

Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie

Ärztliche Direktorin: Prof. Dr. med. Doris Henne-Bruns

Vergleich internationaler Leitlinien zur Therapie des Magenkarzinoms

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von Marcel Schröder

geboren in Ulm

2014

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth
1.Berichterstatter: Prof. Dr. Doris Henne-Bruns
2.Berichterstatter: Prof. Dr. Franz Porzsolt
Tag der Promotion: 29.10.2015

Meinen Lieben

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1. Einleitung	1
1.1 Bedeutung von Leitlinien	1
1.2 Aufgaben von Leitlinien	1
1.3 Qualitätssicherung bei der Erstellung von Leitlinien	2
1.4 Magenkarzinom	3
1.5 Ziel der Arbeit	5
2. Material und Methoden	6
2.1 Festlegung der Einschlusskriterien und der Legenden	6
2.2 Systematische Literaturrecherche	6
2.3 Datenselektion	8
3. Ergebnisse	12
3.1 Vergleich verschiedener Leitlinien bezüglich ihrer Empfehlungen zur operativen Therapie beim oberflächlichen Magenkarzinomen (T1a/T1b)	12
3.2 Vergleich verschiedener Leitlinien bezüglich ihrer Empfehlungen zur operativen Therapie beim Magenkarzinom	15
3.3 Vergleich verschiedener Leitlinien bezüglich ihrer Empfehlungen zur chirurgischen und begleitenden Therapie in den unterschiedlichen Ausdehnungen nach TMN - Klassifikation beim lokalen Magenkarzinom	18
4. Diskussion	57
4.1 Methodische Hinweise	57
4.2 Begleitende Therapie	58
4.3 Chirurgische Therapie	64
5. Zusammenfassung	65
6. Literaturverzeichnis	67

Abkürzungsverzeichnis

aCT	adjuvante Chemotherapie
adj. Th.	adjuvante Therapie
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
aRCT	adjuvante Radiochemotherapie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
cm	Zentimeter
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V.
ER	Endoskopische Resektion
EMR	Endoskopische Mukosaresektion
ESD	Endoskopische Submukosadissektion
ESMO	European Society for Medical Oncology
GIN	Guidelines International Network
JGCA	Japanese Gastric Cancer Association
KCE	Belgian Health Care Knowledge Center
LAD	Lymphadenektomie
mm	Millimeter
NCCN	National Comprehensive Cancer Center
nCT	neoadjuvante Chemotherapie
neoadj. Th.	neoadjuvante Therapie
NHS	National Health Service
nRCT	neoadjuvante Radiochemotherapie
pCT	perioperative Chemotherapie
periOP Th.	perioperative Therapie
pRCT	perioperative Radiochemotherapie
prim. OP	primäre Operation
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
UL	Ulkus
%	Prozent

1. Einleitung

1.1 Bedeutung von Leitlinien

Seit Beginn der neunziger Jahre wurden Leitlinienprogramme zur Sicherung und Verbesserung der gesundheitlichen Versorgung in verschiedenen Ländern von deren Fachgesellschaften entwickelt. Zuerst wurden Leitlinien in den USA, in Kanada, Neuseeland und Schottland entworfen. Seit 1993 wurde auch in Deutschland mit der Entwicklung von Leitlinien begonnen. Damals beauftragte der Sachverständigenrat der Konzierten Aktion im Gesundheitswesen die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Leitlinien für eine rationelle Diagnose und Therapie zu entwickeln. In den folgenden fünf Jahren wurden in Deutschland 500 Leitlinien erarbeitet [9; 15]. Von dem Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenversicherungen der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung der Deutschen Krankenhausgesellschaft wurde im Jahr 1999 beschlossen einen Vertrag zur Einrichtung eines Leitlinien-Clearingverfahrens zu schließen. Als Ziele dieses Clearingverfahrens wurden eine Bewertung von wichtigen Leitlinien anhand vorab festgelegter Kriterien, eine Kennzeichnung der für gut befundenen Leitlinien, ein Monitoring des Fortschreibens von Leitlinien, Unterstützung bei der Evaluation und der Verbreitung von Leitlinien und eine Anregung für die Weiterentwicklung der Beurteilungskriterien für Leitlinien zu geben, beschlossen [25]. Im Jahr 1998 wurde auch in den USA ein nationales Leitlinien-Clearinghaus gegründet, um die Qualität der neu entstehenden Leitlinien garantieren zu können [15].

1.2 Aufgaben von Leitlinien

Jährlich werden in über 25 000 biomedizinischen Zeitschriften über zwei Millionen wissenschaftliche Artikel veröffentlicht. Über die Anzahl der jährlich durchgeführten kontrollierten Studien sind keine genauen Zahlen bekannt. Es können nur ungefähre Angaben gemacht werden, die eine Zahl zwischen 400 000 und einer Million als realistisch erscheinen lassen. Dadurch wird ein Auffinden, der für die aktuelle Fragestellung benötigten Informationen sehr schwierig und ist ohne geeignete Hilfsmittel oder Hilfestellung für den Einzelnen fast nicht zu bewältigen. Leitlinien sollen die systematische Einbeziehung externer wissenschaftlicher Erkenntnisse bei individuellen Entscheidungen

ermöglichen und damit das zentrale Anliegen der evidenzbasierten Medizin garantieren [9; 28]. Des Weiteren sollen Leitlinien Hilfen für ärztliche Entscheidungsprozesse im Rahmen einer leistungsfähigen Versorgung der Patienten ermöglichen und wesentliche Bestandteile von Qualitätssicherung und Qualitätsmanagement bilden, Instrumente zur Verbesserung der Versorgungsergebnisse zur Minimierung von Behandlungsrisiken und zur Erhöhung der Wirtschaftlichkeit sein, sowie Hilfe bei der ärztlichen Aus- und Weiterbildung leisten [25].

1.3 Qualitätssicherung bei der Erstellung von Leitlinien

Um den Zweck einer verlässlichen Entscheidungsgrundlage für Ärzte und Patienten darstellen zu können, wird unter anderem von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) gefordert, dass Leitlinien bestimmte nationale und international konsenterte Qualitätsanforderungen erfüllen [29]. Leitlinien sollen evidenzbasiert sein. Darunter werden die systematische Recherche und die Bewertung und Auswertung der Literatur zu den Fragestellungen einer Leitlinie verstanden. Die methodische Qualität der Studien wird dabei durch Evidenzgrade gekennzeichnet [13].

Tabelle 1: Darstellung der Evidenzgrade nach der Qualität ihrer Methodik [12]

1. Systematische Übersichten und Metaanalysen
2. Randomisierte kontrollierte Studien
3. Kohortenstudien
4. Fall-Kontrollstudien
5. Fallserien
6. Fallberichte
7. Expertenmeinungen
8. Forschungsstudien an Tieren
9. In-vitro-Forschung

Zuerst findet eine Analyse und Darlegung der Evidenz statt. Danach werden als nächstes konkrete Leitlinienempfehlungen aus der Literatur entwickelt und mit einer Empfehlungsgraduierung versehen. Neben der Berücksichtigung der Evidenz und der Verwendung formaler Konsenstechniken bei der Formulierung der Empfehlungen trägt auch die Berücksichtigung folgender Qualitätskriterien zur Verlässlichkeit von Leitlinien bei. Bei der Entstehung von Leitlinien ist es notwendig, dass auch die entsprechenden Berufs- und Fachgruppen, die die Versorgung der jeweiligen Patienten leisten, sowie die jeweiligen Patienten oder Patientenvertreter mitarbeiten. Potenzielle Interessenkonflikte müssen transparent dargestellt werden. Eine regelmäßige Aktualisierung und Wartung und die Angabe eines Zeitraums, in dem die Leitlinien aktuell sind, ist zwingend notwendig. Diese Kriterien dienen dazu Leitlinien zu entwickeln, die mit größtmöglicher Wahrscheinlichkeit eine erwünschte Veränderung im Verhalten von Ärzten und Patienten erreichen [29]. Um diese Anforderungen an die Gestaltung von Leitlinien an einem praktischen Beispiel untersuchen zu können, wurde das Magenkarzinom ausgewählt.

1.4 Magenkarzinom

Histologisch handelt es sich bei den bösartigen Tumoren des Magens in 95% der Fälle um Adenokarzinome [11; 20]. Diese können sich im ganzen Magen befinden und entstehen aus dem Epithel des Drüsenhalses der im Magen befindlichen Drüsen. Dabei werden die Frühkarzinome, die nur auf die Mukosa und Submukosa begrenzt sind und die Magenkarzinome, die sich histologisch in vier Subtypen unterteilen lassen, unterschieden. Bei den vier Typen handelt es sich um den papillären Typ, den tubulären Typ, den muzinösen Typ und das Siegelringzellkarzinom. Nach der Typisierung von Laurén wird ein intestinaler Typ mit drüsigen Strukturen vom diffusen Typ mit unstrukturiertem Wachstum unterschieden. Eine Einteilung in Stadien erfolgt bei den Magenkarzinomen mit Hilfe des TMN-Systems. Das T-Stadium beschreibt die Tiefeninfiltration des Tumors. Mit dem N-Stadium wird der Lymphknotenstatus beschrieben und das M-Stadium unterscheidet, ob Fernmetastasen vorliegen oder nicht [20]. Zu den wichtigsten Risikofaktoren zählen Ernährungsgewohnheiten wie das Rauchen und übermäßiger Alkoholkonsum [11]. Eine hohe Inzidenz an Magenkarzinomen findet man in Japan, in Zentral- und Osteuropa, in China und Chile. Verantwortlich dafür werden eine schlechte wirtschaftliche Lage und unzureichende hygienische Verhältnisse gemacht. Auch

bedeutet eine *Helicobacter-pylori*-Infektion ein erhöhtes Risiko an einem Magenkarzinom zu erkranken [20]. In Deutschland wurde im Jahr 2004 bei ungefähr 7800 Frauen und 11000 Männern ein Magenkarzinom diagnostiziert. Die Erkrankung ist für circa sechs Prozent aller Krebssterbefälle in Deutschland verantwortlich [11]. Dennoch kann seit weit über 30 Jahren in Deutschland, und auch in anderen Industrienationen ein Rückgang der Inzidenz und Mortalität an Magenkarzinomen beobachtet werden. Allein in Deutschland ging die Inzidenz zwischen 1990 und 2004 bei Frauen um 38% und bei Männern um 30% zurück. Der Rückgang der Mortalität lag bei 45% und konnte in allen Altersgruppen beobachtet werden. Die relativen fünf-Jahres-Überlebensraten haben sich seit Beginn der 1980er-Jahre (22% bis 25%) bis 2004 auf 31% für Frauen und 35% für Männer verbessert [11]. Lange treten beim Magenkarzinom klinisch keine Symptome auf. Erst mit fortgeschrittener Erkrankung treten Beschwerden wie Gewichtsverlust, abdominale Schmerzen, Erbrechen, Brechreiz und Hämatemesis auf. Eine Diagnose findet bei Magenkarzinomen daher häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium statt. Dies bedingt dann meist eine schlechte Prognose. Eine Diagnose erfolgt in der Regel durch endoskopische Verfahren. Frühkarzinome können mittels endoskopischer Operationsverfahren therapiert werden. Dabei handelt es sich um die Endoskopische Resektion (ER), die auch Endoskopische Mukosaresektion (EMR) genannt wird, und die Endoskopische Submukosadisektion (ESD). Magenkarzinome, die nach der Entfernung keine tumorzellenfreien Resektionsränder hinterlassen, werden in der Regel mittels totaler Gastrektomie entfernt [20]. Zusätzlich wird in der Regel eine Lymphadenektomie durchgeführt. Nicht resektable Tumore des Magens werden palliativ therapiert.

1.5 Ziel der Arbeit

Als Ziel der Arbeit sollte untersucht werden, ob sich internationale Leitlinien zur Versorgung des Magenkarzinoms in ihren Empfehlungen unterscheiden. Speziell sollte untersucht werden, ob es stadienspezifische Unterschiede gibt und ob es:

- stadienspezifische Unterschiede zur Therapieempfehlung zur begleitenden Therapie gibt.
- Unterschiede bei der Empfehlung zur chirurgischen Technik gibt.
- Unterschiede zur Empfehlung adjuvanter Maßnahmen gibt.
- Unterschiede zur Empfehlung neoadjuvanter Maßnahmen gibt.

2. Material und Methoden

2.1 Festlegung der Einschlusskriterien und der Legenden

Die in die Recherche eingeschlossenen Leitlinien sollten folgende Kriterien erfüllen.

Die Veröffentlichungen sollten nicht vor dem 1.1.2006 datiert sein, um eine möglichst zeitnahe und vergleichbare Empfehlung zu gewährleisten. Die Klassifikation der Tumorstadien sollte nach dem TMN-System beschrieben sein, um auch hier Vergleichbarkeit zu garantieren [9]. Eine inhaltliche Analyse sowie eine Analyse der Validität der wissenschaftlichen Aussagen war nicht Gegenstand der Untersuchung.

2.2 Systematische Literaturrecherche

Mittels Ovid wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Untersucht wurden die Datenbanken Medline, Cochrane Database, Embase und Pub Med. In Tabelle 2 sind die erzielten Treffer aufgelistet. Als Suchbegriffe dienten guidelines gastric cancer, guidelines stomach cancer und Leitlinien Magenkarzinom. Auf den Webseiten medizinischer Institutionen konnten weitere Treffer, die in Tabelle 3 aufgelistet sind, erzielt werden [9].

Tabelle 2: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche mit gefundenen Treffern

Datenbank	Verwendete Suchbegriffe	Treffer
Medline		
1	guidelines gastric cancer	401
2	guidelines stomach cancer	400
3	Leitlinien Magenkarzinom	10
Cochrane Database		
1	guidelines gastric cancer	19
2	guidelines stomach cancer	4
3	Leitlinien Magenkarzinom	2
Embase		
1	guidelines gastric cancer	823
2	guidelines stomach cancer	819
3	Leitlinien Magenkarzinom	30
Pub Med		
1	guidelines gastric cancer	768
2	guidelines stomach cancer	609
3	Leitlinien Magenkarzinom	0

Tabelle 3: Webseiten Medizinische Institutionen mit Anzahl der Treffer

Fachgesellschaft	Verwendete Suchbegriffe	Treffer
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)- gemeinsame Einrichtung der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (www.leitlinien.de)	gastric cancer Magenkarzinom	23
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (www.AWMF.org)	gastric cancer Magenkarzinom	38
Guidelines International Network (G-I-N) (www.g-i-n.net)	gastric cancer Magenkarzinom	7
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.guideline.gov)	gastric cancer Magenkarzinom	56

2.3 Datenselektion

Nach der Festlegung der Einschlusskriterien, die den Anforderungen einer möglichst objektiven Auswertung und Vergleichbarkeit entsprechen, wurde die durch die elektronische Suche gewonnene Literatur manuell, anhand von Überschrift und Abstracts vorselektiert. Bei Erfüllung der vorher festgelegten Kriterien wurde der Volltext ausgewertet. Nach Durchsicht der Abstracts fanden sich acht Leitlinien, die der genauen Analyse unterzogen wurden und in Tabelle 4 aufgelistet sind.

