

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Retrospektive Analyse eines Patientenkollektivs mit metastasiertem Adenokarzinom  
des Magens und ösophagogastralen Übergangs der Universitätsmedizin Mainz von  
2007 bis 2015

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Soma Viloría Acosta  
aus Frankfurt am Main

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher Vorstand:

[REDACTED]

1. Gutachter:

[REDACTED]

2. Gutachter:

[REDACTED]

Tag der Promotion:

13. März 2023

**Für Oma Daia**

## Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	7
Tabellenverzeichnis.....	9
Abkürzungsverzeichnis .....	10
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>13</b>
<b>2 Literaturdiskussion .....</b>	<b>14</b>
<b>2.1 Epidemiologie des Magen- und Ösophaguskarzinoms .....</b>	<b>14</b>
<b>2.2 Ätiologie und Pathogenese .....</b>	<b>16</b>
<b>2.3 Klassifikation .....</b>	<b>18</b>
<b>2.3.1 Histologische Einteilung .....</b>	<b>18</b>
<b>2.3.2 TNM-Klassifikation und UICC-Stadien .....</b>	<b>19</b>
<b>2.3.3 Einteilung nach morphologischen Aspekten .....</b>	<b>22</b>
<b>2.3.4 Topographisch-Anatomische Lage .....</b>	<b>22</b>
<b>2.4 Klinik und Diagnostik.....</b>	<b>24</b>
<b>2.4.1 Primärdiagnostik.....</b>	<b>24</b>
<b>2.4.2 Staging.....</b>	<b>24</b>
<b>2.5 Metastasen .....</b>	<b>26</b>
<b>2.6 Therapie .....</b>	<b>27</b>
<b>2.6.1 Kurative Therapie.....</b>	<b>27</b>
<b>2.6.2 Palliative Therapie .....</b>	<b>29</b>
<b>3 Material und Methoden .....</b>	<b>34</b>
<b>3.1 Patientenkollektiv .....</b>	<b>34</b>

3.2	Datenerhebung .....	34
3.3	Datenauswertung .....	35
4	Ergebnisse .....	36
4.1	Das Patientenkollektiv .....	36
4.2	Subkollektive .....	40
4.3	Histologie .....	41
4.4	Metastasen .....	44
4.5	Therapien .....	47
4.5.1	Vorbehandlung.....	48
4.5.2	Palliative Chemotherapie .....	48
4.5.3	Operation und Targeted Therapien .....	53
4.6	Überlebensanalyse.....	56
4.6.1	Gesamtüberleben ab Erstdiagnose.....	56
4.6.2	Gesamtüberleben ab Metastasierung .....	57
4.6.3	Lokalisation des Primärtumors .....	58
4.6.4	Tumorgröße.....	59
4.6.5	Histologie.....	60
4.6.6	Metastasen .....	60
4.6.7	Weitere Merkmale .....	60
4.6.8	Chemotherapie.....	61
5	Diskussion .....	63
5.1	Vorbehandlung und medikamentöse Therapie.....	63

<b>5.2</b>	<b>Metastasen .....</b>	<b>64</b>
<b>5.3</b>	<b>Erkrankungsalter und Geschlechterverteilung.....</b>	<b>65</b>
<b>5.4</b>	<b>Primärlokalisation .....</b>	<b>66</b>
<b>5.5</b>	<b>TNM-Klassifikation .....</b>	<b>67</b>
<b>5.6</b>	<b>Zielgerichtete Therapie und Immuntherapie .....</b>	<b>67</b>
<b>5.7</b>	<b>Limitationen .....</b>	<b>71</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>72</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>73</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>82</b>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Altersstandardisierte Verteilung der Inzidenzraten in der Weltbevölkerung im Jahr 2020 .....	15
<b>Abbildung 2:</b> Anatomische Einteilung des Magens .....	18
<b>Abbildung 3:</b> Klassifikation der Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs nach Siewert.....	23
<b>Abbildung 4:</b> Häufigkeitsverteilung der Karzinome innerhalb des Magens .....	37
<b>Abbildung 5:</b> Häufigkeitsverteilung der Karzinome innerhalb des Ösophagus.....	38
<b>Abbildung 6:</b> Häufigkeitsverteilung der aufgetretenen Metastasen im Gruppenvergleich .....	46
<b>Abbildung 7:</b> Häufigkeitsverteilung der aufgetretenen Metastasen im Gruppenvergleich bezogen auf die Primärlokalisierung des Tumors .....	46
<b>Abbildung 8:</b> Aufteilung des Kollektivs nach Therapiemaßnahmen .....	47
<b>Abbildung 9:</b> Häufigkeitsverteilung der palliativen Erstlinientherapie im Gesamtkollektiv .....	49
<b>Abbildung 10:</b> Häufigkeitsverteilung der palliativen Erstlinientherapie im Gruppenvergleich .....	50
<b>Abbildung 11:</b> Häufigkeitsverteilung der palliativen Zweitlinientherapie im Gesamtkollektiv .....	51
<b>Abbildung 12:</b> Häufigkeitsverteilung der palliativen Zweitlinientherapie im Gruppenvergleich .....	52
<b>Abbildung 13:</b> Gesamtüberleben ab Zeitpunkt der Erstdiagnose im Gruppenvergleich .....	56
<b>Abbildung 14:</b> Gesamtüberleben ab Zeitpunkt der Metastasierung im Gruppenvergleich .....	57

<b>Abbildung 15:</b> Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Primärlokalisierung im Gruppenvergleich.....	58
<b>Abbildung 16:</b> Gesamtüberleben der nV-Patienten in Abhängigkeit vom Tumorstadium.....	59
<b>Abbildung 17:</b> Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der palliativen Erstlinientherapie im Gesamtkollektiv.....	62

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Darstellung der TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms .....	20
<b>Tabelle 2:</b> Darstellung der UICC - Stadien des Magenkarzinoms.....	21
<b>Tabelle 3:</b> Darstellung der allgemeinen Charakteristika des Gesamtkollektivs .....	36
<b>Tabelle 4:</b> Darstellung der im Patientenkollektiv erörterten Risikofaktoren .....	39
<b>Tabelle 5:</b> Allgemeine Charakteristika der einzelnen Gruppen .....	41
<b>Tabelle 6:</b> Molekularpathologische Eigenschaften der einzelnen Gruppen .....	43
<b>Tabelle 7:</b> Metastasierung innerhalb des Gesamtkollektivs .....	44
<b>Tabelle 8:</b> Durchgeführte Therapien in Form von Operation oder Targeted Therapien innerhalb der einzelnen Gruppen .....	53
<b>Tabelle 9:</b> Verabreichte Wirkstoffe in der Targeted Therapie.....	55

## Abkürzungsverzeichnis

=	gleich
<	kleiner als
5-FU	5-Floururacil
AEG	Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ACS	American Cancer Society
ASR	Altersstandardisiert
BÖ	Barrett- Ösophagus
BSC	Best supportive care
ca.	circa
CPS	Combined Positive Score
CT	Computertomographie
CTX	Chemotherapie
CUP	Cancer of unknown primarius
ECF	Epirubicin, Cisplatin, 5-FU
ECX	Epirubicin, Cisplatin, Capecitabin
EGFR	epidermal growth factor receptor, epidermale Wachstumsfaktor- rezeptor
EMR	endoskopische Mukosaresektion

ESD	endoskopische Mukosadisektion
et al.	et alii (und andere)
EUS	Endosonographie
FGFR	fibroblast growth factor receptor, Fibroblasten Wachstumsfaktor-rezeptor
FLO	5-FU, Folinsäure, Oxaliplatin
FLOT	5-FU, Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel
FOLFIRI	Folinsäure, 5-FU, Irinotecan
FOLFOX	Folinsäure, 5-FU, Oxaliplatin
FOLFOXIRI	Folinsäure, 5-FU, Oxaliplatin, Irinotecan
G (1-3)	Tumor-Grading (1-3)
GERD	gastroösophageale Refluxkrankheit
ggf.	gegebenenfalls
Her2/neu	human epidermal growth factor receptor 2, humane epidermale Wachstumsfaktorrezeptor 2
<i>HP/H.pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IMBEI	Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informatik
MRT	Magnetresonanztomographie
nV	nicht vorbehandelt

ÖGÜ	ösophagogastraler Übergang
OP	Operation
OS	Overall Survival, Gesamtüberleben
p	p-Wert
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1, Ligand des PD1 Rezeptors
PLF	Folinsäure, 5-Floururacil, Cisplatin
SEMS	selbstexpandierender Metallstent
SRCC	Siegelringzellkarzinom
TNM	Tumor - Nodus (Knoten) - Metastasen
TT	Targeted Therapy, zielgerichtete Therapie
u.a.	unter anderem
UCT	Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen
UICC	Union internationale contre le cancer
V	vorbehandelt
v.a.	vor allem
VEGF	vascular endothelial growth factor, vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor
vs.	versus
WHO	World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel

## 1 Einleitung

Trotz sinkender Inzidenz stellen Magenkarzinome und Karzinome des ösophagogastralen Übergangs eine der häufigsten Krebserkrankungen weltweit dar (1). Gleichzeitig ist die Prognose durch das stille Wachstum dieser Karzinome und der damit oft erst im fortgeschrittenen Stadium erkenntlichen Klinik und Diagnosestellung schlecht (1-3). Magenfrühkarzinome und lokal fortgeschrittene Karzinome werden zwar intentionell kurativ behandelt, trotzdem entwickeln viele der Patienten, meist innerhalb von zwei Jahren, ein Rezidiv (4-6). Dadurch entsteht, genau wie durch bereits vorhandene Metastasierung bei Erstdiagnose, eine palliative Therapiesituation.

Dies wirft die Frage auf, ob sich Patienten, die zunächst kurativ behandelt werden und im Verlauf ein Rezidiv entwickeln, im weiteren klinischen Verlauf von Patienten, welche im primär metastasierten Stadium diagnostiziert werden, unterscheiden.

In dieser Dissertation wurde die Analyse eines Kollektivs durchgeführt, in dem sich die Patienten in solch einer palliativen Therapiesituation befanden. Ein Teil des Kollektivs wurde primär metastasiert diagnostiziert, ein anderer Teil geriet durch Auftreten eines Rezidivs in die palliative Therapiesituation. Diese beiden Subkollektive wurden analysiert, und hinsichtlich verschiedener Faktoren auf ihre Überlebensunterschiede untersucht. Fragestellungen, die beantwortet werden, sind, ob ein frühzeitiges Erkennen im nicht metastasierten Stadium und eine erfolgte Therapie in kurativer Intention ab Metastasierungszeitpunkt einen Überlebensvorteil gegenüber der Diagnose und Therapie im bereits metastasierten Stadium bietet. Es wird das Überleben auf unterschiedliche Faktoren wie Primärlokalisierung des Tumors, Tumorgöße und histologische Eigenschaften untersucht. Zudem soll die Frage beantwortet werden, ob es Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung und dem Überleben in Bezug auf die verschiedenen angewandten Chemotherapieregime und Metastasenlokalisationen gibt.

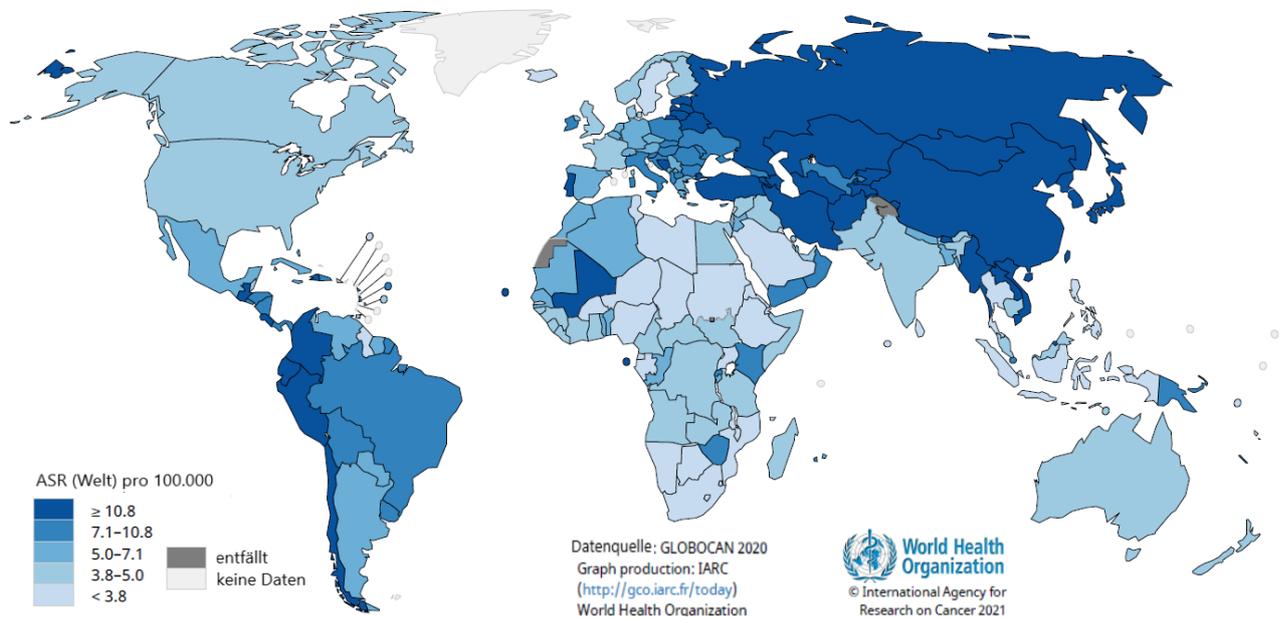
## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Epidemiologie des Magen- und Ösophaguskarzinoms

Das Magenkarzinom ist, trotz sinkender Inzidenzraten, weltweit immer noch für eine hohe Anzahl krebsassoziierter Todesfälle verantwortlich. Während das Magenkarzinom 1975 die weltweit am häufigsten auftretende Krebsentität war (7), wurde es 2015 als fünfhäufigstes Karzinom verzeichnet. Die Sterberaten halten sich allerdings seit 2005 stabil auf dem dritten Platz der krebsassozierten Todesfälle weltweit (8). In Deutschland wurde 2016, laut Robert-Koch-Institut, das Magenkarzinom bei Männern als achthäufigste, bei Frauen als zehnhäufigste maligne Neoplasie registriert, wobei mit Blick auf die Krebssterberaten, das Magenkarzinom sowohl bei Männern als auch bei Frauen an sechster Stelle lag. Trotz des Rückganges von Inzidenz und Todesfällen, weisen Patienten mit Magenkarzinom eine schlechte Prognose auf. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt in Deutschland für Männern 32%, für Frauen 34% (2). Das Risiko an einem Magenkarzinom zu erkranken steigt mit zunehmendem Alter, so erkrankten Männer im Durchschnitt mit 72 Jahren, Frauen mit 76 Jahren (2), Männer erkranken im Mittel doppelt so häufig an Magenkrebs wie Frauen. Mehr als 70% aller Magenkarzinomfälle treten in Entwicklungsländern auf, wobei die Verteilung keinem nachvollziehbaren Muster folgt. Regionen mit den höchsten Inzidenzraten sind Ostasien (v.a. Japan, China und Korea), sowie Südamerika und Osteuropa. Nordamerika und Westeuropa verzeichnen die niedrigste Inzidenzrate (9, 10) (siehe Abbildung 1).

Im Gegensatz zum distalen Magenkarzinom zeigen AEG-Karzinome, in Industrienationen wie Deutschland und den USA, eine deutliche Zunahme der Inzidenz in den letzten Jahrzehnten (11, 12). In Deutschland gehört der Speiseröhrenkrebs (Ösophaguskarzinom) mit einem Anteil von 0,7% bei Frauen und 2,1% bei Männern aller auftretenden Krebserkrankungen, zu den eher selteneren Krebsentitäten. Zu Ösophaguskarzinomen gehören sowohl Plattenepithelkarzinome als auch Adenokarzinome, wobei nur Adenokarzinome definitionsgemäß zu den AEG-Karzinomen gezählt werden. Vor einigen Jahren machten Plattenepithelkarzinome noch die Mehrzahl der Ösophaguskarzinome in Deutschland aus, mittlerweile sind mehr als 50% der Ösophaguskarzinome Adenokarzinome (2). Die Prognose des Ösophaguskarzinoms ist, mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 24% für Frauen und 22% für Männer,

schlecht. Männer erkranken bis zu 3-4 mal häufiger als Frauen, und das mittlere Erkrankungsalter liegt im Schnitt bei 67 Jahren für Männer und 71 Jahren für Frauen (2).



Alle Rechte vorbehalten. Die verwendeten Bezeichnungen und die Präsentation des Materials in diesen Veröffentlichungen implizieren keinerlei Meinungsäußerung seitens der Weltgesundheitsorganisation / Internationalen Agentur für Krebsforschung zum rechtlichen Status eines Landes, Territoriums, einer Stadt oder eines Gebiets oder von seine Behörden oder in Bezug auf die Abgrenzung seiner Grenzen oder Grenzen. Gepunktete und gestrichelte Linien auf Karten stellen ungefähre Grenzlinien dar, für die möglicherweise noch keine vollständige Übereinstimmung besteht.

**Abbildung 1:** Altersstandardisierte Verteilung der Inzidenzraten in der Weltbevölkerung im Jahr 2020  
 Abbildung übernommen und modifiziert aus (13).

## 2.2 Ätiologie und Pathogenese

Um die 95% aller Magenkarzinome gehen aus Drüsengewebe hervor und gehören damit zu den Adenokarzinomen. Die Restlichen verteilen sich auf gastrointestinale Stromatumore, Neuroendokrine Tumore, Lymphome und Leiomyosarkome (14). Innerhalb der Adenokarzinome des Magens, unterscheidet man zwischen einem Nicht-Kardia-Karzinom und einem Kardiakarzinom (siehe Abschnitt 3.1.3 Klassifikation), letzteres zählt zu den AEG-Karzinomen und unterscheidet sich hinsichtlich der Entstehung und Risikofaktoren vom Nicht-Kardia-Karzinom (15).

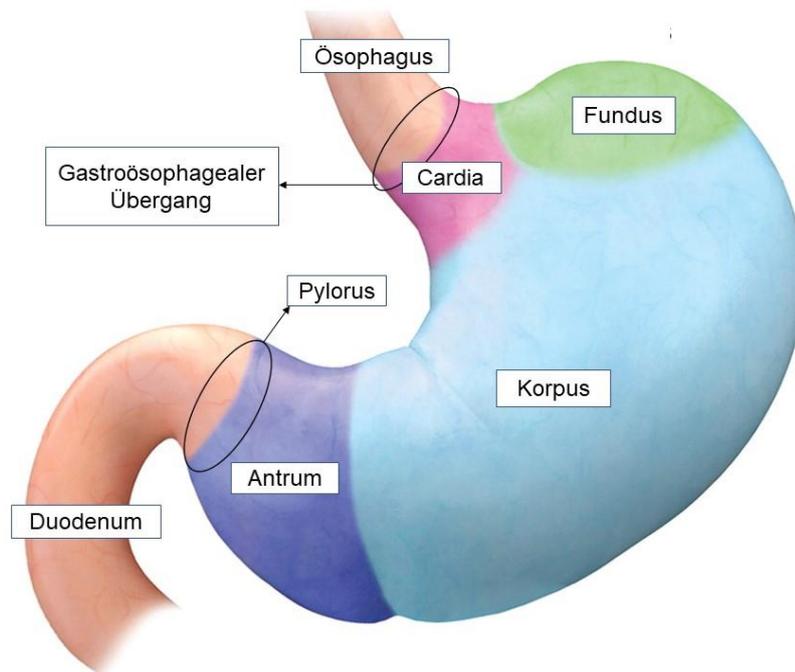
Die Entstehung eines Magenkarzinoms ist multifaktoriell bedingt. Der wichtigste Risikofaktor in der Entwicklung eines Magenkarzinoms ist eine Infektion mit dem Bakterium *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (16). Seit der Entdeckung des Bakteriums durch Warren und Marshall 1982 (17) wurden zahlreiche Studien durchgeführt, die eine *H. pylori* Infektion als Risikofaktor und ausschlaggebendes Kriterium für die Karzinogenese des Magenkarzinoms belegen (18-22), seit 1994 ist das Bakterium durch die WHO als Klasse I Karzinogen anerkannt (23). Die Infektion mit *H. pylori* gilt v.a. für das Nicht-Kardia-Karzinom als Risikofaktor, im Falle der AEG-Karzinome konnte eine Infektion mit *H. pylori* für proximale Magenkarzinome (AEG II und AEG III) als Risikofaktor nachgewiesen werden (24), wobei man das AEG II in zwei Entitäten unterteilen kann: *H. pylori* assoziiert, tritt es im Rahmen einer atrophischen Gastritis als Magenkarzinom auf, bei Ursprung im distalen Ösophagus besteht kein Zusammenhang mit einer *H. pylori* Infektion, jedoch mit einer Gaströsophagealen Refluxkrankheit (GERD) (25, 26). Im Falle eines AEG I hat eine Infektion mit *H. pylori* keinen bedeutenden Einfluss (27).

Steigendes Alter, das männliche Geschlecht, vorangegangene Magenulcera oder Magenoperationen und bestimmte Ernährungs- und Lebensweisen begünstigen ebenfalls die Entstehung eines Magenkarzinoms. Als Risikofaktoren in Ernährung und Lebensstil gelten ein hoher Alkoholkonsum, Nikotinkonsum, eine geringe Ballaststoffzufuhr und fehlende körperliche Aktivität, sowie der Konsum von stark gesalzenen oder gepökelten Speisen, sowie eine fleischreiche und gemüsearme Ernährung (16, 28, 29). Auch genetische Faktoren und eine positive Familienanamnese spielen eine Rolle in der Entwicklung des Magenkarzinoms. Ca. 5-10% der Patienten, die an einem Magenkarzinom leiden weisen eine familiäre Häufung auf (30, 31). Laut einer italienischen Studie aus dem Jahr 2006 war bei fast jedem fünften Magenkarzinompatienten

mindestens ein Verwandter ersten Grades bekannt, der ebenfalls an einem Magenkarzinom litt (32). Die meisten Magenkarzinome treten jedoch sporadisch auf, nur 1-3% aller Magenkarzinome sind auf hereditäre Syndrome zurückzuführen (30, 31).

Die Risikofaktoren für ein AEG-Karzinom decken sich teilweise mit den Risikofaktoren des Magenkarzinoms. Auch hier zählen steigendes Alter, das männliche Geschlecht, Nikotinkonsum, geringe Ballaststoffzufuhr sowie fehlende körperliche Aktivität zu den Risikofaktoren. Übergewicht und GERD scheinen hier jedoch ebenfalls an der Pathogenese beteiligt zu sein, diese Risikofaktoren nehmen für die Entstehung von distalen Magenkarzinomen keine bedeutende Rolle ein (16, 28, 33). Ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung eines AEG-Karzinoms ist der sogenannte Barrett-Ösophagus (BÖ). Ein BÖ ist gekennzeichnet durch eine endoskopisch nachweisbare intestinale Metaplasie des terminalen Ösophagus, eine wesentliche Ursache dafür ist die GERD (34). Durch Zurückfließen von saurem Mageninhalt aufgrund eines insuffizienten Sphinkterschluss kommt es zur Umwandlung des Plattenepithels zu Zylinderepithel vom intestinalen Typ mit Becherzellen (35). Der BÖ gilt als Präkanzerose, was bedeutet, dass Patienten mit BÖ ein erhöhtes Risiko haben an einem AEG-Karzinom zu erkranken. Das allgemeine Risiko für die Entwicklung eines sogenannten Barrett-Karzinoms bei bekanntem BÖ, ist jedoch mit 0,1-0,15% pro Jahr gering (36).

## 2.3 Klassifikation



**Abbildung 2:** Anatomische Einteilung des Magens

Darstellung einer Übersicht der anatomischen Regionen innerhalb des Magens, übernommen und modifiziert aus (37). Kardiakarzinome werden von Nicht-Kardia Karzinomen unterschieden, sie werden zu den AEG-Karzinomen gezählt (siehe Abb. 3). Als Nicht-Kardia Karzinome werden all jene Karzinome bezeichnet, die außerhalb der Kardiaregion entstehen (Fundus, Corpus, Antrum und Pylorus).

### 2.3.1 Histologische Einteilung

Die zwei gängigsten Klassifikationen des Magenkarzinoms nach histologischen Merkmalen sind die Klassifikationen nach Laurén (1965) und WHO (2010). Laurén unterscheidet einen intestinalen Typ, der mit 53% den häufigsten Anteil ausmacht und einen diffusen Typ, der mit ca. 33% auftritt. 14% der auftretenden Karzinome sind laut Laurén nicht eindeutig zuzuordnen und werden als Mischtyp beschrieben. Der intestinale Typ ist durch identifizierbare Drüsenstrukturen mit teilweise papillären oder festen Bestandteilen gekennzeichnet, der diffuse Typ hingegen weist eine fehlende Zelladhäsion auf und besteht aus einzelnen Zellen oder kleinen Zellverbänden, welche die Schichten der Magenwand diffus infiltrieren (38).

Die 2010 WHO-Klassifikation stuft nicht nur das Adenokarzinom des Magens ein, auch weitere, eher seltener auftretende Magenkarzinome werden in dieser Klassifikation berücksichtigt, so z.B. das adenosquamöse und squamöse Karzinom, das Plattenepithelkarzinom, kleinzellige und undifferenzierte Karzinome (35). Das

Adenokarzinom wird laut WHO in vier Subtypen eingeteilt: Das papilläre, das tubuläre und das muzinöse Adenokarzinom, sowie Karzinome mit niedriger Zelladhäsion. Unter Karzinome mit niedriger Zelladhäsion fällt auch das Siegelringzellkarzinom (SRCC) (39, 40). Das tubuläre Adenokarzinom ist der häufigste Subtyp und gehört wie das papilläre und muzinöse Karzinom in der Laurén-Klassifikation zum intestinalen Typ. Das SRCC wächst hingegen diffus, infiltrierend und wird demnach nach Laurén zum diffusen Typ gezählt (40, 41). Das SRCC wurde häufig als prognostisch ungünstiger Subtyp beschrieben, die Studienlage hierzu ist jedoch widersprüchlich. Ein prognostischer Unterschied scheint im Falle eines fortgeschrittenen Magenkarzinoms von Bedeutung zu sein. Einige Studien beschreiben, dass ein SRCC häufiger bei jüngeren und weiblichen Patienten auftritt (42-46).

### **2.3.2 TNM-Klassifikation und UICC-Stadien**

Die TNM-Klassifikation beschreibt die Tumorausbreitung in Form von lokalem Tumorstadium bzw. Tiefeninfiltration (T-Kategorie), Lymphknotenbefall (N-Kategorie) und Fernmetastasierung (M-Kategorie) (47). Die aus der TNM-Klassifikation resultierende UICC-Stadieneinteilung ist v.a. für die Prognosestellung und Therapieplanung bedeutend. In Tabelle 1 ist eine Übersicht über die verschiedenen TNM-Stadien des Magenkarzinoms illustriert, die entsprechende Stadieneinteilung nach UICC ist aus Tabelle 2 zu entnehmen.

**Tabelle 1:** Darstellung der TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms

Kategorie	TNM	Erläuterung
T	T1	Oberflächlich infiltrierender Tumor
	T1a	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis Mucosae
	T1b	Tumor infiltriert Submucosa
	T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
	T3	Tumor infiltriert Subserosa
	T4	Tumor perforiert Serosa (viszerales Peritoneum) oder infiltriert benachbarte Strukturen
	T4a	Tumor perforiert Serosa viszerales Peritoneum)
	T4b	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen
N	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastasen in 1-2 regionären Lymphknoten
	N2	Metastasen in 3-6 regionären Lymphknoten
	N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten
	N3a	7-15 Lymphknoten
	N3b	≥ 16 Lymphknoten
M	M0	Keine Metastasen
	M1	Fernmetastasen

*Anmerkung.* Tabelle nach (16)

**Tabelle 2:** Darstellung der UICC - Stadien des Magenkarzinoms

Stadium	T-Kategorie	N-Kategorie	M-Kategorie
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
IIIB	T4b	N0 oder N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
IIIC	T4b	N2 oder N3	M0
	T4a	N3	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

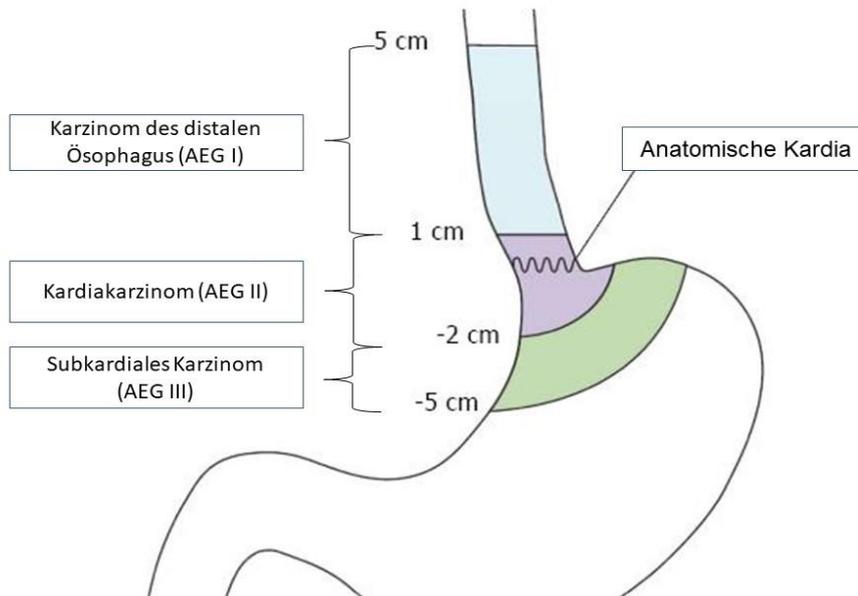
Anmerkung. Tabelle nach (48)

### 2.3.3 Einteilung nach morphologischen Aspekten

Durch die Bestimmung der Tiefeninfiltration mittels TNM-Klassifikation, lässt sich das Magenkarzinom in ein Magenfrühkarzinom und ein fortgeschrittenes Karzinom unterteilen. Magenfrühkarzinome sind solche, die auf Mukosa und Submukosa beschränkt sind, unabhängig vom Lymphknoten-Status. Alles was über diese Schichten hinausgeht, wird als fortgeschrittenes Karzinom eingestuft (1). Magenfrühkarzinome werden in der japanischen Klassifikation der Magenkarzinome nach ihrer morphologischen Erscheinung beschrieben. Sie unterscheidet den vorgewölbten (I), den oberflächlichen (II) und den exkavierten (III) Typ, wobei der oberflächliche Typ in die drei Subtypen erhaben (IIa), flach (IIb) und abgesenkt (IIc) unterteilt wird (49). Fortgeschrittene Karzinome werden nach Borrmann klassifiziert, auch hier wird nach dem makroskopischen Erscheinungsbild unterteilt. Die Borrmann-Klassifikation teilt das Magenkarzinom in folgende vier Typen ein: polypoid (I), ulzeriert (II), infiltrativ ulzeriert (III) und diffus infiltrierend (IV) (50). Die Unterteilung in Magenfrühkarzinom und fortgeschrittenes Magenkarzinom, kann v.a. zur Prognosestellung hilfreich sein. Patienten mit Magenfrühkarzinom haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 85-100%, bei fortgeschrittenem Magenkarzinom liegt diese nur noch bei 5-20% (1).

### 2.3.4 Topographisch-Anatomische Lage

AEG-Karzinome werden vorwiegend nach Siewert klassifiziert. Dieses Klassifikationssystem wurde 1987 entworfen und richtet sich nach der anatomischen Lage der Karzinome. Es werden drei Subtypen unterschieden: Karzinome des distalen Ösophagus (AEG I), das Kardial-Karzinom (AEG II) und subkardiale Karzinome (AEG III) (siehe Abbildung 3) (51). Diese Unterteilung bietet v.a. bei der Entscheidung über den chirurgischen Zugangsweg eine Hilfestellung und sollte laut der International Gastric Cancer Association und der International Society for Diseases of the Esophagus, weltweit als Grundlage für Definition, Beurteilung und Therapieentscheidung angewandt werden (52, 53).



**Abbildung 3:** Klassifikation der Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs nach Siewert  
Abbildung nach (51), übernommen und modifiziert aus (54).

AEG I Karzinome sind Adenokarzinome des distalen Ösophagus und entspringen in den meisten Fällen einem Barrett-Ösophagus, welcher durch GERD verursacht wird und als Präkanzerose gilt (52, 55). Im Falle der AEG II und AEG III Karzinome spielt ein Barrett-Ösophagus eine untergeordnete Rolle (55).

Ob ein AEG-Karzinom dem Ösophagus oder dem Magen entspringt ist im klinischen Alltag, v.a. bei größeren Tumoren, oft nicht eindeutig zuordbar (1). Laut AJCC werden Karzinome, die am ösophagogastralen Übergang (ÖGÜ) entspringen oder innerhalb der umliegenden 5 cm des ÖGÜ liegen und diesen miteinbeziehen, seit der 7. Auflage des Cancer Staging Manuals zu den Ösophaguskarzinomen gezählt. Nur wenn der Tumor in den proximalen 5 cm des Magens liegt, den ÖGÜ jedoch nicht miteinbezieht, oder distaler gelegen ist, sollte er als Magenkarzinom klassifiziert und nach der zugehörigen TNM-Klassifikation eingestuft werden (48).

## **2.4 Klinik und Diagnostik**

In frühen Stadien ist das Magenkarzinom asymptomatisch, weshalb es in den meisten Fällen erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird (1). Häufige Symptome sind Gewichtsverlust und abdominelle, v.a. epigastrische Beschwerden. Patienten können über eine Abneigung gegen Fleisch berichten und Übelkeit, rezidivierendes Erbrechen sowie gastrointestinale Blutungen oder Meläna, mit oder ohne begleitende Eisenmangelanämie können auftreten (16, 35, 56). Patienten mit AEG können zusätzlich Dysphagie präsentieren und eine Refluxanamnese aufweisen (35).

### **2.4.1 Primärdiagnostik**

In der Primärdiagnostik eines Karzinoms des Magens oder des ösophagogastralen Übergangs besitzt die Endoskopie die höchste Sensitivität und Spezifität. Die Diagnose wird durch eine vollständige Endoskopie von Ösophagus und Magen gestellt, durch Biopsieentnahmen wird der Befund histologisch gesichert (57). Bei negativer Histologie, wird empfohlen zunächst eine erneute Biopsieentnahme durchzuführen. Bleibt diese, trotz verdächtiger Klinik und makroskopisch sichtbarer Läsion negativ, so kann eine endosonographische Punktion als Verfahren herangezogen werden oder eine endoskopische Resektion der verdächtigen Läsion durchgeführt werden. Eine Laparoskopie kann bei ausbleibender positiver Histologie und negativer Endosonographie als Diagnosemittel sinnvoll sein, sollte jedoch als letztmögliche Option in Betracht gezogen werden und eine Einzelfallentscheidung bleiben (16, 58).

### **2.4.2 Staging**

Das Staging ist für die Stadieneinteilung unerlässlich, da die Stadieneinteilung entscheidend für Therapieansatz und Prognose ist. Die Durchführung des Staging folgt nach gesicherter Diagnose, als bildgebende Verfahren von Bedeutung sind hier die B-Bild-Sonographie, die Endosonographie (EUS) und die Computertomographie (CT). Die B-Bild-Sonographie bietet eine zuverlässige Methode zum Nachweis von Fernmetastasen, wie z.B. Lebermetastasen. Bei zusätzlicher Kontrastmittelverstärkung erreicht die B-Bild-Sonographie eine mit der CT vergleichbare Genauigkeit und birgt zudem keine Strahlenbelastungen für den Patienten (59, 60). Daher sollte sie als Diagnostikum der ersten Wahl zum Ausschluss von Fernmetastasen verwendet werden.

Im Falle eines AEG-Karzinoms dient die B-Bild-Sonographie des Halses zusätzlich zur Beurteilung der zervikalen Lymphknoten (16).

Nach Ausschluss von Fernmetastasen ermöglicht die Endosonographie, durch Darstellung der Wandschichten eine Beurteilung der Tiefeninfiltration. Die Sensitivität betreffend, ist die Endosonographie der Computertomographie gleichgestellt und sollte daher bei kurativem Therapieansatz Teil des Standardverfahren im Staging sein. Zum Ausschluss von Lymphknotenmetastasen und zum Nachweis vorliegender Fernmetastasen ist die Endosonographie allerdings nicht sensitiv genug, daher sollte ergänzend eine Computertomographie durchgeführt werden (16).

Die Computertomographie bietet ebenfalls die Darstellung der Wandschichten und damit die Feststellung der Tiefeninfiltration, zur Optimierung wird hier eine Distension des Magens mit oralem Kontrastmittel oder Wasser empfohlen, um eine bessere Diskriminierung der Wandschichten und der umliegenden Strukturen zu erreichen. Bei kurativer Intention sollte eine Computertomographie des Thorax, Abdomens und des Beckens durchgeführt werden, um Fernmetastasen auszuschließen (16).

Eine Staginglaparoskopie bietet den verlässlichen Ausschluss einer Peritonealkarzinose. In einer Metaanalyse von Ramos R.F. et al. aus dem Jahr 2016 konnte für die Staginglaparoskopie eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 100% nachgewiesen werden (61). Da das Vorhandensein einer Peritonealkarzinose therapieentscheidend ist, sollte diese vor Beginn einer neoadjuvanten Therapie durchgeführt werden (16).

Weitere Mittel zur Diagnostik gehören bis dato nicht zum Standard Staging. Ein MRT bietet keine Vorteile gegenüber einem EUS oder einer CT, und sollte daher nur als CT-Ersatz, bei bestehenden Kontraindikationen durchgeführt werden (62). Knochenmetastasen können mittels Knochenszintigraphie diagnostiziert werden, hier sollte sich der Einsatz jedoch auf Patienten mit klinischem Verdacht begrenzen (16).

## 2.5 Metastasen

Eine Metastasierung ist die Streuung von Tumorzellen und Absiedelung in entfernten Organen mit Bildung von Neoplasien derselben Entität des Primärtumors. Diese Eigenschaft besitzen maligne Tumore, durch ihre Fähigkeit der Invasion des Gefäß- oder Lymphsystems sowie des umliegenden Gewebes (35, 63). Durch die blande Klinik und die fehlenden Symptome im Frühstadium der Erkrankung, werden viele Patienten mit Magenkarzinom erst im metastasierten Stadium diagnostiziert. Bei 70% der Patienten liegt bei Diagnosestellung bereits eine Lymphknotenmetastasierung vor (35). Eine Metastasierung gilt als Fortschreiten der Erkrankung und geht im Falle des Magenkarzinoms mit einer erheblich schlechteren Prognose einher (1). Laut der American Cancer Society (ACS) beträgt die 5 Jahres Überlebensrate bei Magenkarzinom 70% für den Fall, dass es sich um einen lokalen Tumorbefund handelt. Sobald der Tumor regional gestreut hat fällt die 5 Jahres Überlebensrate bereits auf 32%, und im Falle von Fernmetastasen, beträgt sie nur noch 6% (3).

Das Magenkarzinom metastasiert früh v.a. in Leber, Peritoneum, Lunge, Knochen und Lymphknoten (64, 65). Die lymphogene Ausbreitung infiltriert Lymphknoten an der großen und kleinen Kurvatur des Magens, im Bereich des Truncus coeliacus sowie paraaortal und mesenterial. Leber, Lunge, Knochen und Gehirn werden durch hämatogene Streuung infiltriert und per continuitatem werden umliegende Strukturen wie Ösophagus, Duodenum, Kolon und Pankreas infiltriert. Eine Peritonealkarzinose und Abtropfmetastasen in Ovarien (Krukenberg-Tumor) oder im Douglas-Raum entwickeln sich per contiguitatem. Liegt der Primärtumor im Ösophagus, so infiltriert er frühzeitig benachbarte Organe und streut lymphogen, die hämatogene Ausbreitung erfolgt relativ spät (35).

## 2.6 Therapie

Die Therapie eines Magen- oder AEG-Karzinoms hängt davon ab, in welchem Stadium sich der Patient bei Diagnosestellung befindet. Mögliche Therapieansätze und die Entscheidung über die bestmögliche Therapie sollten immer in einem interdisziplinären Tumorboard besprochen werden (16). Grundsätzlich unterscheidet man kurative Therapieansätze, die v.a. auf der Resektion des Tumors basieren und solche Therapieansätze die durch chemotherapeutische Palliation keine Heilung, jedoch eine Lebensverlängerung und Verbesserung der Lebensqualität erzielen.

### 2.6.1 Kurative Therapie

#### 2.6.1.1 Resektion

Liegt ein Magenfrühkarzinom vor, kann eine endoskopische Therapie in Form einer Endoskopischen Mukosadisektion (ESD) angestrebt werden. Eine kurative Behandlung ist nur im Falle einer en-bloque R-0 Resektion gegeben. Aus diesem Grund empfiehlt sich mittlerweile die ESD als Standardverfahren, da durch sie im Gegensatz zur Endoskopischen Mukosaresektion (EMR) häufiger eine R-0 Resektion erreicht und dadurch gleichzeitig die Rezidivrate gesenkt wird (66). Voraussetzung für die endoskopische Therapie ist, dass es sich um ein nicht ulzeriertes Magenfrühkarzinom handelt, welches sich auf die Mukosa beschränkt und einen max. Durchmesser von 2cm aufweist. Zusätzlich muss es dem intestinalen Typ nach Laurén bzw. einem histologischen Differenzierungsgrad von G1/G2 entsprechen. Sind diese 4 Kriterien nicht erfüllt, oder handelt es sich beim vorliegenden Karzinom nicht um ein Magenfrühkarzinom bleibt als einzige kurative Therapieoption die chirurgische Resektion (16). Ziel der chirurgischen Resektion ist, wie bei der endoskopischen Resektion ein postoperativer R-0 Status, um diesen zu erreichen muss während Resektion auf ausreichend Sicherheitsabstand geachtet werden. Differenziert werden hier die beiden histologischen Subtypen nach Laurén, während bei einem intestinalen Typ ein Sicherheitsabstand von 5cm ausreicht, wird im Falle eines diffusen Typs ein Sicherheitsabstand von 8cm empfohlen, da dieser sich nicht immer kontinuierlich innerhalb des Magens ausbreitet (16).

Im Falle eines distalen Magenkarzinoms ist die subtotale einer totalen Gastrektomie gleichwertig (16, 67), letztere sollte bei proximalen Magenkarzinomen durchgeführt

werden. Bei AEG-Karzinomen sollte eine erweiterte Gastrektomie vorgenommen werden, dies entspricht einer zusätzlichen distalen Ösophagusresektion. Hier werden chirurgisches Vorgehen und damit der intraoperative Zugangsweg durch die Klassifikation nach Siewert definiert. Während im Falle eines AEG I eine transthorakale subtotale Ösophagektomie durchgeführt wird, steht beim AEG II sowohl die transthorakale Ösophagektomie, als auch die hiatale erweiterte Gastrektomie zur Auswahl. Bei vorliegendem AEG III ist die hiatale erweiterte Gastrektomie das geeignetste OP-Verfahren (16). Teil der chirurgischen Therapie ist auch eine D2-Lymphadenektomie, hierbei werden die Lymphknoten der Kompartimente I und II reseziert. Insgesamt sollten dabei mindestens 25 Lymphknoten entnommen werden (16).

### **2.6.1.2 Chemotherapie und Radiochemotherapie**

Ab einem Stadium cT2 kann zusätzlich zur Resektion eine perioperative Chemotherapie durchgeführt werden, eine eindeutige Empfehlung liegt laut der Deutschen Leitlinien erst ab Stadium cT3 vor, da für niedrigere Stadien keine eindeutige Studienlage vorliegt (16). Die Perioperative Chemotherapie ist eine Behandlungsform, bei der Chemotherapeutika sowohl vor (neoadjuvant) als auch nach (adjuvant) einer operativen Resektion Anwendung finden. In mehreren Studien konnte durch Anwendung einer perioperativen Chemotherapie, sowohl für Magenkarzinome als auch AEG-Karzinome, eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens, sowie der progressionsfreien Zeit festgestellt werden (68, 69). Als Therapie hat sich das Kombinationsregime FLOT (5-Flouracil, Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel) bewährt und mittlerweile als Standardtherapie der perioperativen Therapie etabliert (16). Auch die Therapiekonzepte der rein neoadjuvanten Chemotherapie und der präoperativen Radiochemotherapie waren die letzten Jahre Gegenstand zahlreicher Studien. Beide können als wirksame Behandlungsform mit verbesserter progressionsfreier Zeit und höherer R0-Resektionsrate, im Vergleich zu einer isolierten chirurgischen Resektion bezeichnet werden, ohne die postoperative Mortalität zu erhöhen (68-70). Ob eine postoperative adjuvante Therapie vorgenommen wird, hängt vom Therapieansprechen der neoadjuvanten Therapie ab. Bei gutem Ansprechen und einer Regression des Tumors sollte eine adjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie durchgeführt werden, wird unter neoadjuvanter Therapie hingegen ein Progress verzeichnet, ist von weiterführender Therapie nach der operativen Resektion abzusehen (16).

## **2.6.2 Palliative Therapie**

### **2.6.2.1 Medikamentöse Tumortherapie**

Ein Patient mit Magen- oder AEG-Karzinom befindet sich in einer palliativen Therapiesituation, sobald ein UICC Stadium T4b mit Infiltration von nicht resezierbaren Nachbarstrukturen vorliegt, oder Fernmetastasen diagnostiziert werden. In diesem Fall wird eine systemische Kombinationschemotherapie empfohlen, sofern der Allgemeinzustand des Patienten dies zulässt (16). Sie bietet nicht nur eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, auch eine verbesserte Lebensqualität und Symptomkontrolle konnte im Vergleich zur Best supportive care Therapie, in zahlreichen Studien nachgewiesen werden (71-75). Generell von Bedeutung ist der rasche Beginn der medikamentösen Tumortherapie, um ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Zusätzlich sollte während laufender Therapie in kurzen, regelmäßigen Abständen sowohl eine bildgebende Diagnostik erfolgen als auch das Wohlbefinden und der Allgemeinzustand des Patienten evaluiert werden, um einen weiteren Tumor- oder Metastasenprogress frühzeitig feststellen zu können. Jede Chemotherapie bietet neben den erwünschten Wirkungen ein gewisses Niveau an Toxizität, durch regelmäßiges Reevaluieren des Krankheitsprogresses soll einer überflüssigen Therapie, welche nicht anschlägt, jedoch Nebenwirkungen hervorrufen kann, vorgebeugt werden (16).

### **2.6.2.2 Erstlinie**

Die Erstlinientherapie gibt als Mittel der Wahl die Therapieregime vor, welche sich in Studien bewährt haben und ein günstiges Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil aufweisen. Die Deutsche Leitlinie empfiehlt in der Erstlinientherapie eine Kombinationstherapie aus Platin- und Flouropirimidinbasierten Chemotherapeutika (16). Wagner, et al. untersuchten in ihrer Metaanalyse aus dem Jahr 2010 13 verschiedene Studien zur Kombinationstherapie und beschrieben Hinweise auf ein Überlebensvorteil gegenüber der Verabreichung einer Monotherapie (Medianes Gesamtüberleben im Schnitt 8,3 vs. 6,7 Monate) (71). Sie beschrieben zwar ein erhöhtes Toxizitätsprofil bei Anwendung einer Kombinationstherapie, die Nebenwirkungen können jedoch behandelt oder durch Auswahl und Wechsel der Chemotherapeutika beeinflusst werden. So bewies Oxaliplatin, dass es Cisplatin im Wirkungsprofil nicht unterlegen ist, gleichzeitig jedoch ein niedrigeres Toxizitätsniveau aufweist (76, 77). Cisplatinbasierte Kombinationstherapien sind PLF (Folinsäure,5-FU, Cisplatin), ECX (Epirubicin, Cisplatin, Capecitabin)

und ECF (Epirubicin, Cisplatin, 5-FU), Oxaliplatin wird als FLO (5-FU, Folinsäure, Oxaliplatin), oder FOLFOX Regime (Folinsäure, 5-FU, Oxaliplatin) mit Flouropyrimidinen kombiniert. Patienten in höherem Alter (>65 Jahre) leiden vermehrt unter den Nebenwirkungen, die im Rahmen von Kombinationstherapien auftreten können. Hier kann eine Monotherapie angewandt werden, da diese im Vergleich zur Kombinationstherapie ein niedrigeres Toxizitätsprofil aufweist und Kombinationstherapien bei älteren Patienten keinen Vorteil gegenüber der Monotherapie zu bieten scheinen (78-80). Substanzen, die im Rahmen einer Monotherapie eingesetzt werden, sind die Flouropyrimidine 5-FU, Capecitabin (Vorstufe von 5-FU) und S-1 (16).

### **2.6.2.3 Zweitlinie**

Die Zweitlinientherapie ist eine Behandlungsoption im Falle eines Tumorprogresses unter Erstlinientherapie, den fast alle Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom im Verlauf erleiden. Sie sollte Patienten mit gutem Allgemeinzustand angeboten werden, da sie das Überleben, im Vergleich zur Best Supportive Care Therapie, statistisch signifikant verbessert. So beschrieben Thuss et al., im Jahr 2011 bei Gabe von Irinotecan und Ford et al., im Jahr 2014 bei Gabe von Docetaxel, einen Überlebensvorteil von jeweils 1,6 Monaten gegenüber einer BSC-Therapie (81, 82). Vor Beginn einer Zweitlinientherapie ist abzuwägen, ob eine weitere Therapie sinnvoll erscheint oder ggf. eine Betreuung durch spezialisierte palliativmedizinische Einrichtungen einzuleiten ist. Dies kann zusätzlich oder alternativ zur medikamentösen Tumorthherapie in Betracht gezogen werden (16). Entschließen sich Patient und Arzt zur Durchführung einer Zweitlinientherapie, stehen zwar verschiedene Medikamente zur Verfügung, ein Großteil dieser ist jedoch nicht zugelassen, wodurch Entscheidungen im Klinikalltag erschwert werden können. Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel werden, sobald angewendet im Off-Label-Use verabreicht, die bisher einzige zugelassene Zweitlinientherapie besteht aus Ramucirumab mit oder ohne zusätzlicher Gabe von Paclitaxel (16). Ramucirumab ist ein Anti-VEGF-Rezeptor-Antikörper, der sich in Studien in der Zweitlinie als signifikant überlebensverlängernd erwies. Fuchs et al., beschrieben 2014 ein verbessertes medianes Gesamtüberleben von 1,4 Monaten, bei Ramucirumab Monotherapie im Gegensatz zur Placebogabe (83), und auch in Kombination mit Paclitaxel erwies sich Ramucirumab in der RAINBOW-Studie von Wilke et al., aus dem Jahr 2014, im Vergleich zum Placebo, im Schnitt um 2,2 Monate lebensverlängernd (84). Obwohl sich Irinotecan in mehreren Studien als mögliche Alternative zu Paclitaxel

herausstellte und sich das Gesamtüberleben der behandelten Patienten statistisch nicht signifikant unterschied, ist es bisher, im Rahmen des FOLFIRI oder FOLFOXIRI Regime, nur beim Kolorektalem Karzinom zugelassen (81, 85-87).

#### **2.6.2.4 Zielgerichtete Therapie und Immuntherapie**

Die Targeted Therapie (TT) ist eine sogenannte zielgerichtete Tumortherapie mit dem Hintergrund Tumorzellen auf molekularer Ebene spezifisch anzugreifen, sodass eine bessere Wirksamkeit bei gleichzeitig geringeren Nebenwirkungen erzielt wird. Angriffspunkt der TT sind tumorale Wachstumsfaktoren und ihre Rezeptoren, wie EGFR und VEGF. EGFR wirkt bei Ligandenbindung proliferativ auf das Zellwachstum, VEGF fördert die Angiogenese und damit die Sauerstoff- und Nährstoffzufuhr des Tumors. Durch Inhibition der entsprechenden Rezeptoren oder Liganden auf Zellebene mittels spezifischer Antikörper oder Tyrosinkinaseinhibitoren kann das Tumorwachstum eingeschränkt werden (88). Die zielgerichtete Therapie wird mittlerweile erfolgreich für die Behandlung verschiedener Tumorentitäten verwendet, darunter auch Mammakarzinome, Kolorektale Karzinome, Lungenkarzinome und Ovarialkarzinome (89). Im Fall des Magenkarzinoms hat die Anti-Her2/neu-Therapie eine bedeutende Rolle erlangt. Her2/neu ist ein Membranprotein, welches zu den Rezeptoren der EGF-Familie gehört und im Rahmen eines Magenkarzinoms von Tumorzellen überexprimiert werden kann (90). ToGA, eine Phase III Studie, aus dem Jahr 2010 belegte den Überlebensvorteil des Zusatzes des Her2/neu Antikörpers Trastuzumab zur medikamentösen Kombinationstherapie im Falle einer Her2/neu-Überexpression und Amplifikation (91). Daher empfiehlt die Deutsche Leitlinie eine Testung des Her2/neu-Status vor Beginn jeglicher medikamentöser Tumortherapie und eine Addition von Trastuzumab zur Cisplatin-/Flourpyrimidinhaltigen Erstlinientherapie, bei positivem Her2/neu-Status (16). Weitere Antikörper sind Bestandteil laufender Studien und sollten bisher nicht außerhalb dieser eingesetzt werden (16, 92).

Auch für Magenkarzinompatienten ohne Her2/neu Überexpression liegen mittlerweile vielversprechende Studienergebnisse in Bezug auf eine Immuntherapie vor. Die Immuntherapie, ebenfalls als zielgerichtete Therapie nutzt und stimuliert das menschliche Immunsystem um Tumorzellen besser identifizieren und bekämpfen zu können. So konnte in der KEYNOTE-062 Studie ein längeres medianes Gesamtüberleben für den monoklonalen Antikörper Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie, bei Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) positiven Patienten mit einem Combined Positive

Score (CPS) von  $\geq 10$ , beobachtet werden (17,4 vs. 10,8 Monate medianes OS) (93). Bei PD-L1 handelt es sich um einen Liganden, der das auf u.a. Immunzellen vorhandene PD-1 Transmembranprotein bindet, und dadurch die jeweiligen Zellen inaktiviert. Pembrolizumab bindet als Checkpoint-Inhibitor ebenfalls an PD-1 und verhindert dadurch eine Inaktivierung von Immunzellen und führt damit zu einer erhöhten immunologischen Reaktion im Kampf gegen Tumorzellen (94). Der CPS Wert ist der prozentuale Anteil, aller PD-L1 exprimierenden Zellen (Tumorzellen, Lymphozyten und Makrophagen), bezogen auf alle vitalen Tumorzellen. Ab einem CPS Wert von  $\geq 1$  geht man von einer positiven PD-L1 Expression aus (95), je nach Entität dient der CPS zur Selektion der zu behandelnden Patienten.

Auch für den PD-1 bindenden monoklonalen Antikörper Nivolumab wurde in der ATTRACTION-2 Studie im Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikant verlängertes medianes Gesamtüberleben festgestellt (5,25 vs. 4,14 Monate) (96). Die CheckMate-649 Studie untersuchte die Wirkung von Nivolumab in Kombination mit flouropyrimidinhaltinger Chemotherapie bei Tumoren, welche PD-L1 mit einem CPS  $\geq 5$  exprimieren. Auch hier konnte Nivolumab seine Überlegenheit sowohl im Gesamtüberleben als auch im Hinblick auf die progressionsfreie Zeit, im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie, beweisen (97, 98). In der CheckMate-577 Studie verdoppelte Nivolumab in adjuvantem Therapiesetting das krankheitsfreie Überleben im Vergleich zur Placebogabe (22,4 vs. 10,4 Monate) (99).

Pembrolizumab und Nivolumab sind mittlerweile zur Therapie von Magen- und Ösophaguskarzinomen zugelassen und werden als neuer Standard sowohl in der neoadjuvanten, der adjuvanten und palliativen Therapie angesehen (100, 101).

### **2.6.2.5 Weitere palliative Therapieoptionen**

Teil der palliativen Therapie ist die Symptomkontrolle zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. Durch das fortgeschrittene Stadium kann der Tumor je nach Lokalisation Mageneingang oder -ausgang stenosieren. Patienten leiden dadurch oft an Dysphagie, rezidivierendem Erbrechen oder erheblichen Schwierigkeiten der Nahrungszufuhr. In diesem Fall kann bei einem Magenkarzinom eine Stentimplantation (SEMS) oder eine Gastroenterostomie durchgeführt werden, um eine enterale Ernährung des Patienten zu gewährleisten (16, 102, 103). Bei AEG-Karzinomen haben sich SEMS als Standardtherapie der symptomatischen Tumorstenose etabliert (104). Der SEMS lindert Symptome der Dysphagie und bietet im Vergleich zu alternativen Therapien wie intraluminaler Brachytherapie oder perkutaner Radiatio ein niedrigeres Nebenwirkungsprofil (105). Der Nutzen einer palliativen Gastrektomie ist bis dato umstritten und sollte nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden, sie kann jedoch im Rahmen von endoskopisch unstillbaren Tumorblutungen als letztmögliche Therapieoption in Betracht gezogen werden (16).

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Patientenkollektiv**

Das Patientenkollektiv umfasste zu Beginn eine Anzahl von 192 Patienten. Acht Patienten wurden aufgrund von unzureichender Datenlage aus der Studie ausgeschlossen und zwei wurden aufgrund eines CUP-Syndroms ausgeschlossen. Dadurch ergab sich ein Gesamtkollektiv von  $n=182$ .

Bei allen Patienten in diesem retrospektiv erhobenen Datensatz handelt es sich um Personen, die im Zeitraum von 2007 bis 2015 an einem metastasierten Adenokarzinom des Magens, des ösophagogastralen Übergangs oder des Ösophagus erkrankten und in der Gastroenterologie der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin in Mainz palliativ betreut und therapiert wurden.

### **3.2 Datenerhebung**

Die Datenbank der Universitätsmedizin Mainz wurde nach ICD-10 Codierung durchsucht und alle Patienten mit ICD-10 Codierung Neubildung im Ösophagus (C15) oder Neubildung im Magen (C16) wurden in einer Exceltabelle mit Namen und Geburtsdatum zur Verfügung gestellt. Daraus wurden alle Patienten mit Adenokarzinom herausgefiltert und mittels SAP auf Metastasierung überprüft. Nachdem das Gesamtkollektiv von  $n=182$  ermittelt war, wurden weitere relevante Daten mittels SAP erhoben und in einer Excel-Tabelle pseudoanonymisiert gesammelt. Die Daten wurden nach Geburtsdatum, Geschlecht, Erstdiagnosedatum und Lokalisation des Primärtumors, Datum und Lokalisation der Metastasierung, erhaltener Therapie und Progress-, sowie Todesdaten gegliedert. Weitere Datenerhebung wurde durch Einblick in archivierte Papierakten ermöglicht und ergänzend zur Datenerhebung mittels SAP verwendet.

Das Diagnosedatum wurde aus den, im SAP archivierten Pathologiebefunden erhoben. Wenn kein Pathologiebefund in den Daten zu verzeichnen war, wurde das Diagnosedatum aus einem Arztbrief verwendet. Da in diesem Fall meist nur Monat und Jahr der Erstdiagnose angegeben war, wurde bei diesen Patienten der Erste des entsprechenden Monats als Tag der Erstdiagnose verwendet. Dies war bei 24 Patienten der Fall. Bei vier Patienten konnte nur das Jahr der Erstdiagnose ausfindig gemacht werden, hier wurden sowohl Tag als auch Monat auf jeweils den Ersten festgelegt.

Die exakten Todesdaten konnten bei 132 mittels SAP oder dank Informationsübermittlung des UCT (Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen) festgestellt werden. Bei 49 Patienten konnte kein Todesdatum ermittelt werden, hier wurde das Datum des letzten Kontakts hinterlegt. Ein Patient lebte zum Zeitpunkt der Datenzensur (29.05.2018) noch.

### **3.3 Datenauswertung**

Die Auswertung und Analyse der Daten erfolgte mit SPSS 23. Die in Excel entworfene Tabelle wurde hierzu in SPSS 23 importiert. Nach freundlicher Beratung des Instituts für Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), der Johannes Gutenberg-Universität, wurden die Daten ausgewertet.

Die Daten wurden zunächst deskriptiv analysiert und tabellarisch oder in Textform aufgeführt. Graphische Darstellungen wurden mit Excel 2010 erstellt. Das Überleben der Patienten wurde in Bezug auf verschiedene Merkmale mittels Kaplan-Meier-Kurven untersucht und durch die Durchführung eines Log-Rank-Test deren Gleichheit überprüft. Die analysierten Merkmale waren das Gesamtüberleben ab Erstdiagnose und Metastasierungszeitpunkt, das Gesamtüberleben abhängig von Primärlokalisation, Tumorgroße, Histologie, sowie der unterschiedlichen Metastasenlokalisationen und erhaltener Chemotherapie. Das Überleben im Hinblick auf Alter und Geschlecht der Patienten wurde mithilfe von medianen Überlebenszeiten verglichen.

Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt, p-Werte  $< 0,05$  sind als statistisch signifikant zu werten.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Das Patientenkollektiv

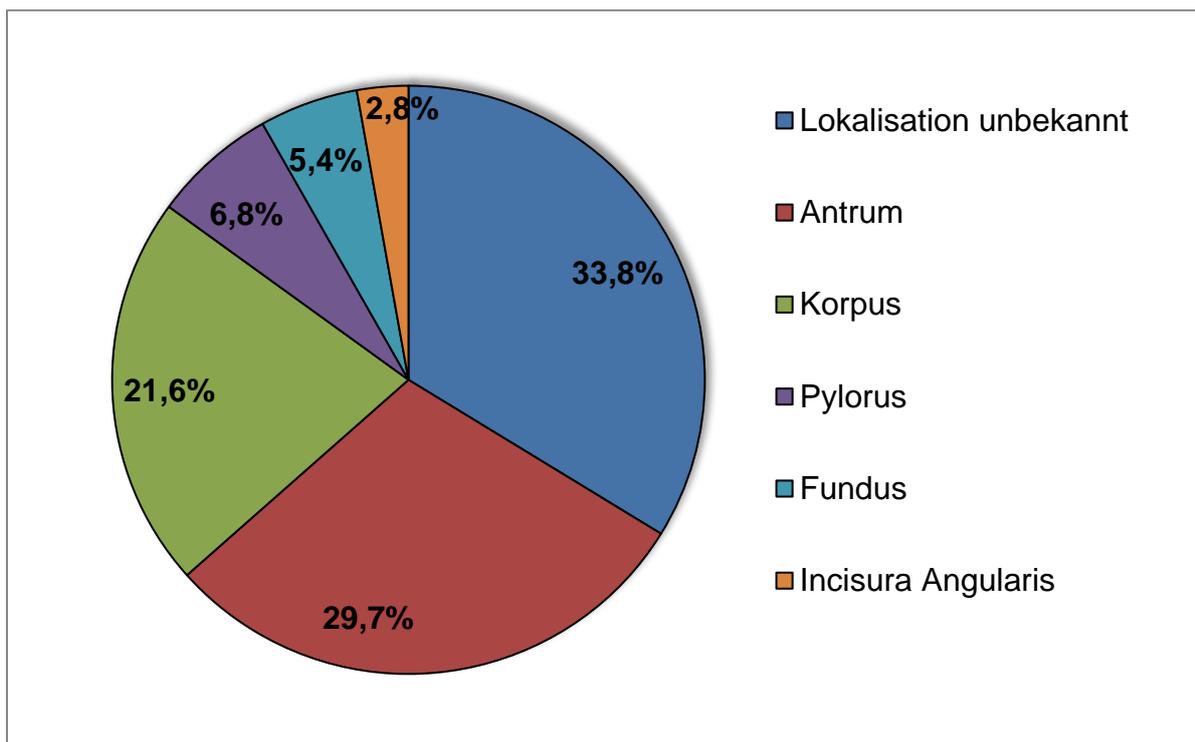
**Tabelle 3:** Darstellung der allgemeinen Charakteristika des Gesamtkollektivs

Eigenschaft	Bezeichnung	Häufigkeit	
		Absolut, n=	Prozent, %
Geschlecht	Mann	144	79,1
	Frau	38	20,9
Lokalisation	Magen	74	40,7
	AEG	108	59,3
T-Status	T1/2	28	15,9
	T3/4	61	33,5
	Unbekannt	93	51,1
N-Status	N0	9	5,0
	N1-N3	58	31,9
	Unbekannt	115	63,2
M-Status	M0	62	34,1
	M1	120	65,9
Alter bei Erstdiagnose	Median	Jahre	
	Spannweite	63,5	
	Minimum	58,6	
	Maximum	28,9	
		87,5	

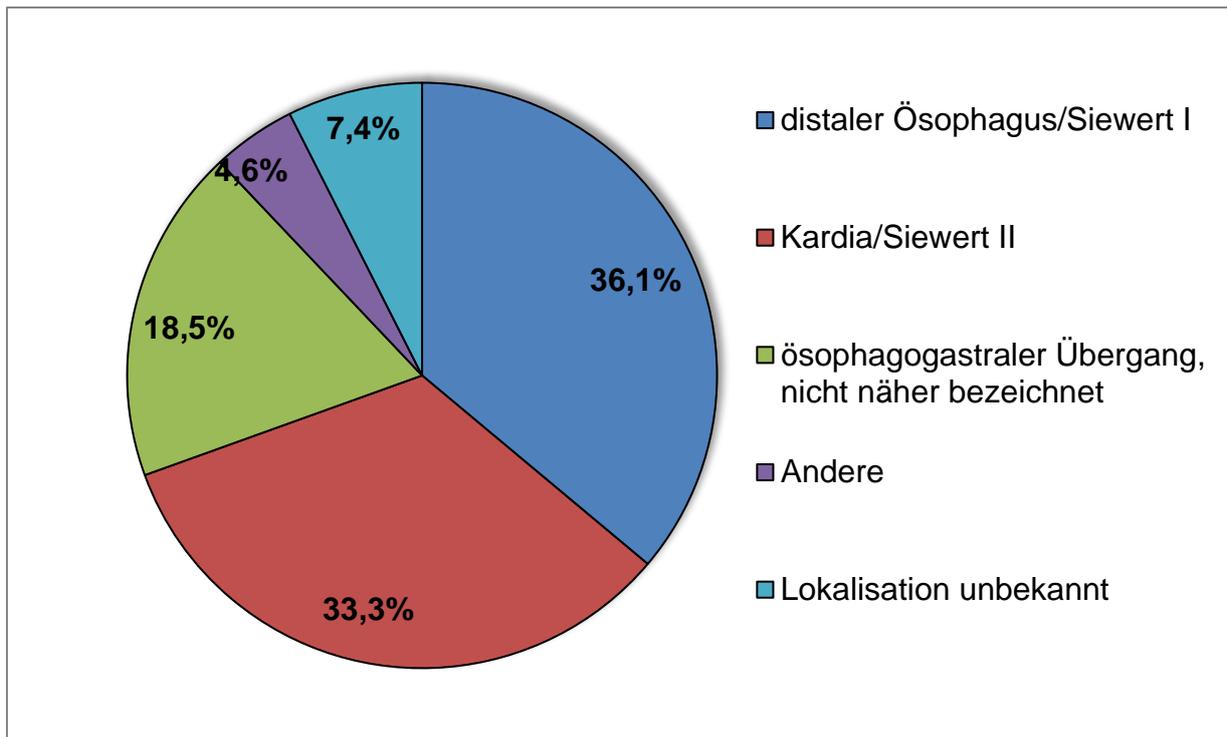
*Anmerkung.* Die hier angegebenen Werte beziehen sich auf die Gesamtheit des Kollektivs (n=182). Die Angaben zur TNM-Klassifikation beziehen sich auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose, alle Patienten entwickelten im Verlauf eine Fernmetastasierung.

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasst 182 Patienten. Es besteht aus 144 Männern (79,1%) und 38 Frauen (20,9%). Das Erkrankungsalter liegt im Median bei 63,55 Jahren, wobei Frauen im Median ca. zwei Jahre früher erkrankten (62,03) als Männer (64,18). Das minimale Erkrankungsalter liegt bei 29 Jahren, das maximale Erkrankungsalter bei 88 Jahren (siehe Tabelle 3).

Alle Patienten erkrankten im Verlauf an einem fernmetastasierten Adenokarzinom des Magens oder des Ösophagus. Der Anteil der Patienten mit Adenokarzinom im mittleren und proximalen Ösophagus beschränkte sich auf 5 Patienten (2,7%), der restliche Anteil litt an einem Karzinom des ösophagogastralen Übergangs (AEG). Im Folgenden wird die Gesamtheit der Ösophaguskarzinome als AEG-Karzinom bezeichnet. Bei 108 Patienten (59,3%) des Gesamtkollektivs lag ein Karzinom des AEG vor, bei 74 Patienten (40,7%) ein Magenkarzinom. Die Häufigkeitsverteilung innerhalb des Magens und des Ösophagus stellt sich wie folgt dar (siehe Abbildungen 4 und 5):



**Abbildung 4:** Häufigkeitsverteilung der Karzinome innerhalb des Magens  
Die angegebenen Werte beziehen sich auf die Gesamtheit der Patienten mit Magenkarzinom (n=74).



**Abbildung 5:** Häufigkeitsverteilung der Karzinome innerhalb des Ösophagus

Die angegebenen Werte beziehen sich auf die Gesamtheit der Patienten mit Ösophaguskarzinom (n=108).

Bei 11 Patienten (6%) wurde als Diagnose ein Barrett-Karzinom ohne nähere Lokalisationsangabe verzeichnet, diese wurden zu den Karzinomen des distalen Ösophagus/Siewert I gezählt. 4 Patienten (3,7%) hatten ein Adenokarzinom im mittleren Ösophagus, 1 Patient (0,9%) im proximalen Ösophagus, diese wurden unter „Andere“ zusammengefasst (siehe Abbildung 5).

Im Gesamtkollektiv erhobene Risikofaktoren sind Nikotinkonsum und eine, in der Anamnese bekannte, *H. pylori* (HP)-Infektion. Die Datenerhebung auf diesem Gebiet war lückenhaft, da bei einem Großteil der Patienten keine Information über Nikotinkonsum oder eine Infektion mit HP in der Patientenakte enthalten war. Bei 53 Patienten (29,1%) bestand in der Anamnese ein Nikotinkonsum, bei 123 Patienten (67,6%) kann keine Aussage bezüglich des Nikotinkonsums getroffen werden. Eine HP-Infektion wurde bei 17 Patienten (9,3%) nachgewiesen und bei 49 Patienten (26,9%) ausgeschlossen. Bei 116 Patienten (63,7%) kann keine Aussage diesbezüglich getroffen werden (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4:** Darstellung der im Patientenkollektiv erörterten Risikofaktoren

Risikofaktor	vorhanden	Häufigkeit	
		Absolut, n=	Prozent, %
Nikotinkonsum	Ja	53	29,1
	Nein	6	3,3
	Unbekannt	123	67,6
HP-Status	Positiv	17	9,3
	Negativ	49	26,9
	Unbekannt	116	63,7

*Anmerkung.* Die hier angegebenen Werte beziehen sich auf die Gesamtheit des Patientenkollektivs (n=182)

## 4.2 Subkollektive

Das Gesamtkollektiv wurde in zwei unabhängige Stichproben (Subkollektive) unterteilt, da 120 Patienten mit primär metastasiertem Adenokarzinom des Magen oder Ösophagus diagnostiziert wurden, 62 Patienten befanden sich bei Erstdiagnose im Stadium M0. Letztere entwickelten im Verlauf ein Rezidiv oder eine Fernmetastasierung und wurden vor Diagnose der Metastasierung in kurativer Absicht mittels Chemotherapie, Operation oder Kombinationstherapie behandelt. Daher erfolgte eine Unterteilung in primär metastasierte „nicht vorbehandelte“ Patienten (n=120, nV-Kollektiv), und „vorbehandelte“ Patienten (n=62, V-Kollektiv). Eine Übersicht der allgemeinen Charakteristika, sowie der TNM-Klassifikation bei Erstdiagnose ist in Tabelle 5 dargestellt.

**Tabelle 5:** Allgemeine Charakteristika der einzelnen Gruppen

Eigenschaft	Bezeichnung	nV-Kollektiv		V-Kollektiv	
		Häufigkeit		Häufigkeit	
		Absolut, n=	Prozent, %	Absolut, n=	Prozent, %
Geschlecht	Mann	93	77,5	51	82,3
	Frau	27	22,5	11	17,7
Lokalisation	Magen	52	43,3	22	35,5
	Ösophagus	68	56,6	40	54,5
T-Status	T1/2	12	10	16	25,8
	T3/4	33	27,5	28	45,2
	Unbekannt	75	62,5	18	29
N-Status	N0	3	2,5	6	9,7
	N1-N3	32	26,7	26	41,9
	Unbekannt	85	70,8	30	48,4
M-Status	M0	0	0	62	100
	M1	120	100	0	0
Alter bei Erstdiagnose	Median	Jahre		Jahre	
	SD	63,69		63,33	
		13,36		9,83	

*Anmerkung.* Die hier angegebenen Werte beziehen sich auf die Gesamtheit der jeweiligen Gruppe: nV-Kollektiv n=120 (nicht vorbehandelt), V-Kollektiv n=62 (vorbehandelt). Die Angaben zur TNM-Klassifikation beziehen sich auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose, alle Patienten entwickelten im Verlauf eine Fernmetastasierung.

### 4.3 Histologie

Die Datenerhebung der molekularpathologischen Eigenschaften im untersuchten Gesamtkollektiv war lückenhaft (siehe Tabelle 6). Die erhobenen Daten beziehen sich auf den Zeitraum der Erstdiagnose von 2007 bis 2015. Teilweise war zu den

entsprechenden Diagnosedaten eine molekularpathologische Charakterisierung noch nicht als Standard etabliert und noch Teil der Forschung, wie z.B. im Falle des Her2/neu-Status.

Siegelringkarzinome konnten im nicht vorbehandelten Kollektiv bei 24,2% (n=29) nachgewiesen werden, bei 75,8% (n=91) konnte das Vorliegen eines Siegelringkarzinoms ausgeschlossen werden. Im vorbehandelten Kollektiv lag bei 14,5% Prozent (n=9) ein Siegelringkarzinom vor, bei 85,5% (n=53) konnte kein Siegelringkarzinom nachgewiesen werden.

**Tabelle 6:** Molekularpathologische Eigenschaften der einzelnen Gruppen

Eigenschaften	Bezeichnung	nV-Kollektiv		V-Kollektiv	
		Häufigkeit		Häufigkeit	
		Absolut, n=	Prozent, %	Absolut, n=	Prozent, %
Siegelringkarzinom	Ja	29	24,2	9	14,5
	Nein	91	75,8	53	85,5
Her2neu-Status	Positiv	11	9,2	2	4,8
	Negativ	33	27,5	20	32,3
	Unbekannt	76	63,3	39	62,9
Grading	G1/2	17	14,2	12	19,4
	G3	30	25	34	54,8
	Unbekannt	73	60,8	16	25,8
Typ nach Laurén	Intestinal	18	15	6	9,7
	Diffus	27	22,5	10	16,1
	Unbekannt	75	62,5	46	74,2

*Anmerkung.* Die angegebenen Werte beziehen sich auf die Gesamtheit der jeweiligen Gruppe: nV-Kollektiv (n=120, nicht vorbehandelt), V-Kollektiv (n=62, vorbehandelt).

#### 4.4 Metastasen

Bei allen Patienten des untersuchten Gesamtkollektivs lagen Fernmetastasen entweder bei Erstdiagnose vor, oder entwickelten sich im Krankheitsverlauf. Bei den folgenden Angaben über die Lokalisationen der Metastasierung wird jeweils vom Zeitpunkt der Diagnose der Fernmetastasierung ausgegangen.

Auf das Gesamtkollektiv (n=182) bezogen, war die häufigste Metastasierung mit 24,2% (n=44) eine Metastasierung in Lymphknoten, gefolgt von 23,1% (n=42) mit einer Peritonealkarzinose. Eine Kombination aus Metastasen sowohl in Lymphknoten, Peritoneum und Leber trat bei insgesamt 19,8% der Patienten (n=36) auf und Lebermetastasen nahmen einen prozentualen Anteil von 18,1% (n=33) ein. Bei 14,3% der Patienten (n=26), wurde die Metastasenlokalisierung unter „Andere“ zusammengefasst. Die Metastasen unter „Andere“ sind nicht mit den drei häufigsten Lokalisationen Lymphknoten, Peritoneum und Leber zu vereinbaren. Sie verteilten sich auf Lunge, Knochen, Gehirn, Haut, Weichteilgewebe, Nebenniere, Thoraxwand, Ovarien oder Pleura und traten entweder isoliert oder in Kombination mit Lymphknoten- oder Lebermetastasen auf. Bei einem Patienten (n=1) konnte aufgrund von fehlender Datenlage die Lokalisation der Metastasierung nicht ausfindig gemacht werden (siehe Tabelle 7).

**Tabelle 7:** Metastasierung innerhalb des Gesamtkollektivs

Lokalisation	Häufigkeit	
	Absolut, n=	Prozent, n=
Leber (1)	33	18,1
Lymphknoten (2)	44	24,2
Peritonealkarzinose (3)	42	23,1
Kombination aus 1,2,3	36	19,8
„Andere“	26	14,3
Unbekannt	1	0,5

*Anmerkung.* Die hier angegebenen Werte beziehen sich auf das Gesamtkollektiv (n=182). Unter „Andere“ zusammengefasste Metastasen befinden sich in Lunge, Knochen, Gehirn, Haut, Weichteilgewebe, Nebenniere, Thoraxwand, Ovarien oder Pleura.

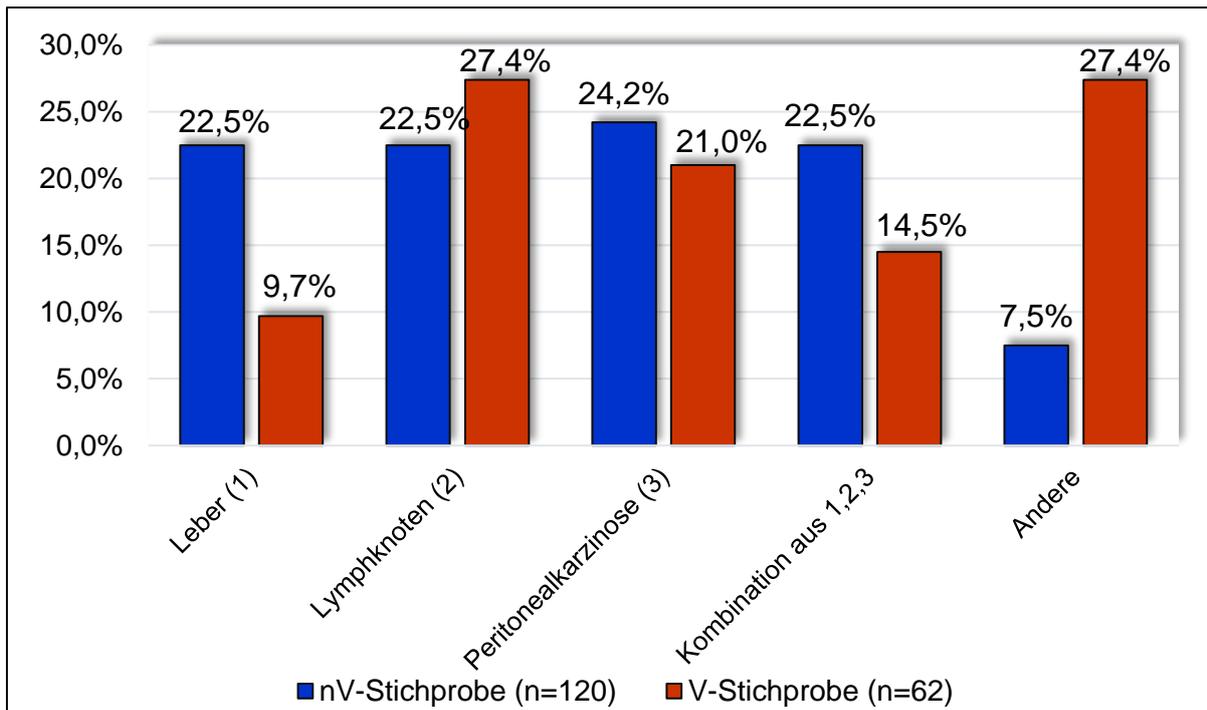
Im Vergleich der beiden Gruppen wurden folgende Häufigkeiten beobachtet (siehe Abbildung 6): Im vorbehandelten Kollektiv (n=62) waren die zwei häufigsten auftretenden Metastasen mit jeweils 27,4% (n=17) sowohl Lymphknoten- als auch „Andere“ Metastasen. 21,0% (n=13) entwickelten eine Peritonealkarzinose. Lebermetastasen nahmen einen prozentualen Anteil von 9,7% (n=6) ein, und die Kombination aus unterschiedlichen Metastasen lag bei 14,5% (n=9) vor.

Die häufigste Metastasierung im nicht vorbehandelten Kollektiv (n=120) war die Peritonealkarzinose, mit 24,2% (n=29). Leber-, Lymphknoten und die Kombination aus unterschiedlichen Metastasen nahmen jeweils einen prozentualen Anteil von 22,5% (n=27) ein. „Andere“ Metastasen traten bei 7,5% der Patienten (n=9) auf.

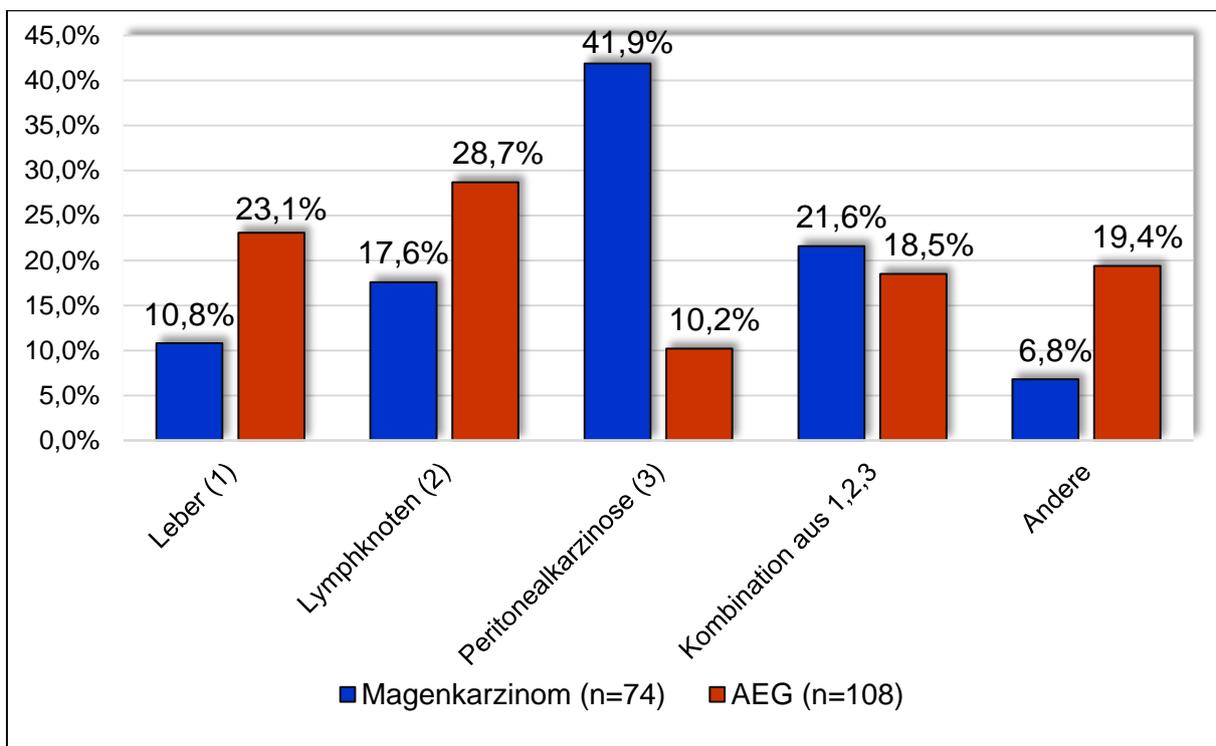
Untersucht wurde auch die Häufigkeitsverteilung der Metastasen mit Blick auf die Primärlokalisierung des Tumors. Diese wurde im Gesamtkollektiv (n=182) betrachtet und unterscheidet sich wie folgt (siehe Abbildung 7):

41,9% (n=31) der Patienten mit Magenkarzinom (n=74) entwickelten eine Peritonealkarzinose, eine Kombination aus Metastasen traten bei 21,6%, (n=16) auf und Lymphknotenmetastasen lagen bei 17,6% (n=13) vor. Lebermetastasen nahmen einen prozentualen Anteil von 10,8% (n=8) ein, und „Andere“ Metastasen einen Anteil von 6,8% (n=5).

Patienten mit einem Karzinom des AEG (n=108) entwickelten mit 28,7% (n=31) am häufigsten Lymphknotenmetastasen. Lebermetastasen lagen bei 23,1% (n=25) der Patienten vor, und eine Peritonealkarzinose entwickelten 10,2% (n=11). Kombinationen aus unterschiedlichen Metastasen traten bei 18,5% (n=20) auf und „Andere“ Metastasen machten einen prozentualen Anteil von 19,4% (n=21) aus.



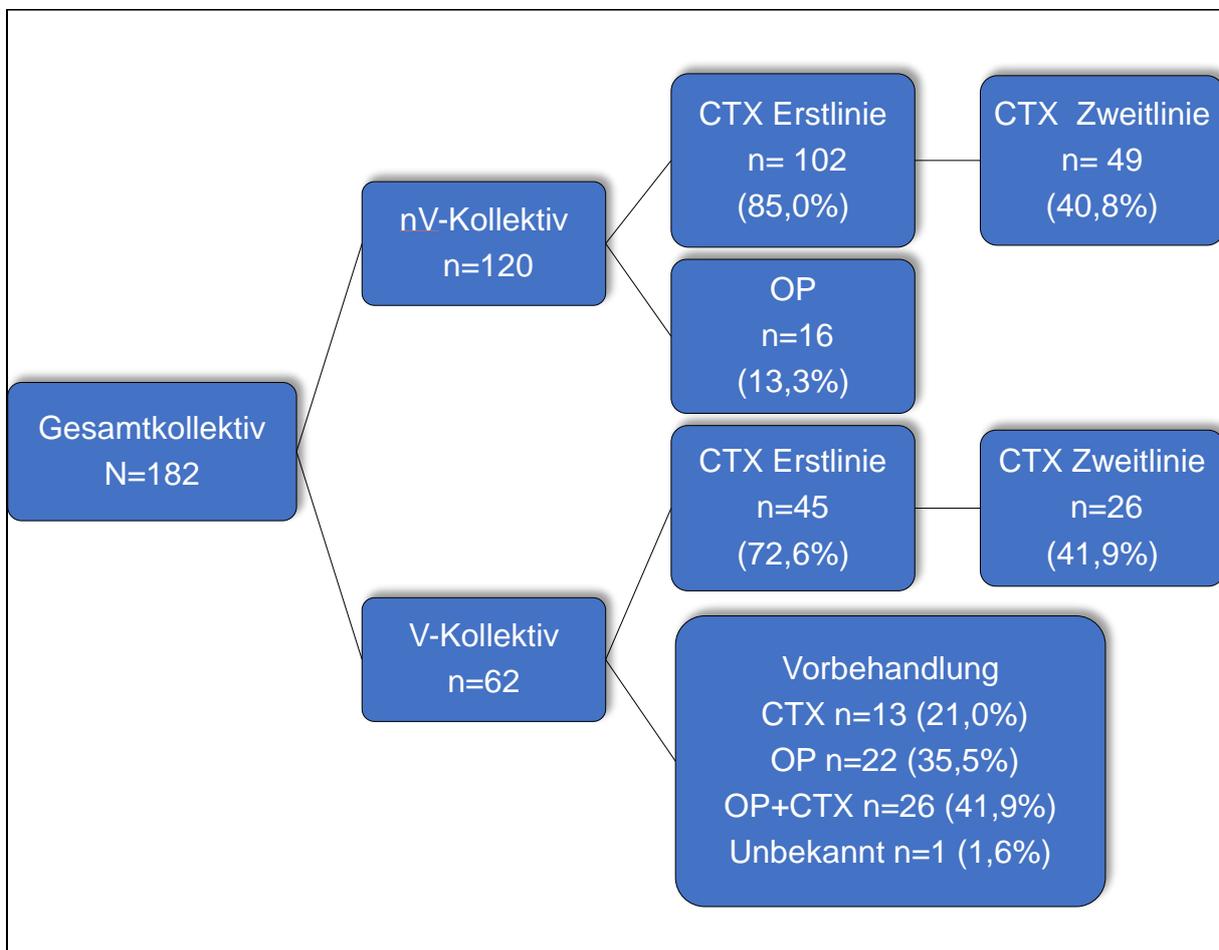
**Abbildung 6:** Häufigkeitsverteilung der aufgetretenen Metastasen im Gruppenvergleich  
Die angegebenen Werte beziehen sich auf die Gesamtzahl der jeweiligen Patientengruppe (V-Kollektiv, vorbehandelte Patienten und nV-Kollektiv, nicht vorbehandelte Patienten).



**Abbildung 7:** Häufigkeitsverteilung der aufgetretenen Metastasen im Gruppenvergleich bezogen auf die Primärlokalisation des Tumors  
Die angegebenen Werte beziehen sich auf die Gesamtzahl der jeweiligen Gruppe (n).

## 4.5 Therapien

Im Gesamtkollektiv (n=182) werden sowohl Karzinome des AEG als auch Magenkarzinome betrachtet. Die Verteilung von Magenkarzinomen und Tumoren des AEG auf die Subkollektive (vorbehandelt und nicht vorbehandelt) ist ungefähr gleich. Im vorbehandelten Kollektiv sind ca. 10% mehr Tumore des AEG enthalten, aufgrund der Mengenverteilung im Gesamtkollektiv (Magenkarzinome n=74, AEGs n=108) kann dies vernachlässigt werden. Patienten mit Karzinom des AEG und Patienten mit Magenkarzinom wurden anteilig mit den gleichen Chemotherapeutika behandelt, daher wird im Folgenden das Kollektiv mit Augenmerk auf die Vorbehandlung charakterisiert.



**Abbildung 8:** Aufteilung des Kollektivs nach Therapiemaßnahmen

Das Gesamtkollektiv besteht aus 182 Patienten. Es unterteilt sich in 62 Patienten, die vor Diagnose der Fernmetastasierung eine Behandlung in kurativer Absicht erhielten und 120 Patienten, die keine Behandlung vor Diagnose der Fernmetastasierung erhielten, da sie primär metastasiert diagnostiziert wurden. Die abgehenden Pfeile beschreiben, wie viele Patienten (n=absolute Häufigkeit) welche Therapie im Verlauf erhalten haben. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der einzelnen Subkollektive (nV = 120 vs. V =62).

CTX – Chemotherapie

Von den 62 vorbehandelten Patienten erhielten 13 eine Chemotherapie, 22 eine Operation und 26 Patienten erhielten eine Operation mit perioperativer Chemotherapie. Nach Diagnose der Fernmetastasierung wurde bei 45 Patienten eine palliative Erstlinienchemotherapie durchgeführt, bei 26 Patienten wurde eine Zweitlinie durchgeführt.

Von den 120 nicht vorbehandelten Patienten wurden 16 Patienten trotz Stadium der Fernmetastasierung operiert und 102 erhielten eine palliative Erstlinientherapie. 49 Patienten erhielten eine Fortführung der palliativen Therapie mit Zweitlinientherapie (siehe Abbildung 8).

#### **4.5.1 Vorbehandlung**

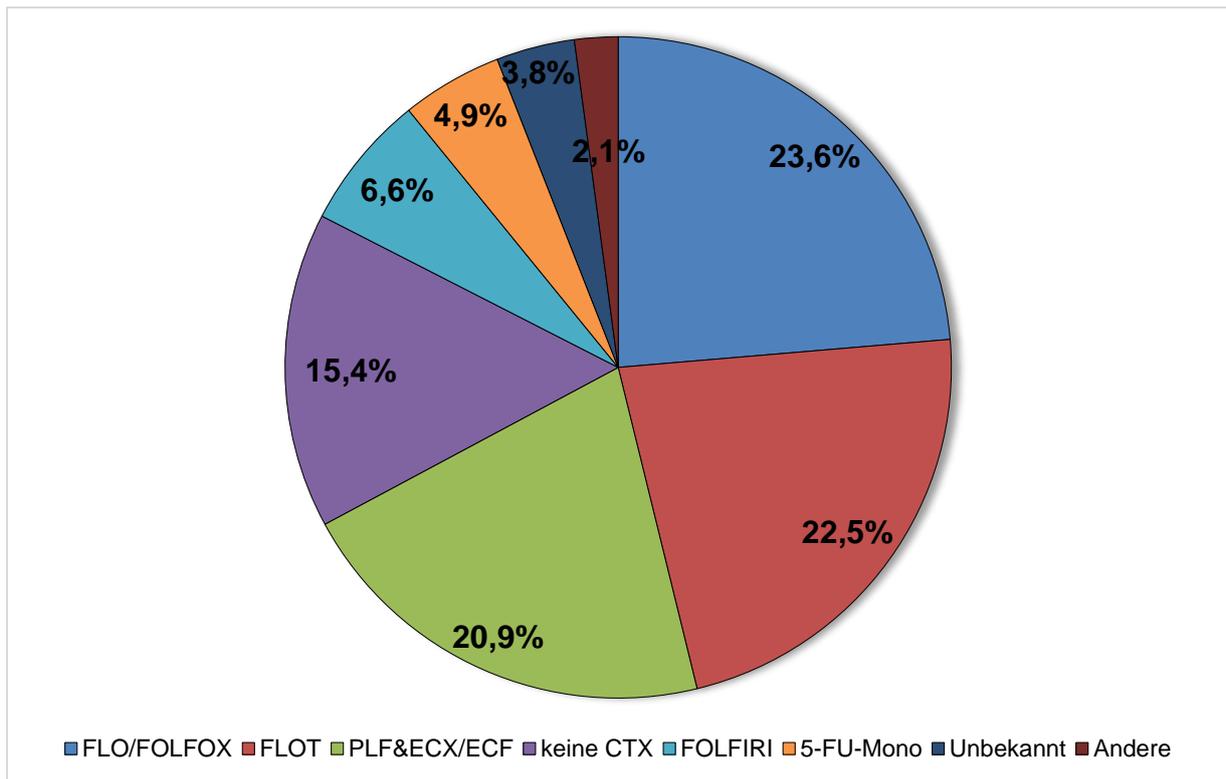
Betrachtet man die angewandten Chemotherapieregime im Rahmen der neoadjuvanten Therapie wird deutlich, dass Cisplatin-basierte Schemata wie PLF, ECX oder ECF den Großteil der durchgeführten Chemotherapien ausmacht. Bei 53,8% (n=14) der Patienten, die eine perioperative Chemotherapie erhielten und 61,5% (n=8) der Patienten, die eine rein neoadjuvante Therapie erhielten, erfolgte die Therapie Cisplatin-basiert. Weitere angewandte Regime waren im Rahmen von FLO, FOLFOX oder FLOT Oxaliplatin-basiert. Alle vorbehandelten Patienten entwickelten im Verlauf ein Rezidiv, im Median lag die rezidivfreie Zeit bei 10,3 Monaten mit einer Spannweite von 2,2 bis 57,1 Monaten.

#### **4.5.2 Palliative Chemotherapie**

Bei einem Großteil der Patienten, wurde nach Feststellen eines Rezidivs bzw. der Fernmetastasierung eine palliative, systemische Chemotherapie eingeleitet. Im folgenden Abschnitt wird eine Übersicht darüber erstellt, welche Chemotherapieregime als palliative Erstlinien- und Zweitlinientherapie, am häufigsten verabreicht wurden.

##### **4.5.2.1 Erstlinie**

Im Gesamtkollektiv (n=182) waren die am häufigsten verabreichten Regime Oxaliplatin-basiert. Die Regime FOLFOX und FLO wurden mit 23,6% (n=43) am häufigsten durchgeführt, darauf folgt das FLOT Regime mit 22,5% (n=41). Cisplatin-basierte Regime wie PLF, ECF oder ECX wurden mit 20,9% (n=38) am dritthäufigsten verabreicht (siehe Abbildung 9).



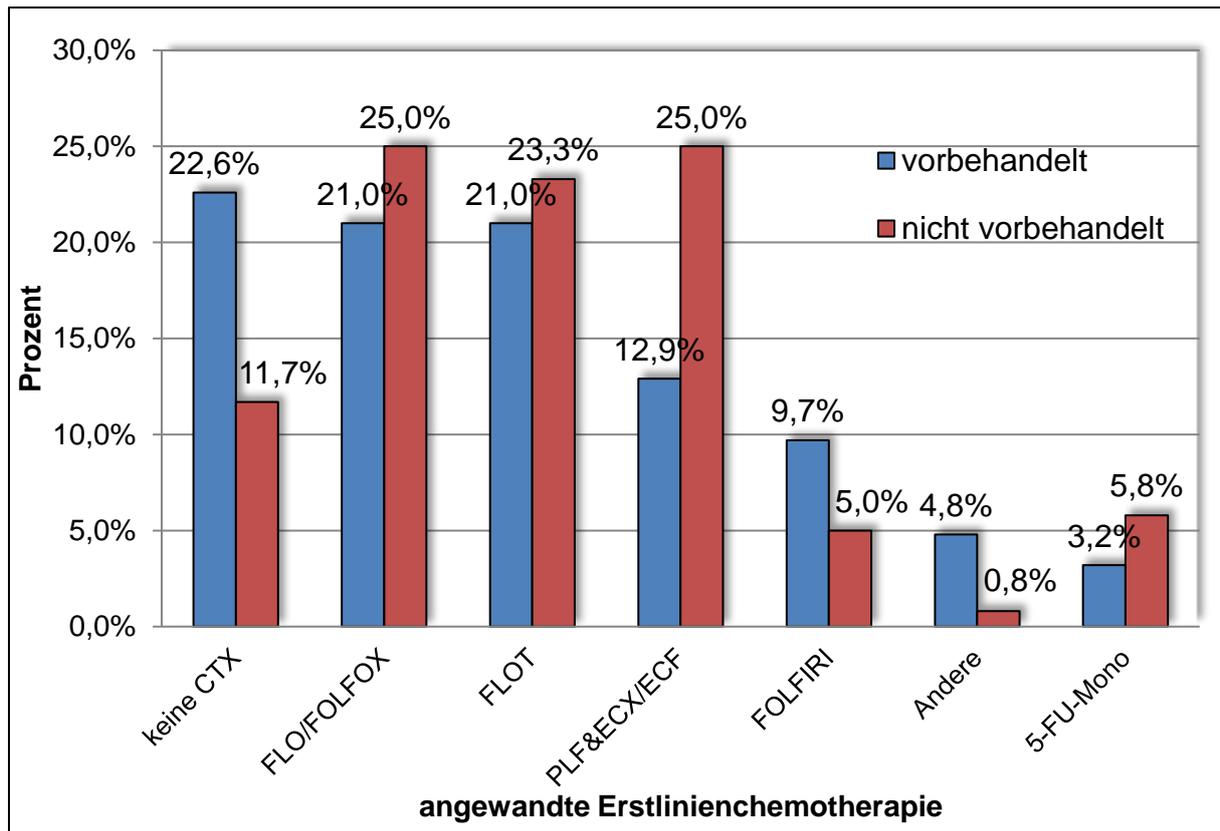
**Abbildung 9:** Häufigkeitsverteilung der palliativen Erstlinientherapie im Gesamtkollektiv

Die hier angegebenen Werte beziehen sich auf das Gesamtkollektiv (n=182). Zu 5-FU-Mono zählen weitere Pyrimidinanaloga, wie Capecitabin und Xeloda. Unter „Andere“ wurden Therapien mit den Wirkstoffen Gemcitabin, Paclitaxel, und nicht näher bezeichnete Therapien zusammengefasst. Unter „Unbekannt“ sind diejenigen mit unklarer Datenlage über den Erhalt einer Chemotherapie aufgeführt.

Im Gruppenvergleich (siehe Abbildung 10) wird deutlich, dass Patienten im nicht vorbehandelten Kollektiv vor allem mit Oxaliplatin- und Cisplatin-basierten Regime behandelt wurden, während im vorbehandelten Kollektiv die Oxaliplatin-basierten Regime überwiegen. Im vorbehandelten Kollektiv wurde bei beinahe doppelt so vielen Patienten (22,6% und 11,7% im nicht vorbehandelten Kollektiv) keine palliative Chemotherapie eingeleitet.

Patienten im nicht vorbehandelten Kollektiv (n=120) wurden mit jeweils 25,0% (n=30) am häufigsten mit FLO/FOLFOX (Oxaliplatin) und ECF/ECX oder PFL (Cisplatin) behandelt. Mit dem FLOT Regime (Oxaliplatin) wurden 21,0% der Patienten (n=28) behandelt.

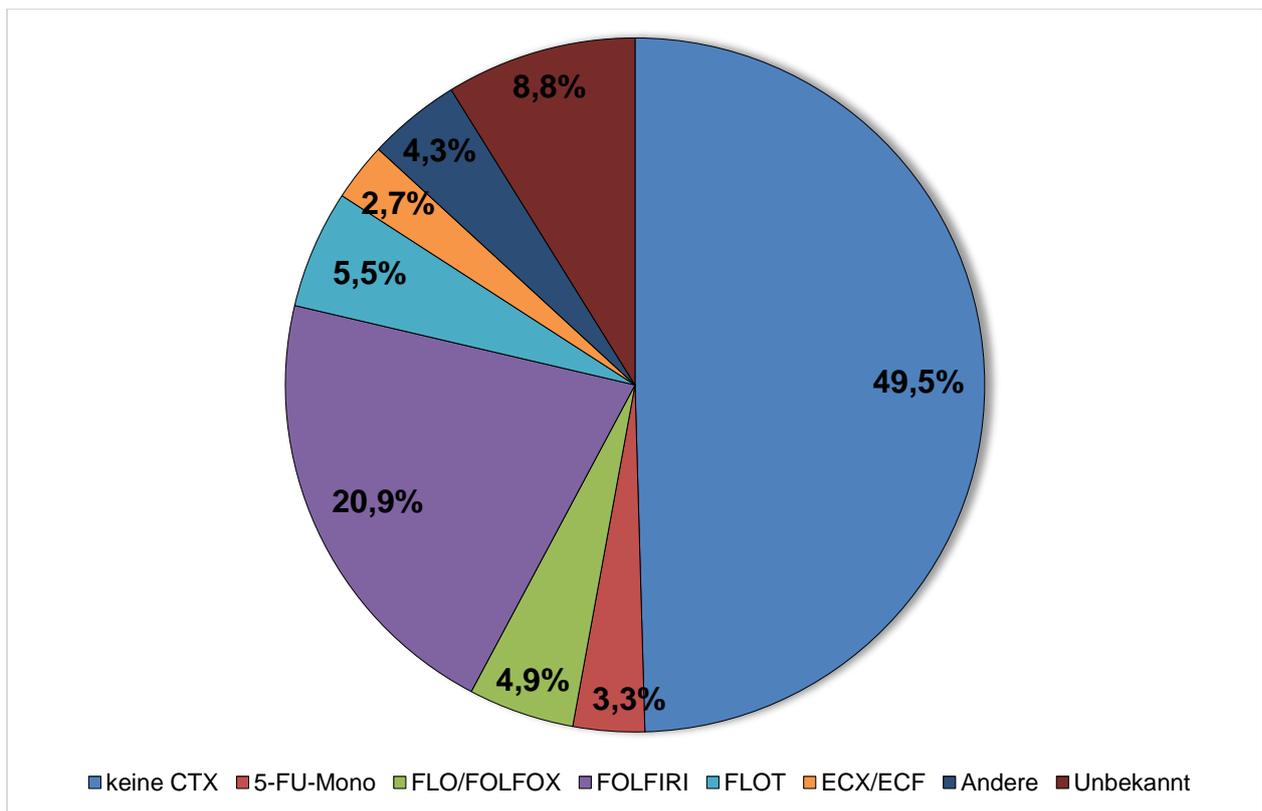
Bei Patienten im vorbehandelten Kollektiv wurden die Oxaliplatin-haltigen Regime FLO/FOLFOX und FLOT mit jeweils 21,0% (n=13) am häufigsten verabreicht. Mit den Cisplatin-haltigen Regime PLF und ECX/ECF wurden 12,9% der Patienten (n=8) therapiert.



**Abbildung 10:** Häufigkeitsverteilung der palliativen Erstlinientherapie im Gruppenvergleich  
 Die hier angegebenen Werte beziehen sich auf die Gesamtzahl der jeweiligen Patientengruppe (nV-Kollektiv n=120, V-Kollektiv n=62). Zu 5-FU-Mono zählen weitere Pyrimidinanaloga, wie Capecitabin und Xeloda. Unter „Andere“ zusammengefasst wurden Therapien mit den Wirkstoffen Gemcitabin, Paclitaxel, und nicht näher bezeichnete Therapien.

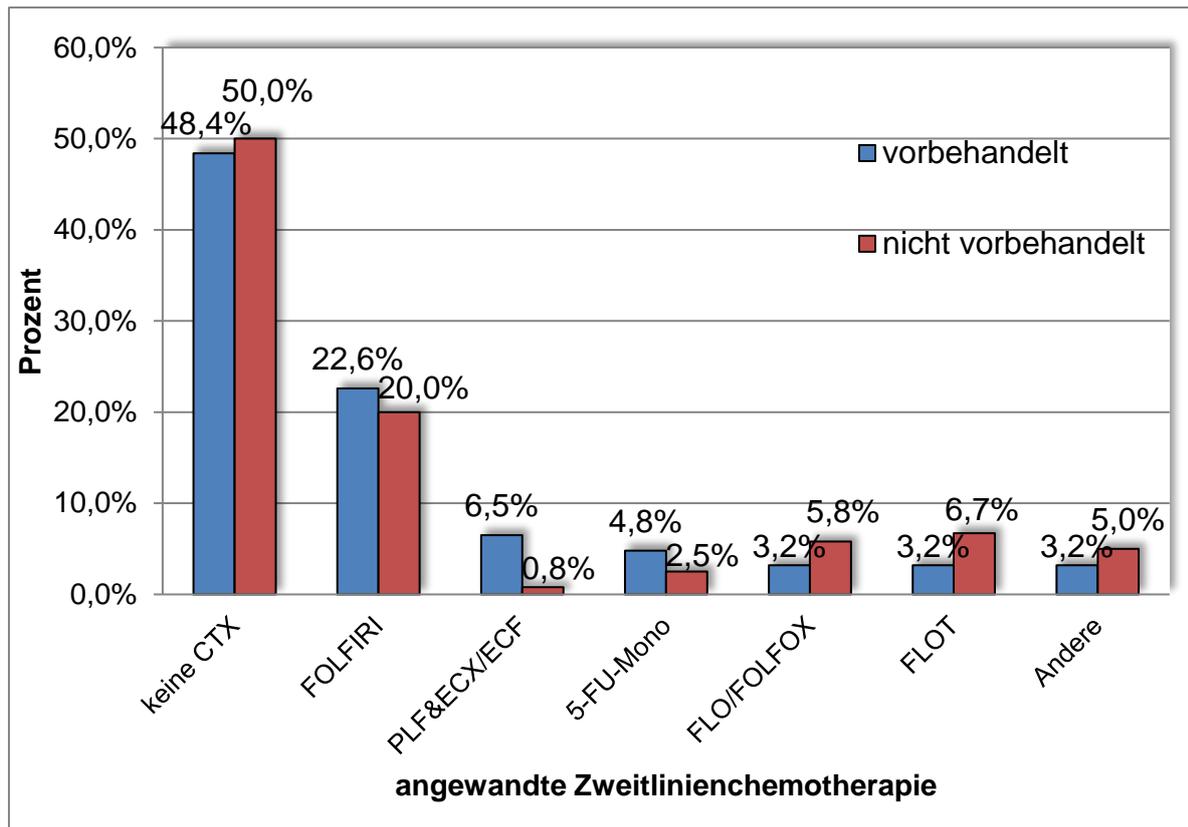
#### 4.5.2.2 Zweitlinie

Abbildung 11 zeigt, dass bei ca. 50% der Patienten (n=90), nach beendeter palliativer Erstlinientherapie, keine Zweitlinie mehr durchgeführt wurde. Das häufigste verabreichte Regime ist mit 20,9% (n=) FOLFIRI, weitere Schemata wurden jeweils mit einem Prozentsatz < 6% verzeichnet (siehe Abbildung 11).



**Abbildung 11:** Häufigkeitsverteilung der palliativen Zweitlinientherapie im Gesamtkollektiv  
Die hier angegebenen Werte beziehen sich auf das Gesamtkollektiv (n=182). Zu 5-FU-Mono zählen weitere Pyrimidinanaloga, wie Capecitabin und Xeloda. Unter „Andere“ wurden Therapien mit den Wirkstoffen Docetaxel-Mono, Paclitaxel, und nicht näher bezeichnete Therapien zusammengefasst. Unter „Unbekannt“ sind diejenigen mit unklarer Datenlage über den Erhalt einer Chemotherapie aufgeführt.

Die ausgewerteten Daten zur Zweitlinientherapie im Gruppenvergleich (siehe Abbildung 12) zeigen, dass der Anteil der Patienten, die keine Zweitlinie mehr erhielten, sich auf beide Gruppen ungefähr gleich verteilt. Insgesamt 50,0% (n=60) der Patienten im nicht vorbehandelten Kollektiv und 48,4% (n=30) der Patienten im vorbehandelten Kollektiv wurden nach erfolgter Erstlinientherapie nicht weiter chemotherapeutisch behandelt. Ebenfalls war das FOLFIRI Schema in beiden Gruppen, als Irinotecan-basierte Therapie, das am häufigsten eingesetzte Chemotherapieregime. 22,6% (n=14) des vorbehandelten Kollektivs und 20,0% (n=24) des nicht vorbehandelten Kollektivs wurden mit FOLFIRI behandelt.



**Abbildung 12:** Häufigkeitsverteilung der palliativen Zweitlinientherapie im Gruppenvergleich  
Zu 5-FU-Mono zählen weitere Pyrimidinanaloga wie Capecitabin und Xeloda. Unter „Andere“ zusammengefasst wurden Therapien mit den Wirkstoffen Gemcitabin, Paclitaxel, Docetaxel-Mono und nicht näher bezeichnete Therapien.

#### 4.5.2.3 Therapieabbruch

In beiden Gruppen war der häufigste Grund für Beendigung der Therapie das Nichtansprechen, der zweithäufigste Grund waren, durch die Therapie hervorgerufene, Nebenwirkungen.

Die genaue Verteilung, in Bezug auf die Erstlinie, stellt sich wie folgt dar:

Im nicht vorbehandelten Kollektiv wurde die Therapie bei 19,2% (n=23) aufgrund von fehlendem Ansprechen abgebrochen, bei 14,2% (n=17) aufgrund der Nebenwirkungen. Bei 5,0% (n=6) wurde eine Therapiepause eingeleitet und 4,2% (n=5) verstarben bereits im Verlauf der Erstlinientherapie. Bei den verbleibenden 57,4% (n=69) konnte aufgrund von fehlender Dokumentation kein Grund für Therapieabbruch ausfindig gemacht werden.

Im vorbehandelten Kollektiv wurde die Therapie bei 17,7% (n=11) aufgrund von Nichtansprechen abgebrochen, bei 11,3% (n=7) aufgrund der Nebenwirkungen. 6,5% (n=4)

verstarben im Verlauf der Erstlinientherapie. Über die verbleibenden 64,5% (n=40) konnte aufgrund von fehlender Datenlage keine Aussage über den Grund des Therapieabbruchs getroffen werden.

Insgesamt 28 Patienten (12 vorbehandelte und 16 nicht vorbehandelte) erhielten weitere Chemotherapien in Form einer Drittlinie. Bei elf Patienten wurde eine vierte Linie verabreicht und acht Patienten wurden mit einer fünften Linie behandelt. Ein Patient erhielt eine sechste Chemotherapie. Die verabreichten Regime waren ähnlich wie die Erst- und Zweitlinientherapie Oxaliplatin-, Cisplatin- oder Irinotecan-basiert, oder beruhten auf einer 5-FU-Mono Gabe.

#### 4.5.3 Operation und Zielgerichtete Therapie

**Tabelle 8:** Durchgeführte Therapien in Form von Operation oder zielgerichtete Therapie (TT) innerhalb der einzelnen Gruppen

Therapie	durchgeführt	nV-Kollektiv		V-Kollektiv	
		Häufigkeit		Häufigkeit	
		Absolut, n=	Prozent, %	Absolut, n=	Prozent, %
OP	Ja	16	13,3	48	77,4
	Nein	104	86,7	14	22,6
TT	Ja	28	23,3	11	17,7
	Nein	88	73,3	46	74,2
	Unbekannt	4	3,3	5	8,1

*Anmerkung.* Die angegebenen Werte beziehen sich auf die Gesamtheit der jeweiligen Gruppe: nV-Kollektiv (nicht vorbehandelt, n=120), V-Kollektiv (vorbehandelt, n=62).

Insgesamt wurden 13,3% (n=16) aus dem nicht vorbehandelten Kollektiv und 77,4% (n=48) aus dem vorbehandelten Kollektiv operiert (siehe Tabelle 8). Eine zielgerichtete Therapie erhielten 23,3% (n=28) der nicht vorbehandelten Patienten, davon waren 9,2% (n=11) HER2neu-Antagonisten (Trastuzumab, Lapatinib), 8,3% (n=10) EGFR-Antagonisten (Cetuximab, Panitumumab) und 5% (n=6) erhielten sonstige TT (siehe Tabelle 9). 73,3% (n=88) erhielten keine TT und bei 4,2% (n=5) war aufgrund von unzureichender Dokumentation nicht erkenntlich, ob diese durchgeführt wurde (siehe Tabelle 8). 17,7% (n=11) der vorbehandelten Patienten erhielten eine TT. Davon waren 8,1% (n=5) EGFR-Antagonisten. 1,6% (n=1) wurde mit einem Her2/neu-Antagonisten behandelt und 6,5% (n=4) erhielten sonstige TT. Die verabreichten Wirkstoffe sind in Tabelle 9 dargestellt. 75,8% (n=47) erhielten keine TT und bei 8,1% (n=5) war aufgrund von unzureichender Dokumentation nicht feststellbar, ob eine zielgerichtete Therapie durchgeführt wurde.

**Tabelle 9:** Verabreichte Wirkstoffe in der zielgerichteten Therapie

Klasse	Wirkstoff	Im Folgenden
HER2neu-Antagonisten	Trastuzumab	Cetuximab Pertuzumab Sunitinib Catamuxomab
	Lapatinib	Pembrolizumab
EGFR-Antagonisten	Cetuximab	
	Panitumumab	
Sonstige	Sunitinib	
	Ramucirumab	Rilotumumab
	Avelumab	
	Anticlaudin	

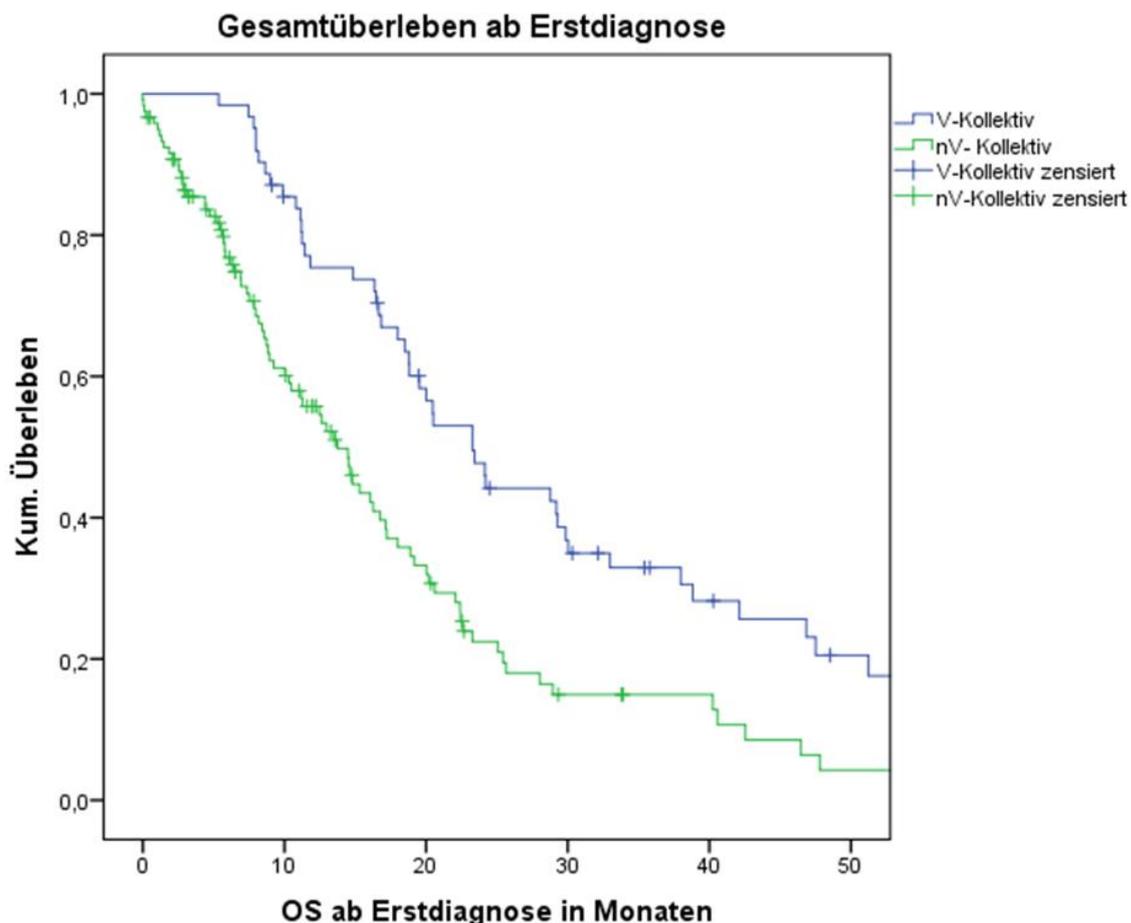
*Anmerkung.* Ein Patient der Trastuzumab erhielt, hat evtl. darauffolgend auch Cetuximab oder einen der anderen unter „im Folgenden“ aufgeführten Wirkstoffe erhalten. Die Gabe eines solchen weiteren Wirkstoffes erfolgte erst nach Beendigung der vorangegangenen zielgerichteten Therapie.

## 4.6 Überlebensanalyse

Im Folgenden Abschnitt werden durchgeführte Überlebensanalysen im Gruppenvergleich dargestellt. Zunächst wurde das Gesamtüberleben beider Subkollektive (nV und V) sowohl ab Zeitpunkt der Erstdiagnose als auch ab Zeitpunkt der Metastasierung analysiert, anschließend wurden mögliche prognostische bzw. prädiktive Merkmale innerhalb der Subkollektive auf ihr Überleben analysiert.

### 4.6.1 Gesamtüberleben ab Erstdiagnose

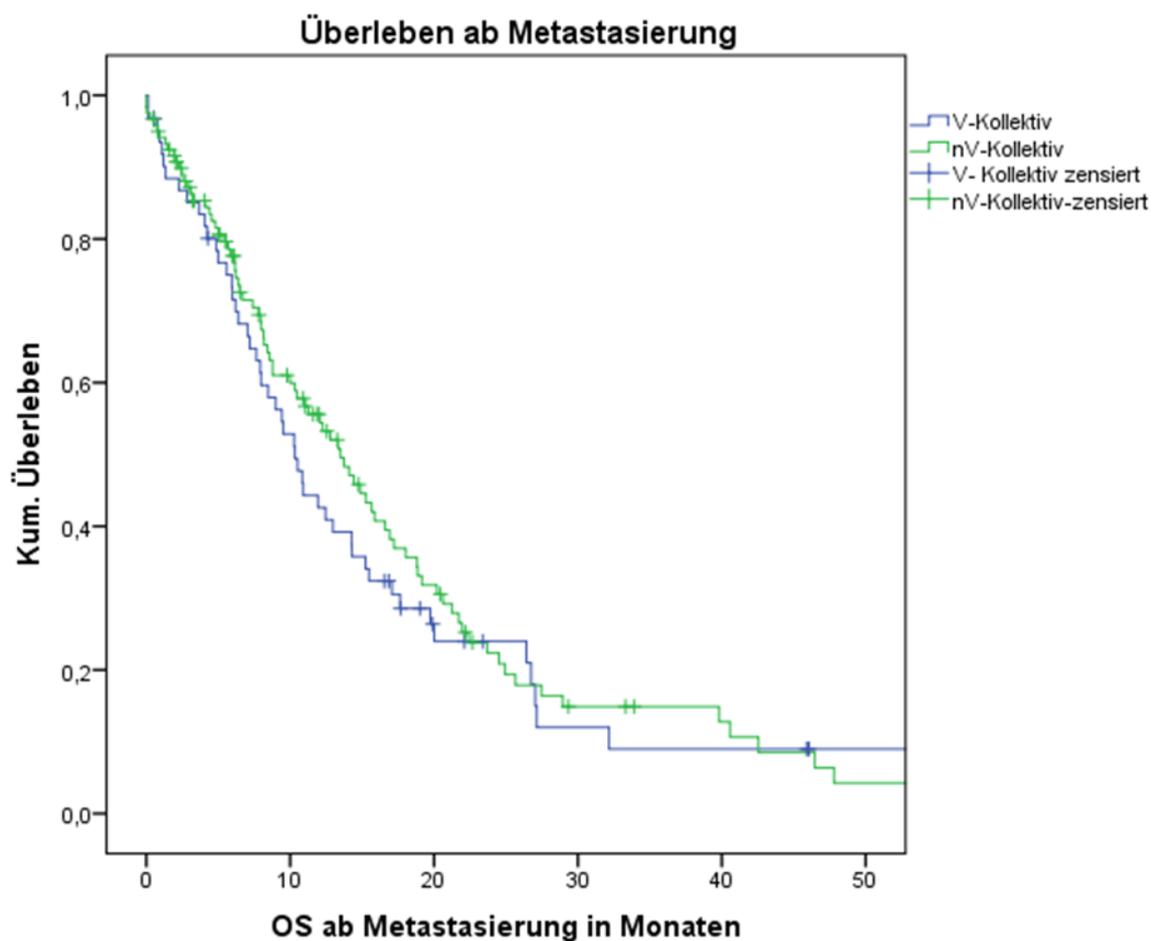
Um das Gesamtüberleben ab Erstdiagnose zu ermitteln, wurde eine Kaplan-Meier-Kurve erstellt und ein Log-Rank-Test durchgeführt. In Abbildung 13 ist zu erkennen, dass beide Graphen sich in ihrem Verlauf unterscheiden. Patienten aus dem vorbehandelten Kollektiv lebten im Median noch 23,3 Monate und damit deutlich länger als nicht vorbehandelte Patienten, diese überlebten im Median 13,7 Monate. Der berechnete p-Wert liegt bei  $<0,001$ .



**Abbildung 13:** Gesamtüberleben ab Zeitpunkt der Erstdiagnose im Gruppenvergleich Darstellung mittels Kaplan-Meier Kurven: OS der nV-Patienten (grüner Graph) und V-Patienten (blauer Graph).

#### 4.6.2 Gesamtüberleben ab Metastasierung

Die Analyse des Gesamtüberlebens, bezogen auf die Vorbehandlung ist in Abbildung 14 illustriert. Die in Abbildung 14 ersichtlichen Graphen zeigen einen ähnlichen Verlauf und der durchgeführte Log-Rank-Test ergab ein p-Wert von 0,434. Es besteht demnach kein Unterschied im Gesamtüberleben der vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten ab Zeitpunkt der Fernmetastasierung. Bei Blick auf die mediane Überlebenszeit, zeigte sich, dass nicht vorbehandelte Patienten im Median 13,5 Monate überlebten, vorbehandelte Patienten 10 Monate.

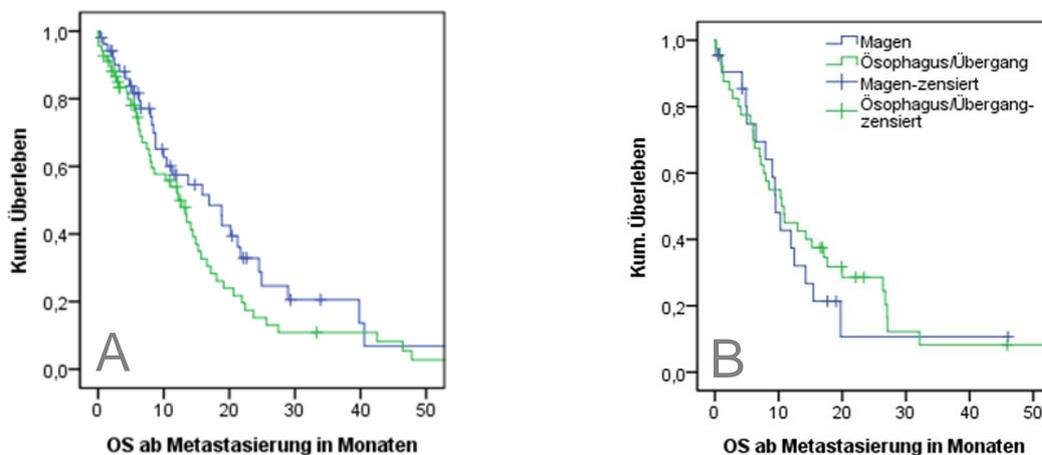


**Abbildung 14:** Gesamtüberleben ab Zeitpunkt der Metastasierung im Gruppenvergleich  
Darstellung mittels Kaplan-Meier Kurven: OS der nV-Patienten (grüner Graph) und V-Patienten (blauer Graph).

### 4.6.3 Lokalisation des Primärtumors

Um das Überleben beider Gruppen in Bezug auf die Lokalisation des Primärtumors zu untersuchen, wurden Kaplan-Meier Kurven berechnet und ein Log-Rank-Test durchgeführt. Die jeweiligen Gruppen (nicht vorbehandelt und vorbehandelt) wurden nach Magen- und AEG-Karzinomen unterteilt und miteinander verglichen. Nicht vorbehandelte Patienten mit einem Magenkarzinom überlebten im Median mit 16,9 Monaten ca. viereinhalb Monate länger als Patienten, die an einem AEG-Karzinom litten. Patienten mit AEG-Karzinom überlebten im Median 12,3 Monate ( $p=0,137$ ).

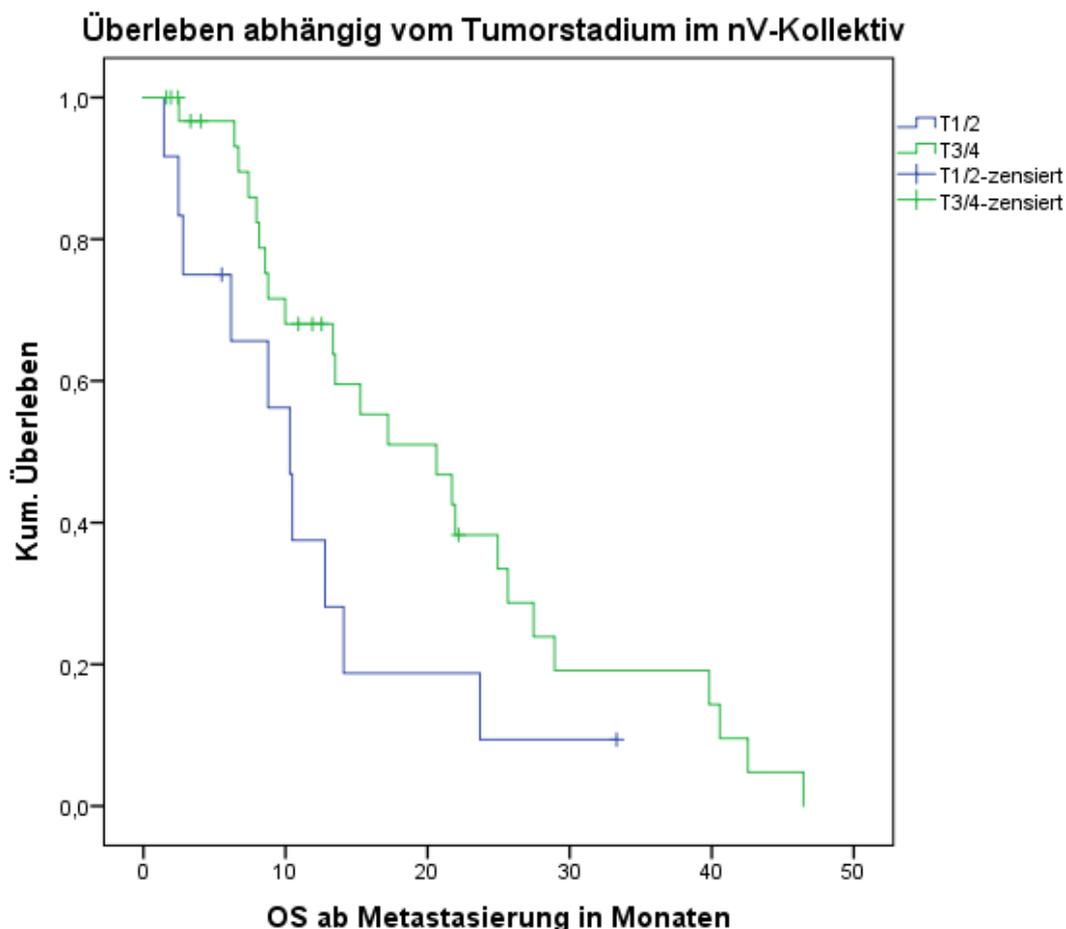
Vorbehandelte Patienten unterschieden sich im Median in ihrer Überlebenszeit um einen Monat. Das mediane Gesamtüberleben für Patienten mit Magenkarzinom lag bei 9,5 Monaten und bei 10,5 Monaten für Patienten mit AEG-Karzinom ( $p=0,590$ ).



**Abbildung 15:** Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Primärlokalisation im Gruppenvergleich Darstellung mittels Kaplan-Meier Kurve. Abbildung A (links) Darstellung der nV-Patienten, Abbildung B (rechts) Darstellung der V-Patienten. Vergleich von Patienten die an einem Magenkarzinom (blauer Graph) und an einem AEG-Karzinom (grüner Graph) erkrankten.

#### 4.6.4 Tumorgröße

Ob sich die, bei Erstdiagnose vorhandene, Tumorgröße auf das Überleben auswirkt wurde mittels Kaplan-Meier Kurven analysiert. Es wurden jeweils die Tumorstadien T1/2 gegen T3/4 bei Erstdiagnose innerhalb des vorbehandelten und nicht vorbehandelten Kollektivs miteinander verglichen. Mit einem p-Wert von 0,062 scheint es bei nicht vorbehandelten Patienten eine Tendenz des längeren Überlebens für die Patienten zu geben, die mit einem größeren Tumor (T3/4) diagnostiziert wurden (siehe Abbildung 16). Im Median überlebten Patienten mit T1/2 10,3 Monate, Patienten mit T3/4 überlebten im Median 20,6 Monate. Im vorbehandelten Kollektiv konnte mit Blick auf das mediane Überleben der unterschiedlichen T-Stadien kein Unterschied festgestellt werden. Patienten mit T1/2 überlebten im Median 10,5 Monate, Patienten mit T3/4 10,8 Monate. Der errechnete p-Wert liegt bei 0,166.



**Abbildung 16:** Gesamtüberleben der nV-Patienten in Abhängigkeit vom Tumorstadium  
Darstellung mittels Kaplan-Meier Kurve. Vergleich von Patienten die mit einem Tumor im T-Stadium 3 oder 4 diagnostiziert wurden (grüner Graph) und Patienten mit Tumoren im T-Stadium 1 oder 2 (blauer Graph).

#### **4.6.5 Histologie**

Bei der Analyse der histologischen Merkmale des Kollektivs, wurde die Auswirkung des Vorhandenseins eines Siegelringkarzinoms auf das Überleben mittels Kaplan-Meier Kurven und Log-Rank-Test untersucht.

Im nicht vorbehandelten Kollektiv ergab ein p-Wert von 0,857, dass kein nachweisbarer Unterschied im Überleben vorliegt. Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit Siegelringkarzinom lag bei 15,7 Monaten, bei Patienten ohne Siegelringkarzinom bei 13,3 Monaten.

Im Vorbehandelten Kollektiv überlebten Patienten mit Siegelringkarzinom im Median 6,41 Monate, Patienten ohne Siegelringkarzinom überlebten im Median 10,8. Der p-Wert wurde mit 0,77 berechnet.

#### **4.6.6 Metastasen**

Das Überleben in Bezug auf die Metastasierung, wurde mithilfe der medianen Überlebenszeit ab Zeitpunkt der Metastasierung, ermittelt. Der Vergleich bezog sich auf die in Abschnitt 5.4 dargestellte Gruppierungen (siehe Tabelle 7). Patienten mit Peritonealkarzinose lebten im Median mit 15,7 Monaten am längsten, gefolgt von Patienten mit Lebermetastasen, diese überlebten im Median 15,3 Monate. Patienten mit Lymphknotenmetastasen überlebten im Median 10,9 Monate und Patienten die eine Kombination aus Lymphknoten-, Lebermetastasen und Peritonealkarzinose aufwiesen, lebten mit 9,9 Monaten im Median am kürzesten. Patienten mit anderen Metastasenlokalisationen (Lunge, Knochen, Gehirn, Pleura, Weichteilgewebe, Ovarien, Haut, Nebennieren) überlebten im Median 10,8 Monate ab Zeitpunkt der Metastasierung.

#### **4.6.7 Weitere Merkmale**

Das Überleben wurde ebenfalls auf die Merkmale Geschlecht und Alter untersucht. Hierfür wurde die Mediane Überlebenszeit ab Metastasierungszeitpunkt ermittelt und verglichen.

Männer überlebten im Median 12,5 Monate, Frauen 11 Monate.

Für die Überlebensanalyse in Bezug auf das Alter, wurde das Gesamtkollektiv in zwei Subgruppen unterteilt. Patienten unter 65 Jahre lebten ab Metastasierung im Median

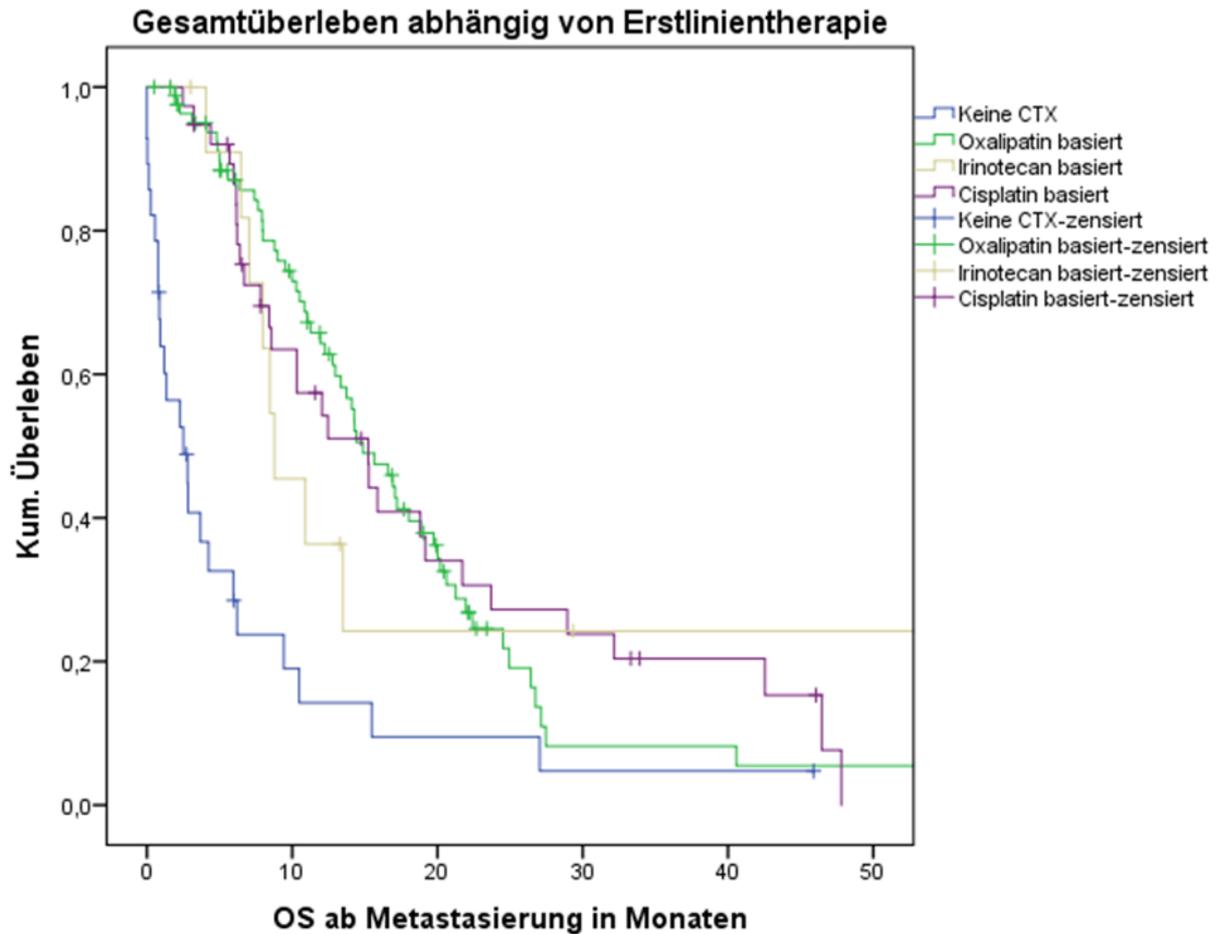
noch 14,3 Monate, während Patienten ab einem Alter von 65 im Median nur 8,8 Monate überlebten. Dieser scheinbare Trend zum besseren Überleben jüngerer Patienten lässt sich statistisch nicht belegen ( $p=0,312$ ).

#### **4.6.8 Chemotherapie**

Im Hinblick auf die durchgeführte palliative Chemotherapie, wurde das Überleben der Patienten in Bezug auf die unterschiedlichen Chemotherapielinien untersucht. Dies wurde im Gesamtkollektiv untersucht. Für die Erstlinie wurde das Überleben ab Zeitpunkt der Metastasierung analysiert (siehe Abbildung 17). Für die Zweitlinien- und weitere Therapien wurde aufgrund von zu geringer Fallzahl keine weitere Überlebensanalyse durchgeführt.

Das Gesamtüberleben derjenigen Patienten, die Chemotherapie erhielten lag im Median bei 12,8 Monaten. Patienten, die keine palliative Chemotherapie erhielten, überlebten ab Zeitpunkt der Metastasierung im Median noch 2,5 Monate. Der p-Wert liegt hier bei  $<0,001$ .

Patienten die Cisplatin- oder Oxaliplatin-haltige Chemotherapeutika erhielten überlebten tendenziell am längsten. Der Median lag bei den Oxaliplatin-haltigen Schemata bei 14,9 Monaten und bei Cisplatin-haltigen Schemata 15,2 Monate. Patienten, die in der Erstlinie mit Irinotecan-haltiger Chemotherapie behandelt wurden, überlebten im Median 8,8 Monate. Therapien mit anderen Schemata wie Pyrimidinanaloga, Gemcitabin, Paclitaxel oder Docetaxel wurden aufgrund von geringer Fallzahl und Zensierung nicht in die Analyse aufgenommen, die Fallzahl des Gesamtkollektivs reduzierte sich in diesem Fall auf  $n=162$ .



**Abbildung 17:** Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der palliativen Erstlinientherapie im Gesamtkollektiv

Darstellung mittels Kaplan-Meier Kurve. Vergleich von Patienten, die keine palliative Chemotherapie erhielten (blauer Graph) mit Patienten die Oxaliplatin-basierte (grüner Graph), Cisplatin-basierte (lila Graph), oder Irinotecan-basierte Chemotherapie (gelber Graph), erhielten. Patienten die andere Chemotherapie erhielten wurden von der Analyse ausgeschlossen (analyisierte Fallzahl n=162).

## 5 Diskussion

Im Folgenden werden einzelne Ergebnisse verschiedener Kategorien näher diskutiert. Im Detail wird auf den Vergleich der beiden Subkollektive in Bezug auf die erhaltene Therapie eingegangen, sowie auf die verschiedenen Metastasenlokalisationen, Primärlokalisation, das Erkrankungsalter und die Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv sowie auf die Tiefeninfiltration.

### 5.1 Vorbehandlung und medikamentöse Therapie

Im Gruppenvergleich der beiden Subkollektive wird deutlich, dass vorbehandelte Patienten deutlich länger leben, als solche die nicht vorbehandelt werden ( $p < 0,001$ , siehe Abbildung 13). Durch die frühe Diagnostik und kurative Therapie weisen Patienten aus dem vorbehandelten Kollektiv eine längere progressionsfreie Zeit auf (in diesem Fall bis zum Rezidiv). Diese Beobachtung unterstreicht die Tatsache, dass die Prognose eines Patienten drastisch sinkt, sobald der Tumor gestreut hat, sowie es von der ACS in ihrer Ausgabe von „Cancer Facts & Figures“ aus dem Jahr 2021 dargestellt wird (3). Der Überlebensvorteil ist ab Zeitpunkt der Metastasierung nicht mehr vorhanden (siehe Abbildung 14). Für das Gesamtüberleben ab Metastasierungszeitpunkt konnte in beiden Subkollektiven kein statistisch nachweisbarer Unterschied festgestellt werden ( $p = 0,434$ ). Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit einer Studie von Kodera et al. aus dem Jahr 2003. Die Studie untersuchte das Gesamtüberleben bei rezidierten Patienten mit durchgeführter Gastrektomie in Bezug auf eine frühe oder spätere Rezidivdiagnose und stellte fest, dass es keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben gab, unabhängig davon, ob Patienten bei Rezidivierung noch asymptomatisch oder bereits erkrankungsassoziierte Symptome aufwiesen (5).

In zahlreichen Studien wurde für eine medikamentöse Tumorthherapie, im Vergleich zur Best Supportive Care Therapie, ein besseres Outcome in Bezug auf das Überleben nachgewiesen (71). Auch die Überlebensanalyse im vorliegenden Kollektiv, kann diese Beobachtung bestätigen. Patienten, die eine medikamentöse Tumorthherapie in Form von Chemotherapie erhielten, überlebten im Schnitt 10,3 Monate länger ( $p < 0,001$ ) als solche, die keine Chemotherapie erhielten (siehe Abbildung 17).

Ebenso wurde in zahlreichen Studien ein Überlebensvorteil für Kombinationsregime im Gegensatz zur Monotherapie beschrieben (71). Auch im vorliegenden Kollektiv,

wurden hauptsächlich Kombinationsregime angewandt, nur 5,8% im nicht vorbehandelten und 3,2% im vorbehandelten Subkollektiv erhielten eine Monotherapie (siehe Abbildung 10).

Ein statistisch nachweisbarer Überlebensvorteil bezogen auf die angewendeten Chemotherapieregime in der Erstlinie konnte hingegen nicht beobachtet werden. Diese Beobachtung unterstreicht die Studien von Cunningham et al. und Al-Batran et al. aus dem Jahr 2008, die eine vergleichbare Effektivität von Oxaliplatin zu Cisplatin in der Therapie von fortgeschrittenen Adenokarzinomen des Magens und ösophagogastralen Übergangs feststellten (76, 77).

## 5.2 Metastasen

Die häufigsten Metastasen wurden im vorliegenden Kollektiv im Peritoneum, der Leber und den Lymphknoten nachgewiesen. Mit Hinblick auf die Primärlokalisierung des Tumors ist zu erkennen, dass Magenkarzinome häufiger als AEG-Karzinome eine Peritonealkarzinose ausbilden, letztere dafür aber häufiger in andere Gewebe wie Lunge oder Knochen metastasieren (siehe Abbildung 7). Eine ähnliche Verteilung zeigte die Studie von Ganguly et al. aus dem Jahr 2018. Die Peritonealkarzinose war mit 60% die häufigste Metastasenlokalisierung bei den untersuchten Patienten mit Magenkarzinom. Metastasen in entferntere Organe wie Lunge oder Knochen traten hier ebenfalls in deutlich geringerer Prozentzahl auf (7-15%) (106). In der Studie von Riihimäki et al. aus dem Jahr 2016, lag die häufigste Metastasenlokalisierung von Magenkarzinomen mit 48% in der Leber, eine Peritonealkarzinose bildeten 32% aus, die Untersucher stellten jedoch fest, dass vor allem Nicht-Kardia Karzinome ins Peritoneum metastasieren, während Kardia-Karzinome häufiger in andere Gewebe wie Lunge oder Knochen metastasieren (64).

Nicht vorbehandelte Patienten entwickelten vor allem eine Peritonealkarzinose und im gleichen Verhältnis Leber- und Lymphknotenmetastasen (siehe Abbildung 6), während vorbehandelte Patienten am häufigsten Lymphknotenmetastasen und „Andere“ Metastasen entwickelten. Eine Beeinflussung dieser Ergebnisse aufgrund der nicht im gleichen Prozentsatz vorkommenden Primärlokalisationen in den jeweiligen Subkollektiven, kann in diesem Fall weder bestätigt noch ausgeschlossen werden. Im Vorbehandelten Subkollektiv befinden sich beinahe doppelt so viele AEG Karzinome wie Magenkarzinome (siehe Tabelle 5). In einer Studie von G. de Manzoni et al., zu

Metastasierungsmustern bei Patienten mit rezidiviertem AEG-Karzinom, war der prozentuale Anteil von Peritonealkarzinosen geringer als von hämatogen gestreuten Metastasen in Lunge, Knochen oder Leber (107). Zudem scheinen sich Magenkarzinomrezidive eher anhand von Peritonealkarzinosen zu manifestieren (64, 108). Yun-Sukh et al. fanden in ihrer Studie zu AEG-Karzinom-Rezidiven jedoch ein widersprüchliches Metastasierungsmuster, die häufigsten Metastasenlokalisationen wurden hier in Peritoneum und Lymphknoten beschrieben (109).

Im Hinblick auf die verschiedenen Metastasenlokalisationen unterscheidet sich das mediane Gesamtüberleben im vorliegenden Kollektiv kaum (siehe Abschnitt 4.6.6). Auch Y. Maehara et al. und Huang K.H. et al., konnten in ihren Studien zu Magenkarzinomrezidiven keinen statistisch nachweisbaren Unterschied in Bezug auf unterschiedliche Metastasenlokalisationen und dem Gesamtüberleben feststellen (108, 110).

### **5.3 Erkrankungsalter und Geschlechterverteilung**

Das vorliegende Gesamtkollektiv unterscheidet sich in Bezug auf das Geschlechterverhältnis zu den vom Robert-Koch-Institut angegebenen Daten. Laut RKI lag die Geschlechterverteilung innerhalb Deutschlands im Jahr 2016 in einem Verhältnis von 1:1,6 für Männer (2). Im vorliegenden Kollektiv liegt die Geschlechterverteilung mit einem Anteil von 79,1% männlicher Patienten in einem Verhältnis von 1:3. Eine ähnliche Geschlechterverteilung mit ebenfalls höherem Anteil an männlichen Erkrankten zeigen Studien von Al Batran et al. und Sisic et al. (111, 112). Auch das mittlere Erkrankungsalter von 63 Jahren unterscheidet sich im vorliegenden Kollektiv von den veröffentlichten Daten des RKI. Laut RKI erkranken Männer im Schnitt mit 72 Jahren und Frauen mit 76 Jahren an einem Magenkarzinom (2). Im vorliegenden Kollektiv erkrankten Männer 8 Jahre und Frauen 14 Jahre früher. Eine mögliche Ursache für die stark abweichenden Zahlen könnte sein, dass im vorliegenden Kollektiv sowohl Magen- als auch AEG-Karzinome eingeschlossen sind, welche teilweise zu den Ösophaguskarzinomen gezählt werden. Das mittlere Erkrankungsalter für Ösophaguskarzinome liegt in Deutschland laut RKI für Männer bei 67 Jahren und für Frauen bei 71 Jahren und somit niedriger als das mittlere Erkrankungsalter für Magenkarzinome, wobei zu beachten ist, dass in diese Statistik sowohl Adenokarzinome als auch Plattenepithelkarzinome des Ösophagus einfließen (2). Ein weiterer Grund für die vorliegende Altersverteilung könnte sein, dass sich jüngere Patienten häufiger in die Betreuung einer

Universitätsklinik begeben, um das Spektrum aller vorhandenen Therapiemöglichkeiten auszuschöpfen und die Möglichkeit auf Teilnahme an neueren Studien und damit verbundenen innovativen Therapien und engmaschigeren Kontrollen zu erhalten. Auch die Heterogenität des Gesamtkollektivs in Bezug auf primär fernmetastasierte und rezidierte Patienten könnte einen Grund für die vorliegende Altersverteilung darstellen. Cunningham et al. beobachteten in ihrer Studie zu lokal fortgeschrittenen Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs mit 62 Jahren ein mit dieser Studie vergleichbares Erkrankungsalter (68). Dieser Annahme widerspricht jedoch die Tatsache, dass sich das mediane Erkrankungsalter innerhalb der beiden Subkollektive nicht wesentlich unterscheidet (siehe Tabelle 5).

#### **5.4 Primärlokalisation**

Im vorliegenden Gesamtkollektiv (n=182), liegt der Anteil von AEG-Karzinomen bei beinahe 60%, und liegt damit in einem Verhältnis von 1:1,5 zu den Magenkarzinomen. Diese Verteilung könnte mit dem epidemiologisch ansteigenden Trend für AEG-Karzinome und der sinkenden Inzidenz für Magenkarzinome begründet werden. In einigen Studien konnte eine ähnliche Verteilung beobachtet werden (111, 112), wobei es sich hierbei um Studien handelt, welche sich mit lokal fortgeschrittenen Magen- und AEG-Karzinomen beschäftigen. Andere Studien wiederum weisen eine gegensätzliche Verteilung mit Verhältnissen von bis zu 4:1 auf Seite der Magenkarzinome auf (84).

In Bezug auf das mediane Gesamtüberleben wurde im Zusammenhang mit der Primärlokalisation kein statistisch nachweisbarer Unterschied in Bezug auf das mediane Gesamtüberleben deutlich (nV-Kollektiv:  $p = 0,137$ ; V-Kollektiv:  $p = 0,590$ ). Laut aktueller Studienlage haben fortgeschrittene Magenkarzinome eine mediane Gesamtüberlebenszeit von ca. 10-12 Monaten (106, 113), in einer Studie von Yamashita et. al wurde das mediane Gesamtüberleben für metastasierte Ösophaguskarzinome bei 10,75 Monaten beschrieben (114). Betrachtet man die 5 Jahres-Überlebensrate, scheinen Magenkarzinome laut Robert Koch Institut mit 33% eine bessere Prognose zu haben als Ösophaguskarzinome mit einer 5 Jahres-Überlebensrate von 23%. Die Daten des RKI beziehen sich jedoch nicht ausschließlich auf Adenokarzinomen des Ösophagus, auch Karzinome anderer Entitäten wie das Plattenepithelkarzinom sind in diese Analyse eingeschlossen (2). Während einige Studien postulieren, die Primärlokalisation sei ein geeigneter prognostischer Faktor und die Prognose sei für distal gelegene Magenkarzinome besser als für proximale (115, 116), spricht sich eine Studie

von Vosmik et al. in der kein signifikanter Überlebensunterschied festgestellt werden konnte, entschieden gegen diese Annahme aus (117).

## 5.5 TNM-Klassifikation

Doppelt so viele Patienten (15,9% vs. 33,5%) befanden sich bei Erstdiagnose in einem T-Stadium 3 oder 4 und damit in einem fortgeschrittenen Tumorstadium im Vergleich zu kleineren T1/2 Tumoren. Der Anteil der Patienten, die mit Fernmetastasen diagnostiziert wurden, war doppelt so groß wie der Anteil der Patienten mit M0-Status (34,1% M0 vs. 65,9% M1). Diese Daten sind vereinbar mit der stummen Klinik und häufig späten Diagnose des Magenkarzinoms (1, 16). Limitation dieser Variablen ist die fehlende Datenlage. Bei einem Großteil der Patienten (51,1% für den T-Status und 63,2% für den N-Status) waren T- und N-Status unbekannt und konnten somit nicht in die Analyse miteinbezogen werden.

In Bezug auf die Tiefeninfiltration konnte im nicht vorbehandelten Kollektiv der untersuchten Patienten eine Tendenz ( $p = 0,062$ ) für längeres Überleben all jener Patienten, die mit einem fortgeschrittenen T-Stadium diagnostiziert wurden, beobachtet werden (siehe Abb. 15). Diese Tendenz ließ sich im vorbehandelten Subkollektiv nicht bestätigen ( $p = 0,166$ ), und steht im Widerspruch zu bisherigen Studienergebnissen, da die bei Diagnosestellung vorliegende Tiefeninfiltration ein ausschlaggebender prognostischer Faktor des Magenkarzinoms ist (118-120). Bei niedrigerem T-Status liegt eine geringere Tiefeninfiltration vor und dadurch, ist das Risiko der Infiltration umliegender Organe und Streuung von Tumorzellen geringer und die Prognose somit besser. Die hier vorliegende Verteilung ist daher nur schwer zu erklären.

## 5.6 Zielgerichtete Therapie und Immuntherapie

Der Ansatz einer zielgerichteten Tumorthherapie ist ein vielversprechendes und sehr aktives Forschungsgebiet im Bereich des Magenkarzinoms, mit dem Ziel das Therapieansprechen und somit die Prognose von erkrankten Patienten zu verbessern.

Im vorliegenden Studienkollektiv wurde bei einem Großteil der Patienten keine zielgerichtete Therapie durchgeführt. Ein möglicher Grund hierfür ist der Zeitraum der Datenerhebung. Die ersten Daten dieser Studie stammen aus dem Jahr 2007, die ToGA-Studie, welche ein Überlebensvorteil bei Zusatz des Her2/neu Antikörpers Trastuzumab zur medikamentösen Tumorthherapie im Rahmen einer Her2/neu Überexpression

und Amplifikation belegt, stammt aus dem Jahr 2010 (91). Somit erfolgte nicht bei allen Patienten eine Bestimmung des Her2-neu Status und ein positiver Her2-neu Status konnte nur bei insgesamt 13 Patienten (14%) nachgewiesen werden (siehe Tabelle 6).

Dennoch erbrachte die intensive Forschung auf dem Gebiet der zielgerichteten Tumorthherapie weitere erfolgsversprechende Ergebnisse innerhalb der letzten Jahre.

Für Patienten mit Her2/neu Überexpression wird bereits seit 2011 eine Kombination von Chemotherapie und Trastuzumab als Erstlinienchemotherapie bei fortgeschrittenem Magenkarzinom empfohlen (16). Mittlerweile existiert die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie auch für Patienten ohne Her2/neu Überexpression. In Form von Immuntherapie konnten die PD-1 bindenden Antikörper Pembrolizumab und Nivolumab konnten beide in zahlreichen Studien ihre Wirksamkeit beweisen.

Durch die Zugabe von Pembrolizumab zur Erstlinienchemotherapie wurde in der KEYNOTE-059 Studie für Plattenepithelkarzinome des Ösophagus und AEG-Karzinome Siewert Typ 1 ein verlängertes medianes Gesamtüberleben (13,9 vs. 8,8 Monate) und eine längere progressionsfreie Zeit (7,5 vs. 5,5 Monate) für Patienten mit einem CPS  $\geq 10$  im Gegensatz zu Chemotherapie plus Placebo beobachtet. Ein Überlebensvorteil war jedoch für alle Patienten, unabhängig vom CPS Status sichtbar (medianes Gesamtüberleben 12,4 vs. 9,8 Monate) (121). Für Magen- und AEG-Karzinome wurde in KEYNOTE-062 Studie für Patienten mit einem CPS  $\geq 10$  im Gegensatz zu alleiniger Chemotherapie in der Erstlinie ein Überlebensvorteil von 7 Monaten beobachtet (17,4 vs. 10,8 Monate). Auch bei Patienten mit einem CPS  $\geq 1$  war hier die Zugabe von Pembrolizumab einer alleinigen Chemotherapie gleichwertig (medianes Gesamtüberleben 10,6 vs. 11,1 Monate) (93).

Pembrolizumab wurde demnach von der EMA zur Therapie von fortgeschrittenen Ösophagus- und AEG-Karzinomen bei Patienten mit einem CPS  $\geq 10$  zugelassen (100, 122).

Die aktuellen KEYNOTE-585 und KEYNOTE-859 Studien untersuchen die Wirksamkeit von Pembrolizumab sowohl bei lokal fortgeschrittenen Tumoren im neoadjuvanten und adjuvanten Therapiesetting als auch die Wirksamkeit in Form einer Erstlinientherapie bei nicht resezierbaren oder bereits metastasierten Tumoren (123, 124).

Selbst bei Her2-neu positiven Patienten scheint Pembrolizumab einen positiven Effekt auf die Therapie von Magen- und AEG-Karzinomen zu bieten. So konnte in der KEY-NOTE-811 Studie durch Zugabe von Pembrolizumab zu Trastuzumab und Chemotherapie im Vergleich zu Placebo eine höhere Ansprechrates und eine häufigere komplette Remission des Tumors beobachtet werden (125). In den USA ist Pembrolizumab sowohl zur Therapie von Her2-neu negativen als auch Her2-neu positiven Patienten mit Magen- oder Ösophaguskarzinom zugelassen (122).

Nivolumab zeigte bereits in der ATTRACTION-2 Studie seine Effektivität in der Behandlung von Patienten mit therapierefraktären Tumoren (96). In der ATTRACTION-4 Studie konnte für Nivolumab auch in der Anwendung als Erstlinientherapie eine verlängerte progressionsfreie Zeit beobachtet werden (126). Die CheckMate-649 Studie aus dem Jahr 2021 befasste sich ebenfalls mit der Anwendung von Nivolumab als palliative Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem Adenokarzinom des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs. Hier konnte der monoklonale Antikörper seine Wirksamkeit sowohl durch eine verlängerte progressionsfreie Zeit als auch einem verlängertem Gesamtüberleben im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie beweisen. Für Patienten mit einem CPS  $\geq 5$  konnte das Sterberisiko während des Beobachtungszeitraums um insgesamt 29% gesenkt werden und die vollständige Remission von 7% auf 13% angehoben werden. Die Ansprechraten der Therapie waren für alle Patienten, selbst für Patienten mit einem CPS  $<5$  /  $<1$  mit Nivolumab und Chemotherapie höher als bei allein angewandter Chemotherapie (97, 98).

In der CheckMate-577 Studie wurde Nivolumab im adjuvanten Therapiesetting untersucht, hier konnte das krankheitsfreie Überleben durch Gabe von Nivolumab im Vergleich zum Placebo verdoppelt werden (22,4 vs. 10,4 Monate) (99).

Nivolumab ist in Europa zur Erstlinientherapie von fortgeschrittenen Magen- und Ösophaguskarzinomen mit einem PD-L1 CPS  $\geq 5$  zugelassen, in den USA und Asien gilt die Zulassung unabhängig vom CPS Wert (100, 127).

In der aktuellen INTEGRATE IIB Studie wird Nivolumab in Kombination mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Regorafenib bei therapierefraktären fortgeschrittenen Magen- und Ösophaguskarzinomen im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie untersucht (128). Die INTEGA Studie evaluiert die Wirksamkeit von Nivolumab plus Trastuzumab in

Kombination mit Ipilimumab oder einem FOLFOX Chemotherapieregime bei Patienten mit Her2-neu positivem Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs (129).

Auch im Vergleich zu dem hier vorliegenden Kollektiv wird dank der bisher erhobenen Studienergebnisse der Überlebensvorteil durch Anwendung von Pembrolizumab oder Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie deutlich. Patienten im vorliegenden Kollektiv überlebten im Median ähnlich lang wie Patienten, die innerhalb der KEYNOTE-062 oder CheckMate-649 Studie alleinige Chemotherapie erhielten (12,8 Monate).

Sowohl Pembrolizumab als auch Nivolumab bieten als neuer Standard erfolgsversprechende Aussichten für Patienten mit Her2-neu negativen Tumoren, sowohl im lokal fortgeschrittenen Stadium als auch bei fernmetastasierten Karzinomen (100, 101, 122, 127). Zusätzlich scheinen Sie auch bei Her2-neu positiven Patienten einen Überlebensvorteil zu bieten, die Ergebnisse der laufenden Studien gilt es abzuwarten (125, 129).

Eine weitere aktuell laufende Studie, welche die Kombination aus Her2-Blockade und PD-L1 bindenden Antikörpern und somit auch eine Chemotherapie freie Behandlung untersucht ist die MAHOGANY Studie. Margetuximab als Her2 bindender Antikörper wird in Kombination mit Retifanlimab, einem PD-1 bindenden monoklonalen Antikörper im Vergleich zur Standardtherapie Trastuzumab und Chemotherapie, sowie in Kombination mit Chemotherapie und dem Checkpoint-Inhibitor Tebotelimab evaluiert (130).

Für den PD-L1 bindenden monoklonalen Antikörper Avelumab konnte in der JAVELIN Gastric 100 Studie kein verbessertes Gesamtüberleben im Vergleich zu Chemotherapie festgestellt werden (131), der FGFR2 blockierende Antikörper Bemarituzumab bietet jedoch Aussicht auf neue Behandlungsmöglichkeiten. Aktuell wird Bemarituzumab in der FIGHT Studie in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zu Placebo getestet (132), weitere Studien zu diesem Antikörper sind in Planung.

## 5.7 Limitationen

Aufgrund von fehlender Datenlage war in dieser retrospektiven Dissertation keine statistische Analyse für diverse Variablen möglich. Es konnte keine Analyse in Bezug auf histologische Merkmale, wie der Einteilung nach Laurén in diffus und intestinal, Tumorgrading oder dem Her2/neu-Status vorgenommen werden. Auch eine Analyse über den Einfluss einzelner Metastasenlokalisationen auf das Überleben war nicht möglich. Die außerdem entstandenen, teilweise kleinen Subgruppen, welche zur statistischen Analyse verwendet wurden, erfordern die vorsichtige Wertung einiger Ergebnisse (siehe Tiefeninfiltration).

Insgesamt wurden fünf Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus im mittleren oder proximalen Ösophagus in diese Studie Patientenkollektiv eingeschlossen, diese gehören nicht zu den AEG-Karzinomen. Ebenfalls wurde bei den kurativen Therapieansätzen der Ösophaguskarzinome eine durchgeführte Radiatio nicht berücksichtigt.

## 6 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Datenzusammenstellung von Patienten mit Magen- oder Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs mit Erstdiagnose von 2007 bis 2015 konnte festgestellt werden, dass eine kurative Therapie mit einem deutlich verlängerten Gesamtüberleben einhergeht, eine Großzahl der therapierten Patienten jedoch im Laufe der Zeit ein Rezidiv erleiden. Im Falle eines Rezidivs ist die Prognose von vorab kurativ behandelten Patienten vergleichbar mit Patienten, welche bei Erstdiagnose bereits an einem fortgeschrittenen Magen- oder AEG-Karzinom leiden. Eine medikamentöse Tumorthherapie im Rahmen von Chemotherapien hingegen trägt zu einem deutlich verlängerten Gesamtüberleben im Vergleich zur Best Supportive Care Therapie bei (12,8 vs. 2,5 Monate). Im Vergleich zu einer Metaanalyse aus dem Jahr 2010 überlebten Patienten in diesem Kollektiv im Median 3,5 Monate länger als der Durchschnitt der mit Chemotherapie behandelten Patienten (71). Es konnte keine spezifische Metastasenlokalisation nachgewiesen werden, welche sich besonders günstig oder ungünstig auf die Prognose und das Gesamtüberleben auswirkt. Weiterhin besteht kein Unterschied im Gesamtüberleben von Patienten mit Magen- oder AEG-Karzinomen, nicht vorbehandelte Patienten mit Magenkarzinom überlebten jedoch im Median ca. 6-7 Monate länger als Patienten in vergleichbaren Studien, mit ähnlichen Chemotherapieregimen (76, 77). Die zielgerichtete Tumorthherapie, sowie die Immuntherapie bewiesen sich innerhalb der letzten Jahre als ein erfolgsversprechendes Forschungsgebiet und werden weiterhin Gegenstand der Forschung bleiben, um Patienten mit Magen- und AEG-Karzinomen ein besseres Therapieansprechen und damit ein verlängertes Gesamtüberleben mit besserer Lebensqualität bieten zu können.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42(2):211-7.
2. Institut RK. Krebs in Deutschland [08.11.2019]. Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/ki\\_d\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf;jsessionid=100AB0C6B69FD651718172C738A542B0.1\\_cid290?\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf;jsessionid=100AB0C6B69FD651718172C738A542B0.1_cid290?_blob=publicationFile).
3. Society AC. Cancer Facts & Figures 2021.21.
4. D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, Turnbull AD, Bains M, Karpeh MS. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2004;240(5):808-16.
5. Kodera Y, Ito S, Yamamura Y, Mochizuki Y, Fujiwara M, Hibi K, et al. Follow-up surveillance for recurrence after curative gastric cancer surgery lacks survival benefit. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(8):898-902.
6. Shiraishi N, Inomata M, Osawa N, Yasuda K, Adachi Y, Kitano S. Early and late recurrence after gastrectomy for gastric carcinoma. Univariate and multivariate analyses. *Cancer.* 2000;89(2):255-61.
7. Parkin DM, Stjernsward J, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of twelve major cancers. *Bull World Health Organ.* 1984;62(2):163-82.
8. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA oncology.* 2017;3(4):524-48.
9. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010;127(12):2893-917.
10. Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2006;20(4):633-49.
11. Bareiß D, Stabenow R, Müller R, Eisinger B, Stegmaier C, Däubler P, et al. Aktuelle Epidemiologie des Ösophaguskarzinoms und des Kardiakarzinoms in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr.* 2002;127(25/26):1367-74.
12. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF, Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer.* 1998;83(10):2049-53.
13. World Health Organisation IAfRoC. Cancer Today [14.02.2021]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map>.
14. Feldman M.. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology d, management. 9th ed 2014 Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2010. p. 887–906.
15. Balakrishnan M, George R, Sharma A, Graham DY. Changing Trends in Stomach Cancer Throughout the World. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(8):36.
16. S3-Leitlinie "Magenkarzinom" - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. Registriernummer 032-009OL. 08/2019.
17. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet.* 1983;1(8336):1273-5.
18. Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer Lett.* 2014;345(2):196-202.

19. Hatakeyama M. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. *J Gastroenterol.* 2009;44(4):239-48.
20. Amieva M, Peek RM, Jr. Pathobiology of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer. *Gastroenterology.* 2016;150(1):64-78.
21. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992;52(24):6735-40.
22. Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J, Sibley RK, Pritikin J, Chang Y. Helicobacter pylori infection in intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst.* 1991;83(9):640-3.
23. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994;61:1-241 (20).
24. Bornschein J, Selgrad M, Warnecke M, Kuester D, Wex T, Malfertheiner P. H. pylori infection is a key risk factor for proximal gastric cancer. *Dig Dis Sci.* 2010;55(11):3124-31.
25. Derakhshan MH, Malekzadeh R, Watabe H, Yazdanbod A, Fyfe V, Kazemi A, et al. Combination of gastric atrophy, reflux symptoms and histological subtype indicates two distinct aetiologies of gastric cardia cancer. *Gut.* 2008;57(3):298-305.
26. Hansen S, Vollset SE, Derakhshan MH, Fyfe V, Melby KK, Aase S, et al. Two distinct aetiologies of cardia cancer; evidence from premorbid serological markers of gastric atrophy and Helicobacter pylori status. *Gut.* 2007;56(7):918-25.
27. Anderson LA, Murphy SJ, Johnston BT, Watson RG, Ferguson HR, Bamford KB, et al. Relationship between Helicobacter pylori infection and gastric atrophy and the stages of the oesophageal inflammation, metaplasia, adenocarcinoma sequence: results from the FINBAR case-control study. *Gut.* 2008;57(6):734-9.
28. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(5):700-13.
29. Yusefi AR, Bagheri Lankarani K, Bastani P, Radinmanesh M, Kavosi Z. Risk Factors for Gastric Cancer: A Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(3):591-603.
30. Lynch HT, Grady W, Suriano G, Huntsman D. Gastric cancer: new genetic developments. *J Surg Oncol.* 2005;90(3):114-33; discussion 33.
31. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):e60-70.
32. Bernini M, Barbi S, Roviello F, Scarpa A, Moore P, Pedrazzani C, et al. Family history of gastric cancer: a correlation between epidemiologic findings and clinical data. *Gastric Cancer.* 2006;9(1):9-13.
33. Bornschein J, Selgrad M, Malfertheiner P. Das Karzinom am ösophagogastralen Übergang: Epidemiologische Trends und Risikofaktoren. *Visceral Medicine.* 2012;28(2):86-94.
34. Labenz J. Barrett-Ösophagus. *Internist (Berl).* 2016;57(11):1079-92.
35. Herold G. *Innere Medizin* 2019.
36. Labenz J, Koop H, Tannapfel A, Kiesslich R, Hölscher AH. The epidemiology, diagnosis, and treatment of Barrett's carcinoma. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(13):224-33; quiz 34.
37. Kang HC, Menias CO, Gaballah AH, Shroff S, Taggart MW, Garg N, et al. Beyond the GIST: Mesenchymal Tumors of the Stomach. *Radiographics.* 2013;33(6):1673-90.

38. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so called intestinal-type carcinoma. An attempt at a Histo-Clinical Classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31-49.
39. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. Geneva: World Health Organization; 2010. 417 pp. p.
40. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(3):251-61.
41. Berlth F, Bollschweiler E, Drebber U, Hoelscher AH, Moenig S. Pathohistological classification systems in gastric cancer: diagnostic relevance and prognostic value. *World J Gastroenterol*. 2014;20(19):5679-84.
42. Chon HJ, Hyung WJ, Kim C, Park S, Kim JH, Park CH, et al. Differential Prognostic Implications of Gastric Signet Ring Cell Carcinoma: Stage Adjusted Analysis From a Single High-volume Center in Asia. *Ann Surg*. 2017;265(5):946-53.
43. Taghavi S, Jayarajan SN, Davey A, Willis AI. Prognostic significance of signet ring gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3493-8.
44. Kwon KJ, Shim KN, Song EM, Choi JY, Kim SE, Jung HK, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the stomach. *Gastric Cancer*. 2014;17(1):43-53.
45. Piessen G, Messager M, Leteurtre E, Jean-Pierre T, Mariette C. Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation. *Ann Surg*. 2009;250(6):878-87.
46. Kim JP, Kim SC, Yang HK. Prognostic significance of signet ring cell carcinoma of the stomach. *Surg Oncol*. 1994;3(4):221-7.
47. Röcken C. Histopathologie des Magