicher Genehmigung von Springer Science, Business Media und dem Autor Siewert et. al. (312)

59.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Eine Resektion des Primärtumors bei asymptomatischen, nicht-blutenden Patienten sollte in der Palliativsituation nicht durchgeführt werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Derzeit existiert keine Evidenz für den Vorteil einer palliativen Resektion des Primärtumors bei asymptomatischen Patienten in der fernmetastasierten Situation. Die Ausnahme-Indikation zur palliativen Chirurgie ist vom Ausmaß der funktionellen Beeinträchtigung, vom Ernährungszustand, dem Alter, den zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen und der Lebenserwartung abhängig. Eine palliative Resektion hat eine vergleichbare oder niedrigere 30-Tage Mortalität als eine Bypassoperation. Vergleicht man das Gesamtüberleben mit und ohne palliative Resektion, könnte es bei Patienten mit Resektion verlängert sein. Diese Befunde stammen allerdings aus Studien ohne Berücksichtigung der Lebensqualität als Endpunkt und sind somit mit Vorsicht zu interpretieren. Das Überleben nach palliativer Resektion hängt ab vom Tumorstadium, dem Ausmaß der Peritonealmetastasierung und dem Tumortyp. Während eine limitierte en-bloc Resektion mit Omentektomie einen Vorteil erbringen könnte, erbringt eine ausgedehnte Lymphadenektomie keinen Vorteil(30)(313)(314)(315)(233).

60.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Die Peritonektomie bei Peritonealmetastasen kann außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen werden.
Abstimmung im Plenum	starker Konsens

Hintergrund

Bei lokalisierten Peritonealmetastasen (P1) ist Gegenstand der Diskussion, ob eine Peritonektomie (mit anschl. Chemotherapie) die Prognose verbessern kann. Prospektive randomisierte Studien liegen nicht vor. Zwei internationale Arbeitsgruppen haben hierzu Fallserien veröffentlicht, zum einen die Gruppe um Sugarbaker (Magenkarzinom in geringer Anzahl) und zum anderen die Gruppe um Yonemura et al. Die japanische Studie konnte bei insgesamt 107 Patienten eine 5 Jahres-Überlebensrate von 27% nach kompletter Tumorentfernung und intraoperativer hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) -Therapie aufzeigen (316). Vergleichbare Ergebnisse konnte eine französische AG publizieren (317). Aus Deutschland liegt eine Serie der Berliner AG vor (318), die einen signifikanten Überlebensvorteil nach radikaler Operation und

nachfolgender CTx im Fall von lokalisierter (P1) versus fortgeschrittener Peritonealkarzinose zeigt. In diesem Zusammenhang verweisen wir auch auf den Abschnitt intraperitoneale Chemotherapie sowie das Kapitel zur palliativen Therapie.

61.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	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. Eine alleinige postoperative Chemotherapie soll nicht durchgeführt werden.
Abstimmung im Plenum	starker Konsens

Hintergrund

Die Fragestellung ist nicht in prospektiven Studien untersucht worden bzw. das Ergebnis von Subgruppen mit R1-Resektion wurde nicht getrennt berichtet. Hier stellt sich zusätzlich das Problem, dass R1-endoluminal und R1-peritumoral möglicherweise prognostisch unterschiedlich sind. Dies wurde in den vorliegenden Daten nicht getrennt untersucht. Hier besteht dringender Bedarf zur Klärung der Frage innerhalb klinischer Studien.

62.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Nach inkompletter Resektion (lokale R2-Resektion) 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.
Abstimmung im Plenum	starker Konsens

Hintergrund

In einer Phase II Studie untersuchten Henning et al. ein Kollektiv von 60 Patienten mit Adenokarzinom des Magens und des Ösophagogastralenübergangs mit primär nicht resezierbaren Tumoren, lokalen Rückfällen oder makroskopischen Resttumoren nach inkompletter Resektion (319). Die Patienten erhielten eine externe Strahlentherapie mit Dosen zwischen 36 und 50,4 Gy in konventioneller Fraktionierung in Kombination mit einer 5-FU-Chemotherapie. Ein Teil der Patienten erhielt zusätzlich eine intraoperative Strahlentherapie mit Einzeit-Dosen zwischen 10 und 20 Gy. Das 4-Jahres-Überleben dieser Kollektive betrug 20 %. Die lokoregionale Tumorfreiheit nach 4 Jahren lag bei 36 % bei den nur extern bestrahlten Patienten und bei 70 % bei den extern und intraoperativ bestrahlten Patienten. Die Daten weisen darauf hin, dass auch bei makroskopischem Tumor(rest) durch die Kombination von Strahlen- und Chemotherapie für einen kleinen Teil der Patienten ein kurativer Therapieansatz mittels Radiochemotherapie (+/- intraoperativer Strahlentherapie) möglich ist. Sind weder Nachresektion noch Radiochemotherapie durchführbar, gelten die Empfehlungen für die palliative Therapie.

3.8.2. Rezidiv

63.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Beim (isolierten) Lokalrezidiv kann ggfs. erneut eine Operation durchgeführt werden.
Abstimmung im Plenum	starker Konsens

Hintergrund

Die meisten Publikationen betreffen Rezidive nach Lokaltherapie früher Karzinome bei asiatischen Patienten oder Karzinomrezidive im Restmagen nach Magenteilresektion. Die Behandlung des Lokalrezidivs soll für jeden Patienten individuell (auch abhängig von der Primärtherapie) in der interdisziplinären Diskussion (Tumorkonferenz) festgelegt werden. In der Literatur liegen mehrere Fallserien vor, in denen ein erneutes

operatives Vorgehen nach Rezidiven des Magens oder der ÖGÜ gewählt wurde, die initial auch operativ behandelt worden waren (320)(321)(252)(322). In diesen Serien konnten 10% bis 25% der Rezidive erneut reseziert werden. Diese Patienten lebten median 18-26 Monate rezidivfrei und damit signifikant länger als Patienten, bei denen keine Resektion erfolgte.

3.8.3. Definitive Radiochemotherapie

64.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Bei funktioneller Inoperabilität eines Patienten oder Irresektabilität eines lokal begrenzten Adenokarzinom des Magens oder ösophagogastralen Übergangs kann eine definitive Radiochemotherapie in potenziell kurativer Absicht durchgeführt werden.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Aktuelle Daten zur alleinigen definitiven Radiochemotherapie liegen aus randomisierten Studien nicht vor. Eine Indikation kann in Analogie zur Therapie des Adenokarzinoms des Ösophagus gesehen werden, zumal Metaanalysen keinen Unterschied in der Radiochemotherapie des Adenokarzinoms und des Plattenepithelkarzinoms im Bereich des Ösophagus zeigen (323). Ferner zeigte eine retrospektive Analyse bei Patienten, die im neoadjuvanten Therapieansatz mit einer Radiochemotherapie (und damit niedrigerer Enddosis) behandelt wurden, und meist aufgrund frühzeitiger Fernmetastasierung nicht operiert wurden, ein höheres medianes Überleben als vergleichbare Patienten mit alleiniger Chemotherapie (10,1 Mon. zu 6-8,7 Mon.) (324). Auch eine Subgruppenanalyse aus einer randomisierten chinesischen Studie zur neoadjuvanten Strahlentherapie versus alleinigen Operation zeigt bei nicht durchgeführter Operation einen Überlebensvorteil für die zusätzlich bestrahlten Patienten (7 Mon. vs. 4 Mon. $p = 0,008$) (325). Der Allgemeinzustand und entsprechende Funktionsparameter der Patienten müssen dafür geeignet sein. Die Chemotherapie parallel zur Bestrahlung ist platinbasiert, i.d.R. in Kombination mit 5-FU. Die Strahlentherapie soll konventionell fraktioniert in shrinking field Technik beim Magen bis zu einer Dosis von 55 – 59 Gy bei den AEG I-II bis 64 Gy unter der Berücksichtigung der Grenzdosen für die entsprechenden Risikoorgane, durchgeführt werden.

3.9. Multimodale Therapie

3.9.1. Perioperative Chemotherapie

65.	Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei lokalisierten Adenokarzinomen des Magens oder ösophagogastralen Übergangs mit Kategorie uT2 kann eine präoperative Chemotherapie durchgeführt und postoperativ fortgesetzt werden.
Level of Evidence 1b	de Novo: (326)(327-331)(332)(333, 334)(330)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Derzeit liegt nur die Studie von Cunningham (sog. MAGIC-Studie) (326), voll publiziert als hinreichend valide in Bezug auf die erzielten Ergebnisse für eine perioperative Chemotherapie beim Magenkarzinom vor. Diese weist nach 4 Jahren eine Verbesserung des Gesamtüberlebens um 7,4% und eine extrapolierte Verbesserung des Gesamtüberlebens nach 5 Jahren um 12,5% (36% vs. 23%) aus. Die Hazard Ratio für Tod ist in der Interventionsgruppe statistisch signifikant niedriger mit 0,75% (95% KI, 0,6-0,93, $p = 0,009$). Als Chemotherapie wurde eine Kombination aus infusionalem 5-Fluorouracil (5-FU), Cisplatin und Epirubicin (ECF-Regime) verwendet. Vor und nach OP waren jeweils 3 Kurse vorgesehen. Defizite dieser Studie lagen in einer hohen Heterogenität der Einschlusskriterien (Magen- Kardia- und distale Ösophaguskarzinome), und dass sie weder eine chirurgische noch pathologische Qualitätskontrolle beinhaltete. Es fehlen Angaben zum Staging. Es gibt nur ungenaue Vorgaben zum Resektionsausmaß und ungenaue histopathologische Aufarbeitungen der Resektate ohne Nennung der R-Klassifikation. In dieser Studie fanden sich lediglich 30% pT2-Karzinome der Klassifikation für Magen- und Ösophaguskarzinome. Der überwiegende Anteil der Patienten hatte ein fortgeschrittenes Tumorstadium. Nur 49,5% der komplett präoperativ vorbehandelten und operierten Patienten erhielten das komplette Schema der postoperativen Chemotherapie (326).

Die Daten der Studie von Cunningham werden von den Ergebnissen einer weiteren randomisierten Studie mit 224 Patienten unterstützt, die bisher nur als Abstract publiziert sind (FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 Studie (327)). Hier hatte der Großteil der Patienten ein Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs, nur 25% der Patienten hatten ein Magenkarzinom. Von Bedeutung ist, dass das Ausmaß der Verbesserung des Gesamtüberlebens identisch zur MAGIC-Studie ist. Für die perioperative Chemotherapie mit Cisplatin und infusionalem 5-FU fand sich ein signifikanter Vorteil nach 5 Jahren hinsichtlich des erkrankungsfreien Überlebens (34% vs. 21%, Hazard Ratio: 0,68, $p = 0,0033$) und für das Gesamtüberleben (38% vs. 24%, Hazard Ratio: 0,69, $p = 0,021$) zugunsten der perioperativen Chemotherapie (327). Schwachpunkt der Studie ist die bisher nicht vorliegende Vollpublikation. Defizite dieser Studie waren außerdem fehlende klare Einschlusskriterien und eine fehlende

oder nicht publizierte chirurgische und pathologische Qualitätskontrolle. Die postoperative Chemotherapie konnte bei nur 50% der Patienten gegeben werden.

Zum unterschiedlich starken Empfehlungsgrad zwischen lokal fortgeschrittenen (uT3-4) und weniger ausgedehnten (uT2) Tumoren ist eine nähere Analyse der Literatur notwendig. Folgt man den Einschlusskriterien der jüngst vollständig publizierten Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie des Ösophagus bzw. des ösophagogastralen Übergangs (328)(326), findet man, dass Patienten in den klinischen Stadien II und III eingeschlossen wurden. Eine Studie mit negativem Ergebnis (329) erlaubte auch den Einschluss von Patienten im Stadium I. Unlösbar bleibt das Dilemma, dass alle genannten Studien Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus, des ÖGÜ oder des Magens einschlossen, der Anteil der einzelnen Lokalisationen oft unklar bleibt und die Ergebnisse bei den einzelnen Lokalisationen nicht getrennt berichtet werden. Dies bedeutet, dass nach der bis 2010 gültigen Stadiengruppierung für Patienten mit uT2 N0 klassifizierten Tumoren keine alleinigen Studienergebnisse aus randomisierten Phase III Studien vorliegen. Die prätherapeutische Festlegung des Nodalstatus ist aus oben dargestellten Gründen (siehe Kapitel Staging) methodisch mit großen Unsicherheiten behaftet und kann in der Regel nicht als verlässliche Entscheidungsgrundlage betrachtet werden. Insgesamt ist bei Vorliegen einer T2-Kategorie in etwa 40% der Fälle mit einem nodalen Tumorbefall zu rechnen. Etwa 60% der T2-klassifizierten Karzinome weisen keine nodale Beteiligung auf und entsprechen damit dem klinischen Stadium IB. Im Stadium IB wurde eine neoadjuvante oder perioperative Chemotherapie bislang nicht geprüft, der mögliche Benefit oder mögliche Nachteile sind deshalb unklar. Aus diesem Grund wird die Empfehlung zur neoadjuvanten Chemotherapie bei Vorliegen einer Tumorkategorie uT2 mit entsprechender Zurückhaltung als „kann-Empfehlung“ ausgesprochen.

Die o.g. Empfehlungen werden auch deshalb ausgesprochen, weil alle voll publizierten Studien belegen, dass durch die neoadjuvante Chemotherapie die Rate der postoperativen Morbidität und Letalität meist nicht erhöht wird (Cunningham (326), 5,6% vs. 5,9%; Allum (328) bzw. MRC 2002: 10,0% vs. 10,0%; Kelsen (329): 5,9% vs. 5,8%) Allerdings in einer von zwei der bisher nicht publizierten Studien (330) steigt die postoperative Letalität von 1,5% auf 4,3% an.

Hinweise für die Praxis

Bei der Durchführung der perioperativen Chemotherapie sollte zudem berücksichtigt werden, dass der Anteil der über 70-jährigen Patienten in allen bisher publizierten Studien gering ist. Die Datenlage für Patienten über 70 Jahre ist bisher also sehr dünn. Grundlage der perioperativen Therapie ist das ECF-Regime der MAGIC-Studie (326). Darüber hinaus ist hinsichtlich der Art der Chemotherapie ein Blick auf Studien bei fortgeschrittenen Karzinomen sinnvoll. Hier liegen Daten aus zwei randomisierten Studien und einer gemeinsamen Metaanalyse vor, die eine Äquivalenz von infusionalem 5-FU und Capecitabin zeigen (331)(332)(333). Der Austausch von 5-FU durch das orale Fluoropyrimidin Capecitabin in der neoadjuvanten Chemotherapie erscheint daher vertretbar (Cisplatin/Capecitabin [XP-Regime] oder Epirubicin, Cisplatin, Capecitabin [ECX-Regime]). Bei Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten (Niereninsuffizienz) von Cisplatin ist der Ersatz durch Oxaliplatin möglich. Oxaliplatin zeigt in der palliativen Therapie vergleichbare Wirksamkeit wie Cisplatin (332)(334). Weitere Studien, die eine perioperative Chemotherapie als Kontrollarm einsetzen, werden aktuell durchgeführt. Patienten sollte die Teilnahme an solchen Studien dringend angeboten werden.

66.	Empfehlung
Empfehlungsgrad A/B	Bei lokalisiertem Magenkarzinom der Kategorien uT3 und resektablen uT4a Tumoren „sollte/soll“* eine perioperative Chemotherapie durchgeführt, d.h. präoperativ begonnen und postoperativ fortgesetzt werden.
Level of Evidence 1b	de Novo: (239)(326)(327)(328)(329)(331)(332)(333)(334)(335)(330)
Abstimmung im Plenum	Kein Konsens

*Die Datenlage zur neoadjuvanten und perioperativen Therapie hat sich in den letzten Jahren geändert. Abweichend von älteren S3-Leitlinien anderer europäischer Länder würdigen die Experten daher mit der Empfehlung „sollte/soll“ für die perioperative Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren die Tatsache, dass dieses Therapiekonzept einen signifikantem Überlebensvorteil erzielt, der bisher durch keine andere multimodale Therapie im Vergleich zu alleiniger Chirurgie erreicht wurde. Im Plenum und in der abschließenden Delphi Runde konnte jedoch kein abschließender Konsens bezüglich der Stärke des Empfehlungsgrad („soll = A, „sollte“ = B“) erreicht werden. Im Hintergrundtext werden daher nach der Evidenz alle ausgetauschten Argumente aufgeführt.

Hintergrund

Derzeit liegt die Studie von Cunningham et al. 2006 (sog. MAGIC-Studie) (326) voll publiziert als valide in Bezug auf die erzielten Ergebnisse für eine neoadjuvante Chemotherapie beim Magenkarzinom vor. Diese weist nach 4 Jahren eine Verbesserung des Gesamtüberlebens um 7,4 % und eine extrapolierte Verbesserung des Gesamtüberlebens nach 5 Jahren um 12,5 % (36 % vs. 23 %) aus. Die Hazard Ratio für Tod ist in der Interventionsgruppe statistisch signifikant niedriger mit 0,75 % (95% KI 0,6-0,93 p = 0,009). Als Chemotherapie wurde eine Kombination aus infusionalem 5-FU, Cisplatin und Epirubicin (ECF-Regime) verwendet. Vor und nach OP waren jeweils 3 Kurse vorgesehen. Defizite dieser Studie lagen in einer hohen Heterogenität der Einschlusskriterien (Magen- Kardia- und distale Ösophaguskarzinome) und in der fehlenden chirurgischen und histopathologischen Qualitätskontrolle. Es fehlen klare Angaben zum präoperativen Staging. Es gibt ungenaue Vorgaben zum Resektionsausmaß und ungenaue histopathologische Aufarbeitungen der Resektate ohne Nennung der R-Klassifikation. Nur 49,5 % der präoperativ vorbehandelten und operierten Patienten konnten die postoperative Chemotherapie komplett erhalten.

Die Daten der Studie von Cunningham werden von den Ergebnissen einer weiteren randomisierten Studie mit 224 Patienten unterstützt, die bisher nur als Abstract publiziert ist (FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 Studie) (327). Hier hatte der Großteil der Patienten ein Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs, nur 25% der Patienten hatten ein Magenkarzinom. Von Bedeutung ist, dass das Ausmaß der Verbesserung des Gesamtüberlebens identisch zur MAGIC-Studie ist. Für die perioperative Chemotherapie mit Cisplatin und infusionalem 5-FU fand sich ein

signifikanter Vorteil nach 5 Jahren hinsichtlich des erkrankungsfreien Überlebens (34% vs. 21%, Hazard Ratio: 0,68, $p=0,0033$) und für das Gesamtüberleben (38% vs. 24%, Hazard Ratio: 0,69, $p = 0,021$) zugunsten der perioperativen Chemotherapie (327). Schwachpunkt der Studie (327) ist die bisher nicht vorliegende Vollpublikation. Defizite dieser Studie waren außerdem fehlende oder nicht publizierte chirurgische und pathologische Qualitätskontrollen. Die postoperative Chemotherapie konnte bei nur 50% der Patienten gegeben werden.

Die Patienten mit einem Karzinom der Kategorie uT3-4 oder mit uT1-4 N+ „sollen/sollten“ auf dem Boden der o.g. Phase III Studien perioperativ behandelt werden. So verwenden derzeit alle derzeit laufenden Phase III Studien in Europa die präoperative Chemotherapie als Vergleichsarm. Die o.g. Empfehlung „soll/sollte“ wird auch ausgesprochen, weil die voll publizierte MAGIC-Studie (326) und weitere voll publizierte Studien, die auch AEG II-III Karzinome einschlossen, durch die neoadjuvante Chemotherapie keine erhöhte Rate in der postoperativen Morbidität und Letalität zeigten (Cunningham 2006 (326): 5,6% vs. 5,9%; Allum 2009 (328) bzw. MRC 2002: 10,0% vs. 10,0%; Kelsen 1998: 5,9% vs. 5,8%) (329). Lediglich in einer publizierten Studien steigt die postoperative Letalität von 1,5% auf 4,3% an (330).

Allen Experten lagen die Evidenz und der dazu vorbereitete Hintergrundtext vor, über den im Delphi-Prozess abgestimmt wurde. Die Daten wurden hier in einzelnen Punkten unterschiedlich für soll/sollte interpretiert:

Empfehlungsgrad A („soll“)

Die Experten (50,7% von 63 Stimmen) für „soll“ (Empfehlungsgrad A) interpretierten die Ergebnisse der MAGIC-Studie als so bahnbrechend und eindeutig, dass auch die Argumente einer verbesserten chirurgischen Qualitätskontrolle diese Daten nicht wesentlich beeinflussen würden. Dies auch deshalb, weil es keine publizierten Daten gibt, die belegen, dass eine chirurgische und pathologische Qualitätskontrolle per se zu einer Verbesserung der Prognose führt. Die Publikation der Deutschen Magenkarzinom-Studie (239) von vor über 20 Jahren (1986-1989) mit erstmals in Deutschland durchgeführten konkreten Absprachen zur Qualitätskontrolle zeigte zwar ein gutes Gesamtüberleben, jedoch nur für die 1654 R0-resezierten Patienten mit komplett histopathologisch aufgearbeiteten Resektaten. Es gibt keine genauen Aussagen über eine gesamte Intent-to-treat Population (2139 Patienten), d.h. unter Einschluss von Daten für ausgeschlossene Patienten (140 mit inkompletter pathologischer Aufarbeitung und 345 mit unvollständiger R0 Resektion). Die MAGIC-Studie dagegen berichtet über alle eingeschlossenen Patienten, unabhängig davon, ob die Therapie komplett erfolgte oder ob die Patienten überhaupt eine Operation/Chemotherapie erhielten. Es fehlt auch der Beleg, dass das in der EORTC-Studie mit nur 2 beteiligten großen deutschen Zentren erzielte gute mediane Überleben im chirurgischen Kontrollarm dem Standard an chirurgischen Schwerpunktkliniken oder der breiten Versorgung in Deutschland entspricht (330). Gegenwärtig belegt damit keine Studie sicher, dass durch eine verbesserte chirurgische Resektion auf eine perioperative Therapie verzichtet werden könnte.

Empfehlungsgrad B („sollte“)

Die Empfehlung für „sollte“, (Empfehlungsgrad B) wurde von Experten (49,3% von 63 Stimmen) damit begründet, dass die chirurgischen und pathologischen Qualitätskriterien in den perioperativen Studien nicht klar definiert waren und der Gesamtüberlebensvorteil nach qualitativ hochwertiger Chirurgie weniger deutlich ausfallen könnte (335). Dabei wird auf die jüngste EORTC-Studie von Europäischen „high-volume Zentren“ verwiesen (330), die eine hohe chirurgische und pathologische Qualitätskontrolle hatte, jedoch vorzeitig wegen mangelnder Rekrutierung abgebrochen werden musste. Patienten wurden entweder einer präoperativen Chemotherapie und Chirurgie oder einer alleinigen Operation zugeteilt. Die Rate an R0-Resektion konnte durch die präoperative Therapie signifikant verbessert werden (81,9% vs. 66,7%, $p = 0,036$). Das progressionsfreie Überleben nach Chemotherapie war länger (HR 0,76 (0,49-1,16), ohne dass das statistische Signifikanzniveau erreicht wurde. Das mediane Überleben war 36 Monate in beiden Armen. Außerdem lasse die durchgeführte „Deutsche Magenkarzinom-Studie“ ein besseres Überleben bei qualitätskontrollierter Chirurgie in deutschen Schwerpunktzentren vermuten (239). Bei gleichzeitiger Berücksichtigung der möglichen Toxizitäten und der, wenn auch sehr geringen Gefahr, Patienten im frühen Progress unter Chemotherapie nicht mehr in kurativer Absicht operieren zu können, wird die präoperative Chemotherapie nicht als der generelle Standard bei jedem Patienten angesehen. Das Alter wird unter den Hinweisen für die Praxis diskutiert.

Hinweise für die Praxis

Bei der Durchführung der perioperativen Chemotherapie sollte berücksichtigt werden, dass der Anteil der über 70-jährigen Patienten in allen bisher publizierten Studien gering ist, obwohl die Subgruppe der >70 Jährigen einen gleichen Nutzen von der perioperativen Therapie zu haben scheint. Die Datenlage für Patienten über 70 Jahre ist bisher also sehr dünn. Grundlage der perioperativen Therapie ist das ECF-Regime der MAGIC-Studie (326). Darüber hinaus ist hinsichtlich der Art der Chemotherapie ein Blick auf Studien bei fortgeschrittenen Karzinomen sinnvoll. Hier liegen Daten aus zwei randomisierten Studien und einer gemeinsamen Metaanalyse vor, die eine Äquivalenz von infusionalem 5-FU und Capecitabin zeigen (331)(332)(333). Der Austausch von 5-FU durch das orale Fluoropyrimidin Capecitabin in der neoadjuvanten Chemotherapie erscheint daher vertretbar (Cisplatin/Capecitabin [XP-Regime] oder Epirubicin, Cisplatin, Capecitabin [ECX-Regime]). Bei Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten (Niereninsuffizienz) von Cisplatin ist der Ersatz durch Oxaliplatin möglich. Oxaliplatin zeigt in der palliativen Therapie vergleichbare Wirksamkeit, wie Cisplatin (332)(334). Weitere Studien, die eine perioperative Chemotherapie als Kontrollarm einsetzen, sind aktiviert. Patienten sollte die Teilnahme an solchen Studien empfohlen werden. Eine qualitätskontrollierte Chirurgie und pathologische Aufarbeitungen nach der neuen UICC-Klassifikation sind in der Breite und in Studien anzustreben.

67.	Empfehlung
Empfehlungsgrad A/B	Beim lokalisierten Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs der Kategorien uT3 und resektablen uT4 Tumoren <i>soll/sollte</i> eine perioperative Chemotherapie oder eine neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden.
Level of Evidence 1b	perioperative Chemotherapie de Novo: (239)(323)(326)(327)(328)(333)(336)(337)(338)(330)
Level of Evidence 1a-1b 1b-2b	neoadjuvante Radiochemotherapie de Novo: (323)(325)(335, 339)(337)(340)(341)(342)(343)(344)(345)(346)(347)(348)(343, 349)(350)
Abstimmung im Plenum	Kein Konsens

Hintergrund

Die Evidenz zur perioperativen Therapie wurde in den zurückliegenden Jahren verändert. Abweichend von oft älteren S3-Leitlinien anderer europäischer Länder würdigen die Experten mit der Empfehlung für die perioperative Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren die Tatsache, dass dieses Therapiekonzept einen signifikanten Überlebensvorteil erreicht hat. Im Plenum und der abschließenden Delphi Runde konnte jedoch kein abschließender Konsens bezüglich der Stärke des Empfehlungsgrad („soll = A, „sollte“= B“) erreicht werden. Im Hintergrundtext werden daher nach der Evidenz alle ausgetauschten Argumente aufgeführt.

Perioperative Chemotherapie

Evidenz

Die Evidenz entspricht im großen Teil dem Magenkarzinom (s.o.). Unlösbar bleibt jedoch das Dilemma, dass alle genannten Studien Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus, des ÖGÜ oder des Magens einschlossen, der Anteil der einzelnen Lokalisationen oft unklar bleibt und die Ergebnisse bei den einzelnen Lokalisationen nicht getrennt berichtet werden. Zur neoadjuvanten Chemotherapie liegen Daten aus 5 randomisierten Studien vor, die auch oder überwiegend Patienten mit Adenokarzinomen des ÖGÜ und unteren Ösophagus einschlossen (330, 336)(328)(326, 327, 330). Die letzten beiden dieser Studien sind noch nicht vollständig publiziert. Teilweise wird die Chemotherapie auch postoperativ fortgesetzt, was aber in den Studien nur bei etwa 50% der Patienten im multimodalen Therapiearm möglich war. Obwohl die beiden positiven Studien von Cunningham und Boige zum Teil nicht berücksichtigt wurden, zeigen mehrere Meta-Analysen einen statistisch signifikanten Vorteil für die neoadjuvante Chemotherapie (323)(351)(338)(352). Zur Evidenz für die neoadjuvante Chemotherapie trägt auch die EORTC-Studie 40954 bei, in der nur

Patienten mit AEG Tumoren eingeschlossen wurden (330). Die Chemotherapie (PLF-Regime) wurde hierbei lediglich präoperativ eingesetzt. 144 Patienten wurden in präoperative Chemotherapie versus alleinige Operation randomisiert. Die Studie musste jedoch wegen mangelnder Rekrutierung vorzeitig abgebrochen werden. Die Rate an R0-Resektionen (81,9% vs. 66,7%, $p=0,036$) konnte signifikant verbessert werden. Dies ist von Bedeutung, weil ohne eine R0-Resektion keine kurative Therapie des Magenkarzinoms möglich ist. Das progressionsfreie Überleben war mit Chemotherapie deutlich länger (HR 0,76 (0,49-1,16), die mediane Überlebenszeit lag in beiden Armen bei über 36 Monaten.

Empfehlungsgrad A (= „sollen“)

Insgesamt würdigen 50% der 66 Experten, die mit „sollen“ gestimmt haben (33/66 Stimmen), mit der starken Empfehlung für die perioperative Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren die vorliegenden Evidenzen und die Tatsache, dass dieses Therapiekonzept auch international als Standard angesehen wird. So verwenden alle derzeit aktivierten Phase III Studien in Europa die perioperative Chemotherapie als Vergleichsarm. Der Empfehlungsgrad wird auch ausgesprochen, da alle voll publizierten Studien belegen, dass durch die neoadjuvante Chemotherapie die Rate der postoperativen Morbidität und Letalität nicht erhöht wird (Cunningham 2006: 5,6% vs. 5,9%; Allum 2009 bzw. MRC 2002: 10,0% vs. 10,0%; Kelsen 1998: 5,9% vs. 5,8%). Lediglich in einer von zwei weiteren publizierten Studien (330) steigt die postoperative Letalität von 1,5% auf 4,3% an. Die Aufteilung in Untergruppen des AEG bzw. die Trennung der AEG II-III Karzinome ist klinisch nicht möglich und nicht sinnvoll.

Empfehlungsgrad B (= „sollte“)

Die 50% der Experten, die mit „sollte“ gestimmt haben, begründeten den schwächeren Empfehlungsgrad so, dass es keine voll publizierte Einzelstudie mit ausreichender Patientenzahl gibt, die einen signifikanten Vorteil für die perioperative Therapie alleine für AEG Tumoren belegt. Die o.g. positiven Meta-Analysen werden in ihrer Wertigkeit abgeschwächt, weil sie Studien mit gemischten Patientenkollektiven aus Karzinomen des Ösophagus, des ÖGÜ und des Magens enthalten. Post hoc Analysen aus den Studien des Medical Research Council zeigen jedoch, dass die Wirksamkeit der Chemotherapie bei Adenokarzinomen des Ösophagus, des Übergangs und Magens nicht unterschiedlich ist (333). Die Experten räumen ein, dass sich der Empfehlungsgrad verstärken kann, wenn die Studie zum AEG (327) voll publiziert ist und die bisherigen Abstract Ergebnisse bestätigt werden. Die mittelstarke Empfehlung für die präoperative Chemotherapie wird auch deshalb ausgesprochen, weil - wie beim Magenkarzinom ausgeführt - die neoadjuvante Chemotherapie nicht die perioperative Morbidität und Letalität erhöht. Die Experten kommen auch deshalb zu einer weniger starken Empfehlung für die präoperative Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren, da dieses Therapiekonzept beim Magenkarzinom zwar zu einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil geführt hat, allerdings die chirurgischen und pathologischen Qualitätskriterien im MAGIC-Trial (326) nicht klar definiert waren und in der französischen Studie (327) eine Inhomogenität des Patientenkollektivs mit Einschluss von Ösophaguskarzinomen vorlag. Im rein chirurgischen Arm gab es möglicherweise einen relevanten Unterschied zu den (besseren) Ergebnissen deutscher Schwerpunktzentren (239). Daher ist nicht klar, inwieweit das Ergebnis nach optimalem chirurgischem Standard durch neoadjuvante Therapie weiter verbessert werden kann. Die Hinweise für die Praxis sind in der Empfehlung beim Magenkarzinom dargestellt.

Neoadjuvante Radiochemotherapie

Evidenz

Zur neoadjuvanten Radiochemotherapie (RCT) vs. alleinige Resektion wurden bisher 4 randomisierte Studien beim lokalisierten Ösophaguskarzinom voll publiziert, die überwiegend Patienten mit Adenokarzinomen einschlossen, auch solche des AEG (339)(340)(341)(342) (LOE 1b, LOE 1b-, LOE 2b*). Zwei dieser Studien (339) (LOE 2b*) (342) (LOE 1b-) zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil für die neoadjuvante RCT gegenüber einer alleinigen OP im Hinblick auf eine Verbesserung der Mortalität. Zwei Studien zeigen keinen statistisch signifikanten Vorteil für die RCT (340)(341), davon weist eine Studie einen nicht signifikanten Trend zugunsten der neoadjuvanten RCT auf. Eine dieser Studien fällt für Adenokarzinome negativ aus und zeigt im progressionsfreien Überleben einen Vorteil nur für Plattenepithelkarzinome. Mehrere Meta-Analysen (343)(344)(345)(346)(347), zuletzt die von GebSKI et al. (323) bestätigten die Ergebnisse der o.g. Studien für Adenokarzinome. Die Metaanalyse von GebSKI erbrachte sowohl für die neoadjuvante Chemotherapie (Einschluss von 8 Studien, davon 2 mit Adenokarzinomen) als auch für die neoadjuvante Radiochemotherapie (Einschluss von 10 Studien, davon die 3 o.g. Studien mit Adenokarzinomen) einen statistisch signifikanten Benefit in Bezug auf die Gesamtmortalität. Die Hazard Ratio für die Chemotherapie betrug 0,78 (95 % KI, 0,64-0,95) d. h. d.h. es wurde eine relative Risikoreduktion von 22% erreicht. Der Überlebensvorteil nach zwei Jahren betrug 7% (absolute Risikoreduktion). Die Hazard Ratio für die Radiochemotherapie betrug 0,75 (95 % KI, 0,59-0,95), hier wurde ein 25 %ige relative Risikoreduktion erreicht. Der Überlebensvorteil nach zwei Jahren betrug 13% (absolute Risikoreduktion). Eine Metaanalyse der Subgruppen mit Adenokarzinomen zeigte einen Benefit für diese Gruppe. Die Ergebnisse, soweit sie sich auf Adenokarzinome beziehen, geben keine Spezifizierung zur Lokalisation. Der Benefit war für die Adenokarzinome gleich groß wie der Benefit durch eine neoadjuvante Chemotherapie. Zu bedenken sind, dass es sich dabei um einen indirekten Vergleich von post hoc Subgruppenanalysen handelt. Der Stellenwert der alleinigen präoperativen Strahlentherapie bei Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs und überwiegend lokal fortgeschrittenen Tumoren wurde in einer randomisierten Studie mit 370 Patienten im Vergleich zur alleinigen Operation untersucht (325) (LOE 1b). In der „Intent to Treat“ Analyse wurde ein Überlebensvorteil von 10% nach 5 Jahren und 7% nach 10 Jahren beobachtet (p=0,009). Das Ergebnis im Kontrollarm mit alleiniger Chirurgie entspricht etwa den Ergebnissen aus Studien im europäischen Raum. Die perioperative Mortalität wurde durch die präoperative Strahlentherapie in dieser Studie nicht erhöht. Zur o.g. Fragestellung liegt darüber hinaus eine randomisierte Studie bei lokal fortgeschrittenen (uT3-4 N alle M0) Adenokarzinom des AEG vor, die eine präoperative Radiochemotherapie vs. präoperativer Chemotherapie geprüft hat (353). Die erforderliche Patientenzahl für eine valide Studie konnte nicht rekrutiert werden. Es zeigte sich ein nicht signifikanter Trend zu einem höheren Gesamtüberleben (p=0,07; Überlebensrate nach 3 Jahren 47,7% vs. 47,7%). Die postoperative Letalität war in dieser Studie höher (10,2% (5/49) vs. 3,8% (2/52) p=0,21), es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der therapiebedingten Letalität zwischen beiden Armen. Die zusätzliche Radiotherapie führte zu einem signifikant besseren histologischen Ansprechen (Rate an pT0N0 und pT1-3N0). In der Tat wiesen in dieser Studie Patienten mit einem histologischen Ansprechen (pT0N0 vs. R0-Resektion mit Tumorstrest im Resektat oder pT alle N0 vs. pT alle N+) eine signifikant bessere Langzeitprognose auf.

Empfehlungsgrad A: Soll (50% der 66 Experten)

Die genannte Meta-Analyse von GebSKI (323) macht deutlich, dass die Patienten von der neoadjuvanten RCT umso mehr profitieren, je schlechter die Prognose mit alleiniger OP, also je fortgeschrittener das Tumorstadium ist (LOE 1a-). Die Experten sehen eine Gleichwertigkeit der präoperativen Chemotherapie und Radiochemotherapie für lokal fortgeschrittene Tumoren. Sie leiten dies aus der Meta-Analyse von GebSKI et al. ab. Danach profitieren Patienten in gleichem Ausmaß von einer präoperativen Radiochemotherapie (HR 0,75 (0,59–0,95; $p=0,02$), wie von einer präoperativen Chemotherapie HR 0,78 (0,64–0,95; $p=0,014$)(323). Analysiert man die postoperative Letalität der 10 Studien zur präoperativen Radiochemotherapie genauer, so zeigt sich eine erhöhte Letalität nach Radiochemotherapie + Resektion lediglich für Patienten mit Plattenepithelkarzinomen (8,6% vs. 4,3%; belegt durch die Studien von Nygaard 1992 und Bosset 1997 und nicht für solche mit Adenokarzinomen (3,9% vs. 4,1%). Studien mit vorwiegend Adenokarzinomen hatten keine erhöhte (341) oder sogar etwas geringere Letalität (340, 342). Entsprechend führt nach der Meta-Analyse von Fiorica 2003 (343) die Radiochemotherapie in Studien mit Adenokarzinomen lediglich in der Studie von Walsh 1996 (339) zu einer erhöhten postoperativen Letalität (Hazard ratio 2,88 (95 % KI, 0,53-15,56). Es ist naheliegend, dass diese erhöhte Toxizität auf die veraltete Form der Strahlentherapie (2,76 Gy je Fraktion mit entsprechend hoher Akuttoxizität) zurückzuführen ist. Die gleichwertige Empfehlung von Chemotherapie und Radiochemotherapie in der präoperativen Phase ist daher auch unter dem Gesichtspunkt der Toxizitäten vertretbar. Gerade die irische Studie (339) wird oft kritisiert, weil das Ergebnis im Arm der alleinigen OP inadäquat sei (Überlebensrate nach 3 Jahren 6%). Es muss aber berücksichtigt werden, dass diese Studie eine pragmatische Versorgungsstudie aus den 90iger Jahren auf dem Boden limitierter Staging-Möglichkeiten darstellt. Es ist daher davon auszugehen, dass in beiden Therapiearmen eine hohe Zahl an Patienten mit nicht erkannter metastasierter Erkrankung behandelt wurde, was den steilen Abfall der Überlebenskurven in der intention-to-treat Analyse erklärt. Ein Vergleich mit aktuellen Daten aus Einzelzentren ist daher nicht sinnvoll. Weiterhin wird kritisiert, dass in dieser und in anderen älteren Studien kein chirurgischer Standard definiert war und daher keine Qualitätskontrolle stattfand. Dazu muss berücksichtigt werden, dass es zum Zeitpunkt der Studien keinen chirurgischen Standard gab und dass es gerade für Adenokarzinome vom Typ Siewert II auch heute keinen international akzeptierten Standard im chirurgischen Vorgehen gibt.

Empfehlungsgrad B (Sollte (50% der 66 Experten)

Für eine abgeschwächte Empfehlung spricht nach Ansicht der Experten, dass das Fehlen von chirurgischen und histopathologischen Qualitätskriterien (standardisierte OP-Technik und histopathologische Aufarbeitung) problematisch ist und ggf. zu einer Überschätzung der Effekte führt. Methodisch können außerdem die Ergebnisse der Einzelstudien und der Metaanalysen nicht ohne Weiteres auf das Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs allein übertragen werden, weil die Studien und Metaanalysen vorwiegend Misch-Kollektive von Ösophagus- und Kardiakarzinomen behandelten und teils nicht die AEG-Klassifikationen oder unterschiedliche Operationstechniken (transhiatal oder transthorakal) angegeben haben. Die überwiegende Mehrzahl der Studien hatten überwiegend Ösophaguskarzinome und nicht Tumoren des ösophagogastralen Übergangs als Studienkollektive (335). Daher ist die Empfehlung zu einer neoadjuvanten Radio-Chemotherapie der AEG II-III Karzinome

sehr zurückhaltend zu stellen. Subgruppenanalysen sind hinsichtlich ihrer Aussagekraft als nicht so sicher einzuschätzen, dass daraus ein für alle geltender Standard abzuleiten wäre, zumal nur zwei der Einzelstudien einen statistisch signifikanten Effekt zeigen. Weiterhin geben die Experten die möglicherweise erhöhte Toxizitäten der RCT zu bedenken, insbesondere die etwas erhöhte postoperative Letalität in einer Studie mit Adenokarzinomen (339) und in 2 Studien und 1 Metaanalyse, allerdings auch oder mit fast ausschließlichen Plattenepithelkarzinomen (348)(343, 349). In einer französischen Übersichtsarbeit empfehlen Crehange (351) die präoperative Chemotherapie unter Einbeziehung der randomisierten Studien von Stahl, Cunningham und Boige (327)(353)(326) und der Metaanalyse von Gebski (323) für AEG II und III. Eine präoperative Radiochemotherapie wird dort nicht empfohlen. Als Begründung wird eine Unsicherheit in Bezug auf die höhere Rate an Nebenwirkungen gegeben.

Hinweise für die Praxis

Die Chemotherapie während der kombinierten Radiochemotherapie ist Cisplatin-basiert. Kombinationspartner sind 5-FU, Taxane oder Topoisomeraseinhibitoren. Bei der Bestrahlungsplanung ist ein besonderes Augenmerk auf eine geringe Lungenbelastung zu legen, weil dadurch wahrscheinlich das postoperative Risiko reduziert werden kann (350). Patienten mit erhöhtem pulmonalem oder kardialem OP-Risiko erfordern die Behandlung in einem erfahrenen Team (Zentrum), um die postoperative Letalität niedrig zu halten. Patienten sollte die Teilnahme an Studien empfohlen werden.

1

^{1*}Die Oxford-Klassifikation sieht eine Abwertung vor, wenn die Studie niedriger Qualität ist.

3.9.2. Präoperative Radiochemotherapie

68.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Eine präoperative Radiochemotherapie soll beim Magenkarzinom nicht durchgeführt werden.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Die vorliegenden Fallserien erlauben aufgrund der unterschiedlich applizierten Radiochemotherapie-Schemata, der mangelnden Kontrollgruppen und der kleinen Fallzahlen keine validen Aussagen bezüglich des Einsatzes der präoperativen Radiochemotherapie. Insbesondere im Hinblick auf die beschriebenen Nebenwirkungen und Progressionsraten ist eine präoperative Radiochemotherapie nicht indiziert (354)(355).

3.9.3. Präoperative Antikörper-Therapie

69.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Antikörper und „small molecules“ sollen in der präoperativen Therapie nicht eingesetzt werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

In der palliativen Behandlung fortgeschrittener Magenkarzinome wurden vorläufige Daten publiziert, die einen Überlebensvorteil für Patienten mit HER-2-positiven Tumoren nachweisen, wenn sie zur Chemotherapie aus Cisplatin und einem Fluoropyrimid den Antikörper Trastuzumab erhielten (356). Es ist aber unklar, ob dieser Antikörper auch die Ergebnisse einer präoperativen Therapie bei lokalisierten, HER-2-positiven Karzinomen verbessert. Der Einsatz zielgerichteter Substanzen ist daher außerhalb klinischer Studien nicht indiziert. Die Ergebnisse laufender randomisierter Studien müssen abgewartet werden.

3.9.4. Restaging nach neoadjuvanter Therapie

70.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence GCP	Die Genauigkeit des Restaging von lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen und AEG nach neoadjuvanter Therapie ist im Bezug auf den Primärtumor sowohl mit der Endosonographie als auch mit der Computertomographie gering.
Abstimmung im Plenum	Schwacher Konsens

71.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Ein routinemäßiges Restaging des Lokalbefundes ist nicht erforderlich. Ein erneuter Ausschluss von Fernmetastasen soll erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Schwacher Konsens

Hintergrund

Zwei Studien für das Restaging nach neoadjuvanter Therapie bei Ösophagus-, Magen- und Rektumkarzinomen (357)(358) zeigen übereinstimmend eine Ungenauigkeit des endosonographischen und des computertomographischen Stagings nach erfolgter neoadjuvanter Therapie. Allerdings erwiesen sich ein endosonographisch nachweisbares Downstaging der T- und N-Kategorie (357) sowie eine Verminderung der Tumordicke von mehr als 50% (358) als Indikatoren für eine Verbesserung der Prognose durch neoadjuvante Therapie. Die endosonographisch nach neoadjuvanter Radiochemotherapie bestimmte TN-Kategorie erwies sich bei Adenokarzinomen des Magens und des ösophagogastralen Übergangs (n=74) als ein besserer Prädiktor für die Prognose des Patienten nach in kurativer Intention durchgeführter Operation als die vor Einleitung der neoadjuvanten Therapie erhobene endosonographische TN-Kategorie (359)(357)(358)(359). Unabhängig von der Reevaluation des Primärtumors sollen unmittelbar präoperativ Fernmetastasen mittels Schnittbildgebung erneut ausgeschlossen werden, um eine unnötige Operation zu vermeiden. Patienten mit Fernmetastasen sind keine Kandidaten für eine kurative Behandlung(30).

72.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Falls im Verlauf der neoadjuvanten Therapie klinisch Hinweise auf eine Tumorprogression bestehen (Verschlechterung tumorbedingter Symptome oder des Allgemeinzustandes), soll eine symptomadaptierte Diagnostik erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

73.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Bei Nachweis eines allgemeinen Tumorprogresses soll die Entscheidung über die weitere Therapie interdisziplinär erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

74.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Im Falle eines lokalen Tumorprogresses unter neoadjuvanter Therapie sollte eine frühzeitige Operation durchgeführt werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Falls im Verlauf der neoadjuvanten Therapie klinische Hinweise auf einen Tumorprogress bestehen (Verschlechterung tumorbedingter Symptome oder des Allgemeinzustandes) erscheint es sinnvoll, eine symptomorientierte Diagnostik durchzuführen. Im Falle eines lokalen Tumorprogresses unter neoadjuvanter Therapie sollte eine frühzeitige Operation durchgeführt werden, da Patienten mit einer lokalen Tumorprogression unter Therapie wahrscheinlich nicht von einem Fortsetzen dieser Therapie profitieren (360). Zudem gibt es keine Daten, die eine Therapieumstellung oder Therapieintensivierung rechtfertigen würden. Die präoperative Therapie sollte jedoch nicht abgebrochen werden, wenn keine Tumorprogression vorliegt. In den Phase III-Studien zur neoadjuvanten Therapie erfolgte bei fehlendem Hinweis auf Tumorprogress die neoadjuvante Therapie planmäßig und führte in dieser Form für die gesamte Patientengruppe zu einer Verbesserung des Überlebens (326)(353).

75.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence GCP	Bislang können noch keine Empfehlungen zum Einsatz von prädiktiven Biomarkern für die Lenkung der neoadjuvanten Therapie des Magenkarzinoms ausgesprochen werden.
Abstimmung im Plenum	Konsens

76.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence GCP	Der Stellenwert der histologischen Bestimmung des Tumorregressionsgrades nach neoadjuvanter Chemotherapie ist zur Beurteilung der Prognose nicht gesichert.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Prognostisch relevante Faktoren des Adenokarzinoms des Magens sind die Tumorlokalisierung, die lokale Tiefeninfiltration und der Lymphknotenbefall. Zur Beurteilung des Nodalstatus gehören die Präparation aller Lymphknoten und die Bestimmung der Anzahl befallener Lymphknoten im Verhältnis zur Anzahl der untersuchten Lymphknoten. Die Resektionslinien des Resektates sollten untersucht und beschrieben werden (R0, R1, R2). Weiterhin sind prognostisch relevant das Vorhandensein von Fernmetastasen, die Gefäßinvasion und die Tumorzelldissoziation an der Invasionsfront. Die Gefäßinvasion ist ein unabhängiger Prognosefaktor der Kardiakarzinome und der distalen Magenkarzinome. Nur bei Patienten mit HER-2-überexprimierenden nicht operablen und metastasierten Magenkarzinomen belegte eine randomisierte klinische Studie die Wirksamkeit einer Therapie mit Trastuzumab (356). Der diagnostische Algorithmus für die Definition einer HER-2-Überexpression mittels Immunhistochemie und HER-2-Genamplifikation wird derzeit validiert und kann nicht präoperativ oder unter neoadjuvanter Therapie eingesetzt werden, da hierzu noch keine validen Studien vorliegen(361). Andere Gewebe-basierte Marker sind bislang ebenso nicht als prädiktive Marker etabliert oder erlangten in der Praxis klinische Relevanz für Therapieentscheidungen (362)(363)(356)(241)(364).

Bislang liegen nur zwei Studien vor, die den Stellenwert der histologischen Bestimmung des Tumorregressionsgrades nach neoadjuvanter Chemotherapie beim Magenkarzinom untersucht haben. Insgesamt wurden 66 Patienten untersucht. Die Ergebnisse der Korrelation zwischen histologisch bestimmter Tumorregression und Patientenüberleben waren nur in der Studie von Becker et al. signifikant(362)(363).Bei lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen des ösophago-gastralen Übergangs konnte in der Deutschen Phase III-Studie (POET-Studie) an 100 operierten Patienten gezeigt werden, dass das histologische Ansprechen nach Chemo- oder Radiochemotherapie mit der Prognose der Patienten korreliert (Subgruppenanalyse) (353)(365).

3.9.5. Postoperative Therapie

77.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Nach präoperativer Chemotherapie und anschließender Operation sollte die Chemotherapie postoperativ fortgesetzt werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

In den vorliegenden Phase III-Studien wurde der Vorteil der perioperativen Therapie gegenüber einer alleinigen Operation belegt. Da in den Studien lediglich etwa 50% der Patienten eine postoperative Chemotherapie erhalten konnten, ist allerdings derzeit unklar, welche Rolle die postoperative Therapie in der Verbesserung der Prognose spielt bzw. welche Patienten von der postoperativen Therapie profitieren (326).

78.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Vor Einleitung einer postoperativen Chemotherapie sollte mit einfachen Mitteln (Röntgen-Thorax, Sonographie Abdomen) eine Metastasierung ausgeschlossen werden.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Im Falle des Nachweises einer Metastasierung ist es nicht sinnvoll, das in kurativer Intention präoperativ begonnene Chemotherapiekonzept fortzusetzen (GCP). In der veröffentlichten Phase III-Studie zur perioperativen Chemotherapie wurde die Chemotherapie bei Metastasennachweis beendet (326). Auch vor Beginn einer adjuvanten Radiochemotherapie ist das Fortbestehen der kurativen Therapieintention zu überprüfen und Fernmetastasen sind auszuschließen (GCP). Die positiven Ergebnisse der Phase III-Studie zur adjuvanten Radiochemotherapie gelten nur für Patienten ohne Fernmetastasen (366). Im Falle von Fernmetastasen ist ein Radiochemotherapiekonzept nicht mehr sinnvoll.

79.	Statement
Level of Evidence 2	Für Patienten mit R0-Resektion und adäquater D2-Lymphadenektomie ist die postoperative Radiochemotherapie kein Standard.
	de Novo : (366)(367)(368)(369)(370)(371)(372) (373)(374)(375)(376)(377)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

80.	Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei einer Lymphadenektomie <D2 oder in begründeten Risikosituationen kann eine adjuvante Radiochemotherapie bei nicht neoadjuvant behandelten Patienten nach interdisziplinärer Entscheidung im Tumorboard durchgeführt werden.
Level of Evidence 2	de Novo : (366)(367)(368)(369)(370)(371)(372)(373)(374)(375)(376)(377)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

In einer Meta-Analyse von insgesamt 9 Studien mit zusammen 2.025 Patienten (367) konnte insgesamt ein signifikanter Überlebensvorteil für den Einsatz einer peri- oder intraoperativen Radiotherapie nachgewiesen werden. In 4 dieser 9 Studien wurde der Stellenwert der postoperativen Radiotherapie untersucht, wobei in 2 Studien eine parallele Chemotherapie mit 5-FU eingesetzt wurde. Die beiden älteren Studien, die die alleinige Strahlentherapie nach kurativ intendierter Resektion (368)(369) getestet haben, zeigten keinen Vorteil im Gesamtüberleben, allerdings eine Reduktion der lokoregionären Rückfallrate. Bei Allum (368) lag bei der Hälfte der Patienten eine R1-Resektion vor. Die Qualität des chirurgischen Eingriffs ist in beiden Studien unklar. Erste Hinweise, dass eine postoperative simultane Radiochemotherapie die Prognose verbessert, gingen aus der kleinen Studie von Moertel (370) hervor. Obwohl nur 66 Patienten randomisiert wurden, zeigte sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zugunsten der Radiochemotherapie (nach 5 Jahren: 4% vs. 23%). Angaben über das Ausmaß der durchgeführten Lymphknotenresektion fehlen in dieser Studie. Basierend auf den Erfahrungen von Moertel (370), testete die South-West Oncology Group (SWOG) in einer wesentlich größeren Studie (n=556), den Stellenwert einer adjuvanten Radiochemotherapie bestehend aus 4 Zyklen 5FU + Leukovorin in Kombination mit 45 Gy (5x 1,8 Gy pro Woche) Strahlentherapie appliziert zum 2.+3. Zyklus der Chemotherapie (366). Eingeschlossen waren alle Tumorstadien außer Frühkarzinome (T1 N0), wobei es sich mehrheitlich um Hochrisikopatienten (70% T3-T4, 85% N+) und in etwa 80% um Karzinome des Magenantrums und -corpus handelte. Zielvolumen war das Tumorbett sowie die regionären Lymphknoten (etwa entsprechend dem Kompartiment II) inklusive 2 cm Abstand zu den proximalen und distalen Anastomosen. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren ergab sich ein signifikanter Vorteil für die adjuvante Radiochemotherapie mit einer signifikanten Verlängerung des medianen Überlebens um 9 Monate (27 Monate vs. 36 Monate) sowie einem Vorteil bezüglich des rezidivfreien Überlebens und der lokalen Tumorkontrolle. Die Fernmetastasierungsrate wurde nicht beeinflusst. Die Toxizität des Regimes war insgesamt tolerabel, jedoch konnten nur 64% aller Patienten die intendierte Therapie vollständig erhalten. Bei etwa der Hälfte der Patienten trat eine hämatologische Toxizität >CTC Grad 2 (meist Leukopenie), in einem Drittel eine gastrointestinale Toxizität >Grad 2 auf. In 17% bedingte dies einen Therapieabbruch, 3 Patienten verstarben. Obwohl in der Studie eine D2-Lymphknotendissektion empfohlen wurde, erfolgte laut Angabe der Chirurgen nur bei 10% tatsächlich eine D2-Resektion. Bei 36% wurde eine D1-Resektion und bei 54% der Patienten eine Lymphknotendissektion <D1 angegeben. In einer explorativen Subgruppenanalyse

(371) konnte gezeigt werden, dass der Überlebensvorteil bei D1- und <D1-resezierten Patienten gleich groß ist. Die Gruppe der D2-resezierten Patienten war mit nur 54 Patienten zu klein, um eine Aussage treffen zu können. Damit bleibt die Frage ungeklärt, ob eine adjuvante Radiochemotherapie nach D2-Resektion einen Überlebensvorteil bewirkt. Kim et al. (372) gingen dieser Frage in einer nicht randomisierten prospektiven Beobachtungsstudie nach. 990 Patienten in den Stadien II-IV wurde nach kurativer D2-Resektion über die Datenlage aufgeklärt und durften selber entscheiden, ob sie keine adjuvante Therapie erhalten wollten oder eine adjuvante Radiochemotherapie nach dem Macdonald-Schema. 544 Patienten entschieden sich für eine adjuvante Radiochemotherapie. Im Vergleich zu den 446 nicht adjuvant behandelten Patienten verlängerte die adjuvante Radiochemotherapie das mediane Überleben von 63 Monaten auf 95 Monate ($p < 0,02$). Die Toxizität und Durchführbarkeit der adjuvanten Radiochemotherapie war besser als in der Macdonald-Studie. In beiden Studien (366) und (372) wurden aus heutiger Sicht veraltete Bestrahlungstechniken eingesetzt. Aus neueren Studien (373) gibt es Hinweise, dass die Toxizität und Durchführbarkeit einer adjuvanten Radiochemotherapie durch den Einsatz moderner Bestrahlungstechniken verbessert wird, selbst wenn intensivierete Chemotherapieschemata zum Einsatz kommen.

Zusammenfassend sprechen die Daten dafür, dass durch eine adjuvante Radiochemotherapie nach D1- oder <D1-Lymphknotendisektion ein Überlebensvorteil erreicht wird. Bei limitierter Lymphknotendisektion und nicht erfolgter präoperativer Chemotherapie sollte daher eine adjuvante Radiochemotherapie analog zum Macdonald-Protokoll (s.u.) empfohlen werden. Ob eine adjuvante Radiochemotherapie auch nach D2- Lymphknotendisektion das Überleben verbessert, bleibt ungeklärt, wobei allerdings eine große Beobachtungsstudie auch für dieses Kollektiv einen Vorteil nahelegt. Nach D2-Resektion und nicht erfolgter präoperativer Chemotherapie kann daher die Indikation zur adjuvanten Radiochemotherapie interdisziplinär gestellt werden. Dabei wurde diskutiert, dass insbesondere Patienten mit hohem Rückfallrisiko (>6 befallene Lymphknoten) hiervon profitieren. Prospektive Daten, die diese Experteneinschätzung unterstützen, sind allerdings nicht verfügbar. Wenn die Indikation zur adjuvanten Radiochemotherapie gestellt wird, sollten moderne Bestrahlungstechniken (3D oder IMRT) unter Berücksichtigung des EORTC-ROG Zielvolumenkonzeptes (374) mit 45 Gy (5×1.8 Gy pro Woche) zum Einsatz kommen. Als Chemotherapie wird anstelle der Bolus-Injektion von 5-FU heute das infusionale 5-FU-Schema von den meisten Experten als vorteilhaft angesehen (373)(375)(376). Während der Strahlentherapie können 225mg/m²/24h Dauerinfusion empfohlen werden. Vor und nach Radiotherapie können jeweils 2 Zyklen 5-FU 2000mg/m²/24 h/CI + Leucovorin 500mg/m² über 2 h an den Tagen 1, 8, und 15, Wiederholung Tag 29 empfohlen werden. Diese Therapie lässt sich auch mit Cisplatin (und ggf. Paclitaxel) oder Irinotecan kombinieren (373). Wenn Cisplatin vor oder nach der Strahlentherapie appliziert wird, sollten besondere Dosisrestriktionen bezüglich der Nieren bei der Bestrahlungsplanung eingehalten werden (377).

3.9.6. Adjuvante Therapiekonzepte

81.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Nach primärer R0-Resektion (ohne präoperative Chemotherapie) sollte keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.
Level of Evidence 1a	:de Novo : (326)(378)(379)(380)(381)(382)(383)
Abstimmung im Plenum	Konsens

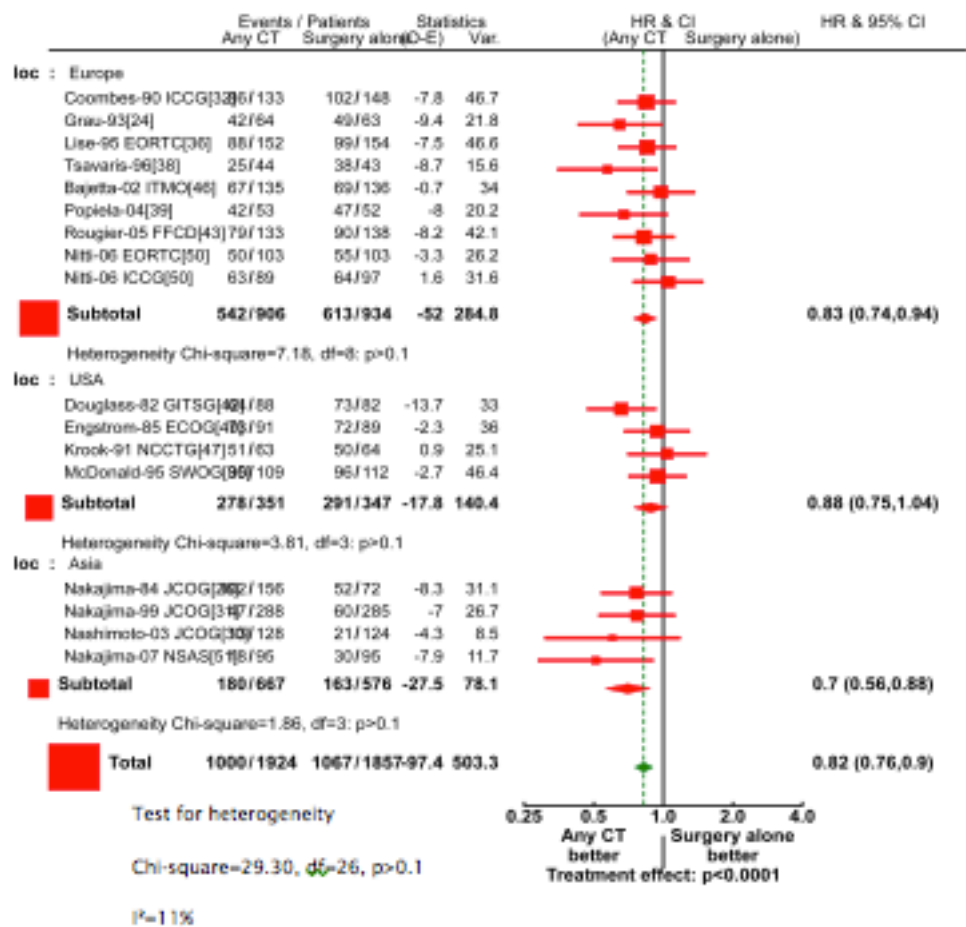
Hintergrund

Diese relative Negativempfehlung entstand aus dem Wunsch des Plenums auf eine positive Präferenz der perioperativen bzw. neoadjuvanten Therapie als primäre Behandlungsstrategie für Patienten mit primär lokal fortgeschrittenen Tumorstadien. Die Empfehlung bezieht sich damit vor allem auf die präoperative Entscheidungsfindung in Tumorkonferenzen. Die perioperative und neoadjuvanten Therapiekonzepte „sollen/sollten“ bevorzugt eingesetzt werden, da sie besser wirksam, besser verträglich und auch in einem höheren Prozentsatz bei den Patienten zu applizieren sind. Eine alleinige adjuvante Therapie wird damit nicht als primäres Therapiekonzept von der Leitgruppenkommission für die Tumorkonferenz empfohlen, da 1) eine alleinige adjuvante Therapie aufgrund des postoperativen Allgemeinzustandes bei viel weniger Patienten durchführbar ist (326)(378) und 2) der Nutzen eines perioperativen Therapiekonzeptes durch positive Einzelstudien besser belegt ist und 3) die Überlebensverbesserung durch ein perioperatives Therapiekonzept größer zu sein scheint, als durch eine alleinige adjuvante Therapie [13% vs. 5,8%]. Trotz der hohen Evidenz durch Meta-Analysen und positive asiatische Phase III-Studien spricht das Plenum daher keine klare Empfehlung für die alleinige adjuvante Therapie aus (378)(379)(380)(381)(384)(382)(383).

Sollte jedoch bei Patienten durch unzureichendes Staging oder Notoperation kein präoperatives Therapieverfahren eingeleitet worden sein, kann bei Patienten mit primär lokal fortgeschrittenen Tumorstadien (v.a. mit positivem LK-Status) die adjuvante Chemotherapie nach der vorliegenden Evidenz erwogen und angeboten werden. So wurden über 20 randomisierte Studien bei Patienten publiziert, die keine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten. Allerdings weisen nur wenige einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben durch die adjuvante Chemotherapie nach. Die wenigen positiven Studien betreffen v.a. asiatische Patienten. Bereits in den 90iger Jahren belegten Metaanalysen einen kleinen, statistisch signifikanten Vorteil für die adjuvante Chemotherapie (379)(380)(381). Wie eine Meta-Analyse von Janunger zeigt (381), ist dieser Vorteil jedoch ausschließlich auf Studien bei asiatischen Patienten zurückzuführen. Die Hazard ratio für das Gesamtüberleben lag in den „westlichen“ Studien bei 0,96 (95 % KI, 0,83-1,12) und in den asiatischen Studien bei 0,58 (95 % KI, 0,44-0,76). Auch in aktuellen randomisierten Studien sind die Ergebnisse in Europa negativ, während in Asien Einzelstudien einen signifikanten Überlebensvorteil für die adjuvante Chemotherapie ergaben. Im Jahr 2010 veröffentlichte die GASTRIC eine Meta-Analyse auf dem Boden individueller Patientendaten (383). Insgesamt wurden 3838 Patienten aus 17 Studien einbezogen, deren Patientenaufnahme vor 2004

abgeschlossen war. Diese Analyse umfasst somit 2/3 aller durchgeführten Phase III-Studien zu dieser Fragestellung mit einem medianen Follow-Up von über 7 Jahren. Diese Analyse weist einen Vorteil für die adjuvante Chemotherapie auf. Die Hazard ratio für das Gesamtüberleben beträgt 0,82 (95 % KI, 0,76-0,90, $p < 0,001$), entsprechend einer absoluten Verbesserung der Überlebenschancen nach 5 Jahren von 5,8%. In dieser Analyse zeigte sich auch bei europäischen Studien ein Vorteil durch die adjuvante Therapie.

Adjuvante Studien sind in der nachfolgenden Tabelle mit individuellen Patientendaten nach Kontinent und Hazard ratio für das Gesamtüberleben dargestellt (383).



CT: Chemotherapie. O und E entsprechen der Anzahl der beobachteten (O) und der erwarteten (E) Ereignisse bei der Hypothese eines fehlenden Behandlungseffekts an allen Zeitpunkten. VAR ist die Varianz der Statistiken, die auch das Gewicht jeder Studie bewertet. Das Hazard-Ratio (HR) und ihre assoziierten 95% Konfidenzintervalle (CI) sind dargestellt. P-Werte sind Werte für effektmodifiziertes Testen für Heterogenität innerhalb und über die Regime. Die Größe der Datenmarker ist proportional zu der Anzahlgröße der jeweiligen Studienpopulation (383)

Sondervotum der DGHO

Eine adjuvante Chemotherapie kann für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom (v.a. mit positivem LK-Befall) erwogen und angeboten werden, bei denen durch unzureichendes Staging kein präoperatives Verfahren eingeleitet worden ist.

82.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei primär komplett reseziertem Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs (keine präoperative Chemotherapie) sollte keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.
Level of Evidence 1	Leitlinienadaptation (SIGN)(30)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Die beim Magenkarzinom genannten Meta-Analysen ebenso wie die jüngeren Phase III-Studien unterscheiden nicht zwischen dem eigentlichen Magenkarzinom und dem Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs. In 4 der 8 jüngeren Phase III-Studien sind auch Patienten mit Übergangskarzinomen eingeschlossen. Die Ergebnisse wurden jedoch nicht separat berichtet.

83.	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Außerhalb klinischer Studien soll eine adjuvante Immuno-Chemotherapie nicht durchgeführt werden.
Level of Evidence 1a	de Novo: (353)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

84.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Eine adjuvante Therapie mit zielgerichteten Substanzen alleine oder in Kombination mit Chemotherapie soll außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Es existieren 9 randomisierte Studien, die eine adjuvante Chemotherapie versus eine adjuvante Immuno-Chemotherapie untersucht haben. Alle wurden mit asiatischen Patientenkollektiven durchgeführt. Es wurden ausschließlich passiv-unspezifische Immuntherapieverfahren angewendet, in 8 Studien Polysaccharid K (PSK), in 1 Studie (poly A:U). Eine Meta-Analyse der PSK-Studien mit 8.009 eingeschlossenen Patienten belegt einen Überlebensvorteil für die adjuvante Immuno-Chemotherapie mit einer HR von 0.88 (95% KI, 0.79-0.98; p=0.018). Auch die Phase III-Studie (n=280) mit (poly A:U) zeigt einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil zugunsten der Immuno-Chemotherapie. Diese Ergebnisse sind aber nicht auf die europäischen Populationen übertragbar. Da Meta-Analysen für die alleinige adjuvante Chemotherapie in Europa nicht hoch signifikant waren und somit keine eindeutige Indikation für eine adjuvante Chemotherapie besteht, kann auch für die adjuvante Immuno-Chemotherapie keine klare Empfehlung außerhalb von Studien gegeben werden (353). Auch Daten prospektiver Studien für zielgerichtete Substanzen müssen zunächst abgewartet werden.

85.	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine intraperitoneale Chemo(immun)therapie soll außerhalb klinischer Studien nicht durchgeführt werden.
Level of Evidence 1	Leitlinienadaptation (SIGN)(30)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

In einer Metaanalyse wurden aus 977 Veröffentlichungen 13 Studien mit 1.648 Patienten für die hypertherme (HIPEC) und normotherme intraoperative intraperitoneale Chemotherapie sowie frühe postoperative intraperitoneale Chemotherapie in der adjuvanten Situation untersucht. Für die HIPEC wurde ein signifikanter Überlebensvorteil mit einer HR von 0,60 (95% KI, 0,43-0,83, p=0,002) unter Einbeziehung von drei randomisierten Studien mit insgesamt 318 Patienten gefunden (385)(386). Die Limitierung dieser Daten zugunsten der HIPEC ergibt sich aus der

asiatischen Studienpopulation, der limitierten Patientenzahl der einzelnen Studien sowie der eingeschlossenen Tumorstadien und unterschiedlich verwendeten Behandlungsregimes. Ebenso ist die intraperitoneale Chemotherapie mit einem erhöhten Risiko für Neutropenie und das Auftreten von abdominellen Abszessen verbunden. Aufgrund der momentanen Studienlage gibt es Hinweise dafür, dass die adjuvante hypertherme intraperitoneale Chemotherapie nach R0-Resektion eines fortgeschrittenen Magenkarzinoms die Rate der peritonealen Rezidive senkt. Die positiven Ergebnisse stammen alle aus Asien und wurden in Europa und den U.S.A. bisher nicht reproduziert. Bei synchroner und limitierter Peritonealmetastase, zeigt sich für eine Subgruppe von Patienten nach chirurgischer kompletter Zytoreduktion und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie eine 5-Jahre Überlebenswahrscheinlichkeit von bis zu 30% (387). Die intraperitoneale hypertherme Chemotherapie in Kombination mit einer Resektion kann dennoch derzeit nicht als Standard angesehen werden und sollte zunächst weiter evaluiert werden. Daher wird die Behandlung im Rahmen von Studien empfohlen. Eine Metaanalyse von insgesamt 13 prospektiv randomisierten Studien (mit insgesamt 1.700 eingeschlossenen Patienten) konnte zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit, 5 Jahre postoperativ zu überleben, um 1,3 Mal höher nach erfolgter intraperitonealer Chemotherapie und Gastrektomie im Vergleich zur alleinigen Gastrektomie beträgt (388). Die Morbidität ist erhöht, insbesondere was die Rate der intraabdominellen Abszessbildung und der Neutropenien betrifft. Die einzige Studie, die in Europa durchgeführt wurde, konnte die Ergebnisse bzgl. der Prognose allerdings nicht bestätigen. Eine kürzlich publizierte prospektiv randomisierte Studie aus Japan konnte zeigen, dass bei 88 Patienten mit positiver intraperitonealer Zytologie, die extensive peritoneale Lavage kombiniert mit einer intraperitonealen Chemotherapie nach Gastrektomie die Prognose signifikant verbessert (43.8% 5-Jahre ÜLR gegenüber 0% in der Kontrollgruppe) (389). Die Ergebnisse der bisherigen Phase II-Studien zeigen, dass Patienten mit einer limitierten Peritonealmetastase (Peritoneal Cancer Index <10, max. Wert 39) von einer chirurgisch kompletten Zytoreduktion profitieren können (390)(391). Die präoperative Laparoskopie mit Beurteilung des Dünndarmes spielt eine wichtige Rolle in der Auswahl geeigneter Patienten. Die mediane Überlebenszeit betrug max. 19 Monate, bei den meisten Studien lag diese jedoch um 1 Jahr, etwa wie nach alleiniger systemischer Chemotherapie. Dennoch betrug die 5-Jahre Überlebensrate 27-32% (392)(393)(394)(395)(316)(396)(397). Somit existiert offenbar eine Gruppe ausgewählter Patienten die langfristig von dieser Behandlung profitieren können. Besonders das Ansprechen auf die systemische Chemotherapie und die synchrone Peritonealmetastasen (gegenüber der metachronen) erwiesen sich als günstigere Prognosefaktoren. Patienten mit Organmetastasen kommen für diese Behandlungsform nicht in Frage. In Europa stammen die meisten Ergebnisse aus Frankreich, wo die Zytoreduktion mit intraperitonealer Chemotherapie die Standardbehandlung für das peritoneal metastasierte Kolonkarzinom darstellt. Beim Magenkarzinom dagegen, werden noch weitere Studienergebnisse abgewartet (398). Eine prospektiv randomisierte Studie wurde bisher nicht durchgeführt (388).

3.10. Tumorgerichtete palliative Therapie

3.10.1. Medikamentöse Tumorthherapie

86.	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patienten in gutem Allgemeinzustand soll eine systemische Chemotherapie angeboten werden. Therapieziel ist die Verbesserung des Überlebens und der Erhalt der Lebensqualität. Ein erhöhtes Alter stellt keine Kontraindikation dar.
Level of Evidence 1b	de Novo: siehe Evidenzbericht (399)(400)(401, 402)(403, 404)(405)(406)(407)(408)(361)(409)(410)(411)(412)(413)(414)(415)(416)(417)(418)(419)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Im Vergleich zu den supportiven Maßnahmen („best supportive care“, BSC) konnten für die systemische Chemotherapie nicht nur eine statistisch signifikante Verbesserung der Überlebenszeit (HR 0.39; 95% KI, 0.28-0.52) (399)(400)(401, 402) sondern auch ein längerer Erhalt der Lebensqualität (399), eine bessere Symptomenkontrolle, und eine Verbesserung des Allgemeinzustands (399)(403, 404) nachgewiesen werden. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass in diese Studien ausschließlich Patienten mit Allgemeinzustand ECOG 0-2 eingeschlossen wurden. Bei Patienten mit deutlich reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 3) ist der Nutzen einer systemischen Chemotherapie nicht belegt (405). Das mittlere Erkrankungsalter für das Magenkarzinom in Deutschland liegt gegenwärtig bei 70 Jahren für Männer und bei 75 Jahren für Frauen (406). Im Gegensatz dazu liegt das mediane Alter der in die meisten klinischen Studien eingeschlossenen Patienten zwischen 55 und 65 Jahren. Nur solche älteren Patienten, die einen ausreichenden Performance-Status und keine signifikanten Komorbiditäten haben, wurden in die genannten Therapiestudien eingeschlossen. Weil mit zunehmendem Alter auch die Häufigkeit altersassoziierter Veränderungen, wie in nachfolgender Tabelle genannt, steigt, ist bei entsprechendem Verdacht eine systematische Erfassung von Komorbiditäten sinnvoll (s. Tabelle). Auf die Frage, ob die Altersverteilung der in die jeweilige Therapiestudie eingeschlossenen Patienten für die Population von Patienten mit Magenkarzinom in Deutschland repräsentativ ist, wird bei der Darstellung und Diskussion der einzelnen Therapieregime eingegangen (siehe v.a. Kapitel Oxaliplatin- und Docetaxel-haltige Therapieregime). Aktuell liegen nur wenige Phase II-Studien vor, in die ausschließlich ältere Patienten eingeschlossen wurden. Die Frage nach dem Vergleich der Kombinations- versus Monotherapie speziell bei älteren Patienten wurde in aktuellen Studien nicht untersucht. Eine kürzlich publizierte, randomisierte Phase II-Studie (407), in der die Monotherapien mit S-1 und Capecitabine miteinander verglichen wurden, konnte die Durchführbarkeit einer Monotherapie mit Capecitabine bei älteren Patienten belegen. Die Ergebnisse entsprechen anderen Studien für die Monotherapie mit Fluoropyrimidinen (408)(361) (AWMF Reg.- Nr. 032/009).

Kategorien des geriatrischen Assessments und Instrumente zu ihrer Erfassung

Kategorie	Instrumente zur Erfassung	Literatur
Funktioneller Status	Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)	(409)
	Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL)	(410)
Dépression	Geriatric Dépression Scale (GDS)	(411)
Demenz	Uhr-Zeichen-Test	(412)
	Mini-Mental-Status-Examination (MMSE)	(413)
	Demenz-Detektionstest (Demtect)	(414)
Ernährung	Mini-Nutritional-Assessment (MNA)	(415)
Mobilität	Tinetti-Test	(416)
	Timed Up & Go-Test	(417)
Soziale Situation	Sozialassessment	(418)
	Fragebogen zur sozialen Unterstützung (F-Sozu)	(419)

87.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine palliative medikamentöse Tumortherapie sollte zum frühest möglichen Zeitpunkt nach Diagnosestellung der lokal fortgeschritten inoperablen oder metastasierten Erkrankung eingeleitet werden.
Level of Evidence 1a	de Novo: (332)(356, 420, 421)(331, 422)(423)(424)
Abstimmung im Plenum	Konsens

88.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Über die Dauer der palliativen medikamentösen Tumortherapie sollte in Abhängigkeit vom Tumoransprechen, der therapieassoziierten Toxizität und der Patientenvorstellungen entschieden werden.
Level of Evidence 1a	de Novo: (332)(356, 420, 421)(331, 422)(423)(424)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

In der überwiegenden Mehrzahl der Studien (356, 420, 421)(331, 422)(423) wurde die Therapie bis zur Tumorprogression, inakzeptabler Toxizität oder Zurücknahme des Einverständnisses durch den Patienten durchgeführt. In 2 Studien wurde die Dauer für die Erstlinientherapie folgendermaßen festgelegt: 1. Cunningham (332): Maximale Therapiedauer 8 Zyklen (entspricht 24 Wochen); bei Einsatz der anthrazyklinhaltigen Regime (ECF, EOX, EOF, ECX) sollte daher – auch bei guter Verträglichkeit und Wirksamkeit – die Dauer der Erstlinientherapie auf 24 Wochen begrenzt werden. 2. Für das HD-5-FU/LV-Regime (424) wurde die Dauer der Erstlinientherapie auf 4 Zyklen von jeweils 7 Wochen begrenzt. Dabei wurde im letzten Zyklus kein Cisplatin eingesetzt. Der Nutzen einer längeren Therapiedauer ist für dieses Regime nicht belegt.

89.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	<p>Vor dem Einsatz einer palliativen medikamentösen Tumorthherapie sollte der HER-2-Status als positiver prädiktiver Faktor für eine Therapie mit Trastuzumab bestimmt werden.</p> <p>Die histopathologische Bestimmung am Tumorgewebe soll qualitätsgesichert durchgeführt werden.</p>
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Der prädiktive Wert der HER-2-Überexpression beruht im Wesentlichen auf der kürzlich publizierten ToGA-Studie (356). Die Ergebnisse dieser randomisierten Phase-III-Studie zeigten, dass die Addition des HER-2-Antikörpers Trastuzumab zur Standardchemotherapie bei Patienten mit positivem HER-2-Status eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der medianen Überlebenszeit (s. unten) bewirkt. Im Vorfeld dieser Studie war der HER-2-Status bei 3.807 Patienten aus Europa, Lateinamerika und Asien bestimmt worden. Der Anteil der HER-2-positiven Magenkarzinome – in der o. g. Studie definiert als eine HER-2-Genamplifikation, nachgewiesen mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH+) oder immunhistochemisch dreifach positiver HER-2-Expression (IHC 3+) – lag bei 22%. In der Subgruppe der Patienten, deren Tumore IHC3+ oder IHC2+/FISH+ waren, war der Einsatz des HER-2-Inhibitors Trastuzumab besonders wirksam. Das mediane Überleben der mit Trastuzumab behandelten Patienten in dieser Subgruppe lag bei 16 Monaten (versus 11,8 Monaten bei Therapie ohne Trastuzumab). In den Subgruppen IHC0/FISH+ und IHC1+/FISH+ konnte hingegen für die mit Trastuzumab behandelten Patienten kein Vorteil in Bezug auf die Überlebenszeit beobachtet werden. Bei kritischer Analyse liefert die ToGA-Studie lediglich einen indirekten Hinweis dafür, dass die HER-2-Überexpression prädiktiv für das Ansprechen auf Trastuzumab beim Magenkarzinom ist, da HER-2-negative Patienten in die Studie nicht eingeschlossen wurden. Aufgrund der starken Analogie dieser Daten zum Mammakarzinom, wo die HER-2-Inhibition als therapeutische Strategie bei HER-2-überexprimierenden Tumoren

etabliert ist, wird die prädiktive Wertigkeit der HER-2-Überexpression beim Magenkarzinom als überzeugend beurteilt. Allerdings wurde für die Indikationsstellung zur Behandlung mit Trastuzumab aufgrund der Subgruppenanalyse anders als in der ToGA-Studie die HER-2-Positivität als IHC3+ oder IHC2+/FISH+ (nicht FISH+ IHC neg. oder IHC 1+) definiert (356).

Hinweis für die pathologische Aufarbeitung: Die Behandlung des metastasierten Magenkarzinoms mit Trastuzumab ist gemäß Europäischer Arzneimittelagentur an die Bestimmung des HER-2neu-Status gekoppelt (361)(361). Bei der Bestimmung des HER-2-Status muss die Zuverlässigkeit der eingesetzten Nachweisverfahren sichergestellt sein. Dies beinhaltet die interne Testvalidierung, die Verwendung standardisierter Protokolle und interner Kontrollen sowie die regelmäßige erfolgreiche Teilnahme an externen Qualitätssicherungsmaßnahmen (425).

3.10.2. Vorgehen bei Tumoren ohne HER-2-Überexpression

90.	Statement
Level of Evidence 1a	Die Kombinationstherapie ist der Monotherapie mit 5-FU bzw. oralen Fluoropyrimidinen in Bezug auf die Überlebenszeit signifikant überlegen.
	De novo: siehe Evidenzbericht (331)(334)(420)(423)(424)(426)(427)(428)(429)(430)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

91.	Statement
Level of Evidence 1a	Indiziert ist eine systemische Platin/Fluoropyrimidin-haltige Kombinationstherapie. Bei der Indikationsstellung sind mögliche Kontraindikationen zu berücksichtigen.
	De novo: siehe Evidenzbericht (331)(334)(420)(423)(424)(426)(427)(428)(429)(430)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Obwohl die für die Definition des Stellenwertes Fluoropyrimidin/Cisplatin-haltiger Therapien wesentlichen Studien (424)(420) erst in den letzten beiden Jahren publiziert worden sind, wurden Fluoropyrimidin/Cisplatin-haltige Kombinationen in den meisten aktuellen Phase III-Studien als Referenzarm eingesetzt (334)(423)(331)(426).

Eine systematische Aufarbeitung der bis einschließlich März 2009 publizierten Literatur in einer Meta-Analyse(427)(428) konnte einen statistisch signifikanten und konsistenten Überlebensvorteil für die Kombinations- im Vergleich zur Monotherapie mit 5-FU nachweisen (N= 1.914 Pat. in 13 Studien; HR für das Gesamtüberleben 0,82; 95% KI, 0,74-0,90). Dies entspricht einem medianen Überleben von 8,3 vs. 6,7 Monaten für die mit Kombinations- versus Monotherapie behandelten Patienten. Bei Analyse der Zeit zur Tumorprogression konnte eine noch stärkere Überlegenheit der Kombinationstherapie nachgewiesen werden (HR 0,67; 95% KI, 0,49-0,93). Beim Vergleich der Toxizitäten bestanden keine signifikanten Unterschiede (429). Randomisierte Studien zum Vergleich der 5-FU-Monotherapie versus best supportive care fehlen. Allerdings konnte für die Monotherapie mit 5-FU eine Verbesserung der klinischen Symptome und ein Erhalt der Lebensqualität in einer randomisierten Studie nachgewiesen werden (430). Für die weiterführende, methodische und inhaltliche Diskussion dieser Frage wird auf den Evidenzbericht, Themenbereich palliative tumorspezifische Therapie, verwiesen.

92.	Statement
Level of Evidence 1b	Eine Dreifachkombination mit Cisplatin/5-FU und Docetaxel (DCF) führt bei einer jüngeren Patientenpopulation (median 55 Jahre) im Vergleich zu einer Zweifachtherapie mit Cisplatin/5-FU zu einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil, ist jedoch mit einer höheren Rate an Toxizitäten verbunden.
	de Novo:siehe Evidenzbericht (332)(334)(406)(426)(431)(432)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

93.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Docetaxel-haltige Dreifachkombination (DCF) sollte daher nur Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbidität angeboten werden.
Level of Evidence 1b	de Novo: siehe Evidenzbericht (332)(334)(406)(426)(431) [438]
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Die Evaluierung von Docetaxel beim metastasierten Magenkarzinom erfolgte im Wesentlichen in der V325-Studie, in der Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-FU mit Cisplatin/5-FU als Kontrollarm verglichen wurde (426). DCF verbesserte statistisch signifikant die Zeit bis zur Progression (primärer Endpunkt) und darüber hinaus die Ansprechrate und das Gesamtüberleben (HR 0,77; log-rank P=.02; 2-Jahres Überlebensrate 18.4 v 8.8%). Dies übersetzte sich in einen längeren Erhalt der Lebensqualität (erhoben mittels krebsspezifischer EORTC-Fragebögen) und des Allgemeinzustandes (Karnofskyindex) der Patienten (431). Eine weitere randomisierte Phase-II-Studie bestätigte die verbesserten Ansprechraten von DCF im Vergleich zu ECF (432), lieferte aber widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der Lebensqualität. Dabei wurde in dieser kleineren Studie eine andere methodische Herangehensweise bei der Auswertung der Lebensqualität gewählt: Roth verglich die durchschnittlichen Werte der Lebensqualität, während Ajani die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität verglich. In der Studie von Roth betrug die Zeit bis zum Erreichen einer objektiven Remission bei DCF 1,6 Monate, im Vergleich zu 3 Monaten bei ECF. Dieser Aspekt kann bei Patienten mit hohem Remissionsdruck wie z.B. im Falle einer tumorbedingten Obstruktion und in der neoadjuvanten Situation von Bedeutung sein. Die Addition von Docetaxel zu CF in der Studie von van Cutsem (426) verschlechterte allerdings das ohnehin ungünstige hämatologische Toxizitätsprofil des CF-Schemas. Neutropenien Grad 3 und 4 traten mit DCF häufiger auf (82% vs. 57%). Damit stieg das Infektionsrisiko während der Neutropenie von 12% mit CF auf 29% mit DCF an. Die Nebenwirkungsraten waren bei älteren Patienten (>65 Jahre) besonderes hoch. Eine

prophylaktische Applikation von G-CSF fand in der Studie nicht statt. Es gab keine Unterschiede in der Rate toxischer Todesfälle zwischen den beiden Studienarmen (426). Die Frage, ob die gemessenen, statistisch signifikanten Vorteile im Bezug auf Gesamtüberleben und Lebensqualität den Nachteil einer vermehrten Toxizität aufwiegt, ist Gegenstand der Diskussion (433).

Zwei wichtige Aspekte müssen bei der Interpretation der Studie von van Cutsem berücksichtigt werden (426):

1. Das mediane Alter der Patienten in beiden Therapiearmen lag bei 55 Jahren. Damit waren die in diese Studie eingeschlossenen Patienten etwa 10 Jahre jünger als in anderen Studien (332)(334). Die wenigen älteren Patienten litten mehr unter den Toxizitäten des DCF-Regimes. Die Ergebnisse dieser Studie sind deshalb nur mit Einschränkung auf die allgemeine Population von Patienten mit Magenkarzinomen in Deutschland zu übertragen (medianes Erkrankungsalter bei Männern je 70 Jahre, bei Frauen 75 Jahre (406).

2. Im Vergleich zu der von Cunningham (332)publizierten Studie (75,7-79,5% Patienten mit metastasierter Erkrankung in den unterschiedlichen Therapiearmen) lag der Anteil an Patienten, welche eine metastasierte Erkrankung hatten, mit 96 und 97% in beiden Therapiearmen der V 325-Studie wesentlich höher (426). Weiterhin wurden in die Studie von Cunningham auch Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des gastro-ösophagealen Übergangs eingeschlossen (7,6-12,8% in den unterschiedlichen Therapiearmen). Aufgrund dieser Unterschiede in den Patientenpopulationen sind die Ergebnisse beider Studien nur mit Einschränkung vergleichbar.

Methodisch ist die genannte, von van Cutsem et al. publizierte Studie von adäquater Qualität. Sämtliche, für diese Leitlinie als relevant erachteten Endpunkte wurden mit hoher Präzision gemessen (LOE 1b). Weitere Details sind im Evidenzbericht aufgeführt.

94.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence GCP	Die sogenannten modifizierten DCF-Schemata verfügen über ein im Vergleich zum klassischen DCF verbessertes Nebenwirkungsprofil.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

95.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Besteht eine Indikation zu einer Docetaxel-basierten Dreifachkombination, kann der Einsatz der modifizierten DCF-Schemata in Erwägung gezogen werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Ziele der in der AIO durchgeführten Entwicklung „modifizierter DCF-Protokolle“ waren die Verbesserung des Nebenwirkungsprofils und die Evaluation Docetaxel-haltiger Regime bei älteren Patienten. Zwei Studien wurden publiziert:

In der Gastro-Tax-1 Studie (434) erhielten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Magenkarzinom wöchentlich Folinsäure 500 mg/m² und 5-FU 2000 mg/m² (24-h) und an den Tagen 1, 15 und 29 jeweils Docetaxel 50 mg/m² und Cisplatin 50 mg/m² (T-PLF-Schema). Der Zyklus wurde an Tag 50 wiederholt. Im Studienverlauf wurde aufgrund von Toxizitäten Cisplatin und Docetaxel auf jeweils 40 mg/m² reduziert. Auch in dieser Studie (n=60) waren die Patienten relativ jung (medianes Alter 53 Jahre). 24 Patienten hatten lokal fortgeschrittene Tumore, 36 waren metastasiert. Die Ansprechrate betrug 47%. Die Rate an Neutropenie Grad 3-4 lag bei 21,6%, die Rate an febriler Neutropenie bei 5%. Grad 3-4 Durchfall und Fatigue lagen bei 20% und 18%. Medianes progressionsfreies- und Gesamtüberleben waren 9,4 und 17,9 Monaten.

In der FLOT-Studie wurde das vorpublizierte FLO-Schema um Docetaxel 50 mg/m² ergänzt (421). 59 Patienten wurden mit einem medianen Alter von 60 Jahren eingeschlossen. 93% der Patienten hatten eine metastasierte Erkrankung. Dosisreduktionen waren nicht nötig. 46,3% der Patienten zeigten eine Neutropenie Grad 3-4, 3,7% hatten eine febrile Neutropenie. Die Raten an Grad 3-4 Durchfall und Fatigue lagen bei 14,8% und 11,1%. Die Ansprechrate lag bei ~50%. Das progressionsfreie bzw. das Gesamtüberleben lag bei 5,3 bzw. 11,3 Monaten.

Zusammenfassend sprechen die vorliegenden Ergebnisse von Phase II-Studien für eine reduzierte, besonders hämatologische Toxizität der FLOT und T-PLF (TEX) Schemata. Allerdings wurden keine Phase III-Studien zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit dieser Schemata im Vergleich zum klassischen DCF durchgeführt. Docetaxel-haltige Zweifachkombinationen (DF oder CF) zeigten in randomisierten Studien im Vergleich zu CF keine Verbesserung der Wirksamkeit (435)(436) und stellen keine Alternative zum DCF dar.

Ausgewählte Studien zu Docetaxel-haltigen Kombinationstherapien

Referenz	Patienten N =	Therapie- Regime	Ansprechrate	MedianesGesamt- Überleben
Van Cutsem (426)	445	DCF vs. CF	36,7% vs. 25,4%	9,2 Monate vs. 8,2 Monate
Lorenzen (437)	60	T-PLF	47%	17,3 Monate *
Al Batran (421)	59	FLOT	57,7%	11.1 Monate

* 20 Patienten hatten lokal fortgeschrittene nicht metastasierte Stadien

96.	Statement
Level of Evidence 1b-	Oxaliplatin hat eine dem Cisplatin vergleichbare Wirksamkeit, die Toxizitätsprofile sind jedoch unterschiedlich.
	de Novo: siehe Evidenzbericht primäre Quellen (331)(332)(334)(438)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

97.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Therapieentscheidung zwischen diesen beiden Substanzen sollte deshalb die Begleiterkrankungen des jeweiligen Patienten berücksichtigen.
Level of Evidence 1b-	de Novo: siehe Evidenzbericht primäre Quellen (331)(332)(334)(438)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Oxaliplatin, ein Platinderivat der dritten Generation, hat sich in den letzten Jahren in der Therapie des kolorektalen Karzinoms einen festen Stellenwert etabliert. Wesentlicher Unterschied zum Cisplatin ist die geringere Nephrotoxizität, welche die für die Therapie mit Cisplatin notwendige Hyperhydratation überflüssig macht. Allerdings wird dieser Vorteil mit einer höheren Rate an peripherer Neuropathie erkaufte. Auf der Basis multipler Phase II-Studien beim Magenkarzinom, wurden in den letzten Jahren 2 randomisierte Phase III- Studien (334)(332) sowie eine weitere randomisierte Phase II-Studie (331) zum Stellenwert von Oxaliplatin beim Magenkarzinom durchgeführt: Die englische REAL-2-Studie (n=1.002; (332) hat den Stellenwert von Oxaliplatin (O) als Alternative zum Cisplatin (C) und Capecitabine (X) als Alternative zum 5-FU (F) innerhalb des ECF-Protokolls (Epirubicin, Cisplatin, 5-FU) überprüft. Eine 2x2-Randomisierung ergab insgesamt 4 Therapiearme (ECF, ECX, EOF, EOX). Diese Studie konnte die Non-Inferiorität von Oxaliplatin im Vergleich zum Cisplatin und von Capecitabine im Vergleich zum 5-FU belegen. Die Patienten im EOX-Arm (welche beide neuen Substanzen erhielten) hatten - im Vergleich zu den Patienten im ECF-Arm - zudem ein signifikant verlängertes medianes Überleben (11,2 vs. 9,9 Monate; HR 0,66-0,97; p= 0,02). Die Rate an thromboembolischen Ereignissen, Anämie und Leukopenie war bei den mit Cisplatin behandelten Patienten deutlich höher als unter Therapie mit Oxaliplatin. Eine zweite Studie (n=220) (334) verglich die Oxaliplatin-haltige Zweifachkombination FLO (5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin) mit der Cisplatin-haltigen Kombination FLP (5-FU, Leucovorin, Cisplatin). Die Ergebnisse zeigten für die Gesamtpopulation dieser Studie nicht-signifikante Trends zur

Verbesserung des progressionsfreien- und Gesamtüberlebens. Eine ungeplante Subgruppenanalyse zeigte, dass besonders Patienten über 65 Jahre (n=94) von dem Oxaliplatin-haltigen Protokoll FLO profitiert haben (Ansprechrate 40% v 16%, progressionsfreies Überleben 6,0 vs. 3,1 Monate, Gesamtüberleben 13,9 vs. 7,2 Monate). Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis ist die hohe Rate an frühen Therapieabbrüchen bei älteren Patienten im Cisplatinarm. In der Gesamtpopulation verursachte FLO signifikant weniger Grad 1-4 Anämie, Leukopenie, Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Alopezie, Nierentoxizität und thromboembolische Ereignisse als FLP.

Diese Daten bestätigen die Ergebnisse einer früheren retrospektiven Analyse (n=1,080), in der Effektivität und Toxizität Cisplatin-haltiger Kombinationschemotherapien bei Patienten mit Magenkarzinomen unter 70 und ≥ 70 Jahre miteinander verglichen wurden (438). Dabei war bezüglich der Toxizitäten insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen festzustellen. Allerdings musste die Cisplatin-haltige Chemotherapie bei Patienten ≥ 70 Jahre häufiger vorzeitig abgebrochen werden (49 vs. 37%. P=0,06). Zusammenfassend lässt sich zum Stellenwert der Oxaliplatin- im Vergleich zu Cisplatin-basierten Therapieregimen feststellen, dass die Evidenz aus 2 großen, methodisch adäquaten, randomisierten Studien mit insgesamt 1,222 Patienten gegen signifikante Unterschiede im Gesamt- und progressionsfreien Überleben zwischen den Therapieregimen spricht. Relevante Unterschiede bestehen im Toxizitätsprofil. Diese sind im Evidenzbericht im Detail aufgeführt. Der gegenüber der Evidenz abgeschwächte Empfehlungsgrad ergibt sich daraus, dass Oxaliplatin in der gegebenen Indikation in Deutschland nicht zugelassen ist.

Ausgewählte randomisierte Studien zum Vergleich Oxaliplatin- versus Cisplatin-haltiger Kombinationstherapien

Referenz	Patienten N =	Therapieregime	Ansprechrate	Medianes Überleben
Al-Batran (334)	112	FLO	34,8%	10,7 Monate
Al-Batran (334)	106	FLP	24,5%	8,8 Monate
Al-Batran (334) Subgruppe >64 Jahre	46	FLO	41,3%	13,9 Monate
Al-Batran (334) Subgruppe >64 Jahre	48	FLP	16,7%	7,2 Monate
Cunningham (332)	245	ECF	42,4%	9,3 Monate
Cunningham (332)	244	EOX	47,9%	11,2 Monate

98.	Statement
Level of Evidence 1a	Capecitabin zeigt eine dem 5-FU vergleichbare Wirksamkeit.
	de Novo: siehe Evidenzbericht (331)(332)(333)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

99.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die orale Gabe von Capecitabin kann Patienten mit ausreichender Nierenfunktion und guter Compliance anstatt der intravenösen 5-FU-Dauerinfusion (wie z. B. bei ECF) angeboten werden.
Level of Evidence 1a	de Novo: siehe Evidenzbericht (331)(332)(333)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Capecitabin, ein orales Fluoropyrimidin, ist beim kolorektalen Karzinom eine etablierte Alternative zur 5-FU-Dauerinfusion. Durch den Einsatz von Capecitabine statt intravenösem 5-FU kann auf die Implantation eines venösen Portsystems, welches mit Risiken wie der Infektion und thrombembolischen Komplikationen verbunden ist, verzichtet werden. Außerdem ist bekannt, dass Patienten – bei gleicher Wirksamkeit – eine orale der intravenösen Chemotherapie bevorzugen. Die methodische Diskussion der Cunningham-Studie wurde im vorherigen Abschnitt behandelt. Zusätzlich zu den Daten von Cunningham liegt eine weitere, randomisierte Studie zum Vergleich Capecitabin- versus 5-FU-haltiger Kombinationstherapien vor (331). Der primäre Endpunkt dieser Studie, welcher der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Capecitabin plus Cisplatin gegenüber 5-FU plus Cisplatin hinsichtlich der Überlebenszeit war, wurde erreicht. Interessanterweise konnte allerdings eine kürzlich publizierte Meta-Analyse (333), in der die Ergebnisse beider Studien für den Vergleich von Capecitabin und 5-FU zusammengefasst sind, eine signifikante Verbesserung sowohl des Gesamtüberlebens (HR 0,87 95% KI, 0,77-0,98; p=0,02), als auch der Ansprechraten (OR 1,38 95% KI, 1,10-1,73; p=0,006) und einen Unterschied im gepoolten medianen Überleben von einem Monat (10,5 vs. 9,5 Monate) zugunsten der mit Capecitabine behandelten Patienten nachweisen. Eine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien konnte ausgeschlossen werden. Bezüglich der Toxizität sind beide Regime vergleichbar. Allerdings soll darauf hingewiesen werden, dass eine ausreichende Compliance der Patienten eine Voraussetzung für die erfolgreiche orale Therapie mit Capecitabine ist. Die Lebensqualität wurde nur in der Studie von Cunningham untersucht und zeigte keine signifikanten Unterschiede

zwischen den mit 5-FU und den mit Capecitabin behandelten Patienten. Zusammenfassend spricht die Evidenz aus insgesamt 2 methodisch adäquaten Phase-III-Studien für die Nicht-Unterlegenheit von Capecitabine im Vergleich zu 5-FU.

Ausgewählte randomisierte Studien zum Vergleich Capecitabine - versus 5-FU-haltige Kombinationstherapien

Referenz	Patienten N =	Therapieregime	Ansprechrate	Medianes Überleben
Cunningham (332)	480	Capacitabin-haltig ECX oder EOX	44,6%	10,9 Monate
Cunningham (332)	484	5-FU-haltig ECF oder EOF	39,4%	9,6 Monate
Kang (331)	160	XP: Capecitabin /Cisplatin	41%	10,5 Monate
Kang (331)	156	FP	29%	9,5 Monate

100.	Statement
Level of Evidence 1a-	Im Rahmen von 5-FU-basierten Kombinationstherapien zeigt Irinotecan eine dem Cisplatin vergleichbare Wirksamkeit.
	de Novo: siehe Evidenzbericht (423)(428)(429)(439, 440)(441)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

101.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine Irinotecan/Fluoropyrimidin-basierte Kombinationstherapie kann Patienten angeboten werden, bei denen aufgrund des Nebenwirkungsprofils eine Alternative zu einer platinhaltigen Kombination sinnvoll ist.
Level of Evidence 1a-	de Novo: siehe Evidenzbericht (423)(428)(429)(439, 440)(441)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Irinotecan wurde bisher in insgesamt 4 randomisierten Studien (439, 440)(429)(423) untersucht, in denen als Kontrollarm ein nicht-irinotecan-haltiges Regime gewählt wurde. Die Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Studien (428) zeigt für das Überleben einen statistisch nicht-signifikanten Überlebensvorteil für die mit Irinotecan behandelten Patienten (HR 0,86 95% KI 0,73-1,02). Die Heterogenität war nicht signifikant ($p=0,83$). Bezüglich der Toxizität war eine geringere Rate an therapieassoziierten Todesfällen festzustellen (0,6 vs. 2,9%, KI 0,08-1,05), die aber ebenso ohne signifikanten Unterschied war. Der gegenüber der Evidenz abgeschwächte Empfehlungsgrad ergibt sich daraus, dass Irinotecan in der Indikation in Deutschland nicht zugelassen ist.

Studien zum Vergleich Irinotecan-haltige versus Cisplatin-Kombinationen

Referenz	Patienten N=	Therapieregime	Ansprechrates	Medianes Überleben
Dank (423)	170	IF	32 %	9,0 Monate
Dank (423)	163	CF	26 %	8,7 Monate
Moehler (441)	53	Irinotecan/ Capecitabine (XI)	38 %	10,2 Monate
Moehler (441)	50	XP	42 %	7,9 Monate
Moehler (440)	56	IF: Irinotecan/FS/5-FU	43 %	10,8 Monate
Moehler (440)	58	ELF(5-FU/LV)	24 %	8,3 Monate
Bouche (429)	44	Cisplatin/5-FU/LV	27 %	9,5 Monate
Bouche (429)	45	Irinotecan/5-FU/LV	40 %	11,3 Monate

3.10.3. Vorgehen bei HER-2-überexprimierenden/-amplifizierenden Tumoren

102.	Statement
Level of Evidence 1b	Aufgrund eines nachgewiesenen Überlebensvorteils besteht bei HER-2-überexprimierenden Tumoren (IHC3+ oder IHC2+ und FISH+) eine Indikation für den Einsatz von Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und Fluoropyrimidinen (5-FU oder Capecitabin).
	de Novo: siehe Evidenzbericht (356)(442)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Die Ergebnisse einer randomisierten Phase-III-Studie zeigen, dass die Addition des HER-2-Antikörpers Trastuzumab zur Standardchemotherapie bei Patienten mit positivem HER-2-Status eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der medianen Überlebenszeit von 11,1 auf 13,8 Monate bewirkt (356). Im Vorfeld dieser Studie war der HER-2-Status bei 3.807 Patienten aus Europa, Lateinamerika und Asien bestimmt worden. Der Anteil der HER-2-positiven Magenkarzinome - definiert als eine HER-2-Genamplifikation, nachgewiesen mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH+) oder immunhistochemisch dreifach positiver HER-2-Expression (IHC 3+), lag bei 22% (442). In der Subgruppe der Patienten, deren Tumore IHC3+ oder IHC2+/FISH+ waren, war der Einsatz des HER-2-Inhibitors Trastuzumab besonders wirksam. Das mediane Überleben stieg mit Trastuzumab in dieser Subgruppe auf 16 Monate (versus 11,8 Monate in der Gruppe ohne Trastuzumab). In den Subgruppen IHC0/FISH+ und IHC1+/FISH+ konnte hingegen für Trastuzumab kein Vorteil in Bezug auf die Überlebenszeit beobachtet werden. Diese Korrelation zwischen dem HER-2-Status und der Wirksamkeit von Trastuzumab zeigt eine starke Analogie zum Mammakarzinom, wo die HER-2-Inhibition als therapeutische Strategie bei HER-2-überexprimierenden Tumoren bereits etabliert ist. Die Ergebnisse der ToGA-Studie führen dazu, dass die medikamentöse Therapie des metastasierten Magenkarzinoms und Adenokarzinoms des ösophagogastralen Überganges erstmals aufgrund eines prädiktiven molekularbiologischen Faktors definiert wird. Für eine Indikation zur Therapie mit Trastuzumab wird (gemäß der Richtlinien der EMEA) die HER-2-Positivität als IHC3+ oder IHC2+/FISH+ definiert (356).

103.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Die Antikörper Cetuximab, Panitumumab und Bevacizumab sollten gegenwärtig außerhalb klinischer Studien nicht eingesetzt werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Zum Einsatz biologischer Substanzen beim fortgeschrittenen Magenkarzinom liegen – abgesehen von Trastuzumab - gegenwärtig lediglich Ergebnisse aus Phase II-Studien vor, in denen zumeist Cetuximab oder Bevacizumab untersucht wurden. Die Bestätigung dieser Daten in nachfolgenden Phase III-Studien steht gegenwärtig noch aus. Weitere entsprechende Studien werden gegenwärtig durchgeführt (428).

3.10.4. Zweit-Chemotherapie

104.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten in gutem Allgemeinzustand sollte eine Zweit-Chemotherapie angeboten werden. Das zu wählende Behandlungsschema sollte sich nach der jeweiligen Vortherapie richten.
Level of Evidence 2b-	de Novo: siehe Evidenzbericht (443)(444)(445)(446)(447)(448, 449)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Bei fast allen Patienten, die wegen eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinoms mit einer palliativen Chemotherapie behandelt werden, tritt im Verlauf der Behandlung eine Tumorprogression auf. In dieser Situation stellt sich die Frage nach dem Stellenwert der second-line Therapie. Im Gegensatz zur first-line Chemotherapie, welche in zahlreichen großen, randomisierten Phase III-Studien überprüft wurde, ist zur Frage der second-line Chemotherapie nur eine einzige prospektive, randomisierte Studie durchgeführt worden. Diese Studie, in welche 60 Patienten/Arm eingeschlossen werden sollten, ist nach Einschluss von insgesamt 40 Patienten über 4 Jahre wegen mangelnder Rekrutierung abgebrochen worden und liegt bisher nur als Abstract vor (443). Dabei konnte ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied im medianen Überleben von 123 vs. 73 Tagen (HR 0,48; 95 % KI, 0,25 – 0,92) für die mit einer Zweit-Chemotherapie versus BSC behandelten Patienten nachgewiesen werden. Weiterhin wurden im Zeitraum von

Januar 2004 - März 2009 26 prospektive, einarmige Phase II-Studien zur second-line Chemotherapie identifiziert, in die insgesamt 1081 Patienten einbezogen wurden. Diese sind im Evidenzbericht detailliert dargestellt. Die medianen Überlebenszeiten in den einzelnen Studien lagen zwischen 4,7-13,4 Monaten, die gepoolte mediane Überlebenszeit lag bei 7,1 Monaten, die mittlere Responserate beträgt 18,4% (95% KI 16,0 – 21%). Des Weiteren liegen zur Frage der second-line-Therapie mehrere aktuelle retrospektive Analysen und eine Übersichtsarbeit (445) vor, deren Ergebnisse die Daten der Phase II-Studien bestätigen. Die Erfassung der Lebensqualität während der second-line-Therapie erfolgte nur in einer einzigen Studie (446), welche nach der Chemotherapie eine Verbesserung der Lebensqualität und des globalen Gesundheitsstatus nachweisen konnte. Der einzige relevante prognostische Faktor, der in allen Arbeiten bestätigt wurde, ist der Performance-Status. Mögliche Therapieregime sind die Monotherapie mit Irinotecan (z.B. Irinotecan 250 mg/m² alle 3 Wochen (443) Taxanen (z.B. Docetaxel 75mg/m² alle 3 Wochen) (447), sowie die unterschiedlichsten Kombinationsregime (448, 449).

3.11. Weitere palliative Situationen und deren Therapie

3.11.1. Palliative Therapieoptionen

105.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence GCP	Die Wahl des palliativen Therapieverfahrens einer symptomatischen Tumorstenose des Magens hängt vor allem von der Tumorlokalisierung, -ausdehnung und Schwere der Symptomatik ab.
Abstimmung im Plenum	Konsens

106.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence GCP	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.
Abstimmung im Plenum	Konsens

107.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence GCP	Im Bereich des ösophagogastralen Übergangs bieten interventionelle endoskopische Verfahren wie Stentimplantation eine raschere Wirksamkeit gegenüber einer Strahlentherapie und sind daher für eine rasche Symptomlinderung zu favorisieren. Der Effekt einer endoluminalen oder perkutanen Strahlentherapie scheint langfristig aber günstiger zu sein.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Symptomatische Stenosen des Magens kommen in den meisten Lokalisationen erst bei lokal weit fortgeschrittener Erkrankung und daher oft bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand vor. Eine rasche Linderung ist daher vorrangiges Behandlungsziel und kann durch interventionelle Maßnahmen am schnellsten erzielt werden. Während endoskopische Verfahren und Gastroenterostomie hinsichtlich ihrer Effektivität gut dokumentiert sind, sind nur wenige Angaben zur Wirksamkeit der Radiotherapie in dieser Indikation zu finden. Im direkten Vergleich von palliativer Resektion und Gastroenterostomie zeigte sich in einer insgesamt 285 Patienten umfassenden Studie (450) zwar eine signifikant, um 3 Monate längere mittlere Überlebenszeit der

resezierten Patienten bei jedoch höherer Morbidität und längerem Krankenhausaufenthalt. Zudem ging die Lebensqualität nicht mit in die Analyse ein. In einer systematischen Übersichtsarbeit (451) und einer Meta-Analyse (452) zeigten sich für Stent und Gastrostomie keine wesentlichen Unterschiede bei den Raten größerer Komplikationen und Mortalität. Die Erfolgsraten wurden widersprüchlich angegeben. In der Meta-Analyse wurden bessere Erfolgsraten für das Stentverfahren beschrieben, in der systematischen Übersichtsarbeit die Ergebnisse als gleichwertig beurteilt. Geringere Morbidität und raschere Nahrungsaufnahme sprechen für das Stentverfahren. Der Effekt der operativen Therapie war jedoch hinsichtlich der Dauer der Symptombefreiheit überlegen. Die meisten Untersuchungen zur palliativen lokalen Therapie unterscheiden nicht zwischen Tumoren des Ösophagus und speziell Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs. Signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Brachytherapie-Regimen scheinen nicht zu bestehen. Da Tumore mit erheblicher Ausdehnung in die Tiefe (sog. Bulk-Läsionen) mit einer Brachytherapie schlecht zu therapieren sind, kann in diesen Fällen ggf. eine zusätzliche perkutane Bestrahlung sinnvoll sein. Darüber hinaus bietet sich die Möglichkeit der Anlage einer jejunalen Ernährungsfistel, bei technischer Durchführbarkeit einer PEG. Eine palliative Ösophagusresektion sollte nicht durchgeführt werden.

Ergebnisse im Detail: In der prospektiv randomisierten SIREC-Studie (453) wurden Stentimplantation und Einzeit-Brachytherapie an 209 Patienten verglichen. Dabei zeigte sich eine raschere Symptomlinderung durch die Stentimplantation, der Effekt der Brachytherapie war jedoch länger anhaltend. Komplikationsraten, v. a. Blutungen waren bei mit Stent behandelten Patienten häufiger, die Lebensqualität der mit Brachytherapie behandelten Patienten besser. Die Studie wird allerdings z. T. wegen der verwendeten älteren Stent-Modelle kritisiert. Die Ergebnisse wurden in einer weiteren kleineren prospektiv randomisierten Studie (454) mit 65 Patienten in wesentlichen Details bestätigt. In der prospektiv randomisierten LAEA-Studie (455) wurden zwei verschiedene Brachytherapie-Dosierungsschemata verglichen (18 Gy in drei vs. 16 Gy in zwei Behandlungen). Relevante Unterschiede zeigten sich dabei nicht. Die prospektiv randomisierten Brachytherapie-Studien zeigen trotz teilweise voneinander abweichender Behandlungsschemata insgesamt ähnliche Ergebnisse. Die prospektiv randomisierte HDRILBT-Studie (456) untersuchte an 60 Patienten den Effekt einer zusätzlich zur Brachytherapie applizierten perkutanen Bestrahlung. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede. In Folge der sehr kleinen Patientenzahl und der zugrundeliegenden Ein- und Ausschlusskriterien werden die Ergebnisse jedoch als nicht ausreichend valide angesehen. Bei der Auswahl der Therapieverfahren können prognostische Indizes hilfreich sein, das für den Patienten sinnvollste Therapieregime zu finden (457).

3.11.2. Therapie der Tumorblutung

108.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence GCP	Die Wahl des Therapieverfahrens zur Behandlung einer tumorbedingten Blutung hängt von der Blutungslokalisierung und -stärke ab.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

109.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Sollte bei Tumorblutungen im Magen endoskopisch keine Blutstillung möglich sein, sollte bei einer starken Blutung eine angiographische Embolisation oder eine palliative Resektion erwogen werden. Eine palliative Radiotherapie kann bei chronischer Sickerblutung sinnvoll sein.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

110.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Bzgl. Tumorblutungen speziell im Bereich des ösophagogastralen Übergangs gibt es keine relevanten Studien für nicht-endoskopische lokale palliative Verfahren. Eine palliative Radiotherapie kann auch hier nach Versagen endoskopischer Therapiemaßnahmen bei chronischer Sickerblutung sinnvoll sein.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Sollte bei Tumorblutungen im Magen endoskopisch keine Blutstillung möglich sein, kann eine palliative Radiotherapie, ggf. angiographische Embolisation oder als ultima Ratio eine palliative Resektion erwogen werden. Relevante Studien bezüglich nicht-endoskopischer lokaler palliativer Verfahren zur Behandlung von Tumorblutungen im Bereich des ösophagogastralen Übergangs existieren nicht. Während endoskopische Therapieverfahren bei oberen gastro-intestinalen Blutungen in der Routine gut etabliert sind, liegen zu Nicht-endoskopischen Verfahren lediglich retrospektive Auswertungen vor. Dabei handelt es sich zumeist um kleinere Patientenkollektive. Den Arbeiten ist oftmals nicht zu entnehmen, ob die Indikationen zu alternativen Therapieverfahren wegen ungenügendem Ansprechen bzw. ausbleibendem Erfolg der endoskopischen Verfahren gestellt wurden. In diesen Arbeiten werden Ansprechraten der palliativen Radiotherapie von 50-70% angegeben (458)(199)(459)(460)(461).

3.11.3. Palliative operative Therapie

111.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence GCP	Gegenwärtig liegt für die Effektivität einer lokalablativen oder operativen Therapie von synchronen oder metachronen Metastasen in Bezug auf das Überleben keine ausreichende Evidenz vor.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Einige Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom profitieren jedoch unter bestimmten Voraussetzungen von einer Resektion des Primärtumors und der Metastasen. Dies betrifft insbesondere Patienten mit metachronen, solitären, resektablen Lebermetastasen in gutem Allgemeinzustand ohne Peritonealkarzinose bzw. extrahepatische Metastasen bzw. solche, die gut auf eine systemische Chemotherapie angesprochen haben. Auch die Resektion solitärer Ovarialmetastasen (Krukenberg-Tumoren) scheint für bestimmte Patientinnen unter ähnlichen Voraussetzungen erwägenswert.

Ergebnisse im Detail: Die meisten Studien zur Resektion von Lebermetastasen von Magenkarzinomen umfassen lediglich kleine Kollektive von 30-42 Patienten. Dabei wurden 1-Jahres Überlebensraten von bis zu 76% und 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 42% beschrieben. Diese Studien wurden in einer Übersichtsarbeit (462) zusammengefasst (insgesamt 216 Patienten), wobei sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 11% zeigte. Ein direkter Vergleich mit Patienten, die in ähnlicher klinischer Konstellation eine palliative Chemotherapie erhielten, erfolgte nicht.

Bezüglich der Resektion von Krukenberg-Tumoren kann nur auf sehr spärliche Daten zurückgegriffen werden. Eine 33 Patienten umfassende diesbezügliche Studie (463) erbrachte eine 1-Jahres-Überlebensrate von 75% und 5-Jahres-Überlebensrate von 0%.

Quelle	Evidenzlevel	n Pat.	MET-Lokalisation	MÜZ (Mon.)	1-JÜR (%)	5-JÜR (%)
(464)	4	30	Leber	23		26
(465)	4	42	Leber	34	76	42
(466)	4	37	Leber	31		11
(467)	3a	216	Leber			11
(462)	4	36	Leber		64	26
(468)	4	41	Leber		75	21
(463)	3b	33	Ovar	17	75	0

3.11.4. Chemotherapie-refraktärer maligner Aszites

112.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence GCP	Die Peritonealkarzinose mit regelmäßig punktionswürdigem Aszites entwickelt sich bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Krebserkrankung und kann die Lebensqualität stark beeinträchtigen. Die Standardtherapie des symptomatischen, Chemotherapie-refraktären malignen Aszites ist die Parazentese.
Abstimmung im Plenum	Konsens
113.	Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Chemotherapie-refraktärem malignem Aszites kann zur Verlängerung des punktionsfreien Intervalls die Anwendung des intraperitoneal applizierbaren Antikörpers Catumaxomab erwogen werden.
Level of Evidence 2b	de Novo: siehe Evidenzbericht (469)(470)(471)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Die Peritonealkarzinose mit regelmäßig punktionswürdigem Aszites entwickelt sich bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Krebserkrankung und kann die Lebensqualität stark beeinträchtigen. Bisher gibt es im Chemotherapie-refraktären Verlauf keine Evidenz-basierte Standardtherapie. Bei Patienten mit vornehmlich therapierefraktärem, malignen Aszites kann der neu zugelassene intraperitoneal applizierbare Antikörper Catumaxomab erwogen werden (469). Der trifunktionale Antikörper Catumaxomab bindet zielgerichtet an Immunzellen und an epitheliale Zell-Adhäsionsmoleküle (EpCAM-Oberflächenantigen) von Tumorzellen, die bei Karzinomen des Magen-Darm-Traktes ubiquitär, aber nicht auf gesundem Gewebe im Bauchraum nachweisbar sind. Im Gegensatz zum Ovarialkarzinom gibt es für Chemotherapie-refraktäre Magenkarzinome mit Peritonealkarzinose und regelmäßig punktionswürdigem Aszites keine evidenzbasierte Standardtherapie, auch wenn eine intraperitoneale Chemotherapie (z.B. mit Cisplatin in Einzelfällen eine Tumorstabilisierung und eine Besserung der Lebensqualität erreichen konnte (470). Eine internationale randomisierte Phase II/III-Studie ergab eine statistisch signifikante Verbesserung des primären Studienendpunkts „punktionsfreies Überleben“ für Patienten, die den Antikörper Catumaxomab mit supportiver Therapie (BSC) gegenüber BSC alleine erhalten hatten (469). Eine Subgruppe von Catumaxomab behandelten Patienten mit Magenkarzinomen zeigte eine deutliche Verlängerung der Zeit bis zur nächsten notwendigen therapeutischen Punktion von 15 auf 118 Tagen. Dies führte zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität. Häufige Nebenwirkungen wie Fieber und CRP - Anstieg, bedingt durch die immunologisch vermittelte Zytokinfreisetzung, sind zu berücksichtigen (469, 471).

3.12. Supportive Maßnahmen

3.12.1. Fatigue-Syndroms

114.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Zur Reduzierung des Fatigue-Syndroms sollte ein sich an der individuellen Belastungsfähigkeit orientierendes Ausdauertraining durchgeführt werden.
Level of Evidence 2a	de Novo:(30)(472)(473)(474)(475)(476)(477)(478)(473)(473)(479)(480)(481)(482)(483)(484)(485)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Auf Grundlage der Cochrane Übersichtsarbeit (472) der insgesamt 28 Studien miteinbezogen hat, kann die Aussage getroffen werden, dass Bewegungstherapie eine sichere und leicht durchzuführende Intervention ist, die wirkungsvoll gegen das krebsbedingte Fatigue-Syndrom eingesetzt und so den Betroffenen die Bewältigung ihrer Beschwerden erleichtern kann. Die Übersichtsarbeit zeigt, dass Trainingsprogramme während und unmittelbar nach der regulären Krebsbehandlung die Intensität des Fatigue-Syndroms verringern können. Durch die Heterogenität der verwendeten Studien kann keine Empfehlung über Dauer oder Frequenz der Bewegungstherapie ausgesprochen werden. Hier ist der jeweilige individuelle Belastungszustand zu berücksichtigen. In Bezug auf die Bewegungsformen empfehlen wir aufgrund der vorliegenden Übersichtsarbeiten vor allem Ausdauertraining auf geringem Level. Es können nur Aussagen für Krebserkrankungen im Allgemeinen gemacht werden, da keine Evidenz für Magenkrebs im Speziellen nachzuweisen ist. Die Übersichtsarbeit von Cramp und Daniel, setzt sich mit verschiedenen Krebsarten auseinander und macht so deutlich, dass die Aussagen ebenfalls auf Magenkrebs übertragen werden können.

Darüber hinaus untermauern verschiedene Übersichtsarbeiten und Studien, dass die Bewegungstherapie zur Verbesserungen der gesundheitsbezogenen bzw. krebsbezogenen Lebensqualität als Resultat einer verbesserten Ausdauer, der körperlichen Funktionen, verbesserter Kraftausdauer und Beweglichkeit beitragen können (472)(473)(474)(475)(476)(477)(478)(473)(473)(479)(480)(481)(482)(483)(484)(485) (Nähere Details zur Literatur im Methodenreport).

3.12.2. Zusammenfassung weiterer Maßnahmen

3.12.2.1 Diarrhoe

Zur Prophylaxe der Chemotherapie- oder Radiotherapie-induzierter Diarrhoe dient der Verzicht auf würzige, stark fetthaltige Speisen, alkohol- und koffeinhaltige Nahrungsmittel. Ballaststoffreiches Essen und motilitätsfördernde Maßnahmen sind sinnvoll. Durch eine verbesserte individuelle 3-D-gestützte Bestrahlungsplanung wird das Volumen der Mukosa im Bestrahlungsfeld reduziert. Die Behandlung der frühen radiogenen oder Chemotherapie-induzierten Diarrhöe unterscheidet sich jedoch nicht von derjenigen durch andere Ursachen. Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Chemotherapie induzierter Diarrhöe ist Loperamid. Bei therapierefraktären Situationen kann Octreotid angewendet werden. Bei Clostridium toxin-Nachweis im Stuhl wird Metronidazol oder Vancomycin oral angewandt (DKG Leitlinien O9 Schleimhaustoxizität S. 381 (473)).

3.12.2.2. Obstipation

Zur Prophylaxe und Behandlung von Obstipation sind diätetische Maßnahmen beim Tumorpatienten selten effektiv durchführbar. Wiederherstellen alter Stuhlgewohnheiten, geeignete Sitzerrhöhungen auf Toiletten, Wahrung der Intimsphäre, Kolonmassage, etc. sind hilfreiche ergänzende Maßnahmen. Quellmittel sind relativ kontraindiziert, da diese Patienten in der Regel nicht die erforderliche Trinkmenge aufnehmen und diese für den Erfolg entscheidend ist. Da viele Patienten eine Abneigung gegen Medikamente haben, sind kleine Tricks sehr hilfreich (Auflösen in Getränken mit starkem Eigengeschmack, Kühlen der Substanz). Ein stufenweiser Aufbau der laxativen Medikation wird empfohlen, wobei eine frühzeitige Kombination verschiedener Wirkprinzipien zur Reduktion der zumeist dosiskorrelierten Nebenwirkungen sinnvoll sein kann. Eine chronische Obstipation, wie sie z. B. bei 90% der Opioid-Patienten auftritt, wird prophylaktisch behandelt (473). Bei der medikamentösen Therapie ist eine Kombination mehrerer Wirkprinzipien sinnvoll mit dem Ziel der Dosisreduktion zur Verringerung der zumeist dosiskorrelierten Nebenwirkungen. Zur Linderung von Symptomen einer Darmobstruktion, die durch maligne Vorgänge hervorgerufen wird, dienen Octreotid und Kortikosteroide, falls eine interventionelle Therapie nicht angebracht oder möglich ist (474). Nicht wirksam bei Obstipation sind Prokinetika wie Metoclopramid oder Domperidon (30).

3.12.2.3. Übelkeit und Erbrechen

Die Einteilung von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen erfolgt in drei Formen nach zeitlichen Gesichtspunkten

1. Akutes Erbrechen/Übelkeit: Innerhalb der ersten 24 Stunden nach Chemotherapie auftretend, ist hauptsächlich durch Serotonin-Freisetzung aus enterochromaffinen Zellen vermittelt.
2. Verzögertes Erbrechen/Übelkeit: Nach 24 Stunden bis fünf Tagen nach Chemotherapie auftretend, hauptsächlich durch Substanz-P-Vermittlung.
3. Antizipatorisches Erbrechen/Übelkeit: Auftreten erst nach erfolgter Chemotherapie, ist Folge klassischer Konditionierung nach vorausgegangener Übelkeit und Erbrechen.

Im klinischen Alltag spielen das akute und verzögerte Erbrechen die Hauptrolle. Das emetogene Potenzial der Chemotherapie wird zu Beginn festgelegt (siehe Tabelle 1).

In Tabelle 1 sind die Empfehlungen der Perugia Consensus Conference on Antiemetic Therapy 2009 für die Chemotherapie zusammengefasst. Die 5-HT₃-Antagonisten der ersten Generation unterscheiden sich in Wirksamkeit oder Nebenwirkungsspektrum nicht wesentlich. Es zählt das Zytostatikum mit dem jeweils höchsten emetogenen Potenzial, da durch weitere Zytostatika kein additiver Effekt besteht. Prophylaktisch wird vor der Chemotherapie ein Antiemetikum, entsprechend dem emetogenen Potenzial der Chemotherapie, gegeben. Die orale Gabe der Antiemetika ist der intravenösen Gabe ebenbürtig und die einmal tägliche Gabe ausreichend. Die 5-HT₃-Antagonisten der ersten Generation unterscheiden sich in Wirksamkeit oder Nebenwirkungsspektrum nicht wesentlich. Palonosetron ist ein 5-HT₃-Rezeptorantagonist, der als i.v. Formulierung vorliegt und mit verbesserten Eigenschaften die Differenzialtherapie verbessert. Aprepitant potenziert als NK1-Rezeptorantagonist in Kombination mit einem 5-HT₃-Antagonisten die Effektivität der antiemetischen Prophylaxe in der Akutphase und reduziert das verzögerte Erbrechen. Bei hoch-emetogener Chemotherapie (Tabelle 2) sollte zusätzlich Dexamethason eingesetzt werden (475)(476)(477).

Tabelle 1: Emetogenes Potenzial intravenös applizierter Zytostatika und Biologicals

Hoch	(Emesis Risiko ohne antiemetische Prophylaxe > 90%)
Cisplatin	
Moderat	(Emesis Risiko ohne antiemetische Prophylaxe 30-90%)
Carboplatin	Epirubicin
Daunorubicin	Irinotecan
Doxorubicin	Oxaliplatin
Gering	(Emesis Risiko ohne antiemetische Prophylaxe 10-30%)
Catumaxomab	Gemcitabin
Cetuximab	Methotrexat (> 100 mg/m ²)
Docetaxel	Paclitaxel
Etoposid i.v.	Panitumumab
5-Fluorouracil	Trastuzumab
Minimal	(Emesis Risiko ohne antiemetische Prophylaxe < 10%)
Bevacizumab	Vincristin
Methotrexat (< 100 mg/m ²)	Vinorelbin

Tabelle 2 Antiemetische Prophylaxe des chemotherapie-induzierten Erbrechens, gemäß der interdisziplinären Leitlinien der DKG und der MASCC 2009

Emetogenes Potential	Akute Phase (bis 24 h nach Chemotherapie)	Verzögerte Phase (ab Stunde 24 bis Tag 5 nach CTX)
Hoch	5-HT₃-RA Granisetron; 2 mg p.o./1 mg i.v. Ondansetron; 16-24 mg p.o./8 mg i.v. Palonosetron; 0,25 mg i.v. Tropisetron; 5 mg p.o./i.v. Dolasetron; 200 mg p.o./100 mg i.v. + Steroid Dexamethason; 12 mg p.o./i.v. + NK-1-RA Aprepitant; 125 mg p.o. oder Fosaprepitant 115 mg i.v.	Steroid Dexamethason; 8 mg p.o./i.v. Tag 2-4 + NK-1-RA Aprepitant; 80 mg p.o. Tag 2-3
Moderat	5-HT₃-RA , Palonosetron bevorzugt + Steroid Dexamethason; 8 mg p.o/ i.v.	Steroid Dexamethason, 8 mg p.o /i.v. Tag 2-3 alternativ (nicht 1. Wahl) 5-HT₃-RA , (Dosis s.o.) alternativ Metoclopramid 3-4x tgl. 30-40 Trpf.**
Gering	Steroiden Dexamethason; 8 mg p.o/i.v.	keine Routineprophylaxe
Minimal	keine Routineprophylaxe	keine Routineprophylaxe

**Metoclopramid ist nicht Bestandteil der MASCC/ESMO Leitlinien

Weitere Tabellen zur Information können unter www.mascc.org eingesehen werden.

3.12.2.4 Strahleninduzierte Übelkeit und Erbrechen

Drei Formen der strahleninduzierten Nausea und Emesis werden unterschieden: akut, verzögert und antizipatorisch. Die Intensität der Emesis ist von einer Vielzahl von Faktoren abhängig. Die Risikostratifizierung erfolgt unter Berücksichtigung der Emetogenität der Strahlen- und Chemotherapie (abhängig von der bestrahlten Lokalisation, der Einzeldosis, der Feldgröße) und der individuellen Risikofaktoren (Patientencharakteristika). Bei einer kombinierten Radiochemotherapie wird zusätzlich die Emetogenität des eingesetzten Chemotherapeutikums berücksichtigt. Die antiemetische Prophylaxe richtet sich nach dem Therapieregime mit der höchsten emetogenen Stufe. Aktuelle Leitlinien der MASCC (einzusehen unter: www.mascc.org) empfehlen, für Strahlen- und Chemotherapien mit hoch- und mäßig-metogenem Potenzial eine prophylaktische Antiemese anzuwenden, bei niedrigem oder minimalem Risiko erst beim Auftreten von Symptomen. (486)

Beim antizipatorischem Erbrechen stehen verhaltenstherapeutische Maßnahmen im Vordergrund; medikamentös ist es kaum beeinflussbar. Niedrig dosierte Benzodiazepine können zur Prävention verwendet werden (478).

3.12.2.5. Mukositis

Ziel supportiver Maßnahmen ist die langfristige Einbindung des Patienten in ein periphertherapeutisches Betreuungskonzept, in dem Prävention und Therapie miteinander verknüpft sind und durch kontinuierliche Anleitung und Motivation des Patienten ergänzt werden]. Mangelhafte Mundhygiene mit weichen und harten Zahnbelägen (Plaque, Zahnstein) sind die wichtigsten Risikofaktoren. Das individuelle Risiko wird zusätzlich durch Alkohol- und Nikotinabusus, stark gewürzte, saure Speisen sowie Diabetes mellitus, Hormonstatus bzw. -therapie, Cortison-Langzeittherapie etc. moduliert. Unter der Therapie mit Antimetaboliten, insbesondere bei 5-FU und Methotrexat, kann es zur foudroyant verlaufenden Sonderform der akut nekrotisierenden ulcerösen Gingivitis (ANUG) kommen. Eine weitere, langfristig bestehende Keimgefährdung besteht in der Candidabesiedlung der Mundhöhle, die neben der oralen Mukositis auch eine Ausbreitungsgefahr birgt zur radiogenen Soor-Ösophagitis bis zur chronisch atrophischen Soor-Infektion mit Ösophagusstrukturen (473).

Grundlage ist eine optimale Mundhygiene mit regelmäßigen Mundspülungen, dabei sind die Inhaltsstoffe der Spüllösungen von untergeordneter Bedeutung. Kamillentee ist ungeeignet wegen einer möglichen Verstärkung der Xerostomie. Eine adäquate analgetische Versorgung ist obligat; sie umfasst topische und systemische Schmerzmittel nach individuellem Bedarf und eine zielgerichtete, systemische, antiinfektive Therapie bei Infektion (478).
http://www.onkosupport.de/asors/content/e974/e2538/e2541/e2549/071123_

3.12.2.6. Hand-Fuß-Syndrom

Ausgelöst durch Fluorouracil als Dauerinfusion oder orale 5-FU-Derivate, z.B. häufig bei Capecitabin, kommt es zu schmerzhaften, erythematösen Hautläsionen, v. a. im Bereich der Handinnenflächen und Fußsohlen, häufig verbunden mit einer lokalen Druckempfindlichkeit und Parästhesien, in schweren Fällen mit Blasenbildung und Hautablösungen. Bereits bei Frühsymptomen (Rötung, Hautablösung, kleine Risse, Schwellungen, Kribbeln, Jucken oder Taubheitsgefühl) werden die betroffenen Stellen gekühlt (473).

3.12.2.7. Anämie

Tumorbedingte oder Chemotherapie induzierte Anämie stellt eine besondere Herausforderung dar. Die Anämie ist bedeutsam für Leistungsfähigkeit und Lebensqualität (487) und sollte bei Symptomatik bis zu einem Hb von 12 g/dl ausgeglichen werden. Die Therapie der zugrunde liegenden Störung erfolgt nach Diagnosestellung und ist abhängig von der Grunderkrankung oder der spezifischen Ursache der Anämie.

Die Datenlage zum Einfluss einer Anämie auf das Überleben ist widersprüchlich (479)(480). http://www.krebsgesellschaft.de/download/ll_o_05.pdf. Die Therapie der Anämie kann mittels Transfusionen oder Erythropoetin erfolgen(488)Rizzo. Transfusionen sind nach den Leitlinien der Bundesärztekammer ab einem Hb-Wert von 8g/dl indiziert. Bei einer chronischen Eisenmangelanämie (nutritiv oder blutungsbedingt), ist die orale Gabe von Fe-II-Verbindungen (100-300 mg/d) angezeigt. Alternative bei Unverträglichkeit oder Resorptionsstörungen (Kurzdarmsyndrom etc.) ist die parenterale Gabe von Eisen (III)-Komplex. Bei akutem Blutverlust muss bei einem Hb <8 g/dl die Transfusionsindikation für Erythrozytenkonzentrat (EK) geprüft werden. Bei chronischer Anämie werden zum Teil deutlich niedrigere Hb-Werte zwischen 6 und 8 g/dl ohne Symptome toleriert, deswegen besteht in diesen Fällen keine unbedingt zwingende Indikation zur Erythrozyten-Transfusion. Patienten mit koronarer Herzkrankheit, COPD oder einer bestehenden Gefahr zerebraler Perfusionsstörungen sollten jedoch bereits bei einem Hb <10 g/dl transfundiert werden.

Bei Tumorpatienten die mit einer Chemo- oder Radiochemotherapie behandelt werden, kann eine Behandlung mit Erythropoetin ab einem Hb Level von <10 g/dL initiiert werden. Bei Patienten mit einem Hb Level unter 9 g/dL sollte untersucht werden, ob eine Transfusionstherapie, zusätzlich zu der Behandlung mit Erythropoetin, benötigt wird. Bei asymptomatischen anämischen Patienten mit einem Hb Level < 11 g/dL sollte eine Therapie mit Erythropoetin in Betracht gezogen werden, um eine weitere Abnahme des Hb Levels zu verhindern. Bei Patienten mit normalem oder nahezu normalem Hb-Level zu Beginn einer Chemotherapie und/ oder Radiotherapiebehandlung wird die prophylaktische Behandlung mit Erythropoetin zur Prävention einer Anämie nicht empfohlen. Bis die Behandlung beendet wird, sollte der Hb Level möglichst bei 12g/dl liegen und die Patienten sollten eine Besserung der Symptomatik vermerken (481)(482)(483).

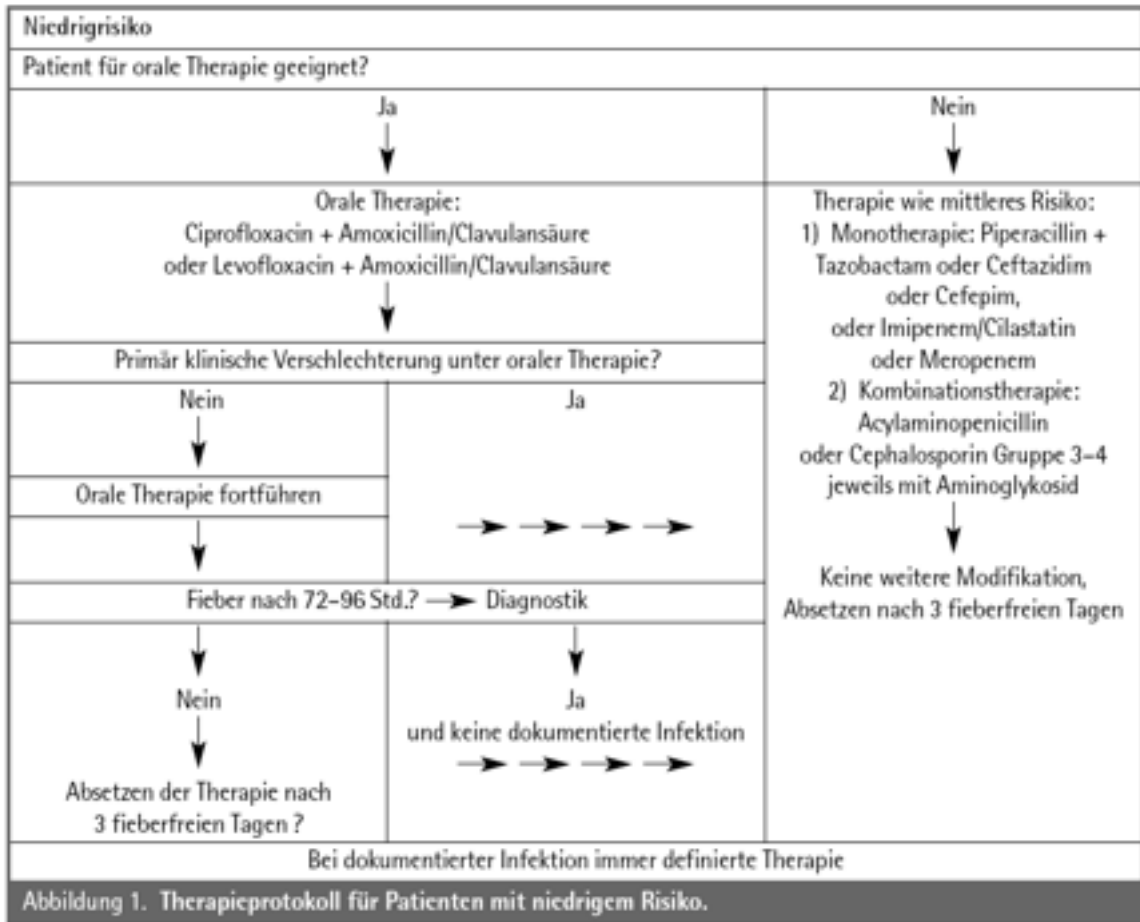
Zusätzlich ist der Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 17. Juni 2010 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zu berücksichtigen mit der Anlage IV zum Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten. http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1150/2010-06-17_AM-RL4_Erythropoese.pdf. Die evidenzbasierten Guidelines der EORTC zur Therapie der Anämie mit EPO sind unter www.onkosupport.de und die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) unter www.dgho.de/onkopedia/Supportivdetailliert aufgeführt.

3.12.2.8. Prophylaxe und Behandlung der Neutropenie und Infektion

Die aktuellen Empfehlungen von DGHO, DKG, NCCN, ASCO bzw. EORTC, G-CSF bereits bei einem Risiko der febrilen Neutropenie $\geq 20\%$ einzusetzen, basieren auf randomisiert kontrollierten Studien. Diese zeigen, dass Patienten mit einem febrilen Neutropenie (FN) Risiko von 20 % und mehr von G-CSF signifikant profitieren. Wird eine Chemotherapie geplant, die ein moderates FN-Risiko (10–20 %) induziert, empfehlen die Leitlinien vor jedem Chemotherapiezyklus das individuelle FN-Gesamtrisiko zu beurteilen und dabei pat.- bzw. tumorbezogene Risikofaktoren zu berücksichtigen (<http://www.dgho.de/onkopedia/Supportiv>). Eine routinemäßige Infektionsprophylaxe mit Antibiotika wird wegen des Risikos der Resistenzentwicklung bei den hier verwendeten Chemotherapieprotokollen des Magenkarzinoms nicht empfohlen. Die folgenden Definitionen sind aus der Leitlinie der DGHO entnommen, die als Kurzfassung in den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft aufgeführt sind (www.dgho-infektionen.de). Genauere Details können auf der obengenannten Internetadresse eingesehen werden.

Die Neutropenie (Granulozytopenie) wird mit den folgenden Werten definiert: Neutrophile Granulozyten (Segment- und Stabkernige) $< 500/\text{mm}^3$ oder $< 1000/\text{mm}^3$ mit einem erwartetem Abfall $< 500/\text{mm}^3$ innerhalb der nächsten zwei Tage. Zudem werden die Patienten bestimmten Risikogruppen zugeordnet, je nach erwarteter Neutropeniedauer und bestimmten Riskofaktoren; z.B: die Niedrigrisiko-Gruppe mit einer Neutropeniedauer ≤ 5 Tage.

Als Fieber unklarer Genese (fever of unknown origin, FUO) wird neu aufgetretenes Fieber ohne richtungweisende klinische oder mikrobiologische Infektionsbefunde gewertet, das einmalig ohne erkennbare Ursache von $\geq 38,3^\circ\text{C}$, oder für mindestens eine Stunde anhaltend $\geq 38,0^\circ\text{C}$ oder zweimal innerhalb von zwölf Stunden aufgetretend ist. Dieses Fieber muss als Infektionszeichen gewertet werden. Die Therapie muss innerhalb von 2 Stunden beginnen, die Diagnostik darf den Therapiebeginn nicht verzögern. Als Beispiel einer ambulanten Therapie für Niedrigrisikopatienten gilt Abbildung 1. Sollte für den Patienten im Therapieverlauf sich eine höhere Risikogruppe ergeben, kann die Therapiestrategie nach Abbildung 2 verfolgt werden.



Erkrankungsrisiko besteht, ebenso gegen Meningokokken, je nach Alter des Patienten mit Konjugat- bzw. Konjugat- gefolgt von Polysaccharid-Impfstoff. Jährlich ist die Influenza-Impfung indiziert, um das Auftreten von Sekundärerkrankungen zu verringern, wie z. B. Pneumokokken-Infektionen (489). Weitere Informationen sind unter:

http://www.rki.de/clin_178/nn_1493594/SharedDocs/FAQ/Impfen/AllgFr__ImpfGesundheitsschaden/FAQ01.html?__nnn=true zu finden.

3.12.2.10. Akupunktur

Postoperativ kann eine Stimulation am Akupunkturpunkt P6 zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen mit verschiedenen Methoden wie Akupunktur, Akupressur, Elektroakupunktur, TENS oder Laser unterstützend wirken (484). P6 ist ein klassischer Akupunkturpunkt gegen Übelkeit. Er liegt am Unterarm volarseitig 2 Querfinger proximal der Beugefalte des Handgelenkes. Die der Cochrane-Analyse zugrunde liegenden Studien sind z.T. methodisch schwach und stammen auch in größerem Umfang aus Asien, sodass an der Übertragbarkeit auf deutsche Verhältnisse Zweifel blieben. Eine komplementäre Akupunktstimulation ist kein Ersatz für eine postoperative angemessene Antiemese. Während einer Chemotherapie vermindert eine Akupunkt-Stimulation akutes Erbrechen aber nicht akute Übelkeit. Es ergibt sich kein Effekt auf verzögerte Übelkeit und Erbrechen. Elektrostimulation ist unwirksam (485). In der Cochrane-Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2006 wurden sehr unterschiedliche Studien zusammengefasst. Z.T. wurden sie an kleinen Patientengruppen und z.T. in Asien durchgeführt. In den meisten Studien wurde parallel eine medikamentöse Antiemese durchgeführt, die aber nicht den heutigen Möglichkeiten und Standards entspricht. Zur Stimulation wurden Druck oder Nadeln (Akupressur oder Akupunktur) verwendet. Ein Vorteil ist die leichte Instruktion des Patienten in Bezug auf die Akupressur. Eine Elektroakupunktur wirkte in einer Studie positiv auf akutes Erbrechen und akute Übelkeit, allerdings wurde keine adäquate Antiemese durchgeführt. Wenn eine Akupunktstimulation als komplementäre Therapie gewählt wird, eine adäquate antiemetische, prophylaktische und Rescue-Medikation nach Leitlinie ist erforderlich. Zur Schmerztherapie bei Tumorpatienten liegen nicht genügend valide Daten vor, die für eine positive Empfehlung ausreichen. Auf keinen Fall stellt eine Akupunktur einen Ersatz für eine umfassende Schmerztherapie dar. Zur Schmerztherapie von Tumorpatienten mit Akupunktur liegt eine ältere Arbeit nach westlichen Therapiestandards vor, die einen positiven Effekt zeigt. Diese Arbeit hat keine Kontrollgruppe sodass nur eine Verbesserung festgestellt werden konnte (490). Die übrigen publizierten Studien z.T. mit randomisiertem Design weisen ebenfalls positive Ergebnisse auf, wurden aber in Asien durchgeführt, sodass an der Übertragbarkeit auf deutsche Verhältnisse Zweifel bestehen.

3.13. Ernährung

3.13.1. Allgemeine Entscheidungshilfen

115.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence GCP	Obwohl eine künstliche Ernährung Tumorgewebe mit Nährstoffen versorgt, liegen keine Daten vor, dass dies die klinische Situation negativ beeinflusst. Diese Überlegungen sollten deshalb nicht die Entscheidung für eine klinisch indizierte Ernährung beeinflussen.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Eine aktuelle Übersicht zur verfügbaren Datenlage stellt fest, dass eine Ernährungstherapie möglicherweise das Wachstum von Tumorzellen anregen kann (491). Dennoch sollten Patienten eine Ernährungstherapie erhalten, wenn der Ernährungszustand so weit kompromittiert ist, dass ein hohes Risiko für Komplikationen besteht oder eine geplante onkologische Therapie nicht durchgeführt werden kann (492)

116.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Der Ernährungsstatus sollte bei allen Tumorpatienten, beginnend mit der Diagnosestellung, bei jedem Patientenkontakt beurteilt werden, um Interventionen frühzeitig einleiten zu können, bevor es zu schwer beeinflussbaren Einschränkungen des Allgemeinzustands kommt.
Level of Evidence 2a	Leitlinienadaptation (ESPEN)(492) (AWMF Reg.-Nr. 073/006e)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Ein eingeschränkter Ernährungsstatus ist assoziiert mit reduzierter Lebensqualität, geringer körperlicher Aktivität, häufigeren Therapie-assoziierten unerwünschten Wirkungen, geringerem Ansprechen auf antitumorale Therapie sowie reduzierter Überlebenszeit (493)(494). Jedoch ist der genaue Zusammenhang von Ursache und Wirkung noch nicht belegt (492). Longitudinalstudien haben gezeigt, dass die Prognose für Tumorpatienten mit Gewichtsverlust schlechter ist als für Patienten mit stabilem Gewicht. Es treten ausgeprägtere therapiebedingte Nebenwirkungen auf, das

Ansprechen auf die Tumorthherapie ist vermindert, ebenso wie der Aktivitäts-level, die subjektive Lebensqualität und das Überleben der Patienten. Neben Sepsis ist Kachexie eine der häufigsten Todesursachen bei Tumorpatienten, zwischen 5%-25%. Aus diesem Grund scheint Unterernährung ein Marker für den Schweregrad der Erkrankung und eine ungünstige Prognose zu sein. Es wurde jedoch noch nicht bewiesen, dass Unterernährung per se einen direkten Einfluss auf die Prognose hat, unabhängig von der zugrundeliegenden Krankheit. Patienten mit Gewichtsverlust haben ein signifikant erhöhtes Risiko für Therapie-bedingte Komplikationen und eine eingeschränkte Prognose. Dies ist in zahlreichen retrospektiven und prospektiven Studien gezeigt worden, zuletzt prospektiv multizentrisch bei 5.267 Patienten durch (494). Hier trat bei 887 Patienten eine Komplikation während der stationären Behandlung auf. Diese war signifikant assoziiert mit dem „Nutritional Risk Score“, in den der Gewichtsverlust einfließt, dem Alter, einer Operation und dem Bestehen einer Tumorerkrankung. Umgekehrt wiesen ernährungsmedizinische Risikopatienten signifikant häufiger Komplikationen auf. Bei Patienten mit Ösophagus- und Magenkarzinom kann in etwa 50% ein Gewichtsverlust festgestellt werden, welcher im Drittel über 10% beträgt (495). Pirlich (493) fanden multizentrisch für Deutschland eine signifikante Assoziation zwischen dem Ernährungsstatus („Subjective Global Assessment“) und der Krankenhausverweildauer.

117.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Zur Frage der funktionellen Auswirkungen einer Ösophagektomie oder Gastrektomie auf die Ernährung, kann bereits präoperativ, im Rahmen der Aufklärung, ein Diätassistent hinzugezogen werden.
Abstimmung im Plenum	Konsens

118.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten vor großen Tumorresektionen im oberen GI-Bereich sollten auch ohne Zeichen einer Mangelernährung präoperativ immun-modulierende Trinklösungen einnehmen, die Arginin, Omega-3-Fettsäuren und Ribonukleotide enthalten.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation (ESPEN)(496)(AWMF Reg.-Nr. 073/006e)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Die Indikation zur sofortigen künstlichen (präferentiell enteralen) Ernährung besteht auch bei Patienten ohne Zeichen der Mangelernährung, wenn sie perioperativ voraussichtlich für mehr als 7 Tage keine Nahrung zu sich nehmen können, sowie bei

Patienten, die sich perioperativ voraussichtlich über mehr als 10 Tage oral nur unzureichend (<60% der empfohlenen Zufuhr) ernähren werden (497)(496). Bei einer Ernährungstherapie sollte, wenn immer möglich, der enteralen Nahrungszufuhr der Vorzug gegeben werden. Eine kombinierte Therapie mit parenteraler Ernährung kommt in Betracht, wenn bei bestehender Indikation für eine künstliche Ernährungstherapie der Energiebedarf über die enterale Ernährung allein nicht ausreichend gedeckt werden kann (<60% des Energiebedarfs) (496). Für den Fall, dass eine orale oder enterale Zufuhr nicht möglich ist, besteht die Indikation zur totalen parenteralen Ernährung (497). Eine über 5-7 Tage präoperativ verabreichte immun-modulierende Trinklösung mit Arginin, Omega-3-Fettsäuren und Ribonukleotiden mit post-operativ enteraler Fortsetzung der Ernährungstherapie reduzierte signifikant die Zahl der Patienten mit postoperativen Infektionen und die Krankenhausverweildauer (498). 138 der 305 Patienten (45%) hatten eine Ösophagus-Magenresektion. Die Intervention war vor allem präoperativ effektiv, da die prä- und postoperative Gabe keine Vorteile gegenüber der alleinigen präoperativen Supplementierung aufwies. An der Studie ist das Fehlen einer weiteren Kontrollgruppe mit einer Standard-Trinklösung zu kritisieren. Weitere aktuelle Studien haben für eine ausschließlich postoperative Gabe dieser „Immunonutrition“ keinen Nutzen gezeigt (499)(500). Wahrscheinlich reicht deshalb postoperativ in den meisten Fällen die Gabe einer Standardnahrung aus.

3.13.2. Präoperativ Ernährungstherapie

119.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten mit hohem ernährungsmedizinischem Risiko sollten für eine Dauer von 10-14 Tagen präoperativ eine gezielte Ernährungstherapie erhalten, auch wenn dafür die Operation verschoben werden muss.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation ESPEN(497)(AWMF Reg.- Nr. 073/006e), ESPEN(496)(AWMF Reg.- Nr. 073/018)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Ein hohes ernährungsmedizinisches Risiko für chirurgische Komplikationen besteht, wenn zumindest einer der folgenden Befunde vorliegt (497)(496) :

- Gewichtsverlust >10-15% innerhalb von 6 Monaten
- BMI <18.5kg/m²
- Subjective Global Assessment (SGA) Score C
- Serumalbumin <30g/l (ohne Zeichen einer Leber- oder Nierenstörung)

Für chirurgische Patienten mit schwerer Mangelernährung (Gewichtsverlust von mehr als 10%) konnte gezeigt werden, dass eine präoperative Ernährungstherapie von mindestens 10 Tagen die postoperative Komplikationsrate signifikant senkt (501). Zum Gewichtsverlust und zur Bedeutung des SGA siehe oben unter Punkt 2. Die Grenze zum Untergewicht („thinness“) wird von der WHO bei einem BMI <18.5kg/m² gezogen (WHO 1995). Das Serumalbumin gilt als negatives Akutphasenprotein und ist – sofern keine Leber- oder Nierenerkrankungen vorliegen – mit einem erhöhten Risiko assoziiert. Ein präoperativ niedriges Serumalbumin ist als prognostischer Faktor für die postoperative Letalität in einer großen Kohortenstudie mit 87.078 großen nicht-herzchirurgischen Eingriffen gezeigt worden (502). In einer US-amerikanischen Datenbank von 105.951 Patienten hat sich das niedrige präoperative Serumalbumin als signifikanter Faktor für das Entstehen einer postoperativen Komplikation innerhalb von 30 Tagen gezeigt (503). Bei kolorektalen Eingriffen war ein präoperativ niedriges Serumalbumin ein Risikofaktor für die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz (504).

Primär sollte einer enteralen Ernährung der Vorzug gegeben werden – möglichst prästationär zur Vermeidung einer nosokomialen Infektion.

120.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Schwer mangelernährte Patienten, die sich nicht ausreichend oral oder enteral ernähren, sollten präoperativ parenteral ernährt werden.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation: (497)(AWMF Reg.- Nr. 073/018).
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Eine schwere Mangelernährung besteht präoperativ bei vielen Patienten vor Ösophagusresektion und Gastrektomie (497)(496). Eine perioperativ erheblich reduzierte Nahrungsaufnahme ist bei den meisten Patienten zu erwarten. Beide Faktoren sind mit einer erhöhten postoperativen Morbidität und Letalität assoziiert. Meyer et al. haben in einer Analyse von 1.199 Patienten mit Resektion eines Tumors des Magens oder ösophago-gastralen Übergangs eine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz und einer präoperativen Dysphagie oder Magenausgangsstenose als Ursache einer eingeschränkten Nahrungsaufnahme festgestellt. In einer Metaanalyse der Studien zur präoperativen Ernährung brachte die Verschiebung einer Operation zur Durchführung einer parenteralen Ernährungstherapie nur bei schwerer Mangelernährung Vorteile (505). Für chirurgische Patienten mit gastrointestinalem Karzinom und schwerer Mangelernährung (Gewichtsverlust von mehr als 10%) konnte gezeigt werden, dass eine präoperative Ernährungstherapie von mindestens 10 Tagen die postoperative Komplikationsrate signifikant um ein Drittel senkt und die Letalität vermindert (501)(506).

121.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Nach Ösophagektomie oder Gastrektomie sollte eine enterale Sondenernährung frühzeitig innerhalb von 24 Stunden postoperativ begonnen werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Die Ernährung sollte über eine distal der Anastomose applizierte Sonde erfolgen (496)(497). Deshalb sollte intraoperativ eine nasojejunale Sonde eingebracht oder eine Feinnadelkatheterjejunostomie angelegt werden. Die intraoperative Anlage einer Katheterjejunostomie ist mit nur geringem Risiko assoziiert (496). Die Sondenernährung sollte mit geringer Flussrate (10-20 ml/h) begonnen und nur vorsichtig unter klinischer Beobachtung des Abdomens gesteigert werden, um die Entwicklung einer intestinalen Ischämie zu vermeiden (496).

3.13.3. Postoperative Ernährungstherapie

122.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Postoperativ sollen Patienten nach Ösophagektomie oder Gastrektomie vor der Entlassung eine eingehende diätetische Beratung zu den erforderlichen Änderungen im Ernährungsverhalten sowie ggf. eine Schulung im Umgang mit einer vorhandenen Feinnadelkatheterjejunostomie erhalten. Ernährungsmedizinische Verlaufskontrollen ggf. mit Wiederholung der Ernährungsberatung sollten regelmäßig erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Eine vorhandene Feinnadel-Katheterjejunostomie (FKJ) sollte gerade nach Ösophagusresektion für mindestens 6 Wochen für den Fall des Auftretens einer Anastomosenstriktur belassen werden. Die Fortsetzung einer enteralen Ernährung mit einer Menge von 500-1000 ml über mehrere Wochen ist zu erwägen. Nach Gastrektomie kommt es durch Adaptationsprozesse auch bei postoperativ tumorfreien Patienten zu einem deutlichen Gewichtsverlust von bis zu 15% des gesunden Ausgangsgewichts. Zu empfehlen sind regelmäßige ernährungsmedizinische Verlaufskontrollen ggf. mit Wiederholung der Ernährungsberatung. Die bioelektrische

Impedanzanalyse kann zur Beurteilung der Körperzusammensetzung hilfreich sein. Die Sicherheit insbesondere auch bei poststationärer Fortführung einer enteralen Ernährung über Feinnadelkatheterjeunostomie ist prospektiv für Patienten nach Ösophagusresektion gezeigt worden (507)(508).

3.13.4. Ernährung unter Chemotherapie oder Strahlentherapie

123.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine routinemäßige parenterale oder enterale Ernährung sollte weder während Chemotherapie oder Strahlentherapie noch während kombinierter Behandlung eingesetzt werden.
Level of Evidence 1a	Leitlinienadaptation:ESPEN(492)(AWMF Reg.- Nr. 073/003)
Abstimmung im Plenum	Konsens

124.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Eine Ernährungstherapie sollte regelmäßig erfolgen, wenn die normale Nahrungsaufnahme unzureichend ist, um einer mit Mangelernährung assoziierten Prognoseeinschränkung entgegenzuwirken.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Eine routinemäßige oder eine prophylaktische enterale Ernährung während einer Chemotherapie erhöht weder das Tumoransprechen auf die Chemotherapie noch Chemotherapie-assoziierte Nebenwirkungen. Eine systematischer Übersichtsarbeit von RCTs zu Ernährungsinterventionen parallel zu Radio-und/oder Chemotherapie (509) zeigte keine Vorteile, jedoch mögliche Nachteile, wenn Patienten enteral oder parenteral ernährt wurden, die weder mangelernährt noch in der oralen Nahrungsaufnahme eingeschränkt waren.

125.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence GCP	Während einer Chemo- oder Strahlentherapie sollten Vitamine und Spurenelemente entsprechend des physiologischen Bedarfs und möglichst über die natürliche Ernährung zugeführt werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

In der supportiven Therapie werden unterschiedliche Methoden und Substanzen parallel oder kurz nach der antitumoralen Therapie eingesetzt. In diesem Zusammenhang ist es neben der Bewertung der Datenlage für die Wirkung der Methode von grosser Bedeutung Hinweise auf negative Wirkungen (direkte Schädigung und Interaktionen) zu beachten. Hierzu ist die Datenlage z.T. gering. Da die Sicherheit der Patienten im Vordergrund steht sind auch Hinweise auf mögliche negative Wirkungen aus Präklinik und Fallberichten bei der Risikoabwägung zu berücksichtigen. Nahrungsergänzungsmittel sind Vitamine und Spurenelemente, Aminosäuren, Fettsäuren und sekundäre Pflanzenstoffe. Z.T. werden Sie als Einzelsubstanzen meist aber als Mischungen angeboten. Die Zusammensetzung variiert stark, nur einige Präparate sind am physiologischen Bedarf orientiert (510)(511)(512). Insbesondere Antioxidantien können die Wirkung von Chemo- und Strahlentherapie abschwächen. Hierzu gehören Vitamin C, E, Betacarotin. Folsäure könnte die Wirkung von 5-FU beeinflussen. Bisher gibt es nur einige klinische Studien, die auf die Sicherheit der Gabe von Antioxidantien geachtet haben und eine ausreichende Patientenzahl zur Beurteilung aufweisen. Vitamin E wurde prophylaktisch zum Schutz vor der Entwicklung der Neurotoxizität unter Cisplatin und Taxol eingesetzt. Da keine Daten zum Einfluss auf das Überleben vorliegen ist der Einsatz außerhalb von Studien nicht empfehlenswert (513)(514).

Bei nachgewiesenem oder mit der Krankheitssituation des Patienten regelhaft einhergehenden Mangelsituationen (Beispiel Vitamin B12) ist eine Substitution orientiert am physiologischen Bedarf und den Zufuhr- und Resorptionsmöglichkeiten des Patienten erforderlich. Es gibt keinen Beweis, dass Selen Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Therapien des Magenkarzinoms relevant sind, vermindert. Die bisher publizierten klinischen Studien wurden in der Cochraneübersicht von Dennert et al. zusammengefasst. Seitdem sind keine für den Kontext Magenkarzinom relevanten weiteren Studien publiziert worden (515). Präklinische Daten sprechen dafür, dass Zink das Wachstum von Tumoren fördert, eine Supplementierung ist deshalb bei normaler Ernährung nicht zu empfehlen.

Bei Tumorkachexie wurden Omega-3-Fettsäuren geprüft. Die Datenlage aus den Studien ist widersprüchlich. Die Cochrane-Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2007 sah eine ungenügende Datenlage im Hinblick auf eine Evidenz für die Wirksamkeit von Omega-3-Fettsäuren zur Behandlung der Tumorkachexie (516). Eine systematische Übersichtsarbeit aus dem gleichen Jahr kommt zu der Schlussfolgerung, dass orale

Supplemente mit Omega-3-Fettsäuren Patienten mit Tumorerkrankungen und Gewichtsverlust nutzen und indiziert sind bei Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes und des Pankreas. Es kommt zu einer Verbesserung von Appetit, Lebensqualität, verminderten postoperativen Morbidität und Gewichtszunahme. Es wird eine Aufnahme von 1,5 g/Tag empfohlen (517). Aufgrund der inkonsistenten Datenlage sind Omega-3-Fettsäuren nicht als Teil der evidenzbasierten Therapie zu betrachten. Keinesfalls ersetzt die Verordnung eine Betreuung des Patienten durch einen erfahrenen Ernährungsmediziner.

Eine Kombination aus Lactobacillus und Ballaststoffen senkt nach einer Studie die Diarrhoe unter einer Chemotherapie (518). Sie könnte in Absprache mit dem Patienten in einem ganzheitlichen Konzept zum Einsatz kommen, wobei sie eine effiziente Prävention und insbesondere Therapie der Diarrhoe v.a. unter Irinotecan nicht ersetzt. Bei Patienten mit starker Immunsuppression sind Präparate, die lebenden Keime enthalten zu vermeiden.

126.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Auch bei Tumorpatienten, die palliativ behandelt werden, sollte der Ernährungszustand regelmäßig beurteilt werden und bei der Feststellung eines Defizits sollte eine Intervention frühzeitig eingeleitet werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Symptome wie Schmerz, Übelkeit, Obstipation, Depression und Mundhygiene sollten beachtet und kontrolliert werden, um den Betroffenen eine adäquate und ausreichende orale Nahrungsaufnahme zu ermöglichen(30). Bei unzureichender oraler Nahrungsaufnahme sollte die Option einer künstlichen Ernährung mit dem Patienten, der betreuenden Person und im zuständigen multiprofessionellen Team diskutiert werden. Dabei sollten symptom-bezogene, ethische, prognostische und praktische Belange mit dem Ziel einer Verbesserung der Lebensqualität bedacht werden(30). Insbesondere ist zu beachten, dass jede Form einer enteralen Ernährung physiologischer, komplikationsärmer und kostengünstiger ist als eine parenterale Ernährung(30). Ist die Entscheidung für eine enterale Sondenernährung gefallen, so sind perkutane enterale Sonden gegenüber nasogastralen Sonden zu bevorzugen, da sie seltener dislozieren, aus kosmetischen Gründen eher akzeptiert werden und da sie einfacher bedient werden können(30). Nach Gastrektomie und häufig bei tumorbefallenem Magen kann keine perkutane Gastrostomie (PEG/RIG) angelegt werden. Alternativen sind PEJ-Sonden (endoskopisch angelegte perkutane Jejunostomie) und Feinnadel-Katheterjejunostomien (FKJ).

Wenn bei unheilbarer Tumorsituation ein Gewichtsverlust aufgrund einer unzureichenden Nahrungsaufnahme vorliegt, kann eine supplementierende parenterale Zusatzernährung vorteilhaft sein. Mehrere Arbeiten einer Arbeitsgruppe zeigten für diese Situation eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Überlebenszeit (492)(519)(520). Eine palliative Ernährungstherapie bei terminal

kranken Tumorpatienten ist allerdings nur selten indiziert, am ehesten noch dann, wenn die erwartete Überlebenszeit 1-2 Monate (521)(519) oder 2-3 Monate (492) übersteigt.

3.13.5. Ernährung in Sterbephase

127.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence GCP	In der Sterbephase sind Grundsätze zum Erhalt des Ernährungszustands nicht länger relevant und eine intensive künstliche Ernährung kann den Zustand eines sterbenden Patienten sogar verschlechtern.
	Leitlinienadaptation (ESPEN)(492) (AWMF Reg.- Nr. 073/003)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

In der Sterbephase benötigen die meisten Patienten nur minimale Mengen an Essen und wenig Wasser um Durst und Hunger zu stillen. Geringe Flüssigkeitsmengen können allerdings helfen, durch Dehydratation induzierte Verwirrheitszustände zu verhindern. Subkutan zugeführte Flüssigkeiten im Krankenhaus oder Zuhause können sinnvoll sein und als Träger für Medikamente dienen; diese Lösungen sind allerdings nicht für eine subkutane Infusion zugelassen (492).

3.14. Nachsorge und Rehabilitation

3.14.1. Lebensqualität

128.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Die Nachsorge nach chirurgischer Resektion sollte symptomorientiert Funktionsstörungen erfassen, die die Lebensqualität beeinflussen.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Es gibt keinen wissenschaftlichen Beleg dafür, dass eine strukturierte Nachsorge im Sinne regelmäßiger Staginguntersuchungen zu einer Verbesserung des Überlebens beim Magenkarzinom führt (522)(523)(524)(525)(526)(527). Es gibt 4 Gründe für eine symptomorientierte Nachsorge bei Patienten mit einem ösophagogastralen Karzinom:

- Um Funktionsstörungen zu entdecken in Verbindung mit einem Rezidiv oder als benigne Komplikationen der Behandlung
- Um den Ernährungszustand zu beurteilen und Ernährungsprobleme zu handhaben
- Um psychische Unterstützung anzubieten für den Patienten und die Familie, mit angemessenen medizinischen Maßnahmen in Liaison mit Palliativmedizin
- Um die Prüfung der Behandlungsergebnisse zu vereinfachen(30).

Im Rahmen der Nachsorge ist eine regelmäßige Anamnese und körperliche Untersuchung einschließlich Gewicht, Bestimmung von Blutbild, Eisen, Transferrin, Transferrin-Sättigung und Vitamin B 12 im Serum erforderlich. Nachsorgeuntersuchungen erfolgen zu Beginn kurzfristiger, um Komplikationen schneller zu entdecken und eine Balance des Nahrungshaushaltes zu sichern. Die Dauer der Nachsorge ist abhängig von den Bedürfnissen des Patienten für Unterstützung und von der Rezidivrate des jeweiligen Karzinoms (238). Die belgische Leitlinie empfiehlt, dass die Nachsorge eine körperliche Untersuchung und eine Blutanalyse alle drei Monate, und ein CT alle sechs Monate im ersten Jahr und dann jährlich für weitere vier Jahre, beinhaltet (528).

3.14.2. Substitutionen nach Gastrektomie

129.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Nach einer Gastrektomie soll eine regelmäßige Vitamin B12 Substitution lebenslang durchgeführt werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Bei Patienten, die einem operativen Eingriff auf Grund eines Karzinoms des ösophagogastralen Überganges, unterzogen wurden, sollte eine regelmäßige parenterale Vitamin B12 Substitution lebenslang durchgeführt werden. Im Falle einer partiellen Magenresektion sollte die Vitamin B12-Substitution erwogen werden. Prophylaktisch sollten bedarfsorientiert das MCV und der Vitamin-B12 Spiegel nach 3 Monaten oder bei Symptomen bestimmt werden. Bei einer megaloblastären Anämie erfolgt eine parenterale Vitamin-B12-Substitution mit Hydroxycobalamin 1 mg. Initial 6 Injektionen innerhalb von 2-3 Wochen, dann eine Injektion alle 6 Monate zur Erhaltungstherapie. Auch eine orale Vitamin-B12-Substitution (2 mg/d) ist effektiv, auch bei Intrinsic-Faktor-Mangel, Gastrektomie oder Darmresektion, da 1% der Dosis per Diffusion aufgenommen wird. Bei Folsäuremangel werden 5 mg täglich p.o. über 4 Monate substituiert (529).

130.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Eine Substitution mit Pankreasenzymen soll bei Patienten mit Fettstühlen erfolgen.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Es gibt wissenschaftliche Belege für eine exokrine Pankreasinsuffizienz nach Gastrektomie. Unter Enzymsubstitution bessern sich Stuhlfettausscheidung und Dyspepsie, nicht aber der Gewichtsverlauf (530)(531)(532)(533)(534)(535).

3.14.3. Rehabilitationsmaßnahmen

131.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Nach Abschluss der Primärtherapie sollte eine Anschlussheilbehandlung bei allen rehabilitationsfähigen Patienten angeboten werden.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Zum Stellenwert rehabilitativer Maßnahmen bei Patienten mit Magenkarzinom ist keine auswertbare Literatur vorhanden. Ausgewiesene RehaZentren sind zu bevorzugen, die gastrointestinal onkologische Expertise aufweisen und dem Qualitätssicherungsverfahren der DRV entsprechen. Es gibt jedoch zahlreiche Studien zu Ernährung, psychosoziale Aspekte, Edukation, Bewegungstherapie, Sport etc. in Abstimmung mit dem familiären Umfeld.

3.14.4. Bestimmung von Tumormarkern

132.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Die routinemäßige Bestimmung von Tumormarkern wird in der Nachsorge nicht empfohlen.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Es gibt keinen wissenschaftlichen Beleg dafür, dass die Bestimmung von Tumormarkern in der Nachsorge zu einer Verbesserung des Überlebens beim Magenkarzinom führt(30). Es wurde keine Evidenz identifiziert, welche die Messung von Serum-Tumormarkern in der Nachsorge von Patienten mit gastro-ösophagealem Karzinom außerhalb klinischer Studien rechtfertigt(535)(536)(537)(538)(539)(540)(541)(542).

3.15. Psychoonkologie

3.15.1. Patientennahes Informationsmanagement

133.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Patienten sollten im gesamten Krankheits- und Behandlungsverlauf Zugang zu Informationen orientiert am jeweiligen Bedürfnis haben.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Befragungen von Krebspatienten ergeben übereinstimmend Defizite hinsichtlich ihrer Bedürfnisse nach Information; sie zählen zu den wichtigsten und häufigsten ‚unmet needs‘ von Krebspatienten aller Diagnosen und Krankheitsstadien (543)(544)(544). Studien belegen günstige Auswirkungen angemessener Aufklärung und Informationsvermittlung hinsichtlich Krankheitsverarbeitung, besserem psychischen Befinden und höherer Lebensqualität (545)(546)(547)(548). Professionelle kommunikative Kompetenz von Ärzten gewährleistet, dass Informationen angemessen, orientiert am jeweiligen Bedürfnis und auf eine für Patienten verständliche Weise vermittelt werden (549)(548)(550).

Es ist wichtig, dass sich Information und Aufklärung an den aktuellen Informationswünschen des Patienten orientieren. Sie sollten ermutigt werden, dem Arzt ihre derzeitigen Informationsbedürfnisse mitzuteilen, welche Informationen aktuell für sie wichtig sind, wie umfassend und wie detailliert diese sein sollen. Weiter ist mit Patienten ihre individuelle Präferenz bezüglich geteilter Entscheidungsfindung (shared decision making) zu klären (z.B. zur Tumorbehandlung) und zu berücksichtigen (551)(552).

Behandlungsoptionen einschliesslich möglicher Alternativen sollten klar und verständlich vermittelt werden, mit realistischen Informationen zur Wirksamkeit und zu potenziell nachteiligen Auswirkungen auf verschiedene Lebensbereiche. Der adäquaten Vorbereitung auf die Auswirkungen einer Gastrektomie hinsichtlich funktioneller Beeinträchtigungen kommt dabei ein besonders hoher Stellenwert zu. (553). In einer randomisiert-kontrollierten Studie mit 58 Patienten mit Magen- bzw. Ösophagus-Karzinom wurden Informationen signifikant besser von Patienten erinnert, wenn ihnen Audio-Aufnahmen ihrer Aufklärungsgespräche ausgehändigt wurden (554).

Angebote weitergehender Beratung durch eine spezialisierte Pflegekraft oder psychosoziale Fachkräfte tragen zu besserem Verständnis und Behalten der erhaltenen Informationen bei.

In einer kontrollierten Studie bei 121 Magen-Karzinom Patienten waren Kenntnisse und Verständnis mit einer interaktiven Form der Informationsvermittlung bis zu 1 Jahr signifikant besser als mit Vortrags-vermittelten Informationen; zudem waren kurzfristig verbesserte Krankheitsverarbeitung und LQ nachzuweisen (555). Das persönliche Gespräch ist durch Informationsmaterial (Broschüren usw) zu ergänzen.

Patienten sollten im gesamten Krankheits- und Behandlungsverlauf Zugang zu Informationen – orientiert am jeweiligen Bedürfnis – haben; wiederholte Gespräche mit Arzt/Beratern fördern die Verarbeitung und Integration und sollten eingeplant werden. Angehörige und weitere Bezugspersonen sollten wann immer möglich in Information und Aufklärung einbezogen werden.

3.15.2. Lebensqualität

134.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Die Lebensqualität sollte wiederholt im Krankheitsverlauf aus Patientensicht erfragt werden.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Ergänzend zu den klassischen Parametern für die Beurteilung und Planung von Diagnostik und Therapiemaßnahmen haben Patienten-generierte Informationen (PRO = patient reported outcome) zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQL) einen hohen Stellenwert. Kontrollierte Studien sprechen für den Nutzen einer Routine-Erfassung der LQ in der klinischen Patientenversorgung – hinsichtlich Patientenzufriedenheit und Verbesserung der Arzt-Patient Kommunikation ohne erhöhten Zeitaufwand (556-558). Die systematische Erfassung von PRO Informationen verbessert die frühzeitige Identifizierung von Symptomen, Problembereichen und Therapie-Nebenwirkungen und hat Einfluß auf Therapieentscheidungen, vor allem bei einem palliativem Therapieziel (556)(559). In fortgeschrittenen Krankheitsstadien stellt die vom Patient selbst geschätzte HRQL einen unabhängigen prognostischen Prädiktor dar (560-564), der in den Behandlungspfaden einbezogen werden sollte. Zur Messung der Lebensqualität sind geeignete standardisierte (generelle und spezifisch für Magenkarzinom) Fragebögen einzusetzen, welche die Lebensqualität im Selbsturteil des Patienten abbilden und die körperliche, psychische und soziale Funktionen, sowie Symptome wie Fatigue, Schmerzen, Appetit und Übelkeit erfassen (565). In deutscher Übersetzung liegt eine Reihe von standardisierten, praktikablen und international vergleichbaren Fragebögen vor (Auswahl):

- EORTC-QLQ-C30 Kernfragebogen zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität der EORTC mit 30 Items (566)
- FACT-Skalen - Functional Assessment of Cancer Therapy mit 32 Items (567)
- SF-36 Health Survey Short Form mit 36 Items (568)

Die generellen Instrumente zur Erfassung von LQ sollten durch spezifische Module für Patienten mit Magenkarzinom, z.B. EORTC QLQ-STO 22, ergänzt werden: (569) Die aufgeführten Instrumente sind hinsichtlich ihrer Messgüte (Reliabilität, Validität und Veränderungs-Sensitivität) eingehend geprüft (566)(569). Es sollte aufgrund klinischer Erwägungen entschieden werden, welches Instrument für ein bestimmtes Setting geeignet ist und einem Patienten zugemutet werden kann.

3.15.3. Psychoonkologische Betreuung

135.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Das psychische Befinden und psychische Störungen der Patienten sollen im gesamten Krankheitsverlauf wiederholt ermittelt werden.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Über den gesamten Krankheitsverlauf treten behandlungsbedürftige psychische Belastungen und Störungen mit einer Häufigkeit von 20 – 35% (Krebspatienten aller Tumorlokalisationen und Krankheitsstadien) auf, wobei keine Daten speziell für Patienten mit Magenkrebs vorliegen. Es überwiegen Anpassungsstörungen (F 43.12, akute Belastungsreaktionen (F 43.0) gefolgt von depressiven Störungen (Major Depression 8-20%, Dysthymie 5-15%) (570)(571)(572). Fortgeschrittenes Krankheitsstadium, ausgeprägte funktionelle Beeinträchtigung und hoher somatischer Beschwerdedruck ist mit höherem Risiko psychischer Störungen verbunden (573)(574). Hinweise sprechen bei Patienten mit Magenkrebs für eine erhöhte Vulnerabilität für Depression infolge Gewichtsverlust bzw. Malnutrition (575). Ein beträchtlicher Prozentsatz psychischer Störungen bei Tumorpatienten wird nicht zutreffend diagnostiziert und bleibt unzureichend behandelt (576)(572)(577)(578) mit nachteiligen Auswirkungen auf körperliches Befinden, Funktionsstatus, Beschwerden (Schmerzen, Fatigue) und die Lebensqualität der Patienten (579). Angesichts gesicherter Wirksamkeit psychosozialer und psychotherapeutischer Interventionen sollte das psychische Befinden der Patienten regelmäßig im Krankheitsverlauf, d.h. in allen Krisenphasen und zu Zeiten mit erwartbar hoher Belastung ermittelt werden. Neuere Studien sprechen für die Wirksamkeit von Screening-basierten psychosozialen Interventionen bei Tumorpatienten z.B. 'collaborative care' (571)(580)(581). Screening-Verfahren beinhalten die Beantwortung einiger einfacher gezielter Fragen durch den Patienten, entweder im persönlichen Kontakt, oder mit Hilfe eines Fragebogens. Verschiedene Screening-Verfahren stehen zur Identifizierung behandlungsbedürftiger Patienten mit hoher psychischer Belastung bzw. Komorbidität zur Verfügung.

1. Psychometrisch geprüfte und praktikable Fragebogen-Instrumente zur Selbsteinschätzung, die von Patienten als Papier- oder Computer-Version mit geringem Zeitaufwand und guter Akzeptanz ausgefüllt werden. Eine Übersicht mit Darstellung verschiedener Screeningverfahren findet sich bei (582)(583) (Hg) 2010, online erhältlich unter www.pso-ag.de. Generell kann kein einzelnes Verfahren für alle klinischen Settings gleichermaßen empfohlen werden. Als besonders einfach und praktikabel hat sich das ‚Distress- Thermometer‘ (DT) bewährt, mit dem der Patient auf einer visuellen Analogskala von 0 (gar nicht belastet) bis 10 (extrem belastet) angibt, wie stark er sich in der letzten Woche belastet gefühlt hat (584)(585)(586). Ein Wert von 5 oder höher spricht für auffällige Belastung. Ergänzend umfasst eine Problemliste mit 36 Items mögliche Problembereiche.

2. Im Rahmen der ärztlichen oder Pflege-Anamnese können Patienten mit hoher Belastung (insbesondere Depressivität) mithilfe einfacher Screeningfragen identifiziert werden. Der „Zwei-Fragen-Test“ stellt ein sehr zeitsparendes Verfahren dar, das mit

hoher Sensitivität und Spezifität das Vorliegen einer depressiven Störung ermittelt (587):

1. Fühlten Sie sich im letzten Monat häufig niedergeschlagen, traurig, bedrückt oder hoffnungslos?
2. Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gerne tun?

Screeningverfahren erlauben definitionsgemäß keine Diagnose einer psychischen Störung; besteht eine auffällige Belastung bzw. der V.a. eine behandlungsbedürftige psychische Störung, ist eine diagnostische Abklärung mittels klinischer Diagnostik anzuschließen (588).

136.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Angemessene professionelle psychische Unterstützung/ Mitbehandlung soll verfügbar sein
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Professionelle psychische Unterstützung/ Mitbehandlung soll für alle Patienten verfügbar sein. Dies kann in Form eines psychoonkologischen oder psychiatrischen Konsil-/Liaison- Dienstes, durch psychoonkologische Fachkräfte in Organ- und onkologischen Zentren, oder durch Einbeziehung niedergelassener ärztlicher oder psychologischer Psychotherapeuten mit psychoonkologischer Qualifizierung erfolgen (589)(590). Sie hat in enger Kooperation mit und Rückmeldung an die behandelnden Ärzte und Pflegekräfte zu erfolgen. Alle Patienten mit Magenkarzinom sollen von ihren medizinischen Behandlern (Ärzten/Pflegekräften) über die Verfügbarkeit professioneller psychischer Unterstützung bzw. Mitbehandlung informiert werden.

137.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Psychosoziale Interventionen sind wichtig. Psychosoziale Interventionen können die Lebensqualität von Patienten mit Magenkrebs verbessern und sollten Bestandteil einer umfassenden Versorgung sein.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Die Wirksamkeit unterschiedlicher psychoedukativer und psychotherapeutischer Interventionen bei Tumorpatienten ist gesichert hinsichtlich: Symptomreduktion (Depression, Angst, Schmerzen, Fatigue), Krankheitsverarbeitung und Verbesserung der Lebensqualität. Dies belegen systematische Übersichtsarbeiten (591, 592)(593)(594)(595)(596)(597)(583), und Meta-Analysen (598)(599)(600)(601), wobei sich keine sichere Überlegenheit bestimmter Therapieverfahren zeigt. Daher sollte gemeinsam mit dem Patienten, anhand seiner individuellen Problemlage, der Belastungen infolge Krankheit/Behandlung, dem Ausmaß psychischer Beeinträchtigung bzw. Leidens, und unter Berücksichtigung seiner persönlichen und sozialen Ressourcen und Präferenzen geeignete Formen psychischer Unterstützung gewählt werden. Sie umfassen

- Beratung und Edukation zu körperlichen, psychischen und sozialen Auswirkungen von Krebserkrankung und Behandlung, zur Krankheitsbewältigung
- Supportive Therapie zur Unterstützung bei der Verarbeitung der Krankheitserfahrung und Belastungen
- Entspannungs- und körperorientierte Verfahren zur Symptomlinderung (Schmerz, Übelkeit, Dyspnoe, situative Angst)
- Krisenintervention bei akuten Belastungssituationen oder starker Symptombelastung
- Kognitiv-behaviorale oder psychodynamische Psychotherapie bei psychischen und Traumafolgestörungen bzw. Konflikten, insbesondere wenn sie durch die Krebserkrankung reaktiviert werden
- Paar- und Familieninterventionen zur Stützung familiärer Beziehungen, Mobilisierung von Ressourcen und elterlicher Kompetenz
- Ggf. Begleitung in der Sterbe- und Trauerphase

3.16. Komplementäre Therapie

3.16.1. Abgestimmte Empfehlungen

138.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence GCP	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.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

139.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Patienten sollten nach ihrer Nutzung von komplementären und alternativen Therapien befragt werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

140.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Patienten, die komplementäre Verfahren einsetzen, sollen auf mögliche Risiken und Interaktionen hingewiesen werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Es gibt keine allseits anerkannte Definition der komplementären und alternativen Medizin. Meist wird sie von der so genannten Schulmedizin abgegrenzt, ohne dass diese Grenzziehung einheitlich erfolgt (602). Von den meisten Anbietern und Anwendern der komplementären Medizin wird der Grundsatz der wissenschaftlichen Erforschung der Methoden und die Durchführung dieser Forschung gleichermassen wie in der konventionellen Therapie anerkannt. Alternative Verfahren finden sich oft auf dem Boden von ätiologischen Konzepten, die den wissenschaftlichen Erkenntnissen widersprechen.

Die komplementäre Therapie steht auf dem Boden der Regeln der wissenschaftlichen Medizin. Sie geht davon aus, dass der Wirksamkeitsnachweis erbringbar ist und sie wird in Abstimmung auf Schulmedizin ergänzend angewendet (602).

Im Gegensatz dazu geht die alternative Medizin von einem anderen Verständnis von Ätiologie und Pathogenese aus. Der Wirksamkeitsnachweis wird nicht mit den Methoden der wissenschaftlichen Medizin erbracht, diese Methodik wird als inadäquat abgelehnt. Sie tritt an die Stelle der schulmedizinischen Therapie oder beachtet, wenn sie parallel angewendet wird, nicht die Auswirkungen auf die „Schulmedizin“ (Interaktionen). Patienten werden im Rahmen alternativer Therapiekonzepte oft die Therapiechancen der „Schulmedizin“ vorenthalten. Auch bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen werden den Patienten Heilsversprechen gegeben.

Komplementärmedizin gehört zu den von Patienten häufig genutzten Methoden in der Onkologie – die Prävalenz wird sehr unterschiedlich angegeben zwischen 20 und 80%. Untersuchungen über die Nutzerrate bei Patienten mit Magenkarzinom liegen nicht vor, ebenso keine Auswertung, welche Methoden von den Patienten am häufigsten genutzt werden. Zu den komplementären und alternativen Verfahren gehören diagnostische Methoden und überwiegend Therapieverfahren.

Beispiele für die Diagnostik sind Irisdiagnostik, Bioresonanz, Enderlein-Diagnostik. Z.T. werden Methoden der wissenschaftlichen Diagnostik eingesetzt aber in einem Kontext verwendet, der nicht dem wissenschaftlichen Erkenntnisstand entspricht (Beispiel sind „zirkulierende Tumorzellen“, „Allergiediagnostik“, „Immunstatus“). In der Therapie finden wir ein grosses Spektrum an Methoden und Nahrungsergänzungsmitteln (Vitamine, Spurenelemente), Phytotherapie (Mariendistel, Artemisia, Scutellaria, Heilpilze...), immunologische Therapien (Mistel, Thymus, Polyerga, dendritische Zellen...) andere definierte Substanzen (Enzyme, Probiotika...), alte medizinische Systeme (Ayurveda, TCM, Ethnomedizin...), eigene Systeme/Denkentwürfe (Homöopathie, Anthroposophische Medizin...), Ernährungstherapie (kohlenhydratarmer Kost, Heilfasten, Makrobiotik...), technikgestützte Verfahren (Elektroakupunktur, Bioresonanz, Darmreinigung, Zapper...), Mind-body-Therapien (Joga, Meditation, Reiki, Hypnose...) etc.

Die ärztliche Beratung zum Thema Komplementärmedizin sollte zunächst das Interesse des Patienten zu diesem Thema abfragen. Hilfreich kann es sein, dabei auch die für den Patienten relevanten (Laien-ätiologischen) Modelle der Tumorentstehung abzuklären. (603)

Das Ziel der weiteren Beratung ist neben einer fachlich fundierten Aufklärung über die Möglichkeiten aber auch Risiken der komplementären Therapie die Arzt-Patientenbeziehung zu stärken und zu einer gegenseitigen Offenheit zu führen. Damit kann

- Die Eigeninitiative des Patienten und sein Gefühl der Selbstverantwortung und -kontrolle gestärkt werden
- Der Patient vor unseriösen Angeboten geschützt werden
- Schaden durch Nebenwirkungen unkontrollierter Anwendung von komplementären und alternativen Methoden (direkt oder über Interaktionen) verhindert werden.

141.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence GCP	Diagnostische Massnahmen der alternativen oder komplementären Medizin können für Patienten mit Karzinomen des Magens und des ösophagogastralen Übergangs nicht empfohlen werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Die angebotenen Methoden (Irisdiagnostik, Enderlein, Bioresonanz, Allergiediagnostik) basieren auf wissenschaftlich nicht belegten ätiologischen Konzepten und/oder falschen Interpretationen von Zusammenhängen der Körperfunktionen. Diagnostischen Methoden wie Immunstatus, zirkulierende Tumorzellen und Chemosensitivitätstests lehnen sich an wissenschaftliche Konzepte an. Wenn sie Patienten vor ausreichender Evaluation angeboten werden und wenn aus ihnen Therapieempfehlungen abgeleitet werden, stellen sie eine Gefährdung rationaler Entscheidungen dar.

142.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence GCP	Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Misteltherapie einen positiven Einfluss auf das Überleben von Patienten mit Magenkarzinom hat.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

143.	Statement
Level of Evidence 1	Von Mischkollektiven aus Patienten mit unterschiedlichen Tumorarten gibt es allerdings schwache Hinweise für eine Verbesserung der Lebensqualität.
	de Novo: (604)(605)(606)(607)(608)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Sowohl die Cochrane-Analyse als auch die systematische Übersichtsarbeit von Ernst kommen zu der Schlussfolgerung, dass die meisten der bisher veröffentlichten Studien zur Misteltherapie nicht von ausreichender Qualität sind (607)(608). Methodisch gut durchgeführte Studien zeigen keinen Effekt der Misteltherapie auf das Überleben. Eine ältere Arbeit zur Therapie bei Magenkarzinom-Patienten zeigt einen positiven Einfluss auf die Überlebenszeit bei nodal-positiven Patienten. Diese Arbeit ist auf die heutigen Therapien nicht mehr übertragbar. Die Publikation der Daten ist methodisch ungenügend (606). Auch im Hinblick auf die Lebensqualität kommt die Cochrane-Analyse zu der Schlussfolgerung, dass die Datenlage nicht beweisend ist und schwache Hinweise für eine Verbesserung der Lebensqualität sprechen, die positiven Studien selber aber von geringerer Qualität seien. Es gibt keine prospektiven Daten zur Langzeitanwendung und ihren Folgen. Unter einer Misteltherapie kommt es zu einer Reihe von immunologischen Veränderungen, die in den verschiedenen Studien je nach Fragestellung differieren. Es ist ungeklärt, ob es auch zu klinisch negativen Immuneffekten kommen kann (604)(605). Die gut gemachten Studien von Kleeberg und Steuer-Vogt mit negativem Ergebnis lassen negative Effekte der Misteltherapie zumindest bei den hier geprüften Tumorentitäten (Melanom, Kopf-Hals-Tumoren) nicht ausschließen. Es gibt keine vergleichenden Aussagen zu den verschiedenen Mistelpräparaten, die Herstellerempfehlungen basieren bezüglich der Auswahl, z.B. Stärke und Wirtsbaum nicht auf Studien mit wissenschaftlicher Evidenz sondern sind an das anthroposophische Weltbild und die daraus resultierenden Vorstellungen zur Tumorphathogenese angelehnt.

144.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Während einer Chemo- oder Strahlentherapie sollten Vitamine und Spurenelemente entsprechend des physiologischen Bedarfs und möglichst über die natürliche Ernährung zugeführt werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Nahrungsergänzungsmittel sind Vitamine und Spurenelemente, Aminosäuren, Fettsäuren und sekundäre Pflanzenstoffe. Z.T. werden sie als Einzelsubstanzen, meist aber als Mischungen angeboten. Die Zusammensetzung variiert stark, nur einige Präparate sind am physiologischen Bedarf orientiert. (512)(511)(510). Insbesondere Antioxidantien können die Wirkung von Chemo- und Strahlentherapie abschwächen. Hierzu gehören Vitamin C, E, Betacarotin. Folsäure könnte die Wirkung von 5-FU beeinflussen. Bisher gibt es nur einige klinische Studien, die auf die Sicherheit der Gabe von Antioxidantien geachtet haben und eine ausreichende Patientenzahl zur Beurteilung aufweisen.

145.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence GCP	Für eine Reihe von hauptsächlich pflanzlichen Stoffen liegen präklinisch-experimentelle Daten vor, die auf eine antitumorale Wirkung hindeuten. Diese rechtfertigen einen klinischen Einsatz außerhalb von Studien nicht.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Zu den präklinisch geprüften Substanzen gehören sekundäre Pflanzenstoffe wie Flavonoide (z.B. EGCG aus grünem Tee, Curcumin, Quercetin) und Terpene. Z. T. liegen in vitro und in vivo Daten vor, die eine synergistische Wirkung mit bestimmten Chemotherapeutika, die für die Therapie des Magenkarzinoms eingesetzt werden oder mit einer Bestrahlung zeigen (609). Da über Interaktionen wenig bekannt sind, aber eine Wirkungsabschwächung insbesondere bei Substanzen, die Cytochrom P450 3A4 beeinflussen und generell bei Antioxidantien während Chemo- und Strahlentherapie und auch bei den small molecules möglich ist, sollte der parallele Gebrauch in pharmakologischen Dosierungen vermieden werden. Die Aufnahme über eine gesunde Obst- und Gemüse-reiche Ernährung ist wünschenswert.

146.	Statement
Level of Evidence 1a	Ein therapeutischer Nutzen der Homöopathie ist beim Magenkarzinom als supportive Therapie nicht erwiesen.
	de Novo: (610)
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Hintergrund

Die Cochrane-Analyse (610) umfasst eine sehr heterogenen Gruppe von Studien, die beiden positiv bewerteten beinhaltet keine Homöopathie im eigentlichen Sinn, sodass insgesamt keine einzige Studie den positiven Effekt der Homöopathie bei Tumorpatienten belegt.

147.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence GCP	Eine Empfehlung zu Hypnose, Visualisierungen, unterstützende Gruppen, Akupunktur und Healing Touch zur Schmerzlinderung bei Patienten mit Tumorerkrankungen kann nicht ausgesprochen werden.
Abstimmung im Plenum	Konsens

148.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	Patienten sollte aktiv von der Verwendung von als „alternativ angebotenen“, jedoch zu wissenschaftlich empfohlenen Therapien abgeraten werden.
Abstimmung im Plenum	Konsens

Hintergrund

Patienten treffen bei der Suche nach Hilfe auf viele nicht fundierte Angebote. Z. T. beruhen sie auf dem ehrlichen Bemühen von Ärzten, die sich mit den Forschungsergebnissen der Onkologie weniger gut auskennen, ihre Patienten zu unterstützen. Es gibt darüber hinaus zahlreiche Anbieter, für die ökonomische Aspekte im Vordergrund stehen. Patienten werden im Rahmen dieser Methoden sinnvolle Therapien vorenthalten. Es ist wichtig Patienten vor diesen Angeboten durch klare Stellungnahmen zu schützen. Die Angebote verändern sich zum Teil rasch, indem neue Methoden auftauchen und längere Zeit genutzte weniger Verwendung finden. Zum Teil beruhen die Methoden auf der traditionellen Erfahrungsheilkunde, z.T. nutzen sie Adaptationen moderner Forschungszweige (z.B. Hyperthermie) oder eigene Interpretationen von Kanzerogenese und immunologischer Zusammenhänge (Dendritische Zellen), die auch für onkologisch nicht spezialisierte Ärzte nur schwer als unseriös zu erkennen sind. Hierzu gehören u.a.: Ukrain, Vitamin B 17 (Aprikosenkerne, Bittermandel), insulinpotenzierte Therapie, ketogene Diät, Dr. Rath, Neue Germanische Medizin®, Eigenblutzytokine, Zapper, Redifferenzierungstherapie.

3.16.2. Weitere Hinweise der Arbeitsgruppe zur komplementären Therapie:

Es gibt keine klinischen Daten, die einen Einsatz von **Thymuspräparaten** bei Patienten mit Magenkarzinom begründen. Die systematische Suche zeigte keine relevanten Studien, aus der Handsuche ergaben sich 2 Arbeiten (611)(612). Die Daten zur immunstimulatorischen Wirkung bei Tumorpatienten mit Magenkarzinom und Abschwächung der Leukopenie während einer Chemotherapie stammen aus der Zeit vor dem regelmässigen Einsatz von Wachstumsfaktoren. Eine Studie zeigt, dass sie parallel dazu gegeben keinen weiteren Vorteil bringen. Es gibt eine Reihe von randomisiert kontrollierten Studien aus Japan und China, die nur im Abstract auf Englisch veröffentlicht sind, sodass eine Evaluation im Rahmen dieser Leitlinie nicht möglich ist. Die Daten der Abstracts sind überwiegend positiv. Es ist nichts über Wechselwirkungen mit den modernen Therapeutika bekannt. Für andere **Immunstimulantien** wie Echinacin, Aloe, Noni, Fermentierten Weizenkeimextrakt, Milzpeptide etc. liegen keine klinischen Studien vor, die einen supportiven Einsatz begründen.

Bei der **Phytotherapie** handelt es sich im Gegensatz zum Einsatz von isolierten und definierten sekundären Pflanzenstoffen um Extrakte, die Vielstoffgemische darstellen und nach traditionellen Rezepturen hergestellt werden. Obwohl wahrscheinlich auch in Deutschland häufig im Einsatz finden sich keine Publikationen klinischer Studien zur europäischen Pflanzenheilkunde und ihrer Bedeutung bei Tumorpatienten.

Zum Einsatz von **Chinesischen Kräutermischungen** gemäß der TCM (Traditionellen Chinesischen Medizin) gibt es Hinweise auf positive Effekte bezüglich Lebensqualität und Immunsystem. Die Anwendung außerhalb von Studien ist nicht zu empfehlen, Zum Einsatz gemäß der TCM (Traditionellen Chinesischen Medizin) gibt es Hinweise auf positive Effekte bezüglich Lebensqualität. Es liegen kaum Informationen zu Interaktionen und Nebenwirkungen vor (613)(614). Es gibt eine Reihe von Berichten zu unsauberen Präparaten und Beimischungen mit z.T. tödlichen Folgen einer Therapie mit Kräutern aus asiatischen Quellen. Zu den gefundenen Beimengungen gehören Schwermetalle, Pestizide und auch medizinisch wirksame Substanzen wie Corticoide und Coumarine. Nicht alle in Deutschland erhältliche Präparate enthalten die deklarierten Pflanzen, eine genaue Bestimmung des Inhaltes ist nur in Speziallabors möglich.

Vitamin E wurde prophylaktisch zum Schutz vor der Entwicklung der Neurotoxizität unter Cisplatin und Taxol eingesetzt. Da keine Daten zum Einfluss auf das Überleben vorliegen ist der Einsatz außerhalb von Studien nicht empfehlenswert (513)(514). Bei nachgewiesenem oder mit der Krankheitssituation des Patienten regelhaft einhergehenden Mangelsituationen (Beispiel Vitamin B12) ist eine Substitution orientiert am physiologischen Bedarf und den Zufuhr- und Resorptionsmöglichkeiten des Patienten erforderlich.

Es gibt keinen Beweis, dass **Selen** Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Therapien des Magenkarzinoms relevant sind, vermindert. Die bisher publizierten klinischen Studien wurden in der Cochraneübersicht von Dennert et al. zusammengefasst. Seitdem sind keine für den Kontext Magenkarzinom relevanten weiteren Studien publiziert worden. (515)

Präklinische Daten sprechen dafür, dass **Zink** das Wachstum von Tumoren fördert, eine Supplementierung ist deshalb bei normaler Ernährung nicht zu empfehlen.

Bei Tumorkachexie wurden **Omega-3-Fettsäuren** aus Fischölgeprüft. Die Datenlage aus den Studien ist widersprüchlich. Die Cochrane Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2007 sah eine ungenügende Datenlage im Hinblick auf eine Evidenz für die Wirksamkeit von Omega-3-Fettsäuren zur Behandlung der Tumorkachexie. (516). Eine systematische Übersichtsarbeit aus dem gleichen Jahr kommt zu der Schlussfolgerung, dass orale Supplemente mit Omega-3-Fettsäuren Patienten mit Tumorerkrankungen und Gewichtsverlust nutzen und indiziert sind bei Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes und des Pankreas. Es kommt zu einer Verbesserung von Appetit, Lebensqualität, verminderten postoperativen Morbidität und Gewichtszunahme. Es wird eine Aufnahme von 1,5g/Tag empfohlen (517). Aufgrund der inkonsistenten Datenlage sind Omega-3-Fettsäuren nicht als Teil der Evidenzbasierten Therapie zu betrachten. Keinesfalls ersetzt die Verordnung eine Betreuung des Patienten durch einen erfahrenen Ernährungsmediziner.

Eine Kombination aus Lactobacillus und Ballaststoffen als **probiotische Therapie** senkt nach einer Studie signifikant die Diarrhoe unter einer Chemotherapie (518). Sie könnte in Absprache mit dem Patienten in einem ganzheitlichen Konzept zum Einsatz kommen, wobei sie eine effiziente Prävention und insbesondere Therapie der Diarrhoe v.a. unter Irinotecan nicht ersetzt. Bei Patienten mit starker Immunsuppression sind Präparate, die lebende Keime enthalten zu vermeiden.

Mindfulness meditation und Mindfulness-based stressreduction können psychische Funktionsfähigkeit, Wohlbefinden, Coping, Schlafqualität und reduzieren Stress verbessern und deshalb für einige Patienten hilfreich in der Krankheitsverarbeitung sein (615).

Die Begriffe Meditation und mindfulness based meditation sowie mindfulness based stress reduction umfassen sehr unterschiedliche Ansätze. Gemeinsam ist ihnen der Versuch die (Selbst-)Achtsamkeit des Patienten zu erhöhen und damit einen besseren Umgang mit der Krankheitssituation zu erreichen. Im letzteren Begriff sind auch die klassischen Entspannungsverfahren einbegriffen (616)(617)(618)(619)(620)(621). Die bisher veröffentlichten Daten bei Tumorpatienten beruhen auf sehr heterogenen Studien von meist geringerer Qualität, sodass ihre Aussagekraft eingeschränkt ist. Sie haben Potential in der Stärkung der Eigenverantwortung der Patienten. In der begleitenden Therapie sind keine negativen Wirkungen zu erwarten, allerdings gilt dies nicht für Verfahren, die für sich eine Tumorheilende (alternative) Wirkung reklamieren (z.B. bestimmte Varianten des Qi Gong).

Massage, Aromatherapie und andere berührende Therapieverfahren haben möglicherweise positive Effekte auf Angst, Schmerz und Übelkeit. „Berührende Therapien“ können als komplementäre Therapien bei Patienten mit Schmerzen eingesetzt werden. Grundvoraussetzung ist jedoch immer eine leitliniengerechte ausreichende (medikamentöse) Schmerztherapie (622)(623)(624). **Reiki** vermindert Schmerz und Angst bei Patienten unter einer Chemotherapie (625). Zur **Reflextherapie** liegt eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2008 vor. Es ist anhand der publizierten Daten nicht möglich, eine Aussage zu treffen, ob eine Reflextherapie positive Auswirkungen auf körperliche oder psychische Symptome von Tumorpatienten hat (626). Anhand der publizierten Studien ist es auch nicht möglich zu entscheiden, ob Yoga einen positiven Effekt auf die Symptome von Tumorpatienten hat. Es gibt Hinweise auf Verbesserung von Schlafqualität, Stimmung, Stress, tumorassoziierten Symptomen und Lebensqualität (627)(628)(629)(630). **Yoga** kann in einem

integrierten Programm Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen reduzieren.
(631)

3.17. Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Maße, deren Ausprägung eine Unterscheidung zwischen guter und schlechter Qualität von Strukturen, Prozessen und/oder Ergebnissen der Versorgung ermöglichen sollen. Sie sind Messgrößen, die die Qualität einer Einrichtung durch Zahlen bzw. Zahlenverhältnisse indirekt abbilden [Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Gramsch E, Hoppe JD, Jonitz G, Köhler A, Ollenschläger G, Thomeczek C, (eds.). Kompendium Q-M-A. Qualitätsmanagement in der ambulanten Versorgung. 3rd ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2008.]. Die Formulierung spezifischer Qualitätsindikatoren ist ein zentrales Element des Qualitätsmanagements. Ein wesentliches Ziel ist eine kontinuierliche Verbesserung der Versorgungsprozesse.

Die vorliegende Auswahl der Qualitätsindikatoren orientierte sich an der Methodik der Nationalen Versorgungsleitlinien (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Manual Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren. Berlin: ÄZQ; 2009. (äzq Schriftenreihe;36). <http://www.aeqz.de/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf>).

Als Grundlage für die Qualitätsindikatoren dienten alle starken Empfehlungen (Empfehlungsgrad A) sowie Statements mit hoher Evidenz (LoE 1). Diese Empfehlungen und Statements wurden durch einen Methodiker in potentielle Indikatoren überführt und von den Experten der AG Qualitätsindikatoren schriftlich nach folgenden definierten Kriterien bewertet:

1. Bedeutung des Indikators für das Versorgungssystem: hat die durch den Indikator gemessene Maßnahme aufgrund einer hohen Fallzahl, einer großen Versorgungsvariabilität, einer bekannten Unter- oder Überversorgung eine wichtige Bedeutung? Kann dadurch die Morbidität oder auch Mortalität bzw. die Lebensqualität verbessert werden?

2. Klarheit der Definition: Ist der mögliche Indikator klar und eindeutig bezüglich Nenner und Zähler definiert bzw. können benötigte Definitionen eindeutig aus der Leitlinie entnommen werden?

3. Beeinflussbarkeit der Indikatorausprägung: kann der bewertete Aspekt vom Leistungserbringer beeinflusst werden?

4. Evidenz- und Konsensbasierung des Indikators: Dieses Kriterium wurde nicht bewertet, da eine Vorauswahl getroffen wurde und nur starke Empfehlungen (Empfehlungsgrad A/soll) oder Statements mit Evidenzgrad 1 aufgenommen wurden, die Evidenzbasierung des Indikators wurde für die Bewertung dargestellt.)

5. Risiken zur Fehlsteuerung: Hier wurde bewertet werden, ob durch den Indikator ein Risiko zur Fehlsteuerung gesetzt wird, das nicht ausgeglichen werden kann durch einen Gegenindikator oder andere Informationen.

Als angenommen galten Indikatoren mit mind. 75% Zustimmung bei jedem Kriterium. Nach der schriftlichen Bewertung erfolgten methodisch moderierte Telefonkonferenzen, in denen sowohl die angenommenen als auch die wegen eines Kriteriums nicht angenommenen Indikatoren diskutiert wurden.

Danach erfolgte eine abschließende schriftliche Annahme oder Ablehnung der Indikatoren.

Es wurden insgesamt 13 Indikatoren mit einer Zustimmung von mind. 75% angenommen (siehe Tabelle 3).

Die Indikatoren sind als vorläufig bewertete Vorschläge zu verstehen. Eine abschließende Bewertung kann erst nach einem erforderlichen Pilottest mit Datenerhebung erfolgen.

Tabelle 3: Angenommene Qualitätsindikatoren nach vorläufiger Bewertung

Staging
Indikator 1:
<p>Zähler: Anzahl Patienten mit konventioneller B-Bild-Sonographie und CT-Thorax und CT-Abdomen Nenner: Alle Patienten mit Karzinomen des Magens und des ÖGU und kurativer Therapieintention</p> <p>Ergänzende Anmerkungen: Dies gilt nur für Patienten mit kurativer Therapieintention, deshalb im Nenner so spezifiziert.</p> <p>Spezifikationen in dieser Leitlinie: 3.5 „Staging“</p> <p>Ableitung von Empfehlung: Nr. 24 Eine Fernmetastasierung soll mittels konventioneller B-Bild-Sonographie, CT-Thorax und CT-Abdomen ausgeschlossen sein.(GCP, starker Konsens)</p>
Indikator 2
<p>Zähler: Anzahl Patienten mit Stadieneinteilung und histologischer Klassifikation nach aktueller TNM - Klass. der UICC Nenner: Alle Patienten mit operierten Karzinomen des Magens und des ÖGU</p> <p>Spezifikationen in dieser Leitlinie: 3.6. „Histopathologie“</p> <p>Ableitung von Empfehlung: Nr. 38 Die Stadieneinteilung und histologische Klassifikation der Karzinome des gastroösophagealen Übergangs und des Magens soll nach der jeweils aktuellen TNM-Klassifikation der UICC erfolgen. (GCP, starker Konsens)</p>
Indikator 3:
<p>Zähler: Anzahl von Patientinnen/Patienten mit vollständiger und standardisierter pathol.-anat. Begutachtung Nenner: Alle Patienten mit operierten Karzinomen des Magens und des ÖGU</p> <p>Ergänzende Anmerkungen: Definitionen zu „vollständig“ und „standardisiert“ werden im Anhang der Leitlinie aufgeführt (siehe Spezifikationen)</p> <p>Spezifikationen in dieser Leitlinie: 3.6. „Histopathologie“</p> <p>Ableitung von Empfehlung: Nr. 39 Die pathol.-anat. Begutachtung soll vollständig und in standarisierter Form vorgenommen werden. (GCP, starker Konsens)</p>
Chirurgische Therapie
Indikator 4:
<p>Zähler: Anzahl Patienten mit R0-Resektion (vollständige Entfernung des Tumors und der regionären Lymphknoten, hist. bestätigt tumorfreie Resektionsränder)</p>

Nenner: Alle Patienten mit Magenkarzinom und Operation *mit kurativer Intention*

Ergänzende Anmerkungen:

Die kurative Intention sollte als Beschluss aus der Tumorkonferenz dokumentiert sein.

Spezifikationen in dieser Leitlinie: 3.8.1 „Resektion“

Ableitung von Empfehlung: Nr. 54

Ziel der kurativen Chirurgie des Magenkarzinoms ist die vollständige Entfernung des Tumors und der regionären Lymphknoten mit histologisch bestätigt tumorfreien proximalen, distalen und zirkumferentiellen Resektionsrändern (R0) (Statement LOE 1b, starker Konsens)

Indikator 5:

Zähler: Anzahl Patienten mit Entfernung der regionären Lymphknoten von Kompartiment 1 und 2 (D2)

Nenner: Alle Patienten mit Operation von Karzinomen des Magens oder ÖGU *in kurativer Intention*

Ergänzende Anmerkungen:

Die kurative Intention sollte als Beschluss aus der Tumorkonferenz dokumentiert sein.

Spezifikationen in dieser Leitlinie: 3.8.1 „Resektion“

Ableitung von Empfehlung: Nr. 56

Die Entfernung der regionären Lymphknoten von Kompartiment 1 und 2 (D2-Lymphadenektomie) stellt den Standard für die operative Behandlung in kurativer Intention dar. (Statement LOE 1, starker Konsens)

Indikator 6: (Zusatzindikator zu 5)

Zähler: Anzahl Patienten mit Entfernung von mehr als 25 Lymphknoten

Nenner: Alle Patienten mit D2-Lymphadenektomie ohne Splenektomie/Pankreaslinks-resektion

Ergänzende Anmerkungen:

Dieser Indikator ist ein Zusatz zu Indikator 5 und dient der weiteren Datenerfassung ohne Intention der Abfrage eines vorgegebenen Referenzbereichs.

Spezifikationen in dieser Leitlinie: 3.8.1 „Resektion“

Ableitung von Empfehlung: Nr. 57

Bei der D2-Lymphadenektomie ohne Splenektomie/Pankreaslinksresektion werden in der Regel mehr als 25 regionäre Lymphknoten entfernt und histopathologisch untersucht. (Statement LOE 1, starker Konsens)

Perioperative, neoadjuvante und adjuvante Therapie

Indikator 7:

Zähler: Anzahl der Patienten mit perioperativer (prä- und postop.) Chemotherapie

Nenner: Alle Patienten mit lokalisiertem Magenkarzinom cT3 und resektablen T4

Ergänzende Anmerkungen:

Die Gruppe entschied sich trotz der beiden vorliegenden Empfehlungsgrade A+B, diesen Indikator auch zur Disposition zu stellen. Ziel ist zunächst eine Datenerhebung ohne Intention der Abfrage

<p>eines vorgegebenen Referenzbereichs.</p> <p>Für die Abfrage als Qualitätsindikator wurde uT3/T4 durch cT3/T4 ersetzt. Neben einer qualitätsgesicherten Endosonographie kann die CT-Untersuchung herangezogen werden, wenn die in der Leitlinie genannten Qualitätsanforderungen eingehalten wurden (siehe 5.2 Röntgendiagnostik S. 48)</p>
<p>Spezifikationen in dieser Leitlinie: 3.9.1 „perioperative Chemotherapie“</p>
<p>Ableitung von Empfehlung: Nr. 66</p> <p>Bei lokalisierten Magenkarzinom der Kategorien uT3 und resektablen uT4a Tumoren soll/sollte eine perioperative Chemotherapie, d.h. präoperativ durchgeführt und postoperativ fortgesetzt werden. (Empfehlungsgrad A/B)</p>
<p>Indikator 8:</p>
<p>Zähler: Anzahl von Patienten mit perioperativer Chemotherapie oder neoadjuvanter Radiotherapie</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit lok. Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs uT3 und resektable uT4</p> <p>Ergänzende Anmerkungen:</p> <p>Die Gruppe entschied sich trotz der beiden vorliegenden Empfehlungsgrade A+B, diesen Indikator auch zur Disposition zu stellen. Ziel ist zunächst eine Datenerhebung <u>ohne</u> Intention der Abfrage eines vorgegebenen Referenzbereichs.</p>
<p>Spezifikationen in dieser Leitlinie: 3.9.1 „perioperative Chemotherapie“</p>
<p>Ableitung von Empfehlung: Nr. 67</p> <p>Beim lokalisierten Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs der Kategorien uT3 und resektablen uT4 Tumoren soll/sollte eine perioperative Chemotherapie oder eine neo-adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden. (Empfehlungsgrad A/B)</p>
<p>Indikator 9:</p>
<p>Zähler: Anzahl Patienten mit interdisziplinärer Entscheidung über weitere Therapie</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit Nachweis eines allgemeinen Tumorprogresses unter neoadjuvanter Therapie</p> <p>Ergänzende Anmerkungen:</p> <p>„allgemeiner Tumorprogress“ kann mit Tumorprogress gleichgesetzt werden. Es ist der Progress unter neoadjuvanter Therapie gemeint, deshalb der Zusatz im Nenner „Interdisziplinäre Entscheidung“ wurde definiert als eine Entscheidung im Tumorboard, bzw. innerhalb der Tumorkonferenz.</p>
<p>Spezifikationen in dieser Leitlinie: 3.9.4 „Restaging nach neoadjuvanter Therapie“</p>
<p>Ableitung von Empfehlung: Nr. 73</p> <p>Bei Nachweis eines allgemeinen Tumorprogresses soll die Entscheidung über die weitere Therapie interdisziplinär erfolgen. (GCP, starker Konsens)</p>
<p>Tumorgerichtete palliative Therapie</p>
<p>Indikator 10:</p>
<p>Zähler: Anzahl von Patienten, denen eine systemische Chemotherapie angeboten wurde</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit nicht -resektablem Magenkarzinom /Karzinom des ÖGU und gutem</p>

<p>Allgemeinzustand ohne Chemotherapie</p> <p>Ergänzende Anmerkungen: Durch diesen Indikator soll überprüft werden, ob Patienten ohne Chemotherapie diese angeboten wurde. Die Gründe für die Ablehnung (Wunsch des Patienten etc.) sollten dokumentiert sein. Als „guter Allgemeinzustand“ wird die ECOG-Einstufung von 0-2 angesehen.</p>
<p>Spezifikationen in dieser Leitlinie: 10.1 „medikamentöse Tumorthherapie“</p>
<p>Ableitung von Empfehlung: Nr. 86 Patienten in gutem Allgemeinzustand soll eine systemische Chemotherapie angeboten werden. Therapieziel ist die Verbesserung des Überlebens und der Erhalt der Lebensqualität. Alter stellt keine Kontraindikation dar. (Empfehlungsgrad A, starker Konsens)</p>
<p>Indikator 11:</p>
<p>Zähler: Anzahl von qualitätsgesicherten Bestimmungen Nenner: Alle Patienten mit Bestimmung des HER-2-Status</p> <p>Ergänzende Anmerkungen: Nur 2. Teil der Empfehlung mit „soll“ –deshalb wurde nur dieser Teil umgesetzt. Als qualitätsgesicherte Bestimmungen gelten solche, die im Rahmen der Teilnahme an entsprechenden Ringversuchen stattfinden.</p>
<p>Spezifikationen in dieser Leitlinie: 10.1 „medikamentöse Tumorthherapie“</p>
<p>Ableitung von Empfehlung: Nr. 89 (Vor dem Einsatz einer palliativen medikamentösen Tumorthherapie sollte der HER-2-Status als positiver prädiktiver Faktor für eine Therapie mit Trastuzumab bestimmt werden.) Die histopathologische Bestimmung am Tumorgewebe soll qualitätsgesichert durchgeführt werden. (GCP-starker Konsens)</p>
<p>Ernährung</p>
<p>Indikator 12:</p>
<p>Zähler: Anteil Patienten die postoperativ vor der Entlassung eine eingehende diätetische Beratung zu den erforderlichen Änderungen im Ernährungsverhalten erhalten Nenner: Alle Patienten nach Ösophagektomie oder Gastrektomie</p> <p>Ergänzende Anmerkungen: Nur 1. Teil der Empfehlung mit „soll“, deshalb wurde nur dieser Teil umgesetzt. Auf den 2. Teil der Empfehlung wird explizit hingewiesen.</p>
<p>Spezifikationen in dieser Leitlinie: 13.3 „postoperative Ernährungstherapie“</p>
<p>Ableitung von Empfehlung: Nr. 122 Postoperativ sollen Patienten nach Ösophagektomie oder Gastrektomie vor der Entlassung eine eingehende diätetische Beratung zu den erforderlichen Änderungen im Ernährungsverhalten sowie ggf. eine Schulung im Umgang mit einer vorhandenen Feinnadel - katheterjejunostomie erhalten. (Ernährungsmedizinische Verlaufskontrollen ggf. mit Wiederholung der Ernährungsberatung sollten regelmäßig erfolgen.) (GCP)</p>

Nachsorge und Rehabilitation

Indikator 13:

Zähler: Anzahl von Patienten mit dokumentierter Empfehlung zu Vit. B12-Substitution (z.B.1000µg alle 3 Mo) im Arztbrief

Nenner: Alle Patienten nach Gastrektomie

Ergänzende Anmerkungen:

Dieser Indikator wurde zunächst wegen mangelnder Beeinflussbarkeit der geforderten lebenslangen Vit. B12- Substitution nicht angenommen. Die Experten sprechen der Vit. B12-Substitution jedoch eine hohe Bedeutung mit Verbesserungspotential in der Umsetzung zu. Als beeinflussbar und sinnvoll wurde die oben genannte Änderung im Nenner angesehen.

Spezifikationen in dieser Leitlinie: 14.2 „Substitutionen nach Gastrektomie“

Ableitung von Empfehlung: Nr. 129

Nach einer Gastrektomie soll eine regelmäßige Vit. B12 Substitution lebenslang durchgeführt werden. (GCP, starker Konsens)

Referenzen

1. Liu C, Crawford J. The Gastrointestinal Tract. Kumar V, Abbas A, Fausto N, editors. Philadelphia 2005.
2. Mitros F, Rubin E. The Gastrointestinal Tract. Rubin R, Strayer D, editors. Philadelphia 2008.
3. UICC. Neue TNM-Klassifikation, 7. Auflage. www.uicc.org/index.php2010.
4. de Martel C, Franceschi S. Infections and cancer: established associations and new hypotheses. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009 Jun; 70(3):183-94.
5. Malfertheiner P, Sipponen P, Naumann M, Moayyedi P, Megraud F, Xiao SD, et al. Helicobacter pylori eradication has the potential to prevent gastric cancer: a state-of-the-art critique. *Am J Gastroenterol* 2005 Sep; 100(9):2100-15.
6. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001 Sep 13; 345(11):784-9.
7. cohorts. HaCCG. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective Gut 2001 (3):347-53.
8. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology* 2009 Sep; 137(3):824-33.
9. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992 Dec 15; 52(24):6735-40.
10. Huang JQ ZG, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt. . Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2003; (125): 1636-44.
11. Meining A, Stolte M. Close correlation of intestinal metaplasia and corpus gastritis in patients infected with Helicobacter pylori. *Z Gastroenterol* 2002 Aug; 40(8):557-60.
12. Matsuhisa T, Matsukura N, Yamada N. Topography of chronic active gastritis in Helicobacter pylori-positive Asian populations: age-, gender-, and endoscopic diagnosis-matched study. *J Gastroenterol* 2004; 39(4):324-8.
13. Imagawa S, Yoshihara M, Ito M, Yoshida S, Wada Y, Tatsugami M, et al. Evaluation of gastric cancer risk using topography of histological gastritis: a large-scaled cross-sectional study. *Dig Dis Sci* 2008 Jul; 53(7):1818-23.
14. Miehlke S, Hackelsberger A, Meining A, Hatz R, Lehn N, Malfertheiner P, et al. Severe expression of corpus gastritis is characteristic in gastric cancer patients infected with Helicobacter pylori. *Br J Cancer* 1998 Jul; 78(2):263-6.
15. Meining AG, Bayerdorffer E, Stolte M. Helicobacter pylori gastritis of the gastric cancer phenotype in relatives of gastric carcinoma patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999 Jul; 11(7):717-20.
16. Meining A, Riedl B, Stolte M. Features of gastritis predisposing to gastric adenoma and early gastric cancer. *J Clin Pathol* 2002 Oct; 55(10):770-3.
17. Oberhuber G, Stolte M. Gastric polyps: an update of their pathology and biological significance. *Virchows Arch* 2000 Dec; 437(6):581-90.
18. Seifert E, Gail K, Weismuller J. Gastric polypectomy. Long-term results (survey of 23 centres in Germany). *Endoscopy* 1983 Jan; 15(1):8-11.
19. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007 Jun; 56(6):772-81.
20. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Laterza L, Cennamo V, Ceroni L, et al. Meta-analysis: can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med* 2009 Jul 21; 151(2):121-8.
21. Fuccio L, Zagari RM, Minardi ME, Bazzoli F. Systematic review: Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 Jan 15; 25(2):133-41.
22. Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 Jan 14; 291(2):187-94.
23. Leung WK, Lin SR, Ching JY, To KF, Ng EK, Chan FK, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on Helicobacter pylori eradication. *Gut* 2004 Sep; 53(9):1244-9.

24. You WC, Brown LM, Zhang L, Li JY, Jin ML, Chang YS, et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst* 2006 Jul 19;98(14):974-83.
25. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008 Aug 2;372(9636):392-7.
26. Forman D, Graham DY. Review article: impact of *Helicobacter pylori* on society-role for a strategy of 'search and eradicate'. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Feb;19 Suppl 1:17-21.
27. Mason J, Axon AT, Forman D, Duffett S, Drummond M, Crocombe W, et al. The cost-effectiveness of population *Helicobacter pylori* screening and treatment: a Markov model using economic data from a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 Mar;16(3):559-68.
28. Roderick P, Davies R, Raftery J, Crabbe D, Pearce R, Patel P, et al. Cost-effectiveness of population screening for *Helicobacter pylori* in preventing gastric cancer and peptic ulcer disease, using simulation. *J Med Screen* 2003;10(3):148-56.
29. Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, Owens DK. Modelling cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials. *Lancet* 1996 Jul 20;348(9021):150-4.
30. SIGN SIGN. Management of oesophageal and gastric cancer. Edinburgh. SIGN clinical practice guidelines 2006;87.
31. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. *Int J Cancer* 2000 Feb 1;85(3):340-6.
32. Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, Gammon MD, Risch HA, Stanford JL, et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst* 2003 Sep 17;95(18):1404-13.
33. Ekstrom AM, Held M, Hansson LE, Engstrand L, Nyren O. *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology* 2001 Oct;121(4):784-91.
34. Brenner H, Arndt V, Stegmaier C, Ziegler H, Rothenbacher D. Is *Helicobacter pylori* infection a necessary condition for noncardia gastric cancer? *Am J Epidemiol* 2004 Feb 1;159(3):252-8.
35. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer* 2001 Nov 30;85(11):1700-5.
36. Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998 Sep;115(3):642-8.
37. Honda S, Fujioka T, Tokieda M, Satoh R, Nishizono A, Nasu M. Development of *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinoma in Mongolian gerbils. *Cancer Res* 1998 Oct 1;58(19):4255-9.
38. Hemminki K, Jiang Y. Familial and second esophageal cancers: a nation-wide epidemiologic study from Sweden. *Int J Cancer* 2002 Mar 1;98(1):106-9.
39. Lagergren J, Ye W, Lindgren A, Nyren O. Heredity and risk of cancer of the esophagus and gastric cardia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000 Jul;9(7):757-60.
40. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Wiesner GL, Powell SM, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999 Dec;36(12):873-80.
41. Dhillon PK, Farrow DC, Vaughan TL, Chow WH, Risch HA, Gammon MD, et al. Family history of cancer and risk of esophageal and gastric cancers in the United States. *Int J Cancer* 2001 Jul 1;93(1):148-52.
42. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998 Jun;114(6):1169-79.
43. Lundegardh G, Adami HO, Helmick C, Zack M. Risk of cancer following partial gastrectomy for benign ulcer disease. *Br J Surg* 1994 Aug;81(8):1164-7.
44. Macintyre IM, O'Brien F. Death from malignant disease after surgery for duodenal ulcer. *Gut* 1994 Apr;35(4):451-4.
45. Ye W, Nyren O. Risk of cancers of the oesophagus and stomach by histology or subsite in patients hospitalised for pernicious anaemia. *Gut* 2003 Jul;52(7):938-41.
46. Kakizoe IW. Tokyo. Foundation for promotion of cancer research Figures on cancer in Japan. 1993.
47. Chen JS CT, Li JY, Peto R. Life-style and Mortality in China. A Study of the Characteristics of 65 Chinese Counties. Oxford University Press, 1990(Oxford).
48. Wynder EL, Kmet J, Dungal N, Segi M. An Epidemiological Investigation of Gastric Cancer. *Cancer* 1963 Nov;16:1461-96.
49. Correa P, Haenszel W, Tannenbaum S. Epidemiology of gastric carcinoma: review and future prospects. *Natl Cancer Inst Monogr* 1982;62:129-34.
50. Wong BC, Ching CK, Lam SK, Li ZL, Chen BW, Li YN, et al. Differential north to south gastric cancer-duodenal ulcer gradient in China. China Ulcer Study Group. *J Gastroenterol Hepatol* 1998 Oct;13(10):1050-7.
51. Correa P, Cuello C, Duque E. Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombian migrants. *J Natl Cancer Inst* 1970 Feb;44(2):297-306.

52. Cuello C, Correa P, Haenszel W, Gordillo G, Brown C, Archer M, et al. Gastric cancer in Colombia. I. Cancer risk and suspect environmental agents. *J Natl Cancer Inst* 1976 Nov;57(5):1015-20.
53. Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1968 Jan;40(1):43-68.
54. Mayne ST, Risch HA, Dubrow R, Chow WH, Gammon MD, Vaughan TL, et al. Nutrient intake and risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001 Oct;10(10):1055-62.
55. Terry P, Lagergren J, Ye W, Wolk A, Nyren O. Inverse association between intake of cereal fiber and risk of gastric cardia cancer. *Gastroenterology* 2001 Feb;120(2):387-91.
56. Ekstrom AM, Serafini M, Nyren O, Hansson LE, Ye W, Wolk A. Dietary antioxidant intake and the risk of cardia cancer and noncardia cancer of the intestinal and diffuse types: a population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer* 2000 Jul 1;87(1):133-40.
57. Terry P, Lagergren J, Ye W, Nyren O, Wolk A. Antioxidants and cancers of the esophagus and gastric cardia. *Int J Cancer* 2000 Sep 1;87(5):750-4.
58. Serafini M, Bellocco R, Wolk A, Ekstrom AM. Total antioxidant potential of fruit and vegetables and risk of gastric cancer. *Gastroenterology* 2002 Oct;123(4):985-91.
59. Nishimoto IN, Hamada GS, Kowalski LP, Rodrigues JG, Iriya K, Sasazuki S, et al. Risk factors for stomach cancer in Brazil (I): a case-control study among non-Japanese Brazilians in Sao Paulo. *Jpn J Clin Oncol* 2002 Aug;32(8):277-83.
60. Yang P, Zhou Y, Chen B, Wan HW, Jia GQ, Bai HL, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2009 Nov;45(16):2867-73.
61. Kubo A, Corley DA. Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006 May;15(5):872-8.
62. Whitman DC, Sadeghi S, Pandeya N, Smithers BM, Gotley DC, Bain CJ, et al. Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the risk of adenocarcinomas of the oesophagus. *Gut* 2008 Feb;57(2):173-80.
63. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008 Feb 16;371(9612):569-78.
64. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999 Mar 18;340(11):825-31.
65. Velanovich V, Hollingsworth J, Suresh P, Ben-Menachem T. Relationship of gastroesophageal reflux disease with adenocarcinoma of the distal esophagus and cardia. *Dig Surg* 2002;19(5):349-53.
66. Wu AH, Tseng CC, Bernstein L. Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma. *Cancer* 2003 Sep 1;98(5):940-8.
67. Chak A, Faulx A, Eng C, Grady W, Kinnard M, Ochs-Balcom H, et al. Gastroesophageal reflux symptoms in patients with adenocarcinoma of the esophagus or cardia. *Cancer* 2006 Nov 1;107(9):2160-6.
68. Gao Y, Hu N, Han X, Giffen C, Ding T, Goldstein A, et al. Family history of cancer and risk for esophageal and gastric cancer in Shanxi, China. *BMC Cancer* 2009;9:269.
69. Shin CM, Kim N, Yang HJ, Cho SI, Lee HS, Kim JS, et al. Stomach Cancer Risk in Gastric Cancer Relatives: Interaction Between *Helicobacter pylori* Infection and Family History of Gastric Cancer for the Risk of Stomach Cancer. *J Clin Gastroenterol* 2009 Jun 24.
70. Foschi R, Lucenteforte E, Bosetti C, Bertuccio P, Tavani A, La Vecchia C, et al. Family history of cancer and stomach cancer risk. *Int J Cancer* 2008 Sep 15;123(6):1429-32.
71. Chen MJ, Wu DC, Ko YC, Chiou YY. Personal history and family history as a predictor of gastric cardiac adenocarcinoma risk: a case-control study in Taiwan. *Am J Gastroenterol* 2004 Jul;99(7):1250-7.
72. Kondo T, Toyoshima H, Tsuzuki Y, Hori Y, Yatsuya H, Tamakoshi K, et al. Aggregation of stomach cancer history in parents and offspring in comparison with other sites. *Int J Epidemiol* 2003 Aug;32(4):579-83.
73. Munoz N, Plummer M, Vivas J, Moreno V, De Sanjose S, Lopez G, et al. A case-control study of gastric cancer in Venezuela. *Int J Cancer* 2001 Aug 1;93(3):417-23.
74. Brenner H, Arndt V, Sturmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Dhom G. Individual and joint contribution of family history and *Helicobacter pylori* infection to the risk of gastric carcinoma. *Cancer* 2000 Jan 15;88(2):274-9.
75. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, Bolten W, Bornschein J, Gotze O, et al. [S3-guideline "Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease"]. *Z Gastroenterol* 2009 Jan;47(1):68-102.
76. Garcia-Gonzalez MA, Lanasa A, Quintero E, Nicolas D, Parra-Blanco A, Strunk M, et al. Gastric cancer susceptibility is not linked to pro- and anti-inflammatory cytokine gene polymorphisms in whites: a Nationwide Multicenter Study in Spain. *Am J Gastroenterol* 2007 Sep;102(9):1878-92.
77. Yatsuya H, Toyoshima H, Tamakoshi A, Kikuchi S, Tamakoshi K, Kondo T, et al. Individual and joint impact of family history and *Helicobacter pylori* infection on the risk of stomach cancer: a nested case-control study. *Br J Cancer* 2004 Aug 31;91(5):929-34.

78. Wolf E, Geigl JB, Svrcek M, Vieth M, Langner C. Hereditäres Magenkarzinom. *der Pathologe in press*2010(Ms. No. DEPA-D-10-00014).
79. Oliveira C, Senz J, Kaurah P, Pinheiro H, Sanges R, Haegert A, et al. Germline CDH1 deletions in hereditary diffuse gastric cancer families. *Hum Mol Genet*2009 May 1;18(9):1545-55.
80. Cisco RM, Ford JM, Norton JA. Hereditary diffuse gastric cancer: implications of genetic testing for screening and prophylactic surgery. *Cancer*2008 Oct 1;113(7 Suppl):1850-6.
81. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology*2001 Dec;121(6):1348-53.
82. Kaurah P, MacMillan A, Boyd N, Senz J, De Luca A, Chun N, et al. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA*2007 Jun 6;297(21):2360-72.
83. Brooks-Wilson AR, Kaurah P, Suriano G, Leach S, Senz J, Grehan N, et al. Germline E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer: assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria. *J Med Genet*2004 Jul;41(7):508-17.
84. Suriano G, Yew S, Ferreira P, Senz J, Kaurah P, Ford JM, et al. Characterization of a recurrent germ line mutation of the E-cadherin gene: implications for genetic testing and clinical management. *Clin Cancer Res*2005 Aug 1;11(15):5401-9.
85. Lynch HT, Silva E, Wirtzfeld D, Hebbard P, Lynch J, Huntsman DG. Hereditary diffuse gastric cancer: prophylactic surgical oncology implications. *Surg Clin North Am*2008 Aug;88(4):759-78, vi-vii.
86. Bundesärztekammer WbD. Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen. *Deutsches Ärzteblatt*1998;Heft 22(95 A):1396-403.
87. Fitzgerald RC, Caldas C. Clinical implications of E-cadherin associated hereditary diffuse gastric cancer. *Gut*2004 Jun;53(6):775-8.
88. Blair V, Martin I, Shaw D, Winship I, Kerr D, Arnold J, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*2006 Mar;4(3):262-75.
89. Rogers WM, Dobo E, Norton JA, Van Dam J, Jeffrey RB, Huntsman DG, et al. Risk-reducing total gastrectomy for germline mutations in E-cadherin (CDH1): pathologic findings with clinical implications. *Am J Surg Pathol*2008 Jun;32(6):799-809.
90. Chun YS, Lindor NM, Smyrk TC, Petersen BT, Burgart LJ, Guilford PJ, et al. Germline E-cadherin gene mutations: is prophylactic total gastrectomy indicated? *Cancer*2001 Jul 1;92(1):181-7.
91. Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, MacLeod PM, Hayashi A, Monaghan KG, et al. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. *N Engl J Med*2001 Jun 21;344(25):1904-9.
92. Pedrazzani C, Corso G, Marrelli D, Roviello F. E-cadherin and hereditary diffuse gastric cancer. *Surgery*2007 Nov;142(5):645-57.
93. Lewis FR, Mellinger JD, Hayashi A, Lorelli D, Monaghan KG, Carneiro F, et al. Prophylactic total gastrectomy for familial gastric cancer. *Surgery*2001 Oct;130(4):612-7; discussion 7-9.
94. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, Leliveld AM, Hollema H, Kleibeuker JH. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol*2009 Apr;10(4):400-8.
95. Barrow E, Robinson L, Alduaij W, Shenton A, Clancy T, Laloo F, et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet*2009 Feb;75(2):141-9.
96. Capelle LG, Van Grieken NC, Lingsma HF, Steyerberg EW, Klokman WJ, Bruno MJ, et al. Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands. *Gastroenterology* Feb;138(2):487-92.
97. Vasen HF, Stormorken A, Menko FH, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Griffioen G, et al. MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J Clin Oncol*2001 Oct 15;19(20):4074-80.
98. Park YJ, Shin KH, Park JG. Risk of gastric cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Korea. *Clin Cancer Res*2000 Aug;6(8):2994-8.
99. Gylling A, Abdel-Rahman WM, Juhola M, Nuorva K, Hautala E, Jarvinen HJ, et al. Is gastric cancer part of the tumour spectrum of hereditary non-polyposis colorectal cancer? A molecular genetic study. *Gut*2007 Jul;56(7):926-33.
100. Goecke T, Schulmann K, Engel C, Holinski-Feder E, Pagenstecher C, Schackert HK, et al. Genotype-phenotype comparison of German MLH1 and MSH2 mutation carriers clinically affected with Lynch syndrome: a report by the German HNPCC Consortium. *J Clin Oncol*2006 Sep 10;24(26):4285-92.
101. Geary J, Sasieni P, Houlston R, Izatt L, Eeles R, Payne SJ, et al. Gene-related cancer spectrum in families with hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). *Fam Cancer*2008;7(2):163-72.
102. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet*2007 Jun;44(6):353-62.
103. Renkonen-Sinisalo L, Sipponen P, Aarnio M, Julkunen R, Aaltonen LA, Sarna S, et al. No support for endoscopic surveillance for gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol*2002 May;37(5):574-7.

104. Schulmann K, Brasch FE, Kunstmann E, Engel C, Pagenstecher C, Vogelsang H, et al. HNPCC-associated small bowel cancer: clinical and molecular characteristics. *Gastroenterology* 2005 Mar;128(3):590-9.
105. Correa P, Piazuelo MB, Camargo MC. The future of gastric cancer prevention. *Gastric Cancer* 2004;7(1):9-16.
106. di Mario F, Cavallaro LG. Non-invasive tests in gastric diseases. *Dig Liver Dis* 2008 Jul;40(7):523-30.
107. Cao Q, Ran ZH, Xiao SD. Screening of atrophic gastritis and gastric cancer by serum pepsinogen, gastrin-17 and Helicobacter pylori immunoglobulin G antibodies. *J Dig Dis* 2007 Feb;8(1):15-22.
108. Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, Okamoto M, Wada R, Kokubo T, et al. Predicting the development of gastric cancer from combining Helicobacter pylori antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut* 2005 Jun;54(6):764-8.
109. Oishi Y, Kiyohara Y, Kubo M, Tanaka K, Tanizaki Y, Ninomiya T, et al. The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer: the Hisayama study. *Am J Epidemiol* 2006 Apr 1;163(7):629-37.
110. Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer* 2006;9(4):245-53.
111. Miki K, Fujishiro M, Kodashima S, Yahagi N. Long-term results of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method among an asymptomatic middle-aged Japanese population. *Dig Endosc* 2009 Apr;21(2):78-81.
112. Yoshihara M, Hiyama T, Yoshida S, Ito M, Tanaka S, Watanabe Y, et al. Reduction in gastric cancer mortality by screening based on serum pepsinogen concentration: a case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2007 Jun;42(6):760-4.
113. Di Mario F, Moussa AM, Caruana P, Merli R, Cavallaro LG, Cavestro GM, et al. 'Serological biopsy' in first-degree relatives of patients with gastric cancer affected by Helicobacter pylori infection. *Scand J Gastroenterol* 2003 Dec;38(12):1223-7.
114. Pasechnikov VD, Chukov SZ, Kotelevets SM, Mostovov AN, Mernova VP, Polyakova MB. Possibility of non-invasive diagnosis of gastric mucosal precancerous changes. *World J Gastroenterol* 2004 Nov 1;10(21):3146-50.
115. Hamashima C, Shibuya D, Yamazaki H, Inoue K, Fukao A, Saito H, et al. The Japanese guidelines for gastric cancer screening. *Jpn J Clin Oncol* 2008 Apr;38(4):259-67.
116. Yanaoka K, Oka M, Mukoubayashi C, Yoshimura N, Enomoto S, Iguchi M, et al. Cancer high-risk subjects identified by serum pepsinogen tests: outcomes after 10-year follow-up in asymptomatic middle-aged males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008 Apr;17(4):838-45.
117. de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008 Apr;134(4):945-52.
118. de Vries AC, Haringsma J, Kuipers EJ. The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2007 Feb;12(1):1-15.
119. de Vries AC, Haringsma J, de Vries RA, ter Borg F, Nagtzaam NM, Steyerberg EW, et al. The use of clinical, histologic, and serologic parameters to predict the intragastric extent of intestinal metaplasia: a recommendation for routine practice. *Gastrointest Endosc* 2009 Jul;70(1):18-25.
120. Goldenring JR, Nam KT, Wang TC, Mills JC, Wright NA. Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia and intestinal metaplasia: time for reevaluation of metaplasias and the origins of gastric cancer. *Gastroenterology* 2010 Jun;138(7):2207-10, 10 e1.
121. Hattori T. Development of adenocarcinomas in the stomach. *Cancer* 1986 Apr 15;57(8):1528-34.
122. Fock KM, Talley N, Moayyedi P, Hunt R, Azuma T, Sugano K, et al. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J Gastroenterol Hepatol* 2008 Mar;23(3):351-65.
123. Neugut AI, Hayek M, Howe G. Epidemiology of gastric cancer. *Semin Oncol* 1996 Jun;23(3):281-91.
124. Tersmette AC, Giardiello FM, Tytgat GN, Offerhaus GJ. Carcinogenesis after remote peptic ulcer surgery: the long-term prognosis of partial gastrectomy. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1995;212:96-9.
125. Sinning C, Schaefer N, Standop J, Hirner A, Wolff M. Gastric stump carcinoma - epidemiology and current concepts in pathogenesis and treatment. *Eur J Surg Oncol* 2007 Mar;33(2):133-9.
126. Stalnikowicz R, Benbassat J. Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. *Arch Intern Med* 1990 Oct;150(10):2022-6.
127. Tersmette AC, Offerhaus GJ, Tersmette KW, Giardiello FM, Moore GW, Tytgat GN, et al. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res* 1990 Oct 15;50(20):6486-9.
128. Lamberts R, Creutzfeldt W, Stockmann F, Jacobaschke U, Maas S, Brunner G. Long-term omeprazole treatment in man: effects on gastric endocrine cell populations. *Digestion* 1988;39(2):126-35.

129. Klinkenberg-Knol EC, Festen HP, Jansen JB, Lamers CB, Nelis F, Snel P, et al. Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety. *Ann Intern Med* 1994 Aug 1;121(3):161-7.
130. Havu N. Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric secretion. *Digestion* 1986;35 Suppl 1:42-55.
131. Laine L, Ahnen D, McClain C, Solcia E, Walsh JH. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 Jun;14(6):651-68.
132. Gillen D, McColl KE. Problems associated with the clinical use of proton pump inhibitors. *Pharmacol Toxicol* 2001 Dec;89(6):281-6.
133. Waldum HL, Gustafsson B, Fossmark R, Qvigstad G. Antiulcer drugs and gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2005 Oct;50 Suppl 1:S39-44.
134. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HP, Liedman B, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996 Apr 18;334(16):1018-22.
135. Bateman DN, Colin-Jones D, Hartz S, Langman M, Logan RF, Mant J, et al. Mortality study of 18 000 patients treated with omeprazole. *Gut* 2003 Jul;52(7):942-6.
136. Garcia Rodriguez LA, Lagergren J, Lindblad M. Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK. *Gut* 2006 Nov;55(11):1538-44.
137. Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, Thomsen RW, Sorensen HT, Olsen JH, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer* 2009 May 5;100(9):1503-7.
138. Zhang LJ, Wang SY, Huo XH, Zhu ZL, Chu JK, Ma JC, et al. Anti-*Helicobacter pylori* therapy followed by celecoxib on progression of gastric precancerous lesions. *World J Gastroenterol* 2009 Jun 14;15(22):2731-8.
139. Leung WK, Ng EK, Chan FK, Chan WY, Chan KF, Auyeung AC, et al. Effects of long-term rofecoxib on gastric intestinal metaplasia: results of a randomized controlled trial. *Clin Cancer Res* 2006 Aug 1;12(15):4766-72.
140. Murata H, Kawano S, Tsuji S, Tsuji M, Sawaoka H, Kimura Y, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression enhances lymphatic invasion and metastasis in human gastric carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999 Feb;94(2):451-5.
141. Joo YE, Oh WT, Rew JS, Park CS, Choi SK, Kim SJ. Cyclooxygenase-2 expression is associated with well-differentiated and intestinal-type pathways in gastric carcinogenesis. *Digestion* 2002;66(4):222-9.
142. Yamac D, Ayyildiz T, Coskun U, Akyurek N, Dursun A, Seckin S, et al. Cyclooxygenase-2 expression and its association with angiogenesis, *Helicobacter pylori*, and clinicopathologic characteristics of gastric carcinoma. *Pathol Res Pract* 2008;204(8):527-36.
143. Nardone G, Rocco A, Malfertheiner P. Review article: *Helicobacter pylori* and molecular events in precancerous gastric lesions. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Aug 1;20(3):261-70.
144. Thun MJ, Namboodiri MM, Calle EE, Flanders WD, Heath CW, Jr. Aspirin use and risk of fatal cancer. *Cancer Res* 1993 Mar 15;53(6):1322-7.
145. Sorensen HT, Friis S, Norgard B, Mellemkjaer L, Blot WJ, McLaughlin JK, et al. Risk of cancer in a large cohort of nonaspirin NSAID users: a population-based study. *Br J Cancer* 2003 Jun 2;88(11):1687-92.
146. Epplein M, Nomura AM, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of gastric adenocarcinoma: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol* 2009 Aug 15;170(4):507-14.
147. Yang HB, Cheng HC, Sheu BS, Hung KH, Liou MF, Wu JJ. Chronic celecoxib users more often show regression of gastric intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 Feb 15;25(4):455-61.
148. Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, Buffler P. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2003 Jan;124(1):47-56.
149. Gonzalez-Perez A, Garcia Rodriguez LA, Lopez-Ridaura R. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on cancer sites other than the colon and rectum: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2003 Oct 31;3:28.
150. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, Lam SK, Karlberg J, Wong BC. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003 Dec 3;95(23):1784-91.
151. Cuzick J, Otto F, Baron JA, Brown PH, Burn J, Greenwald P, et al. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. *Lancet Oncol* 2009 May;10(5):501-7.
152. Das D, Chilton AP, Jankowski JA. Chemoprevention of oesophageal cancer and the AspECT trial. *Recent Results Cancer Res* 2009;181:161-9.

153. Feng GS, Ma JL, Wong BC, Zhang L, Liu WD, Pan KF, et al. Celecoxib-related gastroduodenal ulcer and cardiovascular events in a randomized trial for gastric cancer prevention. *World J Gastroenterol*2008 Jul 28;14(28):4535-9.
154. Peeters M, Lerut T, Vlayen J, Mambourg F, Ectors N, Deprez P, et al. Een nationale praktijkrichtlijn voor de aanpak van slokdarm- en maagkanker. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE), Brussel KCE reports2008;75.
155. Evans E, Harris O, Dickey D, Hartley L. Difficulties in the endoscopic diagnosis of gastric and oesophageal cancer. *Aust N Z J Surg*1985 Dec;55(6):541-4.
156. Yalamarthi S, Witherspoon P, McCole D, Auld CD. Missed diagnoses in patients with upper gastrointestinal cancers. *Endoscopy*2004 Oct;36(10):874-9.
157. Voutilainen ME, Juhola MT. Evaluation of the diagnostic accuracy of gastroscopy to detect gastric tumours: clinicopathological features and prognosis of patients with gastric cancer missed on endoscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*2005 Dec;17(12):1345-9.
158. Amin A, Gilmour H, Graham L, Paterson-Brown S, Terrace J, Crofts TJ. Gastric adenocarcinoma missed at endoscopy. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*2002 Oct;47(5):681-4.
159. Hosokawa O, Watanabe K, Hatorri M, Douden K, Hayashi H, Kaizaki Y. Detection of gastric cancer by repeat endoscopy within a short time after negative examination. *Endoscopy*2001 Apr;33(4):301-5.
160. Okanobu H, Hata J, Haruma K, Hara M, Nakamura K, Tanaka S, et al. Giant gastric folds: differential diagnosis at US. *Radiology*2003 Mar;226(3):686-90.
161. Will U, Zinsser E, Raabe G, Bosseckert H. [Value of endosonography in diagnosis of diffusely growing stomach carcinomas]. *Z Gastroenterol*1998 Feb;36(2):151-7.
162. Chen TK, Wu CH, Lee CL, Lai YC, Yang SS. Endoscopic ultrasonography in the differential diagnosis of giant gastric folds. *J Formos Med Assoc*1999 Apr;98(4):261-4.
163. Fujishima H, Misawa T, Chijiwa Y, Maruoka A, Akahoshi K, Nawata H. Scirrhous carcinoma of the stomach versus hypertrophic gastritis: findings at endoscopic US. *Radiology*1991 Oct;181(1):197-200.
164. Fujishima H, Chijiwa Y, Nawata H. Short communication: detection of early scirrhous carcinoma of the stomach by endoscopic ultrasonography. *Br J Radiol*1996 Jul;69(823):661-4.
165. Gines A, Pellise M, Fernandez-Esparrach G, Soria MT, Mata A, Membrillo A, et al. Endoscopic ultrasonography in patients with large gastric folds at endoscopy and biopsies negative for malignancy: predictors of malignant disease and clinical impact. *Am J Gastroenterol*2006 Jan;101(1):64-9.
166. Mendis RE, Gerdes H, Lightdale CJ, Botet JF. Large gastric folds: a diagnostic approach using endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc*1994 Jul-Aug;40(4):437-41.
167. Okanobu H, Hata J, Haruma K, Mitsuoka Y, Kunihiro K, Manabe N, et al. A classification system of echogenicity for gastrointestinal neoplasms. *Digestion*2005;72(1):8-12.
168. Songur Y, Okai T, Watanabe H, Motoo Y, Sawabu N. Endosonographic evaluation of giant gastric folds. *Gastrointest Endosc*1995 May;41(5):468-74.
169. Avunduk C, Navab F, Hampf F, Coughlin B. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with large gastric folds: evaluation and follow-up with endoscopic ultrasound before and after antimicrobial therapy. *Am J Gastroenterol*1995 Nov;90(11):1969-73.
170. Caletti G, Fusaroli P, Bocus P. Endoscopic ultrasonography in large gastric folds. *Endoscopy*1998 Aug;30 Suppl 1:A72-5.
171. Lam EC, Rego RR, Paquin SC, Chua TS, Raymond G, Sahai AV. In patients referred for investigation because computed tomography suggests thickened gastric folds, endoscopic ultrasound is superfluous if gastroscopy is normal. *Am J Gastroenterol*2007 Jun;102(6):1200-3.
172. Aithal GP, Anagnostopoulos GK, Kaye P. EUS-guided Trucut mural biopsies in the investigation of unexplained thickening of the esophagogastric wall. *Gastrointest Endosc*2005 Oct;62(4):624-9.
173. Carter JE, Nelson JJ, Eves M, Boudreaux C. Diagnosis of linitis plastica-type gastric adenocarcinoma by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: a case report. *Acta Cytol*2008 Nov-Dec;52(6):725-8.
174. Thomas T, Kaye PV, Ragunath K, Aithal GP. Endoscopic-ultrasound-guided mural trucut biopsy in the investigation of unexplained thickening of esophagogastric wall. *Endoscopy*2009 Apr;41(4):335-9.
175. Vander Noot MR, 3rd, Eloubeidi MA, Chen VK, Eltoun I, Jhala D, Jhala N, et al. Diagnosis of gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Cancer*2004 Jun 25;102(3):157-63.
176. Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology*1997 Apr;112(4):1087-95.
177. Oldenburg A, Albrecht T. [Baseline and contrast-enhanced ultrasound of the liver in tumor patients]. *Ultraschall Med*2008 Oct;29(5):488-98.

178. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology*2002 Sep;224(3):748-56.
179. Piscaglia F, Corradi F, Mancini M, Giangregorio F, Tamperi S, Ugolini G, et al. Real time contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from gastrointestinal cancer. *BMC Cancer*2007;7:171.
180. Dietrich CF, Kratzer W, Strobe D, Danse E, Fessl R, Bunk A, et al. Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *World J Gastroenterol*2006 Mar 21;12(11):1699-705.
181. Albrecht T, Blomley MJ, Burns PN, Wilson S, Harvey CJ, Leen E, et al. Improved detection of hepatic metastases with pulse-inversion US during the liver-specific phase of SHU 508A: multicenter study. *Radiology*2003 May;227(2):361-70.
182. Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, Bolondi L, Bosio M, Calliada F, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) - update 2008. *Ultraschall Med*2008 Feb;29(1):28-44.
183. Dietrich CF. Characterisation of focal liver lesions with contrast enhanced ultrasonography. *Eur J Radiol*2004 Jun;51 Suppl:S9-17.
184. Seitz K, Strobel D, Bernatik T, Blank W, Friedrich-Rust M, Herbay A, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions - prospective comparison in clinical practice: CEUS vs. CT (DEGUM multicenter trial). Parts of this manuscript were presented at the Ultrasound Dreiländertreffen 2008, Davos. *Ultraschall Med*2009 Aug;30(4):383-9.
185. Strobel D, Seitz K, Blank W, Schuler A, Dietrich CF, von Herbay A, et al. Tumor-specific vascularization pattern of liver metastasis, hepatocellular carcinoma, hemangioma and focal nodular hyperplasia in the differential diagnosis of 1,349 liver lesions in contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Ultraschall Med*2009 Aug;30(4):376-82.
186. Strobel D, Seitz K, Blank W, Schuler A, Dietrich C, von Herbay A, et al. Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions--diagnostic accuracy in clinical practice (DEGUM multicenter trial). *Ultraschall Med*2008 Oct;29(5):499-505.
187. Bhatia KS, Griffith JF, Ahuja AT. Stomach cancer: prevalence and significance of neck nodal metastases on sonography. *Eur Radiol*2009 Aug;19(8):1968-72.
188. Schreurs LM, Verhoef CC, van der Jagt EJ, van Dam GM, Groen H, Plukker JT. Current relevance of cervical ultrasonography in staging cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. *Eur J Radiol*2008 Jul;67(1):105-11.
189. Van Overhagen H, Lameris JS, Berger MY, Tilanus HW, Van Pel R, Klooswijk AI, et al. Improved assessment of supraclavicular and abdominal metastases in oesophageal and gastro-oesophageal junction carcinoma with the combination of ultrasound and computed tomography. *Br J Radiol*1993 Mar;66(783):203-8.
190. van Vliet EP, van der Lugt A, Kuipers EJ, Tilanus HW, van der Gaast A, Hermans JJ, et al. Ultrasound, computed tomography, or the combination for the detection of supraclavicular lymph nodes in patients with esophageal or gastric cardia cancer: a comparative study. *J Surg Oncol*2007 Sep 1;96(3):200-6.
191. Omlou JM, van Heijl M, Smits NJ, Phoa SS, van Berge Henegouwen MI, Sloof GW, et al. Additional value of external ultrasonography of the neck after CT and PET scanning in the preoperative assessment of patients with esophageal cancer. *Dig Surg*2009;26(1):43-9.
192. van Overhagen H, Lameris JS, Berger MY, van Pel R, Tilanus HW, Klooswijk AI, et al. Assessment of distant metastases with ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and cytologic study in carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Gastrointest Radiol*1992 Fall;17(4):305-10.
193. van Overhagen H, Lameris JS, Berger MY, van der Voorde F, Tilanus HW, Klooswijk AI, et al. Supraclavicular lymph node metastases in carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction: assessment with CT, US, and US-guided fine-needle aspiration biopsy. *Radiology*1991 Apr;179(1):155-8.
194. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol*2007 May 20;25(15):2107-16.
195. Puli SR, Batapati Krishna Reddy J, Bechtold ML, Antillon MR, Ibdah JA. How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol*2008 Jul 7;14(25):4011-9.
196. Ahn HS, Lee HJ, Yoo MW, Kim SG, Im JP, Kim SH, et al. Diagnostic accuracy of T and N stages with endoscopy, stomach protocol CT, and endoscopic ultrasonography in early gastric cancer. *J Surg Oncol*2009 Jan 1;99(1):20-7.
197. Blackshaw G, Lewis WG, Hopper AN, Morgan MA, Al-Khyatt W, Edwards P, et al. Prospective comparison of endosonography, computed tomography, and histopathological stage of junctional oesophagogastric cancer. *Clin Radiol*2008 Oct;63(10):1092-8.

198. Heeren PA, van Westreenen HL, Geersing GJ, van Dullemen HM, Plukker JT. Influence of tumor characteristics on the accuracy of endoscopic ultrasonography in staging cancer of the esophagus and esophagogastric junction. *Endoscopy*2004 Nov;36(11):966-71.
199. Kim MM, Rana V, Janjan NA, Das P, Phan AT, Delclos ME, et al. Clinical benefit of palliative radiation therapy in advanced gastric cancer. *Acta Oncol*2008;47(3):421-7.
200. Hwang SW, Lee DH, Lee SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW, et al. Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasonography and multidetector-row computed tomography. *J Gastroenterol Hepatol*2010 Mar;25(3):512-8.
201. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. *Gastric Cancer*2009;12(1):6-22.
202. Bhutani MS, Hawes RH, Hoffman BJ. A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion. *Gastrointest Endosc*1997 Jun;45(6):474-9.
203. Catalano MF, Sivak MV, Jr., Rice T, Gragg LA, Van Dam J. Endosonographic features predictive of lymph node metastasis. *Gastrointest Endosc*1994 Jul-Aug;40(4):442-6.
204. Faige DO. EUS in patients with benign and malignant lymphadenopathy. *Gastrointest Endosc*2001 May;53(6):593-8.
205. Chen VK, Eloubeidi MA. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration is superior to lymph node echofeatures: a prospective evaluation of mediastinal and peri-intestinal lymphadenopathy. *Am J Gastroenterol*2004 Apr;99(4):628-33.
206. Yasuda I, Tsurumi H, Omar S, Iwashita T, Kojima Y, Yamada T, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for lymphadenopathy of unknown origin. *Endoscopy*2006 Sep;38(9):919-24.
207. Hassan H, Vilmann P, Sharma V. Impact of EUS-guided FNA on management of gastric carcinoma. *Gastrointest Endosc*2010 Mar;71(3):500-4.
208. DeWitt J, LeBlanc J, McHenry L, McGreevy K, Sherman S. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol*2007 May;5(5):609-15.
209. Lee YT, Ng EK, Hung LC, Chung SC, Ching JY, Chan WY, et al. Accuracy of endoscopic ultrasonography in diagnosing ascites and predicting peritoneal metastases in gastric cancer patients. *Gut*2005 Nov;54(11):1541-5.
210. Nguyen PT, Chang KJ. EUS in the detection of ascites and EUS-guided paracentesis. *Gastrointest Endosc*2001 Sep;54(3):336-9.
211. Chen CH, Yang CC, Yeh YH. Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasound: the prognostic usefulness of ascites detected by endoscopic ultrasound. *J Clin Gastroenterol*2002 Oct;35(4):321-7.
212. Sultan J, Robinson S, Hayes N, Griffin SM, Richardson DL, Preston SR. Endoscopic ultrasonography-detected low-volume ascites as a predictor of inoperability for oesophagogastric cancer. *Br J Surg*2008 Sep;95(9):1127-30.
213. Kaushik N, Khalid A, Brody D, McGrath K. EUS-guided paracentesis for the diagnosis of malignant ascites. *Gastrointest Endosc*2006 Dec;64(6):908-13.
214. Hollerbach S, Willert J, Topalidis T, Reiser M, Schmiegel W. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of liver lesions: histological and cytological assessment. *Endoscopy*2003 Sep;35(9):743-9.
215. McGrath K, Brody D, Luketich J, Khalid A. Detection of unsuspected left hepatic lobe metastases during EUS staging of cancer of the esophagus and cardia. *Am J Gastroenterol*2006 Aug;101(8):1742-6.
216. Nguyen P, Feng JC, Chang KJ. Endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration (FNA) of liver lesions. *Gastrointest Endosc*1999 Sep;50(3):357-61.
217. Prasad P, Schmulewitz N, Patel A, Varadarajulu S, Wildi SM, Roberts S, et al. Detection of occult liver metastases during EUS for staging of malignancies. *Gastrointest Endosc*2004 Jan;59(1):49-53.
218. Singh P, Mukhopadhyay P, Bhatt B, Patel T, Kiss A, Gupta R, et al. Endoscopic ultrasound versus CT scan for detection of the metastases to the liver: results of a prospective comparative study. *J Clin Gastroenterol*2009 Apr;43(4):367-73.
219. tenBerge J, Hoffman BJ, Hawes RH, Van Enckevort C, Giovannini M, Erickson RA, et al. EUS-guided fine needle aspiration of the liver: indications, yield, and safety based on an international survey of 167 cases. *Gastrointest Endosc*2002 Jun;55(7):859-62.
220. Agarwal B, Gogia S, Eloubeidi MA, Correa AM, Ho L, Collins BT. Malignant mediastinal lymphadenopathy detected by staging EUS in patients with pancreaticobiliary cancer. *Gastrointest Endosc*2005 Jun;61(7):849-53.
221. Fritscher-Ravens A, Sriram PV, Bobrowski C, Pforte A, Topalidis T, Krause C, et al. Mediastinal lymphadenopathy in patients with or without previous malignancy: EUS-FNA-based differential cytodiagnosis in 153 patients. *Am J Gastroenterol*2000 Sep;95(9):2278-84.

222. Mortensen MB, Pless T, Durup J, Ainsworth AP, Plagborg GJ, Hovendal C. Clinical impact of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in patients with upper gastrointestinal tract malignancies. A prospective study. *Endoscopy*2001 Jun;33(6):478-83.
223. Barbour AP, Rizk NP, Gerdes H, Bains MS, Rusch VW, Brennan MF, et al. Endoscopic ultrasound predicts outcomes for patients with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *J Am Coll Surg*2007 Oct;205(4):593-601.
224. Bentrem D, Gerdes H, Tang L, Brennan M, Coit D. Clinical correlation of endoscopic ultrasonography with pathologic stage and outcome in patients undergoing curative resection for gastric cancer. *Ann Surg Oncol*2007 Jun;14(6):1853-9.
225. Power DG, Schattner MA, Gerdes H, Brenner B, Markowitz AJ, Capanu M, et al. Endoscopic ultrasound can improve the selection for laparoscopy in patients with localized gastric cancer. *J Am Coll Surg*2009 Feb;208(2):173-8.
226. Davies AR, Deans DA, Penman I, Plevris JN, Fletcher J, Wall L, et al. The multidisciplinary team meeting improves staging accuracy and treatment selection for gastro-esophageal cancer. *Dis Esophagus*2006;19(6):496-503.
227. Ganpathi IS, So JB, Ho KY. Endoscopic ultrasonography for gastric cancer: does it influence treatment? *Surg Endosc*2006 Apr;20(4):559-62.
228. Meining A, Dittler HJ, Wolf A, Lorenz R, Schusdziarra V, Siewert JR, et al. You get what you expect? A critical appraisal of imaging methodology in endosonographic cancer staging. *Gut*2002 May;50(5):599-603.
229. Kim JH, Song KS, Youn YH, Lee YC, Cheon JH, Song SY, et al. Clinicopathologic factors influence accurate endosonographic assessment for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc*2007 Nov;66(5):901-8.
230. van Vliet EP, Eijkemans MJ, Poley JW, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging of esophageal carcinoma in a low-volume EUS center compared with reported results from high-volume centers. *Gastrointest Endosc*2006 Jun;63(7):938-47.
231. Anzidei M, Napoli A, Zaccagna F, Di Paolo P, Zini C, Cavallo Marincola B, et al. Diagnostic performance of 64-MDCT and 1.5-T MRI with high-resolution sequences in the T staging of gastric cancer: a comparative analysis with histopathology. *Radiol Med*2009 Oct;114(7):1065-79.
232. Laparoscopy GfD. Guidelines for Diagnostic Laparoscopy Practice/Clinical Guidelines published on: 11/2007 by the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). 2007.
233. Ychou M, Gory-Delabaere G, Blanc P, Bosquet L, Duffour J, Giovannini M, et al. Recommandations pour la pratique clinique :Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge des patients atteints d'adénocarcinomes de l'estomac. Paris. Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer2004.
234. Laparoscopy GfD. Practice/Clinical Guidelines published on: 11/2007 by the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) www.sagesorg/publication/id/12/2007.
235. Wang KK, Wongkeesong M, Buttar NS. American Gastroenterological Association technical review on the role of the gastroenterologist in the management of esophageal carcinoma. *Gastroenterology*2005 May;128(5):1471-505.
236. Johansen JS, Bojesen SE, Mylin AK, Frikke-Schmidt R, Price PA, Nordestgaard BG. Elevated plasma YKL-40 predicts increased risk of gastrointestinal cancer and decreased survival after any cancer diagnosis in the general population. *J Clin Oncol*2009 Feb 1;27(4):572-8.
237. Kitahara F, Kobayashi K, Sato T, Kojima Y, Araki T, Fujino MA. Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations. *Gut*1999 May;44(5):693-7.
238. Allum WH, Griffin SM, Watson A, Colin-Jones D. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut*2002 Jun;50 Suppl 5:v1-23.
239. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg*1998 Oct;228(4):449-61.
240. Shiraishi N, Sato K, Yasuda K, Inomata M, Kitano S. Multivariate prognostic study on large gastric cancer. *J Surg Oncol*2007 Jul 1;96(1):14-8.
241. Nitti D, Mocellin S, Marchet A, Pilati P, Lise M. Recent advances in conventional and molecular prognostic factors for gastric carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*2008 Jul;17(3):467-83, vii.
242. Allgayer H, Heiss MM, Schildberg FW. Prognostic factors in gastric cancer. *Br J Surg*1997 Dec;84(12):1651-64.
243. Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol*2005 Jul 10;23(20):4490-8.
244. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer*2000 Dec;3(4):219-25.

245. Isomoto H, Shikuwa S, Yamaguchi N, Fukuda E, Ikeda K, Nishiyama H, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a large-scale feasibility study. *Gut*2009 Mar;58(3):331-6.
246. Yamaguchi N, Isomoto H, Fukuda E, Ikeda K, Nishiyama H, Akiyama M, et al. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer by indication criteria. *Digestion*2009;80(3):173-81.
247. Hitomi G, Watanabe H, Tominaga K, Yoshitake N, Suzuki M, Maeda M, et al. Endoscopic submucosal dissection in 100 lesions with early gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology*2009 Jan-Feb;56(89):254-60.
248. Gotoda T, Iwasaki M, Kusano C, Seewald S, Oda I. Endoscopic resection of early gastric cancer treated by guideline and expanded National Cancer Centre criteria. *Br J Surg*2010 Jun;97(6):868-71.
249. Tanaka S, Oka S, Kaneko I, Hirata M, Mouri R, Kanao H, et al. Endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: possibility of standardization. *Gastrointest Endosc*2007 Jul;66(1):100-7.
250. Yokoi C, Gotoda T, Hamanaka H, Oda I. Endoscopic submucosal dissection allows curative resection of locally recurrent early gastric cancer after prior endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc*2006 Aug;64(2):212-8.
251. Oda I, Gotoda T, Sasako M, Sano T, Katai H, Fukagawa T, et al. Treatment strategy after non-curative endoscopic resection of early gastric cancer. *Br J Surg*2008 Dec;95(12):1495-500.
252. Song KY, Park SM, Kim SN, Park CH. The role of surgery in the treatment of recurrent gastric cancer. *Am J Surg*2008 Jul;196(1):19-22.
253. Ishikawa S, Togashi A, Inoue M, Honda S, Nozawa F, Toyama E, et al. Indications for EMR/ESD in cases of early gastric cancer: relationship between histological type, depth of wall invasion, and lymph node metastasis. *Gastric Cancer*2007;10(1):35-8.
254. Yamamoto S, Uedo N, Ishihara R, Kajimoto N, Ogiyama H, Fukushima Y, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer performed by supervised residents: assessment of feasibility and learning curve. *Endoscopy*2009 Nov;41(11):923-8.
255. Probst A, Golger D, Arnholdt H, Messmann H. Endoscopic submucosal dissection of early cancers, flat adenomas, and submucosal tumors in the gastrointestinal tract. *Clin Gastroenterol Hepatol*2009 Feb;7(2):149-55.
256. Bennett C, Wang Y, Pan T. Endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*2009(4):CD004276.
257. Oda I, Saito D, Tada M, Iishi H, Tanabe S, Oyama T, et al. A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer*2006;9(4):262-70.
258. Watanabe K, Ogata S, Kawazoe S, Koyama T, Kajiwara T, Shimoda Y, et al. Clinical outcomes of EMR for gastric tumors: historical pilot evaluation between endoscopic submucosal dissection and conventional mucosal resection. *Gastrointest Endosc*2006 May;63(6):776-82.
259. Ishihara R, Iishi H, Uedo N, Takeuchi Y, Yamamoto S, Yamada T, et al. Comparison of EMR and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of early esophageal cancers in Japan. *Gastrointest Endosc*2008 Dec;68(6):1066-72.
260. Uedo N, Iishi H, Tatsuta M, Ishihara R, Higashino K, Takeuchi Y, et al. Longterm outcomes after endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer*2006;9(2):88-92.
261. Mouri R, Yoshida S, Tanaka S, Oka S, Yoshihara M, Chayama K. Usefulness of endoscopic ultrasonography in determining the depth of invasion and indication for endoscopic treatment of early gastric cancer. *J Clin Gastroenterol*2009 Apr;43(4):318-22.
262. Pech O, May A, Gunter E, Gossner L, Ell C. The impact of endoscopic ultrasound and computed tomography on the TNM staging of early cancer in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*2006 Oct;101(10):2223-9.
263. Shami VM, Villaverde A, Stearns L, Chi KD, Kinney TP, Rogers GB, et al. Clinical impact of conventional endosonography and endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the assessment of patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma who have been referred for endoscopic ablation therapy. *Endoscopy*2006 Feb;38(2):157-61.
264. Kwee RM, Kwee TC. The accuracy of endoscopic ultrasonography in differentiating mucosal from deeper gastric cancer. *Am J Gastroenterol*2008 Jul;103(7):1801-9.
265. Choi J, Kim SG, Im JP, Kim JS, Jung HC, Song IS. Comparison of endoscopic ultrasonography and conventional endoscopy for prediction of depth of tumor invasion in early gastric cancer. *Endoscopy*2010 Sep;42(9):705-13.
266. Hizawa K, Iwai K, Esaki M, Matsumoto T, Suekane H, Iida M. Is endoscopic ultrasonography indispensable in assessing the appropriateness of endoscopic resection for gastric cancer? *Endoscopy*2002 Dec;34(12):973-8.
267. May A, Gunter E, Roth F, Gossner L, Stolte M, Vieth M, et al. Accuracy of staging in early oesophageal cancer using high resolution endoscopy and high resolution endosonography: a comparative, prospective, and blinded trial. *Gut*2004 May;53(5):634-40.

268. Akahoshi K, Chijiwa Y, Hamada S, Sasaki I, Nawata H, Kabemura T, et al. Pretreatment staging of endoscopically early gastric cancer with a 15 MHz ultrasound catheter probe. *Gastrointest Endosc*1998 Nov;48(5):470-6.
269. Hamada S, Akahoshi K, Chijiwa Y, Nawata H, Sasaki I. Relationship between histological type and endosonographic detection of regional lymph node metastases in gastric cancer. *Br J Radiol*1997 Jul;70(835):697-702.
270. Akashi K, Yanai H, Nishikawa J, Satake M, Fukagawa Y, Okamoto T, et al. Ulcerous change decreases the accuracy of endoscopic ultrasonography diagnosis for the invasive depth of early gastric cancer. *Int J Gastrointest Cancer*2006;37(4):133-8.
271. Oka S, Tanaka S, Kaneko I, Mouri R, Hirata M, Kanao H, et al. Endoscopic submucosal dissection for residual/local recurrence of early gastric cancer after endoscopic mucosal resection. *Endoscopy*2006 Oct;38(10):996-1000.
272. Chang CC, Lee IL, Chen PJ, Wang HP, Hou MC, Lee CT, et al. Endoscopic submucosal dissection for gastric epithelial tumors: a multicenter study in Taiwan. *J Formos Med Assoc*2009 Jan;108(1):38-44.
273. Chung IK, Lee JH, Lee SH, Kim SJ, Cho JY, Cho WY, et al. Therapeutic outcomes in 1000 cases of endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasms: Korean ESD Study Group multicenter study. *Gastrointest Endosc*2009 Jun;69(7):1228-35.
274. Goto O, Fujishiro M, Kodashima S, Ono S, Omata M. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer with special reference to validation for curability criteria. *Endoscopy*2009 Feb;41(2):118-22.
275. Ikehara H, Gotoda T, Ono H, Oda I, Saito D. Gastric perforation during endoscopic resection for gastric carcinoma and the risk of peritoneal dissemination. *Br J Surg*2007 Aug;94(8):992-5.
276. Kakushima N, Fujishiro M, Kodashima S, Muraki Y, Tateishi A, Omata M. A learning curve for endoscopic submucosal dissection of gastric epithelial neoplasms. *Endoscopy*2006 Oct;38(10):991-5.
277. Manner H, Rabenstein T, May A, Pech O, Gossner L, Werk D, et al. Long-term results of endoscopic resection in early gastric cancer: the Western experience. *Am J Gastroenterol*2009 Mar;104(3):566-73.
278. Min BH, Lee JH, Kim JJ, Shim SG, Chang DK, Kim YH, et al. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection (ESD) for treating early gastric cancer: comparison with endoscopic mucosal resection after circumferential precutting (EMR-P). *Dig Liver Dis*2009 Mar;41(3):201-9.
279. Rabenstein C, Ell C, Feussner H. Endoskopische Resektion und minimal-invasive Verfahren beim Magenkarzinom. *Der Onkologe*2008(14):350-61.
280. Yoshinaga S, Gotoda T, Kusano C, Oda I, Nakamura K, Takayanagi R. Clinical impact of endoscopic submucosal dissection for superficial adenocarcinoma located at the esophagogastric junction. *Gastrointest Endosc*2008 Feb;67(2):202-9.
281. Minami S, Gotoda T, Ono H, Oda I, Hamanaka H. Complete endoscopic closure of gastric perforation induced by endoscopic resection of early gastric cancer using endoclips can prevent surgery (with video). *Gastrointest Endosc*2006 Apr;63(4):596-601.
282. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cancer*2007;10(1):1-11.
283. Hoteya S, Iizuka T, Kikuchi D, Yahagi N. Benefits of endoscopic submucosal dissection according to size and location of gastric neoplasm, compared with conventional mucosal resection. *J Gastroenterol Hepatol*2009 Jun;24(6):1102-6.
284. Uedo N, Takeuchi Y, Yamada T, Ishihara R, Ogiyama H, Yamamoto S, et al. Effect of a proton pump inhibitor or an H2-receptor antagonist on prevention of bleeding from ulcer after endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer: a prospective randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*2007 Aug;102(8):1610-6.
285. Yamaguchi Y, Katsumi N, Tauchi M, Toki M, Nakamura K, Aoki K, et al. A prospective randomized trial of either famotidine or omeprazole for the prevention of bleeding after endoscopic mucosal resection and the healing of endoscopic mucosal resection-induced ulceration. *Aliment Pharmacol Ther*2005 Jun;21 Suppl 2:111-5.
286. Watanabe Y, Kato N, Maehata T, Okamoto M, Tsuda T, Hattori S, et al. Safer endoscopic gastric mucosal resection: preoperative proton pump inhibitor administration. *J Gastroenterol Hepatol*2006 Nov;21(11):1675-80.
287. Ono S, Kato M, Ono Y, Nakagawa M, Nakagawa S, Shimizu Y, et al. Effects of preoperative administration of omeprazole on bleeding after endoscopic submucosal dissection: a prospective randomized controlled trial. *Endoscopy*2009 Apr;41(4):299-303.
288. Jeong HK, Park CH, Jun CH, Lee GH, Kim HI, Kim HS, et al. A prospective randomized trial of either famotidine or pantoprazole for the prevention of bleeding after endoscopic submucosal dissection. *J Korean Med Sci*2007 Dec;22(6):1055-9.
289. Ye BD, Cheon JH, Choi KD, Kim SG, Kim JS, Jung HC, et al. Omeprazole may be superior to famotidine in the management of iatrogenic ulcer after endoscopic mucosal resection: a prospective randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*2006 Sep 1;24(5):837-43.

290. Gakkai Z. Endoscopic resection for early gastric cancer--JGCA gastric cancer treatment guidelines and indications for endoscopic resection. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi*2008;105(3):344-50.
291. Hornig D, Hermanek P, Gall FP. The Significance of the Extent of Proximal Margins of Clearance in Gastric Cancer Surgery. *Scnd J Gastroenterol*1987(22):69-71.
292. Hermanek P. pTNM and residual tumor classifications: problems of assessment and prognostic significance. *World J Surg*1995 Mar-Apr;19(2):184-90.
293. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Crose N, et al. Total versus subtotal gastrectomy: surgical morbidity and mortality rates in a multicenter Italian randomized trial. The Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg*1997 Nov;226(5):613-20.
294. Halm EA, Lee C, Chassin MR. Is volume related to outcome in health care? A systematic review and methodologic critique of the literature. *Ann Intern Med*2002 Sep 17;137(6):511-20.
295. Killeen SD, O'Sullivan MJ, Coffey JC, Kirwan WO, Redmond HP. Provider volume and outcomes for oncological procedures. *Br J Surg*2005 Apr;92(4):389-402.
296. Meyer HJ. The influence of case load and the extent of resection on the quality of treatment outcome in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*2005 Aug;31(6):595-604.
297. Callahan MA, Christos PJ, Gold HT, Mushlin AI, Daly JM. Influence of surgical subspecialty training on in-hospital mortality for gastrectomy and colectomy patients. *Ann Surg*2003 Oct;238(4):629-36; discussion 36-9.
298. Damhuis RA, Meurs CJ, Dijkhuis CM, Stassen LP, Wiggers T. Hospital volume and post-operative mortality after resection for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*2002 Jun;28(4):401-5.
299. Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, Sansonetti A, Di Paola M, Recher A, et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg*2005 Feb;241(2):232-7.
300. Hosono S, Arimoto Y, Ohtani H, Kanamiya Y. Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy. *World J Gastroenterol*2006 Dec 21;12(47):7676-83.
301. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*2010 Jun;17(6):1471-4.
302. Lehnert T, Buhl K. Techniques of reconstruction after total gastrectomy for cancer. *Br J Surg*2004 May;91(5):528-39.
303. Wagner PK, Ramaswamy A, Ruschoff J, Schmitz-Moormann P, Rothmund M. Lymph node counts in the upper abdomen: anatomical basis for lymphadenectomy in gastric cancer. *Br J Surg*1991 Jul;78(7):825-7.
304. Edwards P, Blackshaw GR, Lewis WG, Barry JD, Allison MC, Jones DR. Prospective comparison of D1 vs modified D2 gastrectomy for carcinoma. *Br J Cancer*2004 May 17;90(10):1888-92.
305. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Calvo F. Survival results of a multicentre phase II study to evaluate D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Cancer*2004 May 4;90(9):1727-32.
306. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*1999 Mar 25;340(12):908-14.
307. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Surgical Co-operative Group. Br J Cancer*1999 Mar;79(9-10):1522-30.
308. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol*2004 Jun 1;22(11):2069-77.
309. Hartgrink HH, van de Velde CJ. Status of extended lymph node dissection: locoregional control is the only way to survive gastric cancer. *J Surg Oncol*2005 Jun 1;90(3):153-65.
310. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*2010 May;11(5):439-49.
311. McCulloch P, Nita ME, Kazi H, Gama-Rodrigues J. Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev*2004(4):CD001964.
312. Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V. *Praxis der Viszeralchirurgie. Onkologische Chirurgie - 3Auflage*2010(541):Abb.40.12.
313. Dittmar Y, Voigt R, Heise M, Rabsch A, Jandt K, Settmacher U. [Indications and results of palliative gastric resection in advanced gastric carcinoma]. *Zentralbl Chir*2009 Feb;134(1):77-82.
314. Lim S, Muhs BE, Marcus SG, Newman E, Berman RS, Hiotis SP. Results following resection for stage IV gastric cancer; are better outcomes observed in selected patient subgroups? *J Surg Oncol*2007 Feb 1;95(2):118-22.
315. Doglietto GB, Pacelli F, Caprino P, Sgadari A, Crucitti F. Surgery: independent prognostic factor in curable and far advanced gastric cancer. *World J Surg*2000 Apr;24(4):459-63; discussion 64.

316. Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, Takahashi S, Sawa T, Matsuki N. Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion. *Br J Surg* 2005 Mar;92(3):370-5.
317. Glehen O, Mithieux F, Osinsky D, Beaujard AC, Freyer G, Guertsch P, et al. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. *J Clin Oncol* 2003 Mar 1;21(5):799-806.
318. Gretschel S, Siegel R, Estevez-Schwarz L, Hunerbein M, Schneider U, Schlag PM. Surgical strategies for gastric cancer with synchronous peritoneal carcinomatosis. *Br J Surg* 2006 Dec;93(12):1530-5.
319. Henning GT, Schild SE, Stafford SL, Donohue JH, Burch PA, Haddock MG, et al. Results of irradiation or chemoradiation for primary unresectable, locally recurrent, or grossly incomplete resection of gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Jan 1;46(1):109-18.
320. Bali C, Ziogas D, Fatouros E, Fatouros M. Is there a role for surgery in recurrent gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2009 Apr;16(4):1074-5; author reply 6.
321. Badgwell B, Cormier JN, Xing Y, Yao J, Bose D, Krishnan S, et al. Attempted salvage resection for recurrent gastric or gastroesophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2009 Jan;16(1):42-50.
322. de Liano AD, Yarnoz C, Aguilar R, Artieda C, Ortiz H. Surgical treatment of recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer* 2008;11(1):10-4.
323. GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcborg J, Simes J. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007 Mar;8(3):226-34.
324. Kim MM, Mansfield PF, Das P, Janjan NA, Badgwell BD, Phan AT, et al. Chemoradiation therapy for potentially resectable gastric cancer: clinical outcomes among patients who do not undergo planned surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 May 1;71(1):167-72.
325. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Zhang DW, Zhang RG. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)--report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 Dec 1;42(5):929-34.
326. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006 Jul 6;355(1):11-20.
327. Boige V, Pignon JP, 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;25:No. 18S.
328. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2009 Oct 20;27(30):5062-7.
329. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998 Dec 31;339(27):1979-84.
330. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Locally Advanced Cancer of the Stomach and Cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Randomized Trial 40954. *J Clin Oncol* Nov 8.
331. Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009 Apr;20(4):666-73.
332. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008 Jan 3;358(1):36-46.
333. Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 2009 Sep;20(9):1529-34.
334. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008 Mar 20;26(9):1435-42.
335. Schurr PG, Yekebas EF, Kaifi JT, Lasch S, Strate T, Kutup A, et al. Lymphatic spread and microinvolvement in adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. *J Surg Oncol* 2006 Sep 15;94(4):307-15.
336. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, Mortimer J, Estes NC, Haller DG, et al. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2007 Aug 20;25(24):3719-25.

337. Thirion PG, Michiels S, Maitre L. Individual patients data-based meta-analysis assessing pre-operative chemotherapy in resectable oesophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25.
338. Crehange G, Bonnetain F, Chauffert B, Rat P, Bedenne L, Maingon P. [Resectable adenocarcinoma of the oesophagogastric junction care: which perioperative treatment?]. *Cancer Radiother* 2008 Sep;12(5):365-73.
339. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996 Aug 15;335(7):462-7.
340. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001 Jan 15;19(2):305-13.
341. Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005 Sep;6(9):659-68.
342. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008 Mar 1;26(7):1086-92.
343. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004 Jul;53(7):925-30.
344. Geh JI, Bond SJ, Bentzen SM, Glynne-Jones R. Systematic overview of preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy trials in oesophageal cancer: evidence of a radiation and chemotherapy dose response. *Radiother Oncol* 2006 Mar;78(3):236-44.
345. Malthaner RA, Wong RK, Rumble RB, Zuraw L. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2004 Sep 24;2:35.
346. Urschel JD, Vasani H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003 Jun;185(6):538-43.
347. Stuschke M. Neoadjuvante Radiochemotherapie und Responseprädiktion. *Der Onkologe* 2004;1179-90.
348. Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, Hatlevoll R, Hultborn R, Jakobsen A, et al. Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg* 1992 Nov-Dec;16(6):1104-9; discussion 10.
349. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Mantion G, Elias D, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997 Jul 17;337(3):161-7.
350. Dahn D, Martell J, Vorwerk H, Hess CF, Becker H, Jung K, et al. Influence of Irradiated Lung Volumes on Perioperative Morbidity and Mortality in Patients After Neoadjuvant Radiochemotherapy for Esophageal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Aug 11.
351. Thirion M, Miceli-Richard C, Labetoulle M, Mariette X. Low dose interferon-alpha to treat Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2007 Sep-Oct;25(5):791.
352. Urschel JD, Vasani H, Blewett CJ. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2002 Mar;183(3):274-9.
353. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009 Feb 20;27(6):851-6.
354. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PW, Crane CH, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006 Aug 20;24(24):3953-8.
355. Safran H, Wanebo HJ, Hesketh PJ, Akerman P, Ianitti D, Cioffi W, et al. Paclitaxel and concurrent radiation for gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Mar 1;46(4):889-94.
356. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* Aug 28;376(9742):687-97.
357. Park SR, Lee JS, Kim CG, Kim HK, Kook MC, Kim YW, et al. Endoscopic ultrasound and computed tomography in restaging and predicting prognosis after neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *Cancer* 2008 Jun;112(11):2368-76.
358. Mesenas S, Vu C, McStay M, Forshaw M, Doig L, Mason R, et al. A large series, resection controlled study to assess the value of radial EUS in restaging gastroesophageal cancer following neoadjuvant chemotherapy. *Dis Esophagus* 2008;21(1):37-42.

359. Patel PR, Mansfield PF, Crane CH, Wu TT, Lee JH, Lynch PM, et al. Clinical stage after preoperative chemoradiation is a better predictor of patient outcome than the baseline stage for localized gastric cancer. *Cancer* 2007 Sep 1;110(5):989-95.
360. Lordick F, Ott K, Krause BJ, Weber WA, Becker K, Stein HJ, et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol* 2007 Sep;8(9):797-805.
361. Rueschoff J. HER diagnostics in gastric cancer - Guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. .
362. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2003 Oct 1;98(7):1521-30.
363. D'Ugo D, Persiani R, Rausei S, Biondi A, Vigorita V, Boccia S, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy and effects of tumor regression in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006 Dec;32(10):1105-9.
364. Scartozzi M, Galizia E, Freddari F, Berardi R, Cellerino R, Cascinu S. Molecular biology of sporadic gastric cancer: prognostic indicators and novel therapeutic approaches. *Cancer Treat Rev* 2004 Aug;30(5):451-9.
365. Becker K, Mueller J, Fink U, Busch R, Siewert JR, Hofler H. [Morphologic response evaluation of neoadjuvant chemotherapy of gastric carcinoma]. *Verh Dtsch Ges Pathol* 2000;84:164-74.
366. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001 Sep 6;345(10):725-30.
367. Valentini V, Cellini F, Minsky BD, Mattiucci GC, Balducci M, D'Agostino G, et al. Survival after radiotherapy in gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2009 Aug;92(2):176-83.
368. Allum WH, Hallissey MT, Ward LC, Hockey MS. A controlled, prospective, randomised trial of adjuvant chemotherapy or radiotherapy in resectable gastric cancer: interim report. *British Stomach Cancer Group. Br J Cancer* 1989 Nov;60(5):739-44.
369. Dent DM, Werner ID, Novis B, Cheverton P, Brice P. Prospective randomized trial of combined oncological therapy for gastric carcinoma. *Cancer* 1979 Aug;44(2):385-91.
370. Moertel CG, Childs DS, O'Fallon JR, Holbrook MA, Schutt AJ, Reitemeier RJ. Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1984 Nov;2(11):1249-54.
371. MacDonald JS, Smalley S, Benedetti J. Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction. *ASCO* 2004.
372. Kim S, Lim DH, Lee J, Kang WK, MacDonald JS, Park CH, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Dec 1;63(5):1279-85.
373. Kollmannsberger C, Budach W, Stahl M, Schleucher N, Hehr T, Wilke H, et al. Adjuvant chemoradiation using 5-fluorouracil/folinic acid/cisplatin with or without paclitaxel and radiation in patients with completely resected high-risk gastric cancer: two cooperative phase II studies of the AIO/ARO/ACO. *Ann Oncol* 2005 Aug;16(8):1326-33.
374. Matzinger O, Gerber E, Bernstein Z, Maingon P, Haustermans K, Bosset JF, et al. EORTC-ROG expert opinion: radiotherapy volume and treatment guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach. *Radiother Oncol* 2009 Aug;92(2):164-75.
375. Van Cutsem E, Dicato M, Arber N, Benson A, Cunningham D, Diaz-Rubio E, et al. The neoadjuvant, surgical and adjuvant treatment of gastric adenocarcinoma. Current expert opinion derived from the Seventh World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2005. *Ann Oncol* 2006 Jun;17 Suppl 6:vi13-8.
376. Oechsle K, Bokemeyer C, Hartmann JT, Budach W, Trarbach T, Stahl M, et al. Four consecutive multicenter phase II trials of adjuvant chemoradiation in patients with completely resected high-risk gastric cancer: the experience of the German AIO/ARO/CAO group. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009 Feb;135(2):163-72.
377. Welz S, Hehr T, Kollmannsberger C, Bokemeyer C, Belka C, Budach W. Renal toxicity of adjuvant chemoradiotherapy with cisplatin in gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Dec 1;69(5):1429-35.
378. Biffi R, Fazio N, Luca F, Chiappa A, Andreoni B, Zampino MG, et al. Surgical outcome after docetaxel-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology* 2010;16(7):868-74.

379. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM, Ohyama S, Sasako M, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*1993 Aug;11(8):1441-7.
380. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer*1999 Jul;35(7):1059-64.
381. Mari E, Floriani I, Tinazzi A, Buda A, Belfiglio M, Valentini M, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol*2000 Jul;11(7):837-43.
382. Panzini I, Gianni L, Fattori PP, Tassinari D, Imola M, Fabbri P, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumori*2002 Jan-Feb;88(1):21-7.
383. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA*2010 May 5;303(17):1729-37.
384. Janunger KG, Hafstrom L, Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis. *Eur J Surg*2002;168(11):597-608.
385. Yonemura Y, de Aretxabala X, Fujimura T, Fushida S, Katayama K, Bandou E, et al. Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomized controlled study. *Hepatogastroenterology*2001 Nov-Dec;48(42):1776-82.
386. Yu W, Whang I, Chung HY, Averbach A, Sugarbaker PH. Indications for early postoperative intraperitoneal chemotherapy of advanced gastric cancer: results of a prospective randomized trial. *World J Surg*2001 Aug;25(8):985-90.
387. Yan TD, Yonemura Y, Morris DL. Surgical strategies for gastric cancer with synchronous peritoneal carcinomatosis (*Br J Surg* 2006; 93: 1530-1535). *Br J Surg*2007 May;94(5):642; author reply - 3.
388. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, Zhu J, Yonemura Y, Petrou G, et al. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol*2007 Oct;14(10):2702-13.
389. Kuramoto M, Shimada S, Ikeshima S, Matsuo A, Yagi Y, Matsuda M, et al. Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma. *Ann Surg*2009 Aug;250(2):242-6.
390. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res*1996;82:359-74.
391. Sugarbaker PH, Yu W, Yonemura Y. Gastrectomy, peritonectomy, and perioperative intraperitoneal chemotherapy: the evolution of treatment strategies for advanced gastric cancer. *Semin Surg Oncol*2003;21(4):233-48.
392. Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T, Isawa E, et al. Improved mortality rate of gastric carcinoma patients with peritoneal carcinomatosis treated with intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with surgery. *Cancer*1997 Mar 1;79(5):884-91.
393. Hirose K, Katayama K, Iida A, Yamaguchi A, Nakagawara G, Umeda S, et al. Efficacy of continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prophylaxis and treatment of peritoneal metastasis of advanced gastric cancer: evaluation by multivariate regression analysis. *Oncology*1999;57(2):106-14.
394. Hall JJ, Loggie BW, Shen P, Beamer S, Douglas Case L, McQuellon R, et al. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for advanced gastric cancer. *J Gastrointest Surg*2004 May-Jun;8(4):454-63.
395. Glehen O, Schreiber V, Cotte E, Sayag-Beaujard AC, Osinsky D, Freyer G, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg*2004 Jan;139(1):20-6.
396. Cheong JH, Shen JY, Song CS, Hyung WJ, Shen JG, Choi SH, et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy following cytoreductive surgery in patients with very advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol*2007 Jan;14(1):61-8.
397. Yonemura Y, Endou Y, Shinbo M, Sasaki T, Hirano M, Mizumoto A, et al. Safety and efficacy of bidirectional chemotherapy for treatment of patients with peritoneal dissemination from gastric cancer: Selection for cytoreductive surgery. *J Surg Oncol*2009 Sep 15;100(4):311-6.
398. Elias D, Glehen O, Gilly FN. Carcinomes péritonéales d'origine digestive et primitive. Rapport du 110^{ème} Congrès de l'Association Française de Chirurgie, Wolters Kluwer France 2008.
399. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, Graf W, Sjoden PO, Haglund U, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol*1997 Feb;8(2):163-8.
400. Pyrhonen S, Valavaara R, Modig H, Pawlicki M, Pienkowski T, Gundersen S, et al. Comparison of toremifene and tamoxifen in post-menopausal patients with advanced breast cancer: a randomized double-blind, the 'nordic' phase III study. *Br J Cancer*1997;76(2):270-7.

401. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer*1993 Jul 1;72(1):37-41.
402. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol*2006 Jun 20;24(18):2903-9.
403. Findlay M, Cunningham D, Norman A, Mansi J, Nicolson M, Hickish T, et al. A phase II study in advanced gastro-esophageal cancer using epirubicin and cisplatin in combination with continuous infusion 5-fluorouracil (ECF). *Ann Oncol*1994 Sep;5(7):609-16.
404. Kim R, Nishimoto N, Inoue H, Yoshida K, Toge T. An analysis of the therapeutic efficacy of protracted infusion of low-dose 5-fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer. *J Infect Chemother*2000 Dec;6(4):222-8.
405. Al-Batran SE, Ajani JA. Impact of chemotherapy on quality of life in patients with metastatic esophagogastric cancer. *Cancer*2010 Jun 1;116(11):2511-8.
406. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland. 2008.
407. Lee CH. randomisierte Phase II- Vergleichstudie - Monotherapien mit S-1 und Capecitabine ,. *British journal of Cancer* 2008.
408. Koizumi A. Monotherapie mit Fluoropyrimidinen 2008.
409. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation. *Md Med J*1965;14:61-5.
410. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*1969 Autumn;9(3):179-86.
411. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*1982;17(1):37-49.
412. Watson YI, Arfken CL, Birge SJ. Clock completion: an objective screening test for dementia. *J Am Geriatr Soc*1993 Nov;41(11):1235-40.
413. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*1975 Nov;12(3):189-98.
414. Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M, et al. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*2004 Feb;19(2):136-43.
415. Cohendy R, Rubenstein LZ, Eledjam JJ. The Mini Nutritional Assessment-Short Form for preoperative nutritional evaluation of elderly patients. *Aging (Milano)*2001 Aug;13(4):293-7.
416. Tinetti ME. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*1986 Feb;34(2):119-26.
417. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*1991 Feb;39(2):142-8.
418. Nikolaus T, Specht-Leible N, Bach M, Oster P, Schlierf G. [Social aspects in diagnosis and therapy of very elderly patients. Initial experiences with a newly developed questionnaire within the scope of geriatric assessment]. *Z Gerontol*1994 Jul-Aug;27(4):240-5.
419. Sommer G, Fydrich T. Unterstützung: Diagnostik, Konzepte, F-SOZU. Tübingen: Deutsche Gesellschaft für Verhaltenstherapie; 1989.
420. Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*2008 Mar;9(3):215-21.
421. Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, Homann N, Rethwisch V, Probst S, et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol*2008 Nov;19(11):1882-7.
422. 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;27.
423. Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol*2008 Aug;19(8):1450-7.
424. Lutz MP, Wilke H, Wagener DJ, Vanhoefer U, Jeziorski K, Hegewisch-Becker S, et al. Weekly infusional high-dose fluorouracil (HD-FU), HD-FU plus folinic acid (HD-FU/FA), or HD-FU/FA plus biweekly cisplatin in advanced gastric cancer: randomized phase II trial 40953 of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group and the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol*2007 Jun 20;25(18):2580-5.
425. DGP. Qualitätssicherungsmaßnahmen - Übersicht laufende Ringversuche. 2010.
426. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line

- therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006 Nov 1;24(31):4991-7.
427. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;3:CD004064.
428. Wagner AD, Moehler M. Development of targeted therapies in advanced gastric cancer: promising exploratory steps in a new era. *Curr Opin Oncol* 2009 Jul;21(4):381-5.
429. Bouche O, Raoul JL, Bonnetain F, Giovannini M, Etienne PL, Lledo G, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study--FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004 Nov 1;22(21):4319-28.
430. Tebbutt NC, Norman A, Cunningham D, Iveson T, Seymour M, Hickish T, et al. A multicentre, randomised phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) 5-fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin C in patients with inoperable oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 2002 Oct;13(10):1568-75.
431. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, et al. Multicenter Phase III Comparison of Cisplatin/S-1 With Cisplatin/Infusional Fluorouracil in Advanced Gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma Study: The FLAGS Trial. *J Clin Oncol* Mar 20;28(9):1547-53.
432. Roth AD, Fazio N, Stupp R, Falk S, Bernhard J, Saletti P, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 2007 Aug 1;25(22):3217-23.
433. Ilson DH. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil in gastric cancer: does the punishment fit the crime? *J Clin Oncol* 2007 Aug 1;25(22):3188-90.
434. Lorenzen S, Hentrich M, Haberl C, Heinemann V, Schuster T, Seroneit T, et al. Split-dose docetaxel, cisplatin and leucovorin/fluorouracil as first-line therapy in advanced gastric cancer and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: results of a phase II trial. *Ann Oncol* 2007 Oct;18(10):1673-9.
435. Fahlke J, Ridwelski K, Schmidt C, Hribaschek K, Stuebs P, Kettner E, et al. A multicentre phase II study of docetaxel plus cisplatin for the treatment of advanced gastric cancer. *Chemotherapy* 2007;53(6):454-60.
436. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Repp M, Kingreen D, Henneser D, Micheel S, et al. Docetaxel and continuous-infusion fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil for advanced gastric adenocarcinoma: a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2005 Jan 20;23(3):494-501.
437. Lorenzen S, Schuster T, Porschen R, Al-Batran SE, Hofheinz R, Thuss-Patience P, et al. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2009 Oct;20(10):1667-73.
438. Trumper M, Ross PJ, Cunningham D, Norman AR, Hawkins R, Seymour M, et al. Efficacy and tolerability of chemotherapy in elderly patients with advanced oesophago-gastric cancer: A pooled analysis of three clinical trials. *Eur J Cancer* 2006(42 (7)):827-34.
439. Moehler M, Kanzler S, Geissler M, Raedle J, Ebert MP, Daum S, et al. A randomized multicenter phase II study comparing capecitabine with irinotecan or cisplatin in metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2009 Jan;21(1):71-7.
440. Moehler M, Eimermacher A, Siebler J, Hohler T, Wein A, Menges M, et al. Randomised phase II evaluation of irinotecan plus high-dose 5-fluorouracil and leucovorin (ILF) vs 5-fluorouracil, leucovorin, and etoposide (ELF) in untreated metastatic gastric cancer. *Br J Cancer* 2005 Jun 20;92(12):2122-8.
441. Moehler M, Mueller A, Trarbach T, et al. e. Cetuximab with Irinotecan, Folinic acid and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Advanced Gastroesophageal Cancer: A Prospektive Multi-Center Biomarker-Oriented Phase II Study. ASCO-EORTC-NCI -Meeting in Brussels, Oktober 2009/2009.
442. 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.
443. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Deist T, Hinke A, Bichev D, Lebedinzew B, et al. Irinotecan versus best supportive care (BSC) as second-line therapy in gastric cancer: A randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *J Clin Oncol* 2009;27:15 s (suppl; abstr 4540).
444. Catalano V, Graziano F, Santini D, D'Emidio S, Baldelli AM, Rossi D, et al. Second-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer: who may benefit? *Br J Cancer* 2008 Nov 4;99(9):1402-7.
445. Wesolowski R, Lee C, Kim R. Is there a role for second-line chemotherapy in advanced gastric cancer? *Lancet Oncol* 2009 Sep;10(9):903-12.

446. Park SH, Kang WK, Lee HR, Park J, Lee KE, Lee SH, et al. Docetaxel plus cisplatin as second-line therapy in metastatic or recurrent advanced gastric cancer progressing on 5-fluorouracil-based regimen. *Am J Clin Oncol*2004 Oct;27(5):477-80.
447. Lee S, Shin D, Park S, Park J, Cho E, Lee J, et al. Randomized phase II trial of irinotecan, leucovorin and 5-fluorouracil (ILF) versus cisplatin plus ILF (PILF) for advanced gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology*2007.
448. Assersohn L, Brown G, Cunningham D, Ward C, Oates J, Waters JS, et al. Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. *Ann Oncol*2004 Jan;15(1):64-9.
449. Rosati G, Bilancia D, Germano D. Reduced dose intensity of docetaxel plus capecitabine as second-line palliative chemotherapy in patients with metastatic gastric cancer. *Ann Oncol*2007;18 Suppl(6):128-32.
450. Hartgrink HH, Putter H, Klein Kranenbarg E, Bonenkamp JJ, van de Velde CJ. Value of palliative resection in gastric cancer. *Br J Surg*2002 Nov;89(11):1438-43.
451. Jeurnink SM, van Eijck CH, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterol*2007;7:18.
452. Hosono S, Ohtani H, Arimoto Y, Kanamiya Y. Endoscopic stenting versus surgical gastroenterostomy for palliation of malignant gastroduodenal obstruction: a meta-analysis. *J Gastroenterol*2007 Apr;42(4):283-90.
453. Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, Tilanus HW, Stalpers LJ, Bartelsman JF, et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet*2004 Oct 23-29;364(9444):1497-504.
454. Bergquist H, Wenger U, Johnsson E, Nyman J, Ejnell H, Hammerlid E, et al. Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial. *Dis Esophagus*2005;18(3):131-9.
455. Sur RK, Levin CV, Donde B, Sharma V, Miszczyk L, Nag S. Prospective randomized trial of HDR brachytherapy as a sole modality in palliation of advanced esophageal carcinoma--an International Atomic Energy Agency study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2002 May 1;53(1):127-33.
456. Sur R, Donde B, Falkson C, Ahmed SN, Levin V, Nag S, et al. Randomized prospective study comparing high-dose-rate intraluminal brachytherapy (HDRILBT) alone with HDRILBT and external beam radiotherapy in the palliation of advanced esophageal cancer. *Brachytherapy*2004;3(4):191-5.
457. Steyerberg EW, Homs MY, Stokvis A, Essink-Bot ML, Siersema PD. Stent placement or brachytherapy for palliation of dysphagia from esophageal cancer: a prognostic model to guide treatment selection. *Gastrointest Endosc*2005 Sep;62(3):333-40.
458. Kunisaki C, Makino H, Takagawa R, Oshima T, Nagano Y, Fujii S, et al. Impact of palliative gastrectomy in patients with incurable advanced gastric cancer. *Anticancer Res*2008 Mar-Apr;28(2B):1309-15.
459. Du J, Li J, Li Y, Ji G, Yang Z, Gao Z, et al. Laparoscopically-assisted palliative total gastrectomy in patients with stage IV or metastatic gastric cancer: is it worthwhile? *Hepatogastroenterology*2008 Sep-Oct;55(86-87):1908-12.
460. Tey J, Back MF, Shakespeare TP, Mukherjee RK, Lu JJ, Lee KM, et al. The role of palliative radiation therapy in symptomatic locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2007 Feb 1;67(2):385-8.
461. Hashimoto K, Mayahara H, Takashima A, Nakajima TE, Kato K, Hamaguchi T, et al. Palliative radiation therapy for hemorrhage of unresectable gastric cancer: a single institute experience. *J Cancer Res Clin Oncol*2009 Aug;135(8):1117-23.
462. Shirabe K, Shimada M, Matsumata T, Higashi H, Yakeishi Y, Wakiyama S, et al. Analysis of the prognostic factors for liver metastasis of gastric cancer after hepatic resection: a multi-institutional study of the indications for resection. *Hepatogastroenterology*2003 Sep-Oct;50(53):1560-3.
463. Cheong JH, Hyung WJ, Chen J, Kim J, Choi SH, Noh SH. Survival benefit of metastasectomy for Krukenberg tumors from gastric cancer. *Gynecol Oncol*2004 Aug;94(2):477-82.
464. Nashimoto A, Yabusaki H, Takii Y, Tsuchiya Y, Tanaka O. [Evaluation of hepatic resection for metachronous liver metastases from gastric cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho*2002 Nov;29(12):2096-9.
465. Koga R, Yamamoto J, Ohyama S, Saiura A, Seki M, Seto Y, et al. Liver resection for metastatic gastric cancer: experience with 42 patients including eight long-term survivors. *Jpn J Clin Oncol*2007 Nov;37(11):836-42.
466. Sakamoto Y, Sano T, Shimada K, Esaki M, Saka M, Fukagawa T, et al. Favorable indications for hepatectomy in patients with liver metastasis from gastric cancer. *J Surg Oncol*2007 Jun 1;95(7):534-9.
467. Shirabe K, Wakiyama S, Gion T, Watanabe M, Miyazaki M, Yoshinaga K, et al. Hepatic resection for the treatment of liver metastases in gastric carcinoma: review of the literature. *HPB (Oxford)*2006;8(2):89-92.

468. Cheon SH, Rha SY, Jeung HC, Im CK, Kim SH, Kim HR, et al. Survival benefit of combined curative resection of the stomach (D2 resection) and liver in gastric cancer patients with liver metastases. *Ann Oncol*2008 Jun;19(6):1146-53.
469. Heiss MM, Murawa P, Koralewski P, Kutarska E, Kolesnik OO, Ivanchenko VV, et al. The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase II/III trial. *Int J Cancer*2010 Apr 27.
470. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med*2006 Jan 5;354(1):34-43.
471. Ammouri L, Prommer EE. Palliative treatment of malignant ascites: profile of catumaxomab. *Biologics*2010;4:103-10.
472. Cramp F, Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev*2008(2):CD006145.
473. Hartmann JT, Dörr W, Steingraber M, Grötz KA. ASO Guideline - Schleimhaut. 2007.
474. Leitlinie. DKG „Schmerztherapie bei Tumorerkrankungen Leitlinien“ Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 2008. 2008.
475. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol*2006 Jun 20;24(18):2932-47.
476. Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol*2006 Jan;17(1):20-8.
477. Jordan K, Sippel C, Schmoll HJ. Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations. *Oncologist*2007 Sep;12(9):1143-50.
478. Feyer. O11 Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie.
479. Steensma DP. Is anemia of cancer different from chemotherapy-induced anemia? *J Clin Oncol*2008 Mar 1;26(7):1022-4.
480. Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cancer- and Chemotherapy- induced anemia. National Comprehensive Cancer Network (NCCN)2009.
481. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer*2007 Jan;43(2):258-70.
482. Aapro MS, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *Oncologist*2008;13 Suppl 3:33-6.
483. Aapro MS, Birgegard G, Bokemeyer C, Cornes P, Foubert J, Gascon P, et al. Erythropoietins should be used according to guidelines. *Lancet Oncol*2008 May;9(5):412-3.
484. Lee A, Fan LT. Stimulation of the wrist acupuncture point P6 for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*2009(2):CD003281.
485. Ezzo JM, Richardson MA, Vickers A, Allen C, Dibble SL, Issell BF, et al. Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea or vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*2006(2):CD002285.
486. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* May;21 Suppl 5:v232-43.
487. Crawford J, Cella D, Cleeland CS, Cremieux PY, Demetri GD, Sarokhan BJ, et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer*2002 Aug 15;95(4):888-95.
488. Rizzo J, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy M, Spivak J, et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update on the Use of Epoetin and Darbepoetin in Adult Patients With Cancer. *Journal of Clinical Oncology*2010;28:4996-5010.
489. Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz, STIKO 2005. Robert Koch Institut, STIKO2005.
490. Filshie J, Redman D. Acupuncture and malignant pain problems. *Eur J Surg Oncol*1985 Dec;11(4):389-94.
491. Bozzetti F, Mori V. Nutritional support and tumour growth in humans: a narrative review of the literature. *Clin Nutr*2009 Jun;28(3):226-30.
492. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr*2006 Apr;25(2):245-59.
493. Pirlich M, Schutz T, Norman K, Gastell S, Lubke HJ, Bischoff SC, et al. The German hospital malnutrition study. *Clin Nutr*2006 Aug;25(4):563-72.
494. Sorensen J, Kondrup J, Prokopowicz J, Schiesser M, Krahenbuhl L, Meier R, et al. EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clin Nutr*2008 Jun;27(3):340-9.

495. Weimann A, Meyer HJ, Muller MJ, Stenkhoff P, Miholic J, Jahne J, et al. [Significance of preoperative weight loss for perioperative metabolic adaptation and surgical risk in patients with tumors of the upper gastrointestinal tract]. *Langenbecks Arch Chir*1992;377(1):45-52.
496. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition:Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr*2006 Apr;25(2):224-44.
497. Weimann A, Ebener C, Holland-Cunz S, Jauch KW, Hausser L, Kemen M, et al. Surgery and transplantation - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 18. *Ger Med Sci*2009;7:Doc10.
498. Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology*2002 Jun;122(7):1763-70.
499. Klek S, Kulig J, Sierzega M, Szczepanek K, Szybinski P, Scislo L, et al. Standard and immunomodulating enteral nutrition in patients after extended gastrointestinal surgery--a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Clin Nutr*2008 Aug;27(4):504-12.
500. Lobo DN, Williams RN, Welch NT, Aloysius MM, Nunes QM, Padmanabhan J, et al. Early postoperative jejunostomy feeding with an immune modulating diet in patients undergoing resectional surgery for upper gastrointestinal cancer: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. *Clin Nutr*2006 Oct;25(5):716-26.
501. Bozzetti F, Gavazzi C, Miceli R, Rossi N, Mariani L, Cozzaglio L, et al. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients: a randomized, clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*2000 Jan-Feb;24(1):7-14.
502. Khuri SF, Daley J, Henderson W, Hur K, Gibbs JO, Barbour G, et al. Risk adjustment of the postoperative mortality rate for the comparative assessment of the quality of surgical care: results of the National Veterans Affairs Surgical Risk Study. *J Am Coll Surg*1997 Oct;185(4):315-27.
503. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg*2005 Sep;242(3):326-41; discussion 41-3.
504. Suding P, Jensen E, Abramson MA, Itani K, Wilson SE. Definitive risk factors for anastomotic leaks in elective open colorectal resection. *Arch Surg*2008 Sep;143(9):907-11; discussion 11-2.
505. Heyland DK, Montalvo M, MacDonald S, Keefe L, Su XY, Drover JW. Total parenteral nutrition in the surgical patient: a meta-analysis. *Can J Surg*2001 Apr;44(2):102-11.
506. Meyer L, Meyer F, Dralle H, Ernst M, Lippert H, Gasting I. Insufficiency risk of esophagojejunal anastomosis after total abdominal gastrectomy for gastric carcinoma. *Langenbecks Arch Surg*2005 Nov;390(6):510-6.
507. Sica GS, Sujendran V, Wheeler J, Soin B, Maynard N. Needle catheter jejunostomy at esophagectomy for cancer. *J Surg Oncol*2005 Sep 15;91(4):276-9.
508. Ryan AM, Rowley SP, Healy LA, Flood PM, Ravi N, Reynolds JV. Post-oesophagectomy early enteral nutrition via a needle catheter jejunostomy: 8-year experience at a specialist unit. *Clin Nutr*2006 Jun;25(3):386-93.
509. Koretz RL, Lipman TO, Klein S. AGA technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology*2001 Oct;121(4):970-1001.
510. Bairati I, Meyer F, Gelinias M, Fortin A, Nabid A, Brochet F, et al. Randomized trial of antioxidant vitamins to prevent acute adverse effects of radiation therapy in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol*2005 Aug 20;23(24):5805-13.
511. Camphausen K, Citrin D, Krishna MC, Mitchell JB. Implications for tumor control during protection of normal tissues with antioxidants. *J Clin Oncol*2005 Aug 20;23(24):5455-7.
512. Bairati I, Meyer F, Gelinias M, Fortin A, Nabid A, Brochet F, et al. A randomized trial of antioxidant vitamins to prevent second primary cancers in head and neck cancer patients. *J Natl Cancer Inst*2005 Apr 6;97(7):481-8.
513. Argyriou AA, Chroni E, Koutras A, Iconomou G, Papapetropoulos S, Polychronopoulos P, et al. Preventing paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a phase II trial of vitamin E supplementation. *J Pain Symptom Manage*2006 Sep;32(3):237-44.
514. Argyriou AA, Chroni E, Koutras A, Iconomou G, Papapetropoulos S, Polychronopoulos P, et al. A randomized controlled trial evaluating the efficacy and safety of vitamin E supplementation for protection against cisplatin-induced peripheral neuropathy: final results. *Support Care Cancer*2006 Nov;14(11):1134-40.
515. Dennert G, Horneber M. Selenium for alleviating the side effects of chemotherapy, radiotherapy and surgery in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*2006;3:CD005037.
516. Dewey A, Baughan C, Dean T, Higgins B, Johnson I. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev*2007(1):CD004597.
517. Colomer R, Moreno-Nogueira JM, Garcia-Luna PP, Garcia-Peris P, Garcia-de-Lorenzo A, Zarazaga A, et al. N-3 fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. *Br J Nutr*2007 May;97(5):823-31.

518. Osterlund P, Ruotsalainen T, Korpela R, Saxelin M, Ollus A, Valta P, et al. Lactobacillus supplementation for diarrhoea related to chemotherapy of colorectal cancer: a randomised study. *Br J Cancer* 2007 Oct 22;97(8):1028-34.
519. Lundholm K, Daneryd P, Bosaeus I, Korner U, Lindholm E. Palliative nutritional intervention in addition to cyclooxygenase and erythropoietin treatment for patients with malignant disease: Effects on survival, metabolism, and function. *Cancer* 2004 May 1;100(9):1967-77.
520. Shang E, Weiss C, Post S, Kaehler G. The influence of early supplementation of parenteral nutrition on quality of life and body composition in patients with advanced cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006 May-Jun;30(3):222-30.
521. August DA, Huhmann MB. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009 Sep-Oct;33(5):472-500.
522. Hur H, Song KY, Park CH, Jeon HM. Follow-up strategy after curative resection of gastric cancer: a nationwide survey in Korea. *Ann Surg Oncol* Jan;17(1):54-64.
523. Tan IT, So BY. Value of intensive follow-up of patients after curative surgery for gastric carcinoma. *J Surg Oncol* 2007 Nov 1;96(6):503-6.
524. Whiting J, Sano T, Saka M, Fukagawa T, Katai H, Sasako M. Follow-up of gastric cancer: a review. *Gastric Cancer* 2006;9(2):74-81.
525. Bohner H, Zimmer T, Hopfenmuller W, Berger G, Buhr HJ. Detection and prognosis of recurrent gastric cancer--is routine follow-up after gastrectomy worthwhile? *Hepatogastroenterology* 2000 Sep-Oct;47(35):1489-94.
526. Lee SY, Lee JH, Hwang NC, Kim YH, Rhee PL, Kim JJ, et al. The role of follow-up endoscopy after total gastrectomy for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005 Apr;31(3):265-9.
527. Park MJ, Lee WJ, Lim HK, Park KW, Choi JY, Kim BT. Detecting recurrence of gastric cancer: the value of FDG PET/CT. *Abdom Imaging* 2009 Jul;34(4):441-7.
528. Leitlinie. Belgische Leitlinie „een nationale praktijkrichtlijn voor de aanpak van slokdarm- en maagkanker“, KCE reports 75, 2008. 2008.
529. Leitlinie. een nationale praktijkrichtlijn voor de aanpak van slokdarm- en maagkanker. KCE reports 75, 2008. 2008.
530. Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut* 2005 Jul;54 Suppl 6:vi1-28.
531. Bragelmann R, Armbrecht U, Rosemeyer D, Schneider B, Zilly W, Stockbrugger RW. The effect of pancreatic enzyme supplementation in patients with steatorrhea after total gastrectomy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999 Mar;11(3):231-7.
532. Friess H, AA. Tempia-Caliera, G. Cammerer, Büchler M. Indication for pancreatic enzyme substitution following gastric resection. *Pancreatology* 2001;Suppl.1(41-8).
533. Friess H, Bohm J, Muller MW, Glasbrenner B, Riepl RL, Malfertheiner P, et al. Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol* 1996 Feb;91(2):341-7.
534. Friess H, Bohm J, Ebert M, Buchler M. Enzyme treatment after gastrointestinal surgery. *Digestion* 1993;54 Suppl 2:48-53.
535. Ohtsuka T, Nakafusa Y, Sato S, Kitajima Y, Tanaka M, Miyazaki K. Different roles of tumor marker monitoring after curative resections of gastric and colorectal cancers. *Dig Dis Sci* 2008 Jun;53(6):1537-43.
536. Ohtsuka T, Sato S, Kitajima Y, Tanaka M, Nakafusa Y, Miyazaki K. False-positive findings for tumor markers after curative gastrectomy for gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2008 Jan;53(1):73-9.
537. Marrelli D, Pinto E, De Stefano A, Farnetani M, Garosi L, Roviello F. Clinical utility of CEA, CA 19-9, and CA 72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer. *Am J Surg* 2001 Jan;181(1):16-9.
538. Smorodin EP, Kurtenkov OA, Sergeev BL, Kodar KE, Chuzmarov VI, Afanasyev VP. Postoperative change of anti-Thomsen-Friedenreich and Tn IgG level: the follow-up study of gastrointestinal cancer patients. *World J Gastroenterol* 2008 Jul 21;14(27):4352-8.
539. Choi SR, Jang JS, Lee JH, Roh MH, Kim MC, Lee WS, et al. Role of serum tumor markers in monitoring for recurrence of gastric cancer following radical gastrectomy. *Dig Dis Sci* 2006 Nov;51(11):2081-6.
540. Chan AO, Chu KM, Lam SK, Cheung KL, Law S, Kwok KF, et al. Early prediction of tumor recurrence after curative resection of gastric carcinoma by measuring soluble E-cadherin. *Cancer* 2005 Aug 15;104(4):740-6.
541. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006 Nov 20;24(33):5313-27.
542. Takahashi Y, Takeuchi T, Sakamoto J, Touge T, Mai M, Ohkura H, et al. The usefulness of CEA and/or CA19-9 in monitoring for recurrence in gastric cancer patients: a prospective clinical study. *Gastric Cancer* 2003;6(3):142-5.

543. Sanson-Fisher R, Girgis A, Boyes A, Bonevski B, Burton L, Cook P. The unmet supportive care needs of patients with cancer. Supportive Care Review Group. *Cancer*2000 Jan 1;88(1):226-37.
544. Kleeberg UR, Tews JT, Ruprecht T, Hoing M, Kuhlmann A, Runge C. Patient satisfaction and quality of life in cancer outpatients: results of the PASQOC study. *Support Care Cancer*2005 May;13(5):303-10.
545. Fallowfield L, Jenkins V. Communicating sad, bad, and difficult news in medicine. *Lancet*2004 Jan 24;363(9405):312-9.
546. Ong LM, Visser MR, Lammes FB, de Haes JC. Doctor-patient communication and cancer patients' quality of life and satisfaction. *Patient Educ Couns*2000 Sep;41(2):145-56.
547. de Haes H, Teunissen S. Communication in palliative care: a review of recent literature. *Curr Opin Oncol*2005 Jul;17(4):345-50.
548. Fukui S, Ogawa K, Ohtsuka M, Fukui N. A randomized study assessing the efficacy of communication skill training on patients' psychologic distress and coping: nurses' communication with patients just after being diagnosed with cancer. *Cancer*2008 Sep 15;113(6):1462-70.
549. Razavi D, Merckaert I, Marchal S, Libert Y, Conradt S, Boniver J, et al. How to optimize physicians' communication skills in cancer care: results of a randomized study assessing the usefulness of posttraining consolidation workshops. *J Clin Oncol*2003 Aug 15;21(16):3141-9.
550. Lienard A, Merckaert I, Libert Y, Delvaux N, Marchal S, Boniver J, et al. Factors that influence cancer patients' and relatives' anxiety following a three-person medical consultation: impact of a communication skills training program for physicians. *Psychooncology*2008 May;17(5):488-96.
551. Edwards A, Elwyn G. Inside the black box of shared decision making: distinguishing between the process of involvement and who makes the decision. *Health Expect*2006 Dec;9(4):307-20.
552. Butow P, Juraskova I, Chang S, Lopez AL, Brown R, Bernhard J. Shared decision making coding systems: how do they compare in the oncology context? *Patient Educ Couns*2010 Feb;78(2):261-8.
553. Stiefel F, Favre N, Despland JN. Communication skills training in oncology: it works! *Recent Results Cancer Res*2006;168:113-9.
554. Stephens MR, Gaskell AL, Gent C, Pellard S, Day-Thompson R, Blackshaw GR, et al. Prospective randomised clinical trial of providing patients with audiotape recordings of their oesophagogastric cancer consultations. *Patient Educ Couns*2008 Aug;72(2):218-22.
555. Faller H, Koch GF, Reusch A, Pauli P, Allgayer H. Effectiveness of education for gastric cancer patients: a controlled prospective trial comparing interactive vs. lecture-based programs. *Patient Educ Couns*2009 Jul;76(1):91-8.
556. Detmar SB, Muller MJ, Schornagel JH, Wever LD, Aaronson NK. Health-related quality-of-life assessments and patient-physician communication: a randomized controlled trial. *JAMA*2002 Dec 18;288(23):3027-34.
557. Velikova G, Booth L, Smith AB, Brown PM, Lynch P, Brown JM, et al. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*2004 Feb 15;22(4):714-24.
558. Taenzer P, Bultz BD, Carlson LE, Speca M, DeGagne T, Olson K, et al. Impact of computerized quality of life screening on physician behaviour and patient satisfaction in lung cancer outpatients. *Psychooncology*2000 May-Jun;9(3):203-13.
559. McLachlan SA, Allenby A, Matthews J, Wirth A, Kissane D, Bishop M, et al. Randomized trial of coordinated psychosocial interventions based on patient self-assessments versus standard care to improve the psychosocial functioning of patients with cancer. *J Clin Oncol*2001 Nov 1;19(21):4117-25.
560. Gotay CC, Kawamoto CT, Bottomley A, Efficace F. The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*2008 Mar 10;26(8):1355-63.
561. Quinten C, Coens C, Mauer M, Comte S, Sprangers MA, Cleeland C, et al. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol*2009 Sep;10(9):865-71.
562. Coates AS, Hurny C, Peterson HF, Bernhard J, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, et al. Quality-of-life scores predict outcome in metastatic but not early breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*2000 Nov 15;18(22):3768-74.
563. Chau I, Norman AR, Cunningham D, Waters JS, Oates J, Ross PJ. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer--pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *J Clin Oncol*2004 Jun 15;22(12):2395-403.
564. Efficace F, Bottomley A, Coens C, Van Steen K, Conroy T, Schoffski P, et al. Does a patient's self-reported health-related quality of life predict survival beyond key biomedical data in advanced colorectal cancer? *Eur J Cancer*2006 Jan;42(1):42-9.
565. Bullinger M. German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *Soc Sci Med*1995 Nov;41(10):1359-66.

566. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993 Mar 3;85(5):365-76.
567. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993 Mar;11(3):570-9.
568. Ware DL. The SF-36 health survey. In: Spilker B (ed) *Quality of life and pharmacoconomics in clinical trials*. Philadelphia, Lippincott-Raven 1996:337-46.
569. Blazeby JM, Conroy T, Bottomley A, Vickery C, Arraras J, Sezer O, et al. Clinical and psychometric validation of a questionnaire module, the EORTC QLQ-STO 22, to assess quality of life in patients with gastric cancer. *Eur J Cancer* 2004 Oct;40(15):2260-8.
570. Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology* 2001 Jan-Feb;10(1):19-28.
571. Sharpe M, Strong V, Allen K, Rush R, Postma K, Tulloh A, et al. Major depression in outpatients attending a regional cancer centre: screening and unmet treatment needs. *Br J Cancer* 2004 Jan 26;90(2):314-20.
572. Keller M, Sommerfeldt S, Fischer C, Knight L, Riesbeck M, Lowe B, et al. Recognition of distress and psychiatric morbidity in cancer patients: a multi-method approach. *Ann Oncol* 2004 Aug;15(8):1243-9.
573. Miovic M, Block S. Psychiatric disorders in advanced cancer. *Cancer* 2007 Oct 15;110(8):1665-76.
574. Keller. Depression. In Aulbert (Hrsg) *Lehrbuch der Palliativmedizin*. Schattauer, Stuttgart. 2006:1109-27.
575. Fujita T, Nagayama A, Anazawa S. Circulating alpha-2-macroglobulin levels and depression scores in patients who underwent abdominal cancer surgery. *J Surg Res* 2003 Sep;114(1):90-4.
576. Fallowfield L, Ratcliffe D, Jenkins V, Saul J. Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer. *Br J Cancer* 2001 Apr 20;84(8):1011-5.
577. Sollner W, DeVries A, Steixner E, Lukas P, Sprinzl G, Rumpold G, et al. How successful are oncologists in identifying patient distress, perceived social support, and need for psychosocial counselling? *Br J Cancer* 2001 Jan;84(2):179-85.
578. Newell S, Sanson-Fisher RW, Girgis A, Bonaventura A. How well do medical oncologists' perceptions reflect their patients' reported physical and psychosocial problems? Data from a survey of five oncologists. *Cancer* 1998 Oct 15;83(8):1640-51.
579. Patrick D, Ferketich S, Frame P, Harris J, Hendricks C, Levin B, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Symptom management in cancer: pain, depression and fatigue, July 15-17, 2002 *Journal of the National Cancer Institute* 2003;1110-7.
580. Strong V, Waters R, Hibberd C, Murray G, Wall L, Walker J, et al. Management of depression for people with cancer (SMaRT oncology 1): a randomised trial. *Lancet* 2008 Jul 5;372(9632):40-8.
581. Ell K, Xie B, Quon B, Quinn DI, Dwight-Johnson M, Lee PJ. Randomized controlled trial of collaborative care management of depression among low-income patients with cancer. *J Clin Oncol* 2008 Sep 20;26(27):4488-96.
582. Herschbach C, Weis J. *Screeningverfahren in der Psychoonkologie* Deutsche Krebsgesellschaft Berlin. 2010.
583. Weis J, Domman U. Interventionen in der Rehabilitation von Mammakarzinompatientinnen-Eine methodenkritische Übersicht zum Forschungsstand. *Die Rehabilitation* 2006:129-45.
584. Holland JC, Bultz BD. The NCCN guideline for distress management: a case for making distress the sixth vital sign. *J Natl Compr Canc Netw* 2007 Jan;5(1):3-7.
585. Roth AJ, Kornblith AB, Batel-Copel L, Peabody E, Scher HI, Holland JC. Rapid screening for psychologic distress in men with prostate carcinoma: a pilot study. *Cancer* 1998 May 15;82(10):1904-8.
586. Mehnert. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*. 2006:213-23.
587. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med* 1997 Jul;12(7):439-45.
588. Sommerfeldt S, Ihrig A, Brechtel A, Keller A. Psychoonkologisches Screening in der Routineversorgung. *Psychosomatik und Konsiliarpsychiatrie* 2007:293-7.
589. Weis J, Blettner G, Schwarz R. Psychoonkologische Versorgung in Deutschland. Qualität und Quantität. *Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie* 2000;46(1):4-17.
590. Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adultes with cancer. National Health and Medical Research (NHMRC) 2003.
591. Jacobsen PB, Jim HS. Psychosocial interventions for anxiety and depression in adult cancer patients: achievements and challenges. *CA Cancer J Clin* 2008 Jul-Aug;58(4):214-30.
592. Edwards. Psychological interventions for women with metastatic breast cancer (Review). *The Cochrane Library* 2009(1).

593. Uitterhoeve RJ, Vernooy M, Litjens M, Potting K, Bensing J, De Mulder P, et al. Psychosocial interventions for patients with advanced cancer - a systematic review of the literature. *Br J Cancer* 2004 Sep 13;91(6):1050-62.
594. Williams S, Dale J. The effectiveness of treatment for depression/depressive symptoms in adults with cancer: a systematic review. *Br J Cancer* 2006 Feb 13;94(3):372-90.
595. Kangas M, Bovbjerg DH, Montgomery GH. Cancer-related fatigue: a systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients. *Psychol Bull* 2008 Sep;134(5):700-41.
596. Goedendorp MM, Gielissen MFM, Verhagen CAHHVM, G. B. Psychosocial interventions for reducing fatigue during cancer treatment in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009(1).
597. Soellner W, Keller M. Psychoonkologische Interventionen. Ueexkuell: Psychosomatische Medizin Adler R, Herzog W, Joraschky P, Köhle K, Langewitz W, Söllner W, Wesiack W (Hrsg), München 2010.
598. Osborn RL, Demoncada AC, Feuerstein M. Psychosocial interventions for depression, anxiety, and quality of life in cancer survivors: meta-analyses. *Int J Psychiatry Med* 2006;36(1):13-34.
599. Rehse B, Pukrop R. Effects of psychosocial interventions on quality of life in adult cancer patients: meta analysis of 37 published controlled outcome studies. *Patient Educ Couns* 2003 Jun;50(2):179-86.
600. Luebbert K, Dahme B, Hasenbring M. The effectiveness of relaxation training in reducing treatment-related symptoms and improving emotional adjustment in acute non-surgical cancer treatment: a meta-analytical review. *Psychooncology* 2001 Nov-Dec;10(6):490-502.
601. Sheard T, Maguire P. The effect of psychological interventions on anxiety and depression in cancer patients: results of two meta-analyses. *Br J Cancer* 1999 Aug;80(11):1770-80.
602. Horneber M, Büschel M, Kaiser G. Unkonventionelle Verfahren - Chancen für die Arzt-Patient-Beziehung. *Der Onkologe* 2003;1335-42.
603. Weiger WA, Smith M, Boon H, Richardson MA, Kaptchuk TJ, Eisenberg DM. Advising patients who seek complementary and alternative medical therapies for cancer. *Ann Intern Med* 2002 Dec 3;137(11):889-903.
604. Kleeberg UR, Suci S, Brocker EB, Ruiter DJ, Chartier C, Lienard D, 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 Feb;40(3):390-402.
605. Steuer-Vogt MK, Bonkowsky V, Scholz M, Fauser C, Licht K, Ambrosch P. [Influence of ML-1 standardized mistletoe extract on the quality of life in head and neck cancer patients]. *HNO* 2006 Apr;54(4):277-86.
606. Salzer G, Havelec L. [Prevention of recurrence of bronchial carcinomas after surgery by means of the mistletoe extract Iscador. Results of a clinical study from 1969-1971]. *Onkologie* 1978 Dec;1(6):264-7.
607. Horneber MA, Bueschel G, Huber R, Linde K, Rostock M. Mistletoe therapy in oncology. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2):CD003297.
608. Ernst E, Schmidt K, Steuer-Vogt MK. Mistletoe for cancer? A systematic review of randomised clinical trials. *Int J Cancer* 2003 Nov 1;107(2):262-7.
609. Tascilar M, de Jong FA, Verweij J, Mathijssen RH. Complementary and alternative medicine during cancer treatment: beyond innocence. *Oncologist* 2006 Jul-Aug;11(7):732-41.
610. Kassab S, Cummings M, Berkovitz S, van Haselen R, Fisher P. Homeopathic medicines for adverse effects of cancer treatments. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(2):CD004845.
611. Gebbia V, Valenza R, Testa A, Cannata G, Borsellino N, Gebbia N. A prospective randomized trial of thymopentin versus granulocyte-colony stimulating factor with or without thymopentin in the prevention of febrile episodes in cancer patients undergoing highly cytotoxic chemotherapy. *Anticancer Res* 1994 Mar-Apr;14(2B):731-4.
612. Petronella P, Ferrone R, Freda F, Valeriani G. [Thymopentin and immune response in patients with cancer]. *Minerva Chir* 1989 Sep 30;44(18):2017-20.
613. Zhang AT. Chinese medical herbs to treat the side effects of chemotherapy in breast cancer patients. *Cochrane-Review*, 20092009.
614. Taixiang W, Munro AJ, Guanlian L. Chinese medical herbs for chemotherapy side effects in colorectal cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(1):CD004540.
615. Bardia A, Barton DL, Prokop LJ, Bauer BA, Moynihan TJ. Efficacy of complementary and alternative medicine therapies in relieving cancer pain: a systematic review. *J Clin Oncol* 2006 Dec 1;24(34):5457-64.
616. Ott MJ, Norris RL, Bauer-Wu SM. Mindfulness meditation for oncology patients: a discussion and critical review. *Integr Cancer Ther* 2006 Jun;5(2):98-108.
617. Smith JE, Richardson J, Hoffman C, Pilkington K. Mindfulness-Based Stress Reduction as supportive therapy in cancer care: systematic review. *J Adv Nurs* 2005 Nov;52(3):315-27.

618. Carlson LE, Ursuliak Z, Goodey E, Angen M, Speca M. The effects of a mindfulness meditation-based stress reduction program on mood and symptoms of stress in cancer outpatients: 6-month follow-up. *Support Care Cancer*2001 Mar;9(2):112-23.
619. Grossmann E. Mindfulness based stress reduction and health benefits: a metaanalysis. *Psychosomatic Research*2004;35-43(57).
620. Lamanque P, Daneault S. [Does meditation improve the quality of life for patients living with cancer?]. *Can Fam Physician*2006 Apr;52:474-5.
621. Speca M, Carlson LE, Goodey E, Angen M. A randomized, wait-list controlled clinical trial: the effect of a mindfulness meditation-based stress reduction program on mood and symptoms of stress in cancer outpatients. *Psychosom Med*2000 Sep-Oct;62(5):613-22.
622. Wilkinson S, Barnes K, Storey L. Massage for symptom relief in patients with cancer: systematic review. *J Adv Nurs*2008 Sep;63(5):430-9.
623. Fellowes A. Aromatherapy and massage for symptom relief in patients with cancer - review. *Cochrane Library*2009(3).
624. Post-White J, Kinney ME, Savik K, Gau JB, Wilcox C, Lerner I. Therapeutic massage and healing touch improve symptoms in cancer. *Integr Cancer Ther*2003 Dec;2(4):332-44.
625. Tsang KL, Carlson LE, Olson K. Pilot crossover trial of Reiki versus rest for treating cancer-related fatigue. *Integr Cancer Ther*2007 Mar;6(1):25-35.
626. Wilkinson S, Lockhart K, Gambles M, Storey L. Reflexology for symptom relief in patients with cancer. *Cancer Nurs*2008 Sep-Oct;31(5):354-60; quiz 61-2.
627. Smith KB, Pukall CF. An evidence-based review of yoga as a complementary intervention for patients with cancer. *Psychooncology*2009 May;18(5):465-75.
628. Bower JE, Woolery A, Sternlieb B, Garet D. Yoga for cancer patients and survivors. *Cancer Control*2005 Jul;12(3):165-71.
629. Cohen L, Warneke C, Fouladi RT, Rodriguez MA, Chaoul-Reich A. Psychological adjustment and sleep quality in a randomized trial of the effects of a Tibetan yoga intervention in patients with lymphoma. *Cancer*2004 May 15;100(10):2253-60.
630. Raghavendra RM, Nagarathna R, Nagendra HR, Gopinath KS, Srinath BS, Ravi BD, et al. Effects of an integrated yoga programme on chemotherapy-induced nausea and emesis in breast cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)*2007 Nov;16(6):462-74.
631. Sood A, Barton DL, Bauer BA, Loprinzi CL. A critical review of complementary therapies for cancer-related fatigue. *Integr Cancer Ther*2007 Mar;6(1):8-13.