Table 4: Ergebnis der systematischen Literaturrecherche

Nummer	Land	Organisation	Titel	Jahr
I	Deutschland [6]	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS)	S3-Leitlinie „Magenkarzinom“- Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs.	2012
II	Vereinigtes Königreich (UK) [5]	Department of Surgery, Royal Marsden NHS Foundation Trust, London UK	Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer	2011
III	Schottland [46]	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	Management of oesophageal and gastric cancer	2006
IV	Europa [37]	European Society for Medical Oncology (ESMO)	Gastric cancer: European Society for Medical Oncology (ESMO) Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up	2010
V	USA [35]	National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Gastric Cancer	2013
VI	Canada [4]	Alberta Health Services	Gastric Cancer	2013
VII	Belgien [10]	Belgian Health Care Knowledge Center (KCE)	Een nationale praktijkrichtlijn voor de aanpak van slokdarm- en maagkanker KCE Report 75A	2008
VIII	Japan [24]	Japanese Gastric Cancer Association (JGCA)	Japanese gastric cancer treatment guidelines	2010

Für die Auswertung wurde eine einheitliche Verschlüsselung der Empfehlungen zur begleitenden Therapie bei den verschiedenen Tumorstadien definiert:

- 0 - keine (eindeutige) Aussage
- 1 - ist empfohlen
- 2 - kann durchgeführt werden
- 3 - wird nicht empfohlen
- 4 - Lymphadenektomie D1
- 5 - Lymphadenektomie D2

Für jedes Tumorstadium (TMN) wurden verschiedene Therapieoptionen aufgelistet:

prim. OP	-	primäre Operation
neoadj. Th.	-	neoadjuvante Therapie
nRCT	-	neoadjuvante Radiochemotherapie
nCT	-	neoadjuvante Chemotherapie
adj. Th.	-	adjuvante Therapie
aRCT	-	adjuvante Radiochemotherapie
aCT	-	adjuvante Chemotherapie
periOP Th.	-	perioperative Therapie
pRCT	-	perioperative Radiochemotherapie
pCT	-	perioperative Chemotherapie
LAD	-	Lymphadenektomie

Oberflächlichen Magenkarzinome werden heutzutage mittels endoskopischer Operationsverfahren therapiert. Dabei kommen zwei Verfahren zum Einsatz. Die Endoskopische Resektion (ER) und die Endoskopische Submukosadisektion (ESD). Daher war es nötig, für diese Therapieform spezifische Grade der Empfehlung zu definieren. Dafür wurde für die Einteilung nach dem TMM-Stadium (TNM) verwendet. Zusätzlich wurde der histologische Differenzierungsgrad (differenziert/diffus), die Größe (in mm), und die makroskopische Oberfläche (ulzeriert/ nicht ulzeriert) erfasst.

0	-	keine (eindeutige) Aussage
1	-	endoskopische Therapie (ER oder ESD)
2	-	chirurgische Therapie
3	-	keine Empfehlung
4	-	endoskopische Therapie (nur ESD)

Die lokalen Tumore, die auf Grund ihrer Ausdehnung nicht mehr mittels endoskopischer Operationsverfahren therapiert werden können, sollen, wenn möglich, operativ therapiert werden. Zur Anwendung kommen die Gastrektomie, die subtotale Gastrektomie, die partielle Gastrektomie, die proximale Gastrektomie und die distale Gastrektomie

Die unterschiedlichen Operationsverfahren der unterschiedlichen Leitlinien werden kodiert mit:

0	-	keine Aussage
1	-	totale Gastrektomie
2	-	subtotale Gastrektomie
3	-	partielle Gastrektomie
4	-	proximale Gastrektomie
5	-	distale Gastrektomie

Zur Interpretation der unterschiedlichen Empfehlungen der hier untersuchten Leitlinien sollen die Empfehlungen in homogene und inhomogene Aussagen eingeteilt werden. Als homogen gelten Empfehlungen, die in 75 % der Fälle übereinstimmen und als inhomogen gelten die Empfehlungen der unterschiedlichen Leitlinien, wenn sie in weniger als 75% der Fälle übereinstimmen. Damit soll ein übersichtlicher Vergleich der unterschiedlichen Leitlinien bezüglich der Einheitlichkeit der Empfehlungen erreicht werden. Wenn sich in den Leitlinien keine Empfehlungen zu den einzelnen Stadien finden lassen, werden diese Leitlinien mit keiner Aussage bewertet.

3. Ergebnisse

3.1 Vergleich verschiedener Leitlinien bezüglich ihrer Empfehlungen zur operativen Therapie beim oberflächlichen Magenkarzinomen (T1a/T1b)

Laut deutscher S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ können oberflächliche Magenkarzinome, die auf die Mukosa begrenzt sind, endoskopisch reseziert werden. Tumore mit einer erhabenen Struktur können bis zu einer Größe von 20mm, Tumore des flachen Typs bis zu einer Größe von zehn mm endoskopisch therapiert werden. Dabei muss der histologische Differenzierungsgrad gut oder mäßig sein und diese Tumore dürfen keine Ulzerationen aufweisen.

Laut der amerikanischen Leitlinie des National Comprehensive Cancer Center (NCCN) ist nur bei Tumoren, die kleiner gleich 15mm groß sind, eine Endoskopische Mukosaresektion (EMR) zur Biopsie mit gleichzeitiger Entfernung des Tumors möglich. Diese soll dann weitere Informationen liefern.

In der kanadischen Leitlinie des Alberta Health Services ist keine endoskopische Therapie zur Behandlung des Magenkarzinoms vorgesehen. Ein chirurgischer Eingriff ist beim oberflächlichen Magenkarzinom das Mittel der Wahl.

In der japanischen Leitlinie der Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) ist die endoskopische Resektion bei Tumoren, deren Ausdehnung sich auf die Mukosa begrenzt, histologisch differenziert sind, kein Ulkus aufweisen und deren Größe ≤ 20 mm ist, das Therapiemittel der Wahl. Eine Aussage über die Struktur des Tumors wird innerhalb der Leitlinie nicht getroffen. Bei Tumoren, die auf die Mukosa begrenzt sind, des differenzierten Typs ohne Ulkus > 20 mm, des differenzierten Typs mit Ulkus ≤ 30 mm und des undifferenzierten Typs ohne Ulkus ≤ 20 mm, soll zu Forschungszwecken eine Endoskopische Submukosadisektion (ESD) durchgeführt werden.

In der belgischen Leitlinie des Federal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) ist Voraussetzung für die endoskopische Therapie, dass der Tumor auf die Mukosa begrenzt sein sollte und nicht tiefer als die superficiale Submukosa reichen darf. Die Tumore müssen eine gute oder mäßige Differenzierung aufweisen und dürfen keine Ulzeration aufweisen. Tumore mit einer erhabenen Struktur können bis zu einer Größe von 20 mm

und Tumore des flachen Typs bis zu einer Größe von ≤ 10 mm endoskopisch reseziert werden[9]. Dabei sollen Tumore mit einem Durchmesser kleiner als 12 mm mittels endoskopischer Resektion (ER) und bei einem Durchmesser größer als 12 mm mittels ESD entfernt werden.

Laut der schottischen Leitlinie des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) ist eine endoskopische Resektion bei oberflächlichen Tumoren indiziert, wenn diese gut oder mäßig differenziert sind, keine Ulzerationen aufweisen und der Tumor auf die Mukosa begrenzt ist oder zumindest nicht tiefer als bis in die superficiale Submukosa reicht. Eine endoskopische Entfernung ist dann bis zu einer Tumorgöße < 20 mm angeraten.

Die britische Leitlinie des Department of Surgery, Royal Marsden NHS Foundation Trust hat die Therapieempfehlungen der JGCA übernommen. Von daher sind die Therapieempfehlungen der britischen und der japanischen Leitlinien beim oberflächlichen Magenkarzinom identisch.

In der Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) ist eine endoskopische Therapie bei histologisch differenzierten, nicht ulzerierten, auf die Mukosa begrenzten Tumoren bis zu einer Größe ≤ 20 mm indiziert. Wenn die Tumore, die für die endoskopische Therapie gestellten Bedingungen nicht erfüllen, wird in allen Leitlinien die chirurgische Therapie empfohlen. Die einzelnen Empfehlungen der Leitlinien sind in Tabelle 5 noch einmal schematisch dargestellt.

Tabelle 5: operative Therapie bei oberflächlichen Magenkarzinomen: 1 - endoskopische Therapie (endoskopische Resektion (ER) oder endoskopische Submukosaresektion (ESD)); 2 - chirurgische Therapie, 3 - keine Empfehlung, 4 - endoskopische Therapie (nur ESD), 0 - keine (eindeutige) Aussage, I – Deutschland, II – USA, III – Canada, IV – Japan, V – Belgien, VI – Schottland, VII – Vereinigtes Königreich, VIII – Europa

Leitlinie:				I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
TNM-Stadium	Differenzierungsgrad	Größe (erhaben oder keine Aussage)	Ulkus +/-	[6]	[34]	[3]	[23]	[9]	[45]	[5]	[36]
T1aN0	differenziert	≤12mm	-	1	4	2	1	1	4	1	4
		≤15mm		1	4	2	1	4	4	1	4
		≤20mm		1	2	2	1	4	4	1	4
		>20mm		2	2	2	4	2	2	4	2
		≤30mm	+	2	2	2	4	2	2	4	2
	undifferenziert	≤20mm	-	2	2	2	4	2	2	4	2
		Größe (flach)									
	Differenziert	<10mm	-	1	0	0	0	1	0	0	0
T1bN0	Beliebig	Beliebig	-/+	2	2	2	2	0	2	0	2

Tabelle 6: Darstellung der Homogenität und Inhomogenität der Aussagen:

homogen – 75 % der Antworten stimmen überein, inhomogen – weniger als 75 % der Antworten stimmen überein;

TNM-Stadium	Differenzierungsgrad	Größe (erhaben oder keine Aussage)	Ulkus (UL) +/-	
T1aN0	differenziert	≤12mm	-	Inhomogen
		≤15mm		Inhomogen
		≤20mm		Inhomogen
		>20mm		Homogen
		≤30mm	+	Homogen
	Undifferenziert	≤20mm	-	Homogen
		Größe (flach)		
	Differenziert	<10mm	-	Homogen
T1bN0	Beliebig	Beliebig	-/+	Homogen

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bis auf die kanadische Leitlinie alle Leitlinien die endoskopische Therapie zur Behandlung des oberflächlichen Magenkarzinoms für Tumore der Ausdehnung T1aN0 als Standard definiert haben. Unterschiede ergaben sich bei den Empfehlungen, welche Methode der Endoskopischen Therapie und bis zu welcher Ausdehnung des Tumors dieses Verfahren angewendet werden sollte. Bei Tumoren der Ausdehnung T1bN0 geben die Leitlinien einheitliche Empfehlungen. Diese Tumore sollen chirurgisch therapiert werden. Literaturstellen, welche diese Unterschiede erklären, wurden nicht gefunden.

3.2 Vergleich verschiedener Leitlinien bezüglich ihrer Empfehlungen zur operativen Therapie beim Magenkarzinom

In der deutschen S3-Leitlinie sollen die proximalen Tumore mittels einer Gastrektomie entfernt werden. Bei distalen Tumoren kann der proximale Anteil des Magens erhalten bleiben. Dabei soll ein Resektionsabstand von 5 cm beim intestinalen Typ und 8 cm beim diffusen Typ eingehalten werden. An den Tumor angrenzende Strukturen wie das Zwerchfell oder die Milz sollen mit diesem entfernt werden. Eine Splenektomie soll aber nicht routinemäßig erfolgen.

In der Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) soll eine radikale Gastrektomie durchgeführt werden, wenn dabei ein Resektionsabstand von 5 cm eingehalten werden kann. Eine Resektion des Pankreas und der Milz soll nur bei direkter Invasion des Tumors, bei Tumoren des proximalen Anteils der großen Kurvatur oder Tumoren des Magenfundus erfolgen. Eine Entfernung anderer angrenzender Organe wird bei Infiltration dieser durch den Tumor empfohlen.

In der kanadischen Leitlinie des Alberta Health Services werden keine Aussagen über das indizierte chirurgische Vorgehen formuliert.

Laut der amerikanischen Leitlinie des National Comprehensive Cancer Center (NCCN) kann bei Tumoren des proximalen Anteils des Magens sowohl eine proximale Gastrektomie als auch eine totale Gastrektomie durchgeführt werden. Bei Tumoren des distalen Anteils des Magens soll eine subtotale Gastrektomie erfolgen. Dabei soll ein

Resektionsabstand von 4 cm eingehalten werden. Eine routinemäßige Entfernung der Milz soll nicht erfolgen.

In der belgischen Leitlinie des Federal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) wird empfohlen, distale Tumore des Magens durch eine partielle Gastrektomie mit Erhalt des proximalen Anteils des Magens zu entfernen. Tumore, die sich im proximalen Anteil des Magens befinden, sollen mittels einer totalen Gastrektomie entfernt werden.

Die japanische Leitlinie der Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) empfiehlt bei Tumoren der Ausdehnung T1 und T2 einen Resektionsabstand von 3 cm und bei Tumoren der Ausdehnung T3 und T4 einen Resektionsabstand von 5 cm. Der Standard der chirurgischen Therapie ist die totale Gastrektomie. Eine distale Gastrektomie kann angewendet werden, wenn die Resektionsabstände eingehalten werden können. Eine totale Gastrektomie in Verbindung mit einer Splenektomie soll bei Tumoren, die in der großen Kurvatur lokalisiert sind, angewendet werden. Bei Tumoren des proximalen Magens kann eine proximale Gastrektomie durchgeführt werden, wenn dabei mehr als die Hälfte des distalen Magens erhalten werden kann. Eine Pylorus-erhaltende Gastrektomie ist indiziert, wenn der Tumor im mittleren Anteil des Magens lokalisiert ist und der Abstand zwischen Tumorgrenze und Pylorus mindestens 4 cm groß ist. Eine segmentielle Gastrektomie und eine lokale Resektion werden in der japanischen Leitlinie als chirurgische Therapie angesehen, die nur im Rahmen von klinischen Studien zum Einsatz kommen sollte.

Die Leitlinie des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) empfiehlt ein multidisziplinäres Team zur Festlegung der chirurgischen Therapie. Das Ziel ist ein Resektionsabstand von 5 bis 10 cm. Möglicherweise vom Tumor infiltrierte benachbarte Organe sollen en bloc mit dem Tumor entfernt werden.

In der britischen Leitlinie des Department of Surgery, Royal Marsden NHS Foundation Trust wird eine totale Gastrektomie bei Tumoren, die im proximalen Anteil des Magens lokalisiert sind empfohlen und Tumore, die im distalen Anteil des Magens lokalisiert sind, können mittels subtotaler Gastrektomie entfernt werden.

Tabelle 7: allgemeine Empfehlungen zur chirurgischen Therapie: 0 - keine Aussage, 1 - totale Gastrektomie, 2 - subtotale Gastrektomie, 3 - partielle Gastrektomie, 4 - proximale Gastrektomie, 5 - distale Gastrektomie

Leitlinie	Deutschland [6]	USA [34]	Canada [3]	Japan [23]	Belgien [9]	Schottland [45]	Vereinigtes Königreich [5]	Europa [36]
Resektionsabstand allgemein/ oder histologisch differenziert in cm	5	4	0	3-5	0	5-10	0	5
Resektionsabstand undifferenziert in cm	8	0	0	0	0	0	0	0
Splenektomie routinemäßig	Nein	Nein	0	Nein	0	0	0	0
An Tumor angrenzende Strukturen entfernen	Zwerchfell Milz	0	0	0	0	0	0	Pankreas Milz
Proximal lokalisierte Tumore	1	4/1	0	4	1	0	1	1
Distal lokalisierte Tumore	3	2	0	1	3	0	2	1

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es bei den Empfehlungen zur chirurgischen Therapie des Magenkarzinoms deutliche Unterschiede gibt. Sowohl bei den einzuhaltenden Resektionsabständen als auch bei der Wahl der chirurgischen Therapie weichen die Empfehlungen voneinander ab.

3.3 Vergleich verschiedener Leitlinien bezüglich ihrer Empfehlungen zur chirurgischen und begleitenden Therapie in den unterschiedlichen Ausdehnungen nach TMN Klassifikation beim lokalen Magenkarzinom

In der deutschen S3-Leitlinie werden folgende Aussagen zur chirurgischen Therapie des Magenkarzinoms getroffen. Eine chirurgische Therapie wird bei Tumoren mit der Ausdehnung T1, bei denen eine endoskopische Resektion nicht mehr in Frage kommt, und bei Tumoren der Kategorien T2 T3 und T4 empfohlen. Zur chirurgischen Therapie des lokalen Magenkarzinoms mit Metastasen in den lokalen Lymphknoten wird keine Therapieempfehlung ausgesprochen. Tumore der Kategorie T1 sollen nur chirurgisch therapiert werden. Bei Tumoren der Klassifikation T2 kann eine perioperative Chemotherapie durchgeführt werden. Tumore mit einer Ausdehnung T3 und T4 sollen perioperativ mit einer Chemotherapie behandelt werden. Begleitend zur chirurgischen Therapie stellt eine D2-Lymphadenektomie den Standard bei kurativer Intention dar.

In der amerikanischen Leitlinie des National Comprehensive Cancer Center (NCCN) wird die Empfehlung ausgesprochen, dass alle operablen Magenkarzinome, die keine Metastasen in anderen Organen gebildet haben, operiert werden sollen. Davon ausgenommen sind Tumore, die endoskopisch reseziert werden können. Bei Tumoren der Ausdehnung T1a soll eine makrochirurgische Therapie durchgeführt werden. Wenn die Magenkarzinome eine Ausdehnung von T1b bis T4 aufweisen, wird, unabhängig vom Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, sowohl eine neoadjuvante als auch eine adjuvante begleitende Therapie empfohlen. Vor der Operation kann eine neoadjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie durchgeführt werden. Im Anschluss an die Operation soll dann eine adjuvante Radiochemotherapie erfolgen. Den Standard bei der chirurgischen Therapie mit kurativer Intention stellt eine D2-Lymphadenektomie dar.

Von der kanadischen Leitlinie des Alberta Health Services wird ebenfalls die Empfehlung ausgesprochen, dass alle operablen Magenkarzinome, die keine Metastasen in anderen Organen gebildet haben, operiert werden sollen. Bei Tumoren der Ausdehnung T1 ohne Lymphknotenmetastasen soll eine alleinige chirurgische Therapie erfolgen. Tumore mit der Ausdehnung T2 ohne Lymphknotenmetastasen und bei Tumoren mit der Ausdehnung T1 mit lokalen Lymphknotenmetastasen in ein bis zwei lokalen Lymphknoten soll begleitend zur chirurgischen Therapie eine adjuvante Radiochemotherapie erfolgen. Alle anderen operablen Magenkarzinome, die keine Metastasen in anderen Organen gebildet haben, können begleitend zur chirurgischen Therapie mit einer adjuvanten oder einer perioperativen Radiochemotherapie behandelt werden. Den Standard bei der chirurgischen Therapie mit kurativer Intention stellt in diesem Fall eine D1-Lymphadenektomie dar.

In der japanischen Leitlinie der Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) wird die Empfehlung ausgesprochen, dass alle operablen Magenkarzinome, die keine Metastasen in anderen Organen gebildet haben, operiert werden sollen. Tumore mit der Ausdehnung T1 und T2 ohne Lymphknotenmetastasen und Tumore mit der Ausdehnung T1 mit lokalen Lymphknotenmetastasen in ein bis zwei lokalen Lymphknoten bedürfen keiner begleitenden Therapie. Bei allen anderen operablen Tumoren wird im Anschluss an die chirurgische Therapie eine adjuvante Chemotherapie angeraten. Bei Tumoren mit der Ausdehnung T1 ohne Lymphknotenmetastasen soll eine D1-Lymphadenektomie durchgeführt werden. Bei Tumoren mit größerer Ausdehnung ist der Standard bei der chirurgischen Therapie mit kurativer Intention eine modifizierte D2-Lymphadenektomie.

In der belgischen Leitlinie des Federal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) wird angeraten, dass alle operablen Magenkarzinome, die keine Metastasen in anderen Organen gebildet haben, operiert werden sollen. Standard ist bei der chirurgischen Therapie mit kurativer Intention eine D2-Lymphadenektomie. Zur begleitenden Therapie gibt es nur allgemeine Empfehlungen. Sowohl eine adjuvante Radiochemotherapie als auch eine neoadjuvante Chemo,- oder Radiochemotherapie sind, nach Diskussion in einem fächerübergreifendem Team, eine Therapieoption. Es wird in dieser Leitlinie nicht auf die Ausdehnung des Tumors eingegangen[9].

Die Leitlinie des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) empfiehlt, dass alle operablen Tumore des Magens, wenn der Patient sich in der entsprechenden gesundheitlichen Verfassung befindet, operativ entfernt werden sollen. Dies beinhaltet Tumore der Ausdehnung T1, T2, T3 mit relativ geringem Lymphknotenbefall. Wenn sich im Nacken, Mediastinum und im Abdomen Fernmetastasen finden, ist eine kurative Therapie nicht indiziert. Tumore mit der Ausdehnung T4, die nicht in kompliziert zu entfernende Strukturen eingewachsen sind, sollen ebenfalls nicht operativ entfernt werden. Diese Fragestellungen sollen durch genaue Diagnostik und von einem multidisziplinären Team geklärt werden. In dieser Leitlinie wird von einer begleitenden Therapie außerhalb klinischer Studien abgeraten. Standard ist ebenfalls eine D2-Lymphadenektomie bei der chirurgischen Therapie mit kurativer Intention.

In der britischen Leitlinie des Department of Surgery, Royal Marsden NHS Foundation Trust wird empfohlen operable Tumore des Magens operativ zu entfernen. Standard der begleitenden Therapie ist die perioperative Chemotherapie. Bei Patienten, bei denen keine perioperative Chemotherapie erfolgte, oder bei unbefriedigender Tumorreduktion kann eine adjuvante Chemoradiotherapie durchgeführt werden. Standard ist bei der chirurgischen Therapie mit kurativer Intention eine D2-Lymphadenektomie.

In der Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) wird angeraten Tumore der Ausdehnung T1b bis T3 operativ zu entfernen. Es wird empfohlen keine begleitende Therapie einzusetzen. Standard ist bei der chirurgischen Therapie mit kurativer Intention eine D2-Lymphadenektomie.

Tabelle 8: Empfehlungen der Leitlinien zur Therapie des lokalen Magenkarzinoms T1bN0M0: 0 - keine (eindeutige) Aussage; 1 - ist empfohlen; 2 - kann durchgeführt werden; 3 - wird nicht empfohlen; 4 - Lymphadenektomie D1; 5 - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); neoadjuvante Therapie (neoadj. Th.); neoadjuvante Radiochemotherapie(nRCT); neoadjuvante Chemotherapie(nCT); adjuvante Therapie (adj. Th.); adjuvante Radiochemotherapie (aRCT); adjuvante Chemotherapie (aCT); perioperative Therapie (periOP Th.); perioperative Radiochemotherapie (pRCT); perioperative Chemotherapie (pCT); Lymphadenektomie (LAD); die verwendeten Farben dienen der besseren Übersichtlichkeit und haben keine Bedeutung

Leitlinie		Deutschland [6]	USA [34]	Canada [3]	Japan [23]	Belgien [9]	Schottland [45]	Vereinigtes Königreich [5]	Europa [36]
TNM-Klassifikation	Therapieform								
T1b N0 M0	prim. OP	1	1	1	1	0	1	0	1
	neoadj. Th.	3	3	3	0	0	0	0	3
	- nRCT	3	3	3	0	0	0	0	3
	- nCT	3	3	3	0	0	0	0	3
	adj. Th.	3	3	3	1	0	0	0	3
	- aRCT	3	3	3	0	0	0	0	3
	- aCT	3	3	3	1	0	0	0	3
	periOP Th.	3	3	3	0	0	0	0	3
	- pRCT	3	3	3	0	0	0	0	3
	- pCT	3	3	3	0	0	0	0	3
	LAD	5	5	4	4	0	0	0	5

Tabelle 9: Darstellung der Homogenität der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien beim lokalen Magenkarzinoms T1bNOMO: I - keine (eindeutige) Aussage; II - ist empfohlen; III - kann durchgeführt werden; IV - wird nicht empfohlen; V - Lymphadenektomie D1; VI - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); LAD - Lymphadenektomie; neoadjuvante Therapie - neoadj. Th.; adjuvante Therapie – adj. Th.; perioperative Therapie - periOP Th.; X – kann nicht zugeordnet werden; Homogenität: homogen – 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch, inhomogen – weniger als 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch;

<i>T1bNOMO</i>	I	II	III	IV	V	VI	Homogenität homogen/inhomogen
Primäre OP	2	6	0	0	X	X	Homogen
LAD	3	0	0	0	2	3	Inhomogen
neoadj. Th.	4	0	0	4	X	X	Inhomogen
adj. Th.	3	1	0	4	X	X	Inhomogen
periOP Th.	4	4	0	0	X	X	Inhomogen

Tabelle 10: Empfehlungen der Leitlinien zur Therapie des lokalen Magenkarzinoms T2N0M0: 0 - keine (eindeutige) Aussage; 1 - ist empfohlen; 2 - kann durchgeführt werden; 3 - wird nicht empfohlen; 4 - Lymphadenektomie D1; 5 - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); neoadjuvante Therapie (neoadj. Th.); neoadjuvante Radiochemotherapie(nRCT); neoadjuvante Chemotherapie(nCT); adjuvante Therapie (adj. Th.); adjuvante Radiochemotherapie (aRCT); adjuvante Chemotherapie (aCT); perioperative Therapie (periOP Th.); perioperative Radiochemotherapie (pRCT); perioperative Chemotherapie (pCT); Lymphadenektomie (LAD); die verwendeten Farben dienen der besseren Übersichtlichkeit und haben keine Bedeutung

Leitlinie		Deutschland [6]	USA [34]	Canada [3]	Japan [23]	Belgien [9]	Schottland [45]	Vereinigtes Königreich [5]	Europa [36]
TNM-Klassifikation	Therapieform								
T2 N0 M0	prim. OP	1	1	1	1	0	1	0	1
	neoadj. Th.	3	1	3	0	0	0	0	3
	- nRCT	3	2	3	0	0	0	0	3
	- nCT	3	2	3	0	0	0	0	3
	adj. Th.	3	1	1	1	0	0	0	3
	- aRCT	3	1	1	0	0	0	0	3
	- aCT	3	3	3	1	0	0	0	3
	periOP Th.	2	2	3	0	0	0	0	3
	- pRCT	3	0	3	0	0	0	0	3
	- pCT	2	2	3	0	0	0	0	3
	LAD	5	5	4	5	0	0	0	5

Tabelle 11: Darstellung der Homogenität der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien beim lokalen Magenkarzinoms T2N0M0: I - keine (eindeutige) Aussage; II - ist empfohlen; III - kann durchgeführt werden; IV - wird nicht empfohlen; V - Lymphadenektomie D1; VI - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); LAD - Lymphadenektomie; neoadjuvante Therapie - neoadj. Th.; adjuvante Therapie – adj. Th.; perioperative Therapie - periOP Th.; X – kann nicht zugeordnet werden; Homogenität: homogen – 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch, inhomogen – weniger als 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch;

<i>T2N0M0</i>	I	II	III	IV	V	VI	Homogenität homogen/inhomogen
Primäre OP	2	6	0	0	X	X	Homogen
LAD	3	0	0	0	1	4	Inhomogen
neoadj. Th.	4	0	1	3	X	X	Inhomogen
adj. Th.	3	3	0	2	X	X	Inhomogen
periOP Th.	4	0	2	2	X	X	Inhomogen

Tabelle 12: Empfehlungen der Leitlinien zur Therapie des lokalen Magenkarzinoms T3N0M0: 0 - keine (eindeutige) Aussage; 1 - ist empfohlen; 2 - kann durchgeführt werden; 3 - wird nicht empfohlen; 4 - Lymphadenektomie D1; 5 - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); neoadjuvante Therapie (neoadj. Th.); neoadjuvante Radiochemotherapie(nRCT); neoadjuvante Chemotherapie(nCT); adjuvante Therapie (adj. Th.); adjuvante Radiochemotherapie (aRCT); adjuvante Chemotherapie (aCT); perioperative Therapie (periOP Th.); perioperative Radiochemotherapie (pRCT); perioperative Chemotherapie (pCT); Lymphadenektomie (LAD); die verwendeten Farben dienen der besseren Übersichtlichkeit und haben keine Bedeutung

Leitlinie		Deutschland [6]	USA [34]	Canada [3]	Japan [23]	Belgien [9]	Schottland [45]	Vereinigtes Königreich [5]	Europa [36]
TNM-Klassifikation	Therapieform								
T3 N0 M0	prim. OP	1	1	1	1	0	1	1	1
	neoadj. Th.	3	1	3	0	0	0	0	3
	- nRCT	3	2	3	0	0	0	0	3
	- nCT	3	2	3	0	0	0	0	3
	adj. Th.	3	1	1	1	0	0	0	3
	- aRCT	3	1	1	0	0	0	0	3
	- aCT	3	3	3	1	0	0	0	3
	periOP Th.	1	2	1	0	0	0	0	3
	- pRCT	3	0	1	0	0	0	0	3
	- pCT	1	2	3	0	0	0	0	3
	LAD	5	5	4	5	0	0	5	5

Tabelle 13: Darstellung der Homogenität der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien beim lokalen Magenkarzinoms T3N0M0: I - keine (eindeutige) Aussage; II - ist empfohlen; III - kann durchgeführt werden; IV - wird nicht empfohlen; V - Lymphadenektomie D1; VI - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); LAD - Lymphadenektomie; neoadjuvante Therapie - neoadj. Th.; adjuvante Therapie – adj. Th.; perioperative Therapie - periOP Th.; X – kann nicht zugeordnet werden; Homogenität: homogen – 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch, inhomogen – weniger als 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch;

<i>T3N0M0</i>	I	II	III	IV	V	VI	Homogenität homogen/inhomogen
Primäre OP	1	7	0	0	X	X	Homogen
LAD	2	0	0	0	1	5	Inhomogen
neoadj. Th.	4	0	1	3	X	X	Inhomogen
adj. Th.	4	2	0	2	X	X	Inhomogen
periOP Th.	5	1	0	2	X	X	Inhomogen

Tabelle 14: Empfehlungen der Leitlinien zur Therapie des lokalen Magenkarzinoms T4N0M0: 0 - keine (eindeutige) Aussage; 1 - ist empfohlen; 2 - kann durchgeführt werden; 3 - wird nicht empfohlen; 4 - Lymphadenektomie D1; 5 - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); neoadjuvante Therapie (neoadj. Th.); neoadjuvante Radiochemotherapie(nRCT); neoadjuvante Chemotherapie(nCT); adjuvante Therapie (adj. Th.); adjuvante Radiochemotherapie (aRCT); adjuvante Chemotherapie (aCT); perioperative Therapie (periOP Th.); perioperative Radiochemotherapie (pRCT); perioperative Chemotherapie (pCT); Lymphadenektomie (LAD); die verwendeten Farben dienen der besseren Übersichtlichkeit und haben keine Bedeutung

Leitlinie		Deutschland [6]	USA [34]	Canada [3]	Japan [23]	Belgien [9]	Schottland [45]	Vereinigtes Königreich [5]	Europa [36]
TNM-Klassifikation	Therapieform								
T4 N0 M0	prim. OP	2	1	1	1	0	2	1	1
	neoadj. Th.	3	1	3	0	0	0	0	3
	- nRCT	3	2	3	0	0	0	0	3
	- nCT	3	2	3	0	0	0	0	3
	adj. Th.	3	1	1	1	0	0	0	3
	- aRCT	3	2	1	0	0	0	0	3
	- aCT	3	3	3	1	0	0	0	3
	periOP Th.	1	2	1	0	0	0	0	3
	- pRCT	3	0	1	0	0	0	0	3
	- pCT	1	2	3	0	0	0	0	3
	LAD	5	5	4	5	0	0	5	5

Tabelle 15: Darstellung der Homogenität der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien beim lokalen Magenkarzinoms T4N0M0: I - keine (eindeutige) Aussage; II - ist empfohlen; III - kann durchgeführt werden; IV - wird nicht empfohlen; V - Lymphadenektomie D1; VI - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); LAD - Lymphadenektomie; neoadjuvante Therapie - neoadj. Th.; adjuvante Therapie – adj. Th.; perioperative Therapie - periOP Th.; X – kann nicht zugeordnet werden; Homogenität: homogen – 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch, inhomogen – weniger als 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch;

<i>T4N0M0</i>	I	II	III	IV	V	VI	Homogenität homogen/inhomogen
Primäre OP	1	7	0	0	X	X	Homogen
LAD	2	0	0	0	1	5	Inhomogen
neoadj. Th.	4	0	1	3	X	X	Inhomogen
adj. Th.	4	2	0	2	X	X	Inhomogen
periOP Th.	5	1	0	2	X	X	Inhomogen

Tabelle 16: Empfehlungen der Leitlinien zur Therapie des lokalen Magenkarzinoms T1N1M0: 0 - keine (eindeutige) Aussage; 1 - ist empfohlen; 2 - kann durchgeführt werden; 3 - wird nicht empfohlen; 4 - Lymphadenektomie D1; 5 - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); neoadjuvante Therapie (neoadj. Th.); neoadjuvante Radiochemotherapie(nRCT); neoadjuvante Chemotherapie(nCT); adjuvante Therapie (adj. Th.); adjuvante Radiochemotherapie (aRCT); adjuvante Chemotherapie (aCT); perioperative Therapie (periOP Th.); perioperative Radiochemotherapie (pRCT); perioperative Chemotherapie (pCT); Lymphadenektomie (LAD); die verwendeten Farben dienen der besseren Übersichtlichkeit und haben keine Bedeutung

Leitlinie		Deutschland [6]	USA [34]	Canada [3]	Japan [23]	Belgien [9]	Schottland [45]	Vereinigtes Königreich [5]	Europa [36]
TNM-Klassifikation	Therapieform								
T1 N1 M0	prim. OP	0	1	1	1	0	1	0	1
	neoadj. Th.	0	1	3	0	0	0	0	3
	- nRCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	- nCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	adj. Th.	0	1	1	1	0	0	0	3
	- aRCT	0	1	1	0	0	0	0	3
	- aCT	0	3	3	1	0	0	0	3
	periOP Th.	0	2	3	0	0	0	0	3
	- pRCT	0	0	3	0	0	0	0	3
	- pCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	LAD	0	5	4	5	0	0	0	5

Tabelle 17: Darstellung der Homogenität der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien beim lokalen Magenkarzinoms T1N1M0: I - keine (eindeutige) Aussage; II - ist empfohlen; III - kann durchgeführt werden; IV - wird nicht empfohlen; V - Lymphadenektomie D1; VI - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); LAD - Lymphadenektomie; neoadjuvante Therapie - neoadj. Th.; adjuvante Therapie – adj. Th.; perioperative Therapie - periOP Th.; X – kann nicht zugeordnet werden; Homogenität: homogen – 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch, inhomogen – weniger als 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch;

<i>T1N1M0</i>	I	II	III	IV	V	VI	Homogenität homogen/inhomogen
Primäre OP	3	5	0	0	X	X	Inhomogen
LAD	4	0	0	0	1	3	Inhomogen
neoadj. Th.	5	1	0	2	X	X	Inhomogen
adj. Th.	4	3	0	1	X	X	Inhomogen
periOP Th.	5	0	1	2	X	X	Inhomogen

Tabelle 18: Empfehlungen der Leitlinien zur Therapie des lokalen Magenkarzinoms T1N2M0: 0 - keine (eindeutige) Aussage; 1 - ist empfohlen; 2 - kann durchgeführt werden; 3 - wird nicht empfohlen; 4 - Lymphadenektomie D1; 5 - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); neoadjuvante Therapie (neoadj. Th.); neoadjuvante Radiochemotherapie(nRCT); neoadjuvante Chemotherapie(nCT); adjuvante Therapie (adj. Th.); adjuvante Radiochemotherapie (aRCT); adjuvante Chemotherapie (aCT); perioperative Therapie (periOP Th.); perioperative Radiochemotherapie (pRCT); perioperative Chemotherapie (pCT); Lymphadenektomie (LAD); die verwendeten Farben dienen der besseren Übersichtlichkeit und haben keine Bedeutung

Leitlinie		Deutschland [6]	USA [34]	Canada [3]	Japan [23]	Belgien [9]	Schottland [45]	Vereinigtes Königreich [5]	Europa [36]
TNM-Klassifikation	Therapieform								
T1 N2 M0	prim. OP	0	1	1	1	0	1	1	1
	neoadj. Th.	0	1	3	0	0	0	0	3
	- nRCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	- nCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	adj. Th.	0	1	1	1	0	0	0	3
	- aRCT	0	1	1	0	0	0	0	3
	- aCT	0	3	3	1	0	0	0	3
	periOP Th.	0	2	1	0	0	0	0	3
	- pRCT	0	0	1	0	0	0	0	3
	- pCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	LAD	0	5	4	5	0	0	5	5

Tabelle 19: Darstellung der Homogenität der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien beim lokalen Magenkarzinoms T1N2M0: I - keine (eindeutige) Aussage; II - ist empfohlen; III - kann durchgeführt werden; IV - wird nicht empfohlen; V - Lymphadenektomie D1; VI - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); LAD - Lymphadenektomie; neoadjuvante Therapie - neoadj. Th.; adjuvante Therapie – adj. Th.; perioperative Therapie - periOP Th.; X – kann nicht zugeordnet werden; Homogenität: homogen – 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch, inhomogen – weniger als 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch;

<i>T1N2M0</i>	I	II	III	IV	V	VI	Homogenität homogen/inhomogen
Primäre OP	2	6	0	0	X	X	Homogen
LAD	3	0	0	0	1	4	Inhomogen
neoadj. Th.	5	1	0	2	X	X	Inhomogen
adj. Th.	4	3	0	1	X	X	Inhomogen
periOP Th.	5	1	1	1	X	X	Inhomogen

Tabelle 20: Empfehlungen der Leitlinien zur Therapie des lokalen Magenkarzinoms T1N3M0: 0 - keine (eindeutige) Aussage; 1 - ist empfohlen; 2 - kann durchgeführt werden; 3 - wird nicht empfohlen; 4 - Lymphadenektomie D1; 5 - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); neoadjuvante Therapie (neoadj. Th.); neoadjuvante Radiochemotherapie(nRCT); neoadjuvante Chemotherapie(nCT); adjuvante Therapie (adj. Th.); adjuvante Radiochemotherapie (aRCT); adjuvante Chemotherapie (aCT); perioperative Therapie (periOP Th.); perioperative Radiochemotherapie (pRCT); perioperative Chemotherapie (pCT); Lymphadenektomie (LAD); die verwendeten Farben dienen der besseren Übersichtlichkeit und haben keine Bedeutung

Leitlinie		Deutschland [6]	USA [34]	Canada [3]	Japan [23]	Belgien [9]	Schottland [45]	Vereinigtes Königreich [5]	Europa [36]
TNM-Klassifikation	Therapieform								
T1 N3 M0	prim. OP	0	1	1	1	0	1	1	3
	neoadj. Th.	0	1	3	0	0	0	0	3
	- nRCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	- nCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	adj. Th.	0	1	1	1	0	0	0	3
	- aRCT	0	1	1	0	0	0	0	3
	- aCT	0	3	3	1	0	0	0	3
	periOP Th.	0	2	1	0	0	0	0	3
	- pRCT	0	0	1	0	0	0	0	3
	- pCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	LAD	0	5	4	5	0	0	5	3

Tabelle 21: Darstellung der Homogenität der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien beim lokalen Magenkarzinoms T1N3M0: I - keine (eindeutige) Aussage; II - ist empfohlen; III - kann durchgeführt werden; IV - wird nicht empfohlen; V - Lymphadenektomie D1; VI - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); LAD - Lymphadenektomie; neoadjuvante Therapie - neoadj. Th.; adjuvante Therapie – adj. Th.; perioperative Therapie - periOP Th.; X – kann nicht zugeordnet werden; Homogenität: homogen – 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch, inhomogen – weniger als 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch;

<i>T1N3M0</i>	I	II	III	IV	V	VI	Homogenität homogen/inhomogen
Primäre OP	2	5	0	1	X	X	Inhomogen
LAD	3	0	0	1	1	3	Inhomogen
neoadj. Th.	5	1	0	2	X	X	Inhomogen
adj. Th.	4	3	0	1	X	X	Inhomogen
periOP Th.	5	1	1	1	X	X	Inhomogen

Tabelle 22: Empfehlungen der Leitlinien zur Therapie des lokalen Magenkarzinoms T2N1M0: 0 - keine (eindeutige) Aussage; 1 - ist empfohlen; 2 - kann durchgeführt werden; 3 - wird nicht empfohlen; 4 - Lymphadenektomie D1; 5 - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); neoadjuvante Therapie (neoadj. Th.); neoadjuvante Radiochemotherapie(nRCT); neoadjuvante Chemotherapie(nCT); adjuvante Therapie (adj. Th.); adjuvante Radiochemotherapie (aRCT); adjuvante Chemotherapie (aCT); perioperative Therapie (periOP Th.); perioperative Radiochemotherapie (pRCT); perioperative Chemotherapie (pCT); Lymphadenektomie (LAD); die verwendeten Farben dienen der besseren Übersichtlichkeit und haben keine Bedeutung

Leitlinie		Deutschland [6]	USA [34]	Canada [3]	Japan [23]	Belgien [9]	Schottland [45]	Vereinigtes Königreich [5]	Europa [36]
TNM-Klassifikation	Therapieform								
T2 N1 M0	prim. OP	0	1	1	1	0	1	1	1
	neoadj. Th.	0	1	3	0	0	0	0	3
	- nRCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	- nCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	adj. Th.	0	1	1	1	0	0	0	3
	- aRCT	0	1	1	0	0	0	0	3
	- aCT	0	3	3	1	0	0	0	3
	periOP Th.	0	2	1	0	0	0	0	3
	- pRCT	0	0	1	0	0	0	0	3
	- pCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	LAD	0	5	4	5	0	0	5	5

Tabelle 23: Darstellung der Homogenität der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien beim lokalen Magenkarzinoms T2N1M0: I - keine (eindeutige) Aussage; II - ist empfohlen; III - kann durchgeführt werden; IV - wird nicht empfohlen; V - Lymphadenektomie D1; VI - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); LAD - Lymphadenektomie; neoadjuvante Therapie - neoadj. Th.; adjuvante Therapie – adj. Th.; perioperative Therapie - periOP Th.; X – kann nicht zugeordnet werden; Homogenität: homogen – 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch, inhomogen – weniger als 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch;

<i>T2N1M0</i>	I	II	III	IV	V	VI	Homogenität homogen/inhomogen
Primäre OP	2	6	0	0	X	X	Homogen
LAD	3	0	0	0	1	4	Inhomogen
neoadj. Th.	5	1	0	2	X	X	Inhomogen
adj. Th.	4	3	0	1	X	X	Inhomogen
periOP Th.	5	1	1	1	X	X	Inhomogen

Tabelle 24: Empfehlungen der Leitlinien zur Therapie des lokalen Magenkarzinoms T2N2M0: 0 - keine (eindeutige) Aussage; 1 - ist empfohlen; 2 - kann durchgeführt werden; 3 - wird nicht empfohlen; 4 - Lymphadenektomie D1; 5 - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); neoadjuvante Therapie (neoadj. Th.); neoadjuvante Radiochemotherapie(nRCT); neoadjuvante Chemotherapie(nCT); adjuvante Therapie (adj. Th.); adjuvante Radiochemotherapie (aRCT); adjuvante Chemotherapie (aCT); perioperative Therapie (periOP Th.); perioperative Radiochemotherapie (pRCT); perioperative Chemotherapie (pCT); Lymphadenektomie (LAD); die verwendeten Farben dienen der besseren Übersichtlichkeit und haben keine Bedeutung

Leitlinie		Deutschland [6]	USA [34]	Canada [3]	Japan [23]	Belgien [9]	Schottland [45]	Vereinigtes Königreich [5]	Europa [36]
TNM-Klassifikation	Therapieform								
T2 N2 M0	prim. OP	0	1	1	1	0	1	0	1
	neoadj. Th.	0	1	3	0	0	0	0	3
	- nRCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	- nCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	adj. Th.	0	1	1	1	0	0	0	3
	- aRCT	0	1	1	0	0	0	0	3
	- aCT	0	3	3	1	0	0	0	3
	periOP Th.	0	2	1	0	0	0	0	3
	- pRCT	0	0	1	0	0	0	0	3
	- pCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	LAD	0	5	4	5	0	0	5	5

Tabelle 25: Darstellung der Homogenität der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien beim lokalen Magenkarzinoms T2N2M0: I - keine (eindeutige) Aussage; II - ist empfohlen; III - kann durchgeführt werden; IV - wird nicht empfohlen; V - Lymphadenektomie D1; VI - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); LAD - Lymphadenektomie; neoadjuvante Therapie - neoadj. Th.; adjuvante Therapie – adj. Th.; perioperative Therapie - periOP Th.; X – kann nicht zugeordnet werden; Homogenität: homogen – 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch, inhomogen – weniger als 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch;

<i>T2N2M0</i>	I	II	III	IV	V	VI	Homogenität homogen/inhomogen
Primäre OP	3	5	0	0	X	X	Inhomogen
LAD	3	0	0	0	1	4	Inhomogen
neoadj. Th.	5	1	0	2	X	X	Inhomogen
adj. Th.	4	3	0	1	X	X	Inhomogen
periOP Th.	5	1	1	1	X	X	Inhomogen

Tabelle 26: Empfehlungen der Leitlinien zur Therapie des lokalen Magenkarzinoms T2N3M0: 0 - keine (eindeutige) Aussage; 1 - ist empfohlen; 2 - kann durchgeführt werden; 3 - wird nicht empfohlen; 4 - Lymphadenektomie D1; 5 - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); neoadjuvante Therapie (neoadj. Th.); neoadjuvante Radiochemotherapie(nRCT); neoadjuvante Chemotherapie(nCT); adjuvante Therapie (adj. Th.); adjuvante Radiochemotherapie (aRCT); adjuvante Chemotherapie (aCT); perioperative Therapie (periOP Th.); perioperative Radiochemotherapie (pRCT); perioperative Chemotherapie (pCT); Lymphadenektomie (LAD); die verwendeten Farben dienen der besseren Übersichtlichkeit und haben keine Bedeutung

Leitlinie		Deutschland [6]	USA [34]	Canada [3]	Japan [23]	Belgien [9]	Schottland [45]	Vereinigtes Königreich [5]	Europa [36]
TNM-Klassifikation	Therapieform								
T2 N3 M0	prim. OP	0	1	1	1	0	1	0	3
	neoadj. Th.	0	1	3	0	0	0	0	3
	- nRCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	- nCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	adj. Th.	0	1	1	1	0	0	0	3
	- aRCT	0	1	1	0	0	0	0	3
	- aCT	0	3	3	1	0	0	0	3
	periOP Th.	0	2	1	0	0	0	0	3
	- pRCT	0	0	1	0	0	0	0	3
	- pCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	LAD	0	5	4	5	0	0	5	3

Tabelle 27: Darstellung der Homogenität der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien beim lokalen Magenkarzinoms T2N3M0: I - keine (eindeutige) Aussage; II - ist empfohlen; III - kann durchgeführt werden; IV - wird nicht empfohlen; V - Lymphadenektomie D1; VI - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); LAD - Lymphadenektomie; neoadjuvante Therapie - neoadj. Th.; adjuvante Therapie – adj. Th.; perioperative Therapie - periOP Th.; X – kann nicht zugeordnet werden; Homogenität: homogen – 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch, inhomogen – weniger als 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch;

<i>T2N3M0</i>	I	II	III	IV	V	VI	Homogenität homogen/inhomogen
Primäre OP	3	4	0	1	X	X	Inhomogen
LAD	3	0	0	1	1	3	Inhomogen
neoadj. Th.	5	1	0	2	X	X	Inhomogen
adj. Th.	4	3	0	1	X	X	Inhomogen
periOP Th.	5	1	1	1	X	X	Inhomogen

Tabelle 28: Empfehlungen der Leitlinien zur Therapie des lokalen Magenkarzinoms T3N1M0: 0 - keine (eindeutige) Aussage; 1 - ist empfohlen; 2 - kann durchgeführt werden; 3 - wird nicht empfohlen; 4 - Lymphadenektomie D1; 5 - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); neoadjuvante Therapie (neoadj. Th.); neoadjuvante Radiochemotherapie(nRCT); neoadjuvante Chemotherapie(nCT); adjuvante Therapie (adj. Th.); adjuvante Radiochemotherapie (aRCT); adjuvante Chemotherapie (aCT); perioperative Therapie (periOP Th.); perioperative Radiochemotherapie (pRCT); perioperative Chemotherapie (pCT); Lymphadenektomie (LAD); die verwendeten Farben dienen der besseren Übersichtlichkeit und haben keine Bedeutung

Leitlinie		Deutschland [6]	USA [34]	Canada [3]	Japan [23]	Belgien [9]	Schottland [45]	Vereinigtes Königreich [5]	Europa [36]
TNM-Klassifikation	Therapieform								
T3 N1 M0	prim. OP	0	1	1	1	0	1	0	1
	neoadj. Th.	0	1	3	0	0	0	0	3
	- nRCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	- nCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	adj. Th.	0	1	1	1	0	0	0	3
	- aRCT	0	1	1	0	0	0	0	3
	- aCT	0	3	3	1	0	0	0	3
	periOP Th.	0	2	1	0	0	0	0	3
	- pRCT	0	0	1	0	0	0	0	3
	- pCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	LAD	0	5	4	5	0	0	5	5

Tabelle 29: Darstellung der Homogenität der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien beim lokalen Magenkarzinoms T3N1M0: I - keine (eindeutige) Aussage; II - ist empfohlen; III - kann durchgeführt werden; IV - wird nicht empfohlen; V - Lymphadenektomie D1; VI - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); LAD - Lymphadenektomie; neoadjuvante Therapie - neoadj. Th.; adjuvante Therapie – adj. Th.; perioperative Therapie - periOP Th.; X – kann nicht zugeordnet werden; Homogenität: homogen – 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch, inhomogen – weniger als 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch;

<i>T3N1M0</i>	I	II	III	IV	V	VI	Homogenität homogen/inhomogen
Primäre OP	3	5	0	0	X	X	Inhomogen
LAD	3	0	0	0	1	4	Inhomogen
neoadj. Th.	4	3	0	1	X	X	Inhomogen
adj. Th.	5	1	1	1	X	X	Inhomogen
periOP Th.	5	1	1	1	X	X	Inhomogen

Tabelle 30: Empfehlungen der Leitlinien zur Therapie des lokalen Magenkarzinoms T3N2M0: 0 - keine (eindeutige) Aussage; 1 - ist empfohlen; 2 - kann durchgeführt werden; 3 - wird nicht empfohlen; 4 - Lymphadenektomie D1; 5 - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); neoadjuvante Therapie (neoadj. Th.); neoadjuvante Radiochemotherapie(nRCT); neoadjuvante Chemotherapie(nCT); adjuvante Therapie (adj. Th.); adjuvante Radiochemotherapie (aRCT); adjuvante Chemotherapie (aCT); perioperative Therapie (periOP Th.); perioperative Radiochemotherapie (pRCT); perioperative Chemotherapie (pCT); Lymphadenektomie (LAD); die verwendeten Farben dienen der besseren Übersichtlichkeit und haben keine Bedeutung

Leitlinie		Deutschland [6]	USA [34]	Canada [3]	Japan [23]	Belgien [9]	Schottland [45]	Vereinigtes Königreich [5]	Europa [36]
TNM-Klassifikation	Therapieform								
T3 N2 M0	prim. OP	0	1	1	1	0	1	0	1
	neoadj. Th.	0	1	3	0	0	0	0	3
	- nRCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	- nCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	adj. Th.	0	1	1	1	0	0	0	3
	- aRCT	0	1	1	0	0	0	0	3
	- aCT	0	3	3	1	0	0	0	3
	periOP Th.	0	2	1	0	0	0	0	3
	- pRCT	0	0	1	0	0	0	0	3
	- pCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	LAD	0	5	4	5	0	0	5	5

Tabelle 31: Darstellung der Homogenität der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien beim lokalen Magenkarzinoms T3N2M0: I - keine (eindeutige) Aussage; II - ist empfohlen; III - kann durchgeführt werden; IV - wird nicht empfohlen; V - Lymphadenektomie D1; VI - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); LAD - Lymphadenektomie; neoadjuvante Therapie - neoadj. Th.; adjuvante Therapie – adj. Th.; perioperative Therapie - periOP Th.; X – kann nicht zugeordnet werden; Homogenität: homogen – 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch, inhomogen – weniger als 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch;

<i>T3N2M0</i>	I	II	III	IV	V	VI	Homogenität homogen/inhomogen
Primäre OP	3	5	0	0	X	X	Inhomogen
LAD	3	0	0	0	1	4	Inhomogen
neoadj. Th.	5	1	0	2	X	X	Inhomogen
adj. Th.	4	3	0	1	X	X	Inhomogen
periOP Th.	5	1	1	1	X	X	Inhomogen

Tabelle 32: Empfehlungen der Leitlinien zur Therapie des lokalen Magenkarzinoms T3N3M0: 0 - keine (eindeutige) Aussage; 1 - ist empfohlen; 2 - kann durchgeführt werden; 3 - wird nicht empfohlen; 4 - Lymphadenektomie D1; 5 - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); neoadjuvante Therapie (neoadj. Th.); neoadjuvante Radiochemotherapie(nRCT); neoadjuvante Chemotherapie(nCT); adjuvante Therapie (adj. Th.); adjuvante Radiochemotherapie (aRCT); adjuvante Chemotherapie (aCT); perioperative Therapie (periOP Th.); perioperative Radiochemotherapie (pRCT); perioperative Chemotherapie (pCT); Lymphadenektomie (LAD); die verwendeten Farben dienen der besseren Übersichtlichkeit und haben keine Bedeutung

Leitlinie		Deutschland [6]	USA [34]	Canada [3]	Japan [23]	Belgien [9]	Schottland [45]	Vereinigtes Königreich [5]	Europa [36]
TNM-Klassifikation	Therapieform								
T3 N3 M0	prim. OP	0	1	1	1	0	1	0	3
	neoadj. Th.	0	1	3	0	0	0	0	3
	- nRCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	- nCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	adj. Th.	0	1	1	1	0	0	0	3
	- aRCT	0	1	1	0	0	0	0	3
	- aCT	0	3	3	1	0	0	0	3
	periOP Th.	0	2	1	0	0	0	0	3
	- pRCT	0	0	1	0	0	0	0	3
	- pCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	LAD	0	5	4	5	0	0	5	3

Tabelle 33: Darstellung der Homogenität der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien beim lokalen Magenkarzinoms T3N3M0: I - keine (eindeutige) Aussage; II - ist empfohlen; III - kann durchgeführt werden; IV - wird nicht empfohlen; V - Lymphadenektomie D1; VI - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); LAD - Lymphadenektomie; neoadjuvante Therapie - neoadj. Th.; adjuvante Therapie – adj. Th.; perioperative Therapie - periOP Th.; X – kann nicht zugeordnet werden; Homogenität: homogen – 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch, inhomogen – weniger als 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch;

<i>T3N3M0</i>	I	II	III	IV	V	VI	Homogenität homogen/inhomogen
Primäre OP	3	4	0	1	X	X	Inhomogen
LAD	3	0	0	1	1	3	Inhomogen
neoadj. Th.	5	1	0	2	X	X	Inhomogen
adj. Th.	4	3	0	1	X	X	Inhomogen
periOP Th.	5	1	1	1	X	X	Inhomogen

Tabelle 34: Empfehlungen der Leitlinien zur Therapie des lokalen Magenkarzinoms T4N1M0: 0 - keine (eindeutige) Aussage; 1 - ist empfohlen; 2 - kann durchgeführt werden; 3 - wird nicht empfohlen; 4 - Lymphadenektomie D1; 5 - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); neoadjuvante Therapie (neoadj. Th.); neoadjuvante Radiochemotherapie(nRCT); neoadjuvante Chemotherapie(nCT); adjuvante Therapie (adj. Th.); adjuvante Radiochemotherapie (aRCT); adjuvante Chemotherapie (aCT); perioperative Therapie (periOP Th.); perioperative Radiochemotherapie (pRCT); perioperative Chemotherapie (pCT); Lymphadenektomie (LAD); die verwendeten Farben dienen der besseren Übersichtlichkeit und haben keine Bedeutung

Leitlinie		Deutschland [6]	USA [34]	Canada [3]	Japan [23]	Belgien [9]	Schottland [45]	Vereinigtes Königreich [5]	Europa [36]
TNM-Klassifikation	Therapieform								
T4 N1 M0	prim. OP	0	1	1	1	0	2	0	3
	neoadj. Th.	0	1	3	0	0	0	0	3
	- nRCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	- nCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	adj. Th.	0	1	1	1	0	0	0	3
	- aRCT	0	1	1	0	0	0	0	3
	- aCT	0	3	3	1	0	0	0	3
	periOP Th.	0	2	1	0	0	0	0	3
	- pRCT	0	0	1	0	0	0	0	3
	- pCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	LAD	0	5	4	5	0	0	5	3

Tabelle 35: Darstellung der Homogenität der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien beim lokalen Magenkarzinoms T4N1M0: I - keine (eindeutige) Aussage; II - ist empfohlen; III - kann durchgeführt werden; IV - wird nicht empfohlen; V - Lymphadenektomie D1; VI - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); LAD - Lymphadenektomie; neoadjuvante Therapie - neoadj. Th.; adjuvante Therapie – adj. Th.; perioperative Therapie - periOP Th.; X – kann nicht zugeordnet werden; Homogenität: homogen – 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch, inhomogen – weniger als 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch;

<i>T4N1M0</i>	I	II	III	IV	V	VI	Homogenität homogen/inhomogen
Primäre OP	3	3	1	1	X	X	Inhomogen
LAD	3	0	0	1	1	3	Inhomogen
neoadj. Th.	4	1	0	2	X	X	Inhomogen
adj. Th.	4	3	0	1	X	X	Inhomogen
periOP Th.	5	0	1	2	X	X	Inhomogen

Tabelle 36: Empfehlungen der Leitlinien zur Therapie des lokalen Magenkarzinoms T4N2M0: 0 - keine (eindeutige) Aussage; 1 - ist empfohlen; 2 - kann durchgeführt werden; 3 - wird nicht empfohlen; 4 - Lymphadenektomie D1; 5 - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); neoadjuvante Therapie (neoadj. Th.); neoadjuvante Radiochemotherapie(nRCT); neoadjuvante Chemotherapie(nCT); adjuvante Therapie (adj. Th.); adjuvante Radiochemotherapie (aRCT); adjuvante Chemotherapie (aCT); perioperative Therapie (periOP Th.); perioperative Radiochemotherapie (pRCT); perioperative Chemotherapie (pCT); Lymphadenektomie (LAD); die verwendeten Farben dienen der besseren Übersichtlichkeit und haben keine Bedeutung

Leitlinie		Deutschland [6]	USA [34]	Canada [3]	Japan [23]	Belgien [9]	Schottland [45]	Vereinigtes Königreich [5]	Europa [36]
TNM-Klassifikation	Therapieform								
T4 N2 M0	prim. OP	0	1	1	1	0	2	0	3
	neoadj. Th.	0	1	3	0	0	0	0	3
	- nRCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	- nCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	adj. Th.	0	1	1	1	0	0	0	3
	- aRCT	0	1	1	0	0	0	0	3
	- aCT	0	3	3	1	0	0	0	3
	periOP Th.	0	2	1	0	0	0	0	3
	- pRCT	0	0	1	0	0	0	0	3
	- pCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	LAD	0	5	4	5	0	0	5	3

Tabelle 37: Darstellung der Homogenität der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien beim lokalen Magenkarzinoms T4N2M0: I - keine (eindeutige) Aussage; II - ist empfohlen; III - kann durchgeführt werden; IV - wird nicht empfohlen; V - Lymphadenektomie D1; VI - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); LAD - Lymphadenektomie; neoadjuvante Therapie - neoadj. Th.; adjuvante Therapie – adj. Th.; perioperative Therapie - periOP Th.; X – kann nicht zugeordnet werden; Homogenität: homogen – 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch, inhomogen – weniger als 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch;

<i>T4N2M0</i>	I	II	III	IV	V	VI	Homogenität homogen/inhomogen
Primäre OP	3	3	1	1	X	X	Inhomogen
LAD	3	0	0	1	1	3	Inhomogen
neoadj. Th.	5	1	0	2	X	X	Inhomogen
adj. Th.	4	3	0	1	X	X	Inhomogen
periOP Th.	5	1	1	1	X	X	Inhomogen

Tabelle 38: Empfehlungen der Leitlinien zur Therapie des lokalen Magenkarzinoms T4N3M0: 0 - keine (eindeutige) Aussage; 1 - ist empfohlen; 2 - kann durchgeführt werden; 3 - wird nicht empfohlen; 4 - Lymphadenektomie D1; 5 - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); neoadjuvante Therapie (neoadj. Th.); neoadjuvante Radiochemotherapie(nRCT); neoadjuvante Chemotherapie(nCT); adjuvante Therapie (adj. Th.); adjuvante Radiochemotherapie (aRCT); adjuvante Chemotherapie (aCT); perioperative Therapie (periOP Th.); perioperative Radiochemotherapie (pRCT); perioperative Chemotherapie (pCT); Lymphadenektomie (LAD); die verwendeten Farben dienen der besseren Übersichtlichkeit und haben keine Bedeutung

Leitlinie		Deutschland [6]	USA [34]	Canada [3]	Japan [23]	Belgien [9]	Schottland [45]	Vereinigtes Königreich [5]	Europa [36]
TNM-Klassifikation	Therapieform								
T4 N3 M0	prim. OP	0	1	1	1	0	2	0	3
	neoadj. Th.	0	1	3	0	0	0	0	3
	- nRCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	- nCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	adj. Th.	0	1	1	1	0	0	0	3
	- aRCT	0	1	1	0	0	0	0	3
	- aCT	0	3	3	1	0	0	0	3
	periOP Th.	0	2	1	0	0	0	0	3
	- pRCT	0	0	1	0	0	0	0	3
	- pCT	0	2	3	0	0	0	0	3
	LAD	0	5	4	5	0	0	5	3

Tabelle 39: Darstellung der Homogenität der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien lokalen Magenkarzinoms T4N2M0: I - keine (eindeutige) Aussage; II - ist empfohlen; III - kann durchgeführt werden; IV - wird nicht empfohlen; V - Lymphadenektomie D1; VI - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); LAD - Lymphadenektomie; neoadjuvante Therapie - neoadj. Th.; adjuvante Therapie – adj. Th.; perioperative Therapie - periOP Th.; X – kann nicht zugeordnet werden; Homogenität: homogen – 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch, inhomogen – weniger als 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch;

<i>T4N3M0</i>	I	II	III	IV	V	VI	Homogenität homogen/inhomogen
Primäre OP	3	3	1	1	X	X	Inhomogen
LAD	3	0	0	1	1	3	Inhomogen
neoadj. Th.	4	0	0	4	X	X	Inhomogen
adj. Th.	4	0	0	4	X	X	Inhomogen
periOP Th.	4	0	0	4	X	X	Inhomogen

Tabelle 40: Empfehlungen der Leitlinien zur Therapie des lokalen Magenkarzinoms TXNXM1: 0 - keine (eindeutige) Aussage; 1 - ist empfohlen; 2 - kann durchgeführt werden; 3 - wird nicht empfohlen; 4 - Lymphadenektomie D1; 5 - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); neoadjuvante Therapie (neoadj. Th.); neoadjuvante Radiochemotherapie(nRCT); neoadjuvante Chemotherapie(nCT); adjuvante Therapie (adj. Th.); adjuvante Radiochemotherapie (aRCT); adjuvante Chemotherapie (aCT); perioperative Therapie (periOP Th.); perioperative Radiochemotherapie (pRCT); perioperative Chemotherapie (pCT); Lymphadenektomie (LAD); die verwendeten Farben dienen der besseren Übersichtlichkeit und haben keine Bedeutung

Leitlinie		Deutschland [6]	USA [34]	Canada [3]	Japan [23]	Belgien [9]	Schottland [45]	Vereinigtes Königreich [5]	Europa [36]
TNM-Klassifikation	Therapieform								
TX NX M1	prim. OP	0	3	3	3	0	3	0	3
	neoadj. Th.	0	3	3	3	0	0	0	3
	- nRCT	0	3	3	3	0	0	0	3
	- nCT	0	3	3	3	0	0	0	3
	adj. Th.	0	3	3	3	0	0	0	3
	- aRCT	0	3	3	3	0	0	0	3
	- aCT	0	3	3	3	0	0	0	3
	periOP Th.	0	3	3	3	0	0	0	3
	- pRCT	0	3	3	3	0	0	0	3
	- pCT	0	3	3	3	0	0	0	3
	LAD	0	3	3	3	0	0	0	3

Tabelle 41: Darstellung der Homogenität der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien beim lokalen Magenkarzinoms TXNXM1: I - keine (eindeutige) Aussage; II - ist empfohlen; III - kann durchgeführt werden; IV - wird nicht empfohlen; V - Lymphadenektomie D1; VI - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); LAD - Lymphadenektomie; neoadjuvante Therapie - neoadj. Th.; adjuvante Therapie – adj. Th.; perioperative Therapie - periOP Th.; X – kann nicht zugeordnet werden; Homogenität: homogen – 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch, inhomogen – weniger als 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch;

<i>TXNXM1</i>	I	II	III	IV	V	VI	Homogenität homogen/inhomogen
Primäre OP	3	0	0	5	X	X	Inhomogen
LAD	4	0	0	4	0	0	Inhomogen
neoadj. Th.	4	0	0	4	X	X	Inhomogen
adj. Th.	4	0	0	4	X	X	Inhomogen
periOP Th.	4	0	0	4	X	X	Inhomogen

Tabelle 42: Allgemeine Empfehlungen der Leitlinien zur Therapie des lokalen Magenkarzinoms: 0 - keine (eindeutige) Aussage; 1 - ist empfohlen; 2 - kann durchgeführt werden; 3 - wird nicht empfohlen; 4 - Lymphadenektomie D1; 5 - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); neoadjuvante Therapie (neoadj. Th.); neoadjuvante Radiochemotherapie(nRCT); neoadjuvante Chemotherapie(nCT); adjuvante Therapie (adj. Th.); adjuvante Radiochemotherapie (aRCT); adjuvante Chemotherapie (aCT); perioperative Therapie (periOP Th.); perioperative Radiochemotherapie (pRCT); perioperative Chemotherapie (pCT); Lymphadenektomie (LAD); die verwendeten Farben

Leitlinie		Deutschland [6]	USA [34]	Canada [3]	Japan [23]	Belgien [9]	Schottland [45]	Vereinigtes Königreich [5]	Europa [36]
TNM-Klassifikation	Therapieform								
Allgemeine Empfehlungen	prim. OP					1	0	1	
	neoadj. Th.					2	3	3	
	- nRCT					2	3	3	
	- nCT					2	3	3	
	adj. Th.					2	3	2	
	- aRCT					2	3	2	
	- aCT					3	3	3	
	periOP Th.					0	3	1	
	- pRCT					0	3	3	
	- pCT					0	3	1	
	LAD					5	5	0	

dienen der besseren Übersichtlichkeit und haben keine Bedeutung

Tabelle 43: Darstellung der Homogenität der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien beim lokalen Magenkarzinoms bei den allgemeinen Empfehlungen: I - keine (eindeutige) Aussage; II - ist empfohlen; III - kann durchgeführt werden; IV - wird nicht empfohlen; V - Lymphadenektomie D1; VI - Lymphadenektomie D2; primäre Operation (prim. OP); LAD - Lymphadenektomie; neoadjuvante Therapie - neoadj. Th.; adjuvante Therapie – adj. Th.; perioperative Therapie - periOP Th.; X – kann nicht zugeordnet werden; Homogenität: homogen – 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch, inhomogen – weniger als 75 % der Empfehlungen der einzelnen Leitlinien sind identisch;

<i>Allgemeine Empfehlungen</i>	I	II	III	IV	V	VI	Homogenität homogen/inhomogen
Primäre OP	1	2	0	0	X	X	Inhomogen
LAD	1	0	0	0	0	2	Inhomogen
neoadj. Th.	0	0	1	2	X	X	Inhomogen
adj. Th.	0	0	2	1	X	X	Inhomogen
periOP Th.	1	1	0	1	X	X	Inhomogen

Zusammenfassend lässt sich durch die unterschiedlichen Leitlinien angeratenen begleitenden Therapie sagen, dass die deutsche S3-Leitlinie und die britische Leitlinie des SIGN eine perioperative Chemotherapie empfehlen. Die amerikanische Leitlinie des NCCN empfiehlt eine neoadjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie und im Anschluss eine adjuvante Radiochemotherapie. Alternativ kann auch eine perioperative Chemotherapie durchgeführt werden. Die kanadische Leitlinie des Alberta Health Services empfiehlt eine perioperative Radiochemotherapie oder eine adjuvante Radiochemotherapie. Laut belgischer Leitlinie des (KCE) ist als begleitende Therapie sowohl eine neoadjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie als auch eine adjuvante Radiochemotherapie möglich. In der japanischen Leitlinie der JGCA wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Die Leitlinien der ESMO und die schottische Leitlinie der SIGN geben keine Empfehlungen zur begleitenden Therapie ab.

4. Diskussion

Zum Zeitpunkt ihrer Veröffentlichung sollen Leitlinien ihrem Leser den aktuell auf ihren Themenbereich erreichten Wissensstand vermitteln. Hierfür analysieren Expertengruppen die Ergebnisse von kontrollierten klinischen Studien und geben Entscheidungshilfen für eine effektive und angemessene Behandlung [26]. Die in dieser Arbeit untersuchten Leitlinien wurden innerhalb der letzten acht Jahre veröffentlicht. Die Expertengruppen müssten daher über einen vergleichbaren Wissensstand verfügt haben als diese erstellt wurden und damit auch annähernd gleiche Therapieempfehlungen aussprechen. Dennoch kommt es beim Vergleich dieser Leitlinien zu Unterschieden in den Therapieempfehlungen [9]. Da die begleitende Therapie sowohl vor als auch nach der chirurgischen Therapie durchgeführt wird, soll diese vor der Diskussion der chirurgischen Intervention analysiert werden.

4.1 Methodische Hinweise

Die in dieser Arbeit diskutierten Leitlinien sollen nicht vor dem 1.1.2006 veröffentlicht worden sein, um eine möglichst zeitnahe und vergleichbare Empfehlung zu gewährleisten. Allerdings ist es möglich, dass sich zur Zeit der Literaturrecherche dieser Arbeit in die Auswertung einbezogene Leitlinien in der Überarbeitung befinden oder in naher Zukunft befinden werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass in den überarbeiteten Versionen andere Empfehlungen ausgesprochen werden. Auch wurden beim Vergleich der verschiedenen Therapieempfehlungen die Evidenzlevel der unterschiedlichen Leitlinien aus zwei Gründen nicht berücksichtigt. Zum einen unterliegt die Einteilung in Evidenzgrade einer erheblichen Variation, weil diese Einteilung von der Genauigkeit der Analyse der bewerteten Studien abhängt und zudem das Ziel der vorliegenden Arbeit den qualitativen Vergleich der unterschiedlichen Empfehlungen nicht beinhaltet. Der hierzu notwendige Aufwand rechtfertigt ein gesondertes Projekt [41].

4.2 Begleitende Therapie

Die größten Unterschiede ergaben sich bei den Empfehlungen zur begleitenden Therapie. Daher sollen im Rahmen dieser Dissertation diese Unterschiede anhand der Tabelle 12 mit einer Ausdehnung des Tumors T3, der keine Metastasen in den lokalen Lymphknoten und keine Metastasen in anderen Organen aufweist, diskutiert werden.

In der deutschen S3-Leitlinie wird bei dieser Ausdehnung des Tumors eine perioperative Chemotherapie empfohlen [9]. Begründet wird diese Therapieempfehlung durch zwei Studien, die eine Verbesserung des Gesamtüberlebens nach chirurgischer Therapie in Kombination mit perioperativer Chemotherapie nachweisen. Entscheidend für diese Therapieempfehlung ist die sogenannte Magic Studie. Diese weist eine Verbesserung des Gesamtüberlebens nach 4 Jahren von 7,4% und nach 5 Jahren von 12,5% auf [16]. Diese Ergebnisse werden in einer zweiten Studie bekräftigt [12]. Von der neoadjuvanten Radiochemotherapie wird in der deutschen S3-Richtlinie explizit abgeraten. Als Grund dafür wird genannt, dass es aufgrund von kleinen Fallzahlen und mangelnder Kontrollgruppen keine validen Daten für diese Art der begleitenden Therapie gibt, vor allem auch wegen der Nebenwirkungen und einer weiteren Verschlechterung des Gesundheitszustandes, die bei dieser Therapie zu erwarten sind [2; 43].

In der amerikanischen Leitlinie des National Comprehensive Cancer Center (NCCN) wird sowohl eine neoadjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie als auch eine adjuvante Radiochemotherapie empfohlen. Mehrere Studien zeigen laut amerikanischer Leitlinie, dass eine neoadjuvante Radiochemotherapie einen erheblichen Rückgang der pathologischen Potenz mit sich bringt und dass damit eine längere Überlebenszeit einhergeht [1; 2; 42; 48]. Hierbei ist auffällig, dass dieselbe Studie als Beleg der neoadjuvanten Radiochemotherapie verwendet wird, die in der deutschen S3-Leitlinie als Begründung für die Empfehlung, diese nicht anzuwenden, herangezogen wird, wobei bei der neoadjuvanten Therapie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens hinsichtlich einer adjuvanten Radiochemotherapie vermutet wird [48]. Als adjuvante Therapie wird eine Radiochemotherapie empfohlen [9]. Diese Empfehlung basiert auf einer Phase-3-Studie, in der Patienten nach chirurgischer Therapie eine adjuvante Radiochemotherapie bekamen und diese über einen Zeitraum von 10 Jahren nachverfolgt wurden. Die Anzahl

der Patienten, die unter späten toxischen Wirkungen litt, war nicht erhöht [31]. Darüber hinaus konnte in einer weiteren Studie nachgewiesen werden, dass die Radiochemotherapie das Gesamtüberleben verlängert [32]. Eine mögliche Alternative stellt laut amerikanischer Leitlinie die perioperative Chemotherapie dar [9]. Diese Aussage wird ebenfalls mit der Magic Studie begründet, auf der auch die Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie basieren [16]. Von einer adjuvanten Chemotherapie wird explizit abgeraten. Diese bringt keinen signifikanten Vorteil in der Überlebenszeit der Patienten [7; 14; 17; 18; 27; 33; 34; 45].

In der kanadischen Leitlinie wird für diese Ausdehnung des Tumors sowohl eine perioperative Radiochemotherapie als auch eine adjuvante Radiochemotherapie empfohlen [9]. Bei der adjuvanten Radiochemotherapie erhöht, sich verglichen mit einer alleinigen chirurgischen Therapie, die fünf-Jahres-Überlebensrate von 26% auf 40 % [32]. Bei der perioperativen Radiochemotherapie verlängert sich, verglichen mit einer alleinigen chirurgischen Therapie, die fünf-Jahres-Überlebensrate von 23% auf 36,3 % [16].

In der Leitlinie der Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) wird als begleitende Therapie die adjuvante Chemotherapie empfohlen [9]. Begründet wird diese Empfehlung mit der ACTS-GC3-Studie. In der Gruppe, die eine begleitende adjuvante Radiotherapie erhielt, lag die 3-Jahres-Überlebensrate bei 80,1% und in der Gruppe, die eine alleinige chirurgische Therapie erhielt, bei 70,1 % [44]. Bestätigt wurden diese Ergebnisse durch die NSAS-GC-Studie [38]. Eine neoadjuvante Radiochemotherapie soll außerhalb klinischer Studien nicht praktiziert werden. Zwar sind die Ergebnisse der Phase-2-Studie präoperativer Radiochemotherapie, bei der nach Therapie 20 bis 30 % der Tumore keine pathologische Histologie mehr aufweisen, vielversprechend, wurden aber noch nicht in randomisierten Studien bestätigt. Daher soll diese begleitende Behandlung nur Anwendung innerhalb von Studien finden [2].

Die belgische Leitlinie gibt nur allgemeine Empfehlungen, bei denen die Wahl der begleitenden Therapie keiner bestimmten Ausdehnung des Tumors zugeordnet werden kann. Sowohl eine neoadjuvante als auch eine adjuvante Therapie können nach Absprache mit einem fächerübergreifenden Team durchgeführt werden. Als adjuvante

Therapie sind eine Radiochemotherapie und als neoadjuvante Therapie sowohl eine Chemo- als auch eine Radiotherapie eine mögliche Option. Als Grundlage für die Empfehlung der präoperativen Chemotherapie dient die Magic-Studie, auf deren Grundlage schon in der deutschen und amerikanischen Leitlinie eine Empfehlung zur perioperativen Chemotherapie gegeben wurde [16] und eine weitere randomisierte Studie, die schon in der S3-Leitlinie zur Bekräftigung der perioperativen Chemotherapie herangezogen wurde [12]. Auch wird auf zwei japanische Studien, die in einem Review zusammengefasst wurden, verwiesen [50]. Bei der neoadjuvanten Radiotherapie beruft sich die belgische Leitlinie auf von der Cancer Care Ontario (CCO) für ihren Leitlinienreport ausgewählte drei randomisiert-kontrollierte Studien. Allerdings machen nicht übereinstimmende Ergebnisse eine eindeutige Aussage sehr schwierig [19]. Dieser Report war allerdings nicht mehr verfügbar. Nach Absprache mit einem fächerübergreifenden Team kann auch eine adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden. Dabei wird auf eine randomisierte Studie verwiesen, die zwar oft nicht den gewünschten chirurgischen Standard aufwies, aber eine Verlängerung der durchschnittlichen Gesamtüberlebenszeit von 36 Monaten verglichen mit der Gesamtüberlebenszeit von 27 Monaten in der Gruppe der Patienten, die nur eine chirurgische Therapie bekamen, erreichte. Von einer adjuvanten Chemotherapie wird explizit abgeraten. Dabei beruft sich die belgische Leitlinie auf 3 Studien, bei denen kein therapeutischer Nutzen der adjuvanten Chemotherapie nachgewiesen werden konnte [14; 34; 36]. Auch von der adjuvanten Radiotherapie wird abgeraten. Dabei beruft sich die belgische Leitlinie erneut auf den Leitlinienreport der Cancer Care Ontario. In diesem werden 3 randomisierte Studien aufgeführt, die ebenfalls keinen therapeutischen Nutzen nachweisen können [3].

In der schottischen Leitlinie werden ebenfalls nur allgemeine Therapieempfehlungen formuliert. Eine neoadjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie wird nicht empfohlen. Grundlage dieser Empfehlung sind zwei randomisierte klinische Studien, die keinen therapeutischen Nutzen einer neoadjuvanten Therapie verglichen mit einer reinen chirurgischen Therapie aufwiesen. Eine adjuvante Chemotherapie wird ebenfalls nicht empfohlen, da zwar eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit nachgewiesen werden konnte, aber die Toxizität beträchtlich sein könnte und bisher noch kein optimales

chemotherapeutisches Behandlungskonzept entwickelt wurde [19; 23]. Auch eine adjuvante Radiochemotherapie soll nicht außerhalb klinischer Studien zum Einsatz kommen. Begründet wird dies mit einer Studie, die in der kanadischen Leitlinie die Basis für die Empfehlung der perioperativen Radiochemotherapie bildet [32]. Auch die perioperative Chemotherapie wird innerhalb dieser Studie nicht empfohlen. Diese Empfehlung basiert auf der sogenannten Magic-Studie, die von der schottischen Leitlinie nicht so positiv bewertet wird wie von der deutschen S3-Leitlinie und der amerikanischen Leitlinie des NCCN. Sie vergleicht laut schottischer Leitlinie nur mögliche Therapiearme miteinander und gibt keine Auskunft über den therapeutischen Nutzen einer perioperativen Chemotherapie [16]. Eine begleitende Therapie soll nur in klinischen Studien stattfinden. Lediglich bei fortgeschrittenen Tumoren kann zur Reduktion des Tumordurchmessers eine neoadjuvante Chemo,- oder Radiochemotherapie durchgeführt werden [46].

In der britischen Leitlinie des NHS werden ebenfalls nur generelle Aussagen gemacht. Auf die einzelnen Ausdehnungen der Tumore wird nicht eingegangen. Begleitende Therapie der Wahl ist die perioperative Chemotherapie [9]. Dabei beruft sich die britische Leitlinie ebenfalls auf die sogenannte Magic-Studie [16]. Eine Phase-3-Studie unterstützt die Ergebnisse der Magic-Studie [51]. Eine adjuvante Chemotherapie soll nicht als begleitende Therapie eingesetzt werden. Mehrere Metaanalysen geben einen Hinweis darauf, dass eine geringe Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit adjuvanter Chemotherapie erreicht werden kann [21; 23; 30]. Bei Patienten, bei denen präoperativ keine begleitende Therapie durchgeführt wurde und bei Patienten, bei denen die Tumore nicht vollständig entfernt werden können, kann alternativ eine adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden. Auf Grund der hohen Toxizität der adjuvanten Radiochemotherapie ist diese nur in Ausnahmefällen das Therapiemittel der Wahl [5].

In der japanischen ACTS-GC-Studie lag die drei- Jahres- Gesamtüberlebensrate in der Chemotherapiegruppe bei 80,1% und in der Gruppe, die nur chirurgisch therapiert wurde, bei 70,1% [44]. Diese Studie dient auch in der japanischen Leitlinie als Argument, die adjuvante Chemotherapie zu empfehlen. Trotzdem ist eine alleinige adjuvante Chemotherapie nicht das Mittel der Wahl in Großbritannien. Eine adjuvante Radiochemotherapie kann als begleitende Therapie eingesetzt werden, wenn ein hohes

Risiko für ein Rezidiv besteht und keine neoadjuvante Therapie erfolgte. Die Studien, auf die sich die britische Leitlinie beruft, sind auch Basis für die Therapieempfehlung der amerikanischen Leitlinie der NCCN [32; 44].

In der europäischen Leitlinie der ESMO wird keine Empfehlung zu einer begleitenden Therapie gegeben [37].

Bei der Analyse der unterschiedlichen Leitlinien kam es bei der Auswertung der Studien, die zur Begründung der einzelnen Empfehlungen herangezogen wurden, zu Widersprüchen [9]. Über die Interpretation der Magicstudie kann eine Aussage gemacht werden, da zu dieser schon eine Analyse durchgeführt wurde. Die Aussagekraft der Magic Studie wurde von Bauer et. al. analysiert [8]. Bei dieser Untersuchung kam zu es zu folgenden Auffälligkeiten: Die in die Studie einbezogenen Patienten wurden in sechs Ländern auf vier unterschiedlichen Kontinenten rekrutiert. Ein einheitliches chirurgisches Vorgehen innerhalb der Studie ist somit sehr unwahrscheinlich. Außerdem war zu Beginn der Magic-Studie geplant, dass die Patienten der holländischen FAMTX-Studie in die Magic-Studie mit einbezogen werden. Diese Studie wurde mit 59 Patienten durchgeführt. Die durchschnittliche Überlebenszeit lag bei 30 Monaten in der Patientengruppe, die nur eine chirurgische Therapie bekam und in der Gruppe, die sowohl eine chirurgische als auch eine perioperative Chemotherapie bekam, bei 18 Monaten [22]. Die Patienten der FAMTX-Studie wurden aus der Magic-Studie ausgeschlossen. Das Ziel der Magic Studie war eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit von 15% mit einer Power von 90% nachzuweisen, bei Anwendung einer perioperativen Chemotherapie. Nachdem die Patienten der FAMTX-Studie ausgeschlossen waren, wurden die Ziele nachträglich korrigiert. Es sollte dann eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit von 10% bei einer Power der Magic-Studie von 70% nachgewiesen werden [8]. Auf Basis dieser Studie eine Empfehlung zur Anwendung der perioperativen Chemotherapie zu geben, muss nach dem Ergebnis dieser Untersuchung in Frage gestellt werden.

Leitlinien haben die Aufgabe, das umfangreiche Wissen (wissenschaftliche Evidenz und Praxiserfahrung) zu speziellen Versorgungsproblemen zu werten, gegensätzliche Standpunkte zu klären und unter Abwägung von Nutzen und Schaden das derzeitige Vorgehen der Wahl zu definieren, wobei als relevante Zielgrößen nicht nur Morbidität

und Mortalität, sondern auch Patientenzufriedenheit und Lebensqualität zu berücksichtigen sind [9; 38]. Der Widerspruch, der sich in der amerikanischen und deutschen Leitlinie finden lässt, ist nur durch eine unterschiedliche Gewichtung der Ergebnisse zu erklären. Während in der deutschen S3- Leitlinie die Ergebnisse der Phase II- Studie hinsichtlich ihrer Toxizität bewertet werden, wird in der amerikanischen Leitlinie des NCCN auf den therapeutischen Nutzen der präoperativen Radiochemotherapie hingewiesen [2]. An der Duke Universität wurden Patienten, die zwischen 1987 und 2009 mit neoadjuvanter Radiochemotherapie mit anschließender Operation behandelt wurden, nachuntersucht. In dieser Untersuchung lag die 30 Tage Mortalität bei sechs %, und es kam bei 38% der Fälle zu schweren toxischen Nebenwirkungen [39]. In einer Phase-II-Studie der Charité, die die perioperative Chemotherapie hinsichtlich der Effektivität von Oxetaxel, Cisplatin und Capecitabine (DCX) untersuchte, lag die 30 Tage-Mortalität bei 0 %. Diese Studie enthält keine Hinweise auf hämatologische oder nicht-hämatologische Nebenwirkungen. Die größere Toxizität einer Radiochemotherapie im Vergleich mit einer alleinigen Chemotherapie ist somit nicht von der Hand zu weisen. Aber eine neoadjuvante Radiochemotherapie ist beim anatomischen Vergleich, der präoperativen Verkleinerung des Tumordurchmessers effektiver als eine neoadjuvante Chemotherapie [5]. Es lässt sich also sagen, dass eine neoadjuvante Radiochemotherapie im Vergleich mit einer perioperativen Chemotherapie, die sich durch den präoperativen Behandlungszeitraum den therapeutischen Ansatz einer neoadjuvanten Chemotherapie zu Nutze macht, auf der anderen Seite einen höheren therapeutischen Nutzen bietet. Bei den fünf- Jahres- Überlebensraten gibt es keine erheblichen Unterschiede. Diese lag in der Magic-Studie bei 36,3 % [16] und in der Recherche der Duke Universität bei ca.43 % [39]. Diese Statements setzen die Validität der klinischen Studien voraus, in welchen diese Aussagen getroffen wurden. Die Prüfung der Validität dieser Studien war nicht Gegenstand dieser Arbeit. Es kann allerdings festgestellt werden, dass die Zielgrößen Morbidität, Mortalität, Patientenzufriedenheit und Lebensqualität innerhalb der Expertengruppen, die diese Leitlinien erstellt haben, unterschiedlich bewertet werden. Um zu entscheiden, welche Interpretation korrekt ist, bedarf es einer sorgfältigen Analyse aller verfügbaren Daten [9]. Eine derartige Analyse würde aber den Rahmen der vorliegenden Arbeit übersteigen und soll in einer weiteren Dissertation bearbeitet

werden. Die Unterschiede beim Vergleich der verschiedenen Leitlinien bestätigen, dass die Entscheidungen, die wir treffen, letztlich auf Wertvorstellungen basieren [9;40]. Diese Wertvorstellungen werden zwar durch wissenschaftliche Evidenz geprägt, aber darüber hinaus von anderen Faktoren, z.B. öffentlicher Meinung, oder politischer Empfehlung beeinflusst. Für die weitere Bearbeitung dieses Problems wäre entscheidend, Studien aus der Versorgungsforschung durchzuführen, in welchen die Behandlungsergebnisse von vergleichbaren Patientenkollektiven nach unterschiedlichen Therapiestrategien ausgewertet werden [9].

4.3 Chirurgische Therapie

Bei diesem Grad der Ausdehnung des Tumors (T3N0M0) sind die Empfehlungen bezüglich der chirurgischen Therapie innerhalb der unterschiedlichen internationalen Leitlinien identisch. Eine chirurgische Therapie ist indiziert. Bei der belgischen, schottischen und britischen Leitlinie, die nur allgemeine Angaben machen, kann keine genaue Aussage gemacht werden, in welchen Tumorstadien noch eine chirurgische Therapie indiziert ist [4; 10; 46]. In den anderen Leitlinien herrscht aber ein Konsens, dass eine chirurgische Therapie beim lokalisierten Magenkarzinom (T3N0M0) indiziert ist [3; 6; 24; 35; 37]. Allerdings weichen die Empfehlungen bezüglich des chirurgischen Vorgehens voneinander ab. Bei den jeweiligen Empfehlungen werden innerhalb der Leitlinien keine Verweise auf klinische Studien oder Literatur gegeben. Eine Diskussion der unterschiedlichen Empfehlungen ist somit nicht möglich. Bei den Empfehlungen zur Lymphknotendisektion ist dies anders. Dort wird von der kanadischen Leitlinie eine D1-Lymphadenektomie propagiert. Es wird allerdings bei dieser Empfehlung auf keine klinische Studie verwiesen [3]. In den anderen Leitlinien wird, mit Ausnahme der japanischen Leitlinie, die eine modifizierte D2-Lymphadenektomie entwickelt hat, einheitlich eine D2-Lymphadenektomie empfohlen [4; 6; 10; 24; 35; 37; 46]. Dabei wird z.B. in der deutschen S3-Leitlinie auf einen Prognosevorteil, besonders bei Tumoren mit größerer Ausdehnung, bei der D2-Lymphadenektomie verglichen mit der D1-Lymphadenektomie hingewiesen [47; 49]. Basierend auf diesen Studien kann sicherlich eine einheitliche Empfehlung formuliert werden. Beim operablen lokalisierten Magenkarzinom sollte eine D2-Lymphadenektomie zur Anwendung kommen.

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, die Therapieempfehlungen zum Magenkarzinom unterschiedlicher internationaler Leitlinien zu vergleichen. Mit Hilfe einer systematischen Literaturrecherche wurden acht internationale Leitlinien gefunden - die deutsche S3-Leitlinie, eine amerikanische, eine kanadische, eine belgische, eine japanische, eine britische, eine schottische und eine europäische Leitlinie.

Die Empfehlungen der Leitlinien wurden analysiert. Dabei zeigte sich, dass die Empfehlungen zur Lymphknotenentfernung im Rahmen der chirurgischen Therapie weitgehend übereinstimmen.

Unterschiede ergaben sich bei der endoskopischen Resektion, den operativen Verfahren und der begleitenden Therapie. Eine endoskopische Therapie haben alle Leitlinien, bis auf die kanadische, als Standard definiert. Eher geringe Unterschiede ergeben sich bei den Empfehlungen, bis zu welcher Ausdehnung des Tumors dieses Verfahren angewendet werden soll.

Bei der makro-chirurgischen Therapie finden sich sowohl bei den einzuhaltenden Resektionsabständen (minimal 3cm, maximal 10 cm) als auch bei der Wahl der chirurgischen Operationsmethode deutliche Unterschiede.

Eine erhebliche Variation besteht auch bei der begleitenden Therapie. Hier kommen in den Leitlinien fünf unterschiedliche Konzepte zur Anwendung: Diese bestehen aus einer perioperativen Chemotherapie in der deutschen, amerikanischen und britischen Leitlinie, einer adjuvanten Chemotherapie in der japanischen Leitlinie, einer neoadjuvanten Chemotherapie in der belgischen und amerikanischen Leitlinie, einer neoadjuvanten Radiochemotherapie in der amerikanischen, belgischen und kanadischen Leitlinie und einer adjuvanten Radiochemotherapie in der kanadischen, amerikanischen und belgischen Leitlinie. Die Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO) und die schottische Leitlinie der SIGN geben keine Empfehlungen zur begleitenden Therapie.

Zudem konnte gezeigt werden, dass identische wissenschaftliche Arbeiten teils zur Begründung, teils zur Ablehnung einer Therapieempfehlung verwendet werden. Somit ist zu schlussfolgern, dass die oft empfohlene strikte Einhaltung von Leitlinien mit den

eigentlich geforderten Verbesserungen in der Patientenversorgung nicht in Einklang zu bringen ist, da in die Leitlinienempfehlungen subjektive Interpretationen der zu Grunde liegenden Studien, eingeflossen sind. Auch unsere abschließende Bewertung ist nicht frei von subjektiven Entscheidungen, weil wir bei der Einschätzung der Homogenität von Leitlinien jeweils jene ausgeschlossen haben, die keine Empfehlung zu einer Therapieoption abgegeben haben. Wenn die Homogenität von Leitlinien als wissenschaftlicher Konsens verstanden wird, könnte der Verzicht auf eine konkrete Aussage auch im Sinne einer Unsicherheit der Handlungsempfehlung verstanden werden. Das Problem der unsicheren Handlungsempfehlung wird sich nur klären lassen, wenn es künftig gelingt, die klinischen Ergebnisse unterschiedlicher Versorgungsstrategien miteinander zu vergleichen.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Ajani, J. A.; Mansfield, P. F.; Janjan, N.; Morris, J.; Pisters, P. W.; Lynch, P. M.; Feig, B.; Myerson, R.; Nivers, R.; Cohen, D. S.; Gunderson, L. L. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 22, 2774–2780 (2004) Erratum in *J Clin Oncol*. 22, 4435 (2004). *J Clin Oncol*. 23 ,656 (2005)
- [2] Ajani, J. A.; Winter, K.; Okawara, G. S.; Donohue, J. H.; Pisters, P. W.; Crane, C. H.; Greskovich, J. F.; Anne, P. R.; Bradley, J. D.; Willett, C.; Rich, T. A. 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* 24, 3953–3958 (2006)
- [3] Alberta Health Services. Gastric Cancer, Clinical Practice Guideline GI-008. <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-gi008-gastric.pdf>. (19.02.2013)
- [4] Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R; Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland, the British Society of Gastroenterology and the British Association of Surgical Oncology. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2011(60), 1449-1472 (2011)
- [5] An, J. Y.; Kim, H. I.; Cheong, J. H.; Hyung, W. J.; Kim, C. B.; Noh, S. H. Pathologic and oncologic outcomes in locally advanced gastric cancer with neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy. *Yonsei Med J* 54, 888–894 (2013)
- [6] AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs“. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009l_S3_Magenkarzinon_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_Magen_ösophagogastralen_Übergang_2012-02_01.pdf. (12.02.2013)
- [7] Bang, Y. J.; Kim, Y. W.; Yang, H. K.; Chung, H. C.; Park, Y. K.; Lee, K. H.; Lee, K. W.; Kim, Y. H.; Noh, S. I.; Cho, J. Y.; Mok Y.J.; Ji, J.; Yeh, T. S.; Button, P.; Sirzén, F.; Noh, S. H. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 379, 315–321 (2012)
- [8] Bauer, K.; Porzsolt, F.; Henne-Bruns, D. Can perioperative chemotherapy for advanced gastric cancer be recommended on the basis of current research? A critical analysis, *J Gastric Cancer* 14, 39-46 (2014)
- [9] Bauer K, Schroeder M, Porzsolt F, Henne-Bruns D. Comparison of international guidelines on the accompanying therapy for advanced gastric cancer: reasons for the differences. *J Gastric Cancer* 15(1) 10-18 (2015)
- [10] Belgian Health Care Knowledge Center (KCE). Een nationale praktijkrichtlijn voor de aanpak van slokdarm- en maagkanker KCE Report 75A. https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20081027316.pdf. (19.02.2013)
- [11] Bertz, J.; Dahm, S.; Haberland, J.; Kraywinkel, K.; Kurth, B.-M.; Wolf, U. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010.

http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/K/Krebs/Nationaler_Krebsplan/Krebspraevalenz.pdf. (25.02.2013)

- [12] Boige, V.; Pignon, J. P.; Saint-Aubert, J.B. 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* 25(18s), 4510, (2007)
- [13] Böning, K.; Kirch, W. *Evidenzbasierte Zahnheilkunde*. Quintessenz Verlags-GmbH Berlin. 51, S. 24-25 (2003)
- [14] Bouché, O.; Ychou, M.; Burtin, P.; Bedenne, L.; Ducreux, M.; Lebreton, G.; Baulieux, J.; Nordlinger, B.; Martin, C.; Seitz, J. F.; Tigaud, J. M.; Echinard, E.; Stremstoerfer, N.; Milan, C.; Rougier, P. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin compared with surgery alone for gastric cancer: 7-year results of the FFCD randomized phase III trial (8801). *Ann Oncol* 16, 1488–1497 (2005)
- [15] Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg.). *Fünf Jahre Leitliniendiskussion: Sensibles Instrument*, *Dtsch Aerztebl* 95, A-1705-1706 (1998)
- [16] Cunningham, D.; Allum W.H.; Stenning S.P.; Thompson, J. N.; Van de Velde, C.J.; Nicolson, M. et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355, 11–20 (2006)
- [17] De Vita, F.; Giuliani, F.; Orditura, M.; Maiello, E.; Galizia, G.; Di Martino, N.; Montemurro, F.; Carteni, G.; Manzione, L.; Romito, S.; Gebbia, V.; Ciardiello, F.; Catalano, G.; Colucci, G.; Gruppo Oncologico Italia Meridionale. Adjuvant chemotherapy with epirubicin, leucovorin, 5-fluorouracil and etoposide regimen in resected gastric cancer patients: a randomized phase III trial by the Gruppo Oncologico Italia Meridionale (GOIM 9602 Study). *Ann Oncol* 18, 1354–1358 (2007)
- [18] Di Costanzo, F.; Gasperoni, S.; Manzione, L.; Bisagni, G.; Labianca, R.; Bravi, S.; Cortesi, E.; Carlini, P.; Bracci, R.; Tomao, S.; Messerini, L.; Arcangeli, A.; Torri, V.; Bilancia, D.; Floriani, I.; Tonato, M. Adjuvant chemotherapy in completely resected gastric cancer: a randomized phase III trial conducted by GOIRC. *J Natl Cancer Inst* 100, 388–398 (2008)
- [19] Earle, C. C.; Maroun, J.; Zuraw, L. et al. Neoadjuvant or Adjuvant Therapy for Resectable Gastric Cancer: Practice Guideline Report #2-14. Toronto: Cancer Care Ontario, *Can J Surg*. 45, 438-446 (2002),
- [20] Gerok, W.; Huber, C.; Meinertz, T.; Zeidler, H. *Die Innere Medizin*. Schattauer. Stuttgart New York S. 521-525 (2007)
- [21] Gianni, L.; Panzini, I.; Tassinari, D.; Mianulli, A.M.; Desiderio, F.; Ravaioli, A. Meta-analyses of randomized trials of adjuvant chemotherapy in gastric cancer. *Ann Oncol* 12, 1178–1180 (2001)
- [22] Hartgrink, H. H.; Van de Velde, C.J.; Putter, H. et al. Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomized FAMTX trial. *Eur J Surg Oncol* 30, 643–649 (2004)
- [23] Janunger, K. G.; Hafstrom, L.; Glimelius, B. Chemotherapy in gastric cancer: A review and updated meta-analysis. *Eur J Surg* 168, 597–608 (2002)
- [24] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines, <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10120-011-0042-4> (19.02.2013)

-
- [25] Kassenärztliche Bundesvereinigung. Das Leitlinien-Clearingverfahren von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krankenhausgesellschaft und den Spitzenverbänden der Gesetzlichen Krankenversicherungen – Ziele und Arbeitsplan –. Dtsch Arztebl ; 9633, 2105-2106 (1999)
- [26] Köbberling, J. Rationalisierungsbestrebung: Leitlinien, evidence based medicine. Z ärztl Fortbild Qual sich 94, 794–799 (2000)
- [27] Kulig, J.; Kolodziejczyk, P.; Sierzega, M.; Bobrzynski, L.; Jedrys, J.; Popiela, T.; Dadan, J.; Drews, M.; Jeziorski, A.; Krawczyk, M.; Starzynska, T.; Wallner, G. Adjuvant chemotherapy with etoposide, adriamycin and cisplatin compared with surgery alone in the treatment of gastric cancer: a phase III randomized, multicenter, clinical trial. *Oncology* 78, 54–61 (2010)
- [28] Lelgemann, M.; Lang, B.; Kunz, R.; Antes, G. Clinical guidelines. What do doctors and patients get from them. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 48, 215–220 (2005)
- [29] Lelgemann, M.; Ollenschläger, G. Evidence based guidelines and clinical pathways: complementation or contradiction? *Internist (Berl)*. 47, 692–697 (2006)
- [30] Liu, T. S.; Wang, Y.; Chen, S.Y. et al. An updated meta-analysis of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 34, 1208–1216 (2008)
- [31] Macdonald, J. S.; Benedetti, J.; Smalley, S.; Haller, D.; Hundahl, S.; Jessup, J.; Ajani, J.; Gunderson, L.; Goldman, B.; Martenson, J. Chemoradiation of resected gastric cancer: A 10-year follow-up of the phase III trial. *J Clin Oncol*, 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 27, 4515 (2009)
- [32] Macdonald, J. S.; Smalley, S. R.; Benedetti, J.; Hundahl, S. A.; Estes, N. C.; Stemmermann, G. N.; Haller, D. G.; Ajani, J. A.; Gunderson, L. L.; Jessup, J. M.; Martenson, J. A. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 345, 725–730 (2001)
- [33] Nakajima, T.; Nashimoto, A.; Kitamura, M.; Kito, T.; Iwanaga, T.; Okabayashi, K.; Goto, M. Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer: a randomised trial. *Gastric Cancer Surgical Study Group. Lancet* 354, 273–277 (1999)
- [34] Nashimoto, A.; Nakajima, T.; Furukawa, H.; Kitamura, M.; Kinoshita, T.; Yamamura, Y.; Sasako, M.; Kunii, Y.; Motohashi, H.; Yamamoto, S. Randomized trial of adjuvant chemotherapy with mitomycin, Fluorouracil, and Cytosine arabinoside followed by oral Fluorouracil in serosa-negative gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group 9206-1. *J Clin Oncol* 21, 2282–2287 (2003)
- [35] NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Gastric Cancer (including Cancer in the proximal 5 cm of the stomach). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf. (20.02.2013)
- [36] Nitti, D.; Wils, J.; Dos Santos, J. G.; Fountzilas, G.; Conte, P. F.; Sava, C.; Tres, A.; Coombes, R. C.; Crivellari, D.; Marchet, A.; Sanchez, E.; Bliss, J. M.; Homewood, J.; Couvreur, M. L.; Hall, E.; Baron, B.; Woods, E.; Emson, M.; van Cutsem, E.; Lise, M. Randomized phase III trials of adjuvant FAMTX or FEMTX compared with surgery alone in resected gastric cancer. A combined analysis of the EORTC GI Group and the ICG. *Ann Oncol* 17, 262–269 (2006)

-
- [37] Okines, A.; Verheij, M.; Allum, W.; Cunningham, D.; Cervantes A. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21, Suppl. 5 (2010)
- [38] Ollenschläger, G.; Kirchner, H.; Fiene, M. Practice guidelines in medicine--validity for clinical application? *Internist (Berl)*. 42, 473-474, 477-483 (2001)
- [39] Pepek, J. M.; Chino, J. P.; Willett, C. G.; Palta, M.; Blazer III, D. G.; Tyler, D. S.; Uronis, H. E.; Czitro B.G. Preoperative chemoradiotherapy for locally advanced gastric cancer. *Radiat Oncol* 8 1748-1770 (2013)
- [40] Porzsolt, F. Grundlagen der Klinischen Ökonomik. Eigenverlag des PVS Verbandes S. 56-62 (2011)
- [41] Porzsolt, F.; Braubach, P.; Flurschütz, P. I.; Göller, A.; Sailer, M. B.; Weiss, M.; Wyer, P. Medical Students Help Avoid the Expert Bias in Medicine. *Creative Education* 1115-1121 (2012)
- [42] Rivera, F.; Galán, M.; Tabernero, J.; Cervantes, A.; Vega-Villegas, M. E.; Gallego, J.; Laquente, B.; Rodríguez, E.; Carrato, A.; Escudero, P.; Massutí, B.; Alonso-Orduña, V.; Cardenal, A.; Sáenz, A.; Giralt, J.; Yuste, A. L.; Antón, A.; Aranda, E. Spanish Cooperative Group for Digestive Tumor Therapy. Phase II trial of preoperative irinotecan-cisplatin followed by concurrent irinotecan-cisplatin and radiotherapy for resectable locally advanced gastric and esophagogastric junction adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75, 1430–1436 (2009)
- [43] Safran, H.; Wanebo, H. J.; Hesketh, P.J. et al. Paclitaxel and concurrent radiation for gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46, 889–894 (2000)
- [44] Sakuramoto, S.; Sasako, M.; Yamaguchi, T.; Kinoshita, T.; Fujii, M.; Nashimoto, A.; Furukawa, H.; Nakajima, T.; Ohashi, Y.; Imamura, H.; Higashino, M.; Yamamura, Y.; Kurita, A.; Arai, K. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 357, 1810–1820 (2007) Erratum in: *N Engl J Med*. 358, 1977 (2008)
- [45] Sasako, M.; Sakuramoto, S.; Katai, H.; Kinoshita, T.; Furukawa, H.; Yamaguchi, T.; Nashimoto, A.; Fujii, M.; Nakajima, T.; Ohashi, Y. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* 29, 4387–4393 (2011)
- [46] Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN. Management of oesophageal and gastric cancer, a national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign87.pdf>. (20.02.2013)
- [47] Siewert, J. R.; Bottcher, K.; Stein, H.J. et al. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 228, 449–461 (1998)
- [48] Stahl, M.; Walz, M. K.; Stuschke, M.; Lehmann, N.; Meyer, H. J.; Riera-Knorrenschild, J.; Langer, P.; Engenhart-Cabillic, R.; Bitzer, M.; Königsrainer, A.; Budach, W.; Wilke, H. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 27, 851–856 (2009)
- [49] Wagner, P. K.; Ramaswamy, A.; Ruschoff, J. et al. Lymph node counts in the upper abdomen: anatomical basis for lymphadenectomy in gastric cancer. *Br J Surg* 78, 825–827 (1991)

[50] Wu, A. W.; Xu G.W.; Wang, H. Y.; Ji, J. F.; Tang, J. L. Neoadjuvant chemotherapy versus none for resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2 (2007) Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 4 (2007)

[51] Ychou, M.; Boige, V.; Pignon, J-P. et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 29, 1715–1721 (2011)

Teile dieser Dissertation wurden bereits publiziert in: Bauer K, Schroeder M, Porzsolt F, Henne-Bruns D. Comparison of international guidelines on the accompanying therapy for advanced gastric cancer: reasons for the differences. *J Gastric Cancer* 15(1) 10-18 (2015)

Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Herr **Prof. Franz Porzsolt** für seine hervorragende Betreuung, seine zügigen Korrekturen und außerordentlich große Bereitschaft, meine unzähligen Fragen zu beantworten. Sein kontinuierliches Interesse an meiner Arbeit und seine zahlreichen Anregungen waren mir eine große Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit. Ganz besonders danken möchte ich ihm aber für seine geduldige, herzliche und überaus freundliche Umgangsweise.

Außerdem danke ich Frau **Prof. Doris Henne-Bruns**, der ärztlichen Direktorin der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, dass ich diese Arbeit unter hervorragenden Arbeitsbedingungen in ihrer Abteilung anfertigen durfte. Auch allen anderen Mitarbeitern der Abteilung danke ich für die freundliche Aufnahme und ständige Hilfsbereitschaft.

Zu guter Letzt danke ich allen, die mich bei dieser Arbeit tatkräftig und moralisch unterstützt haben.

Lebenslauf

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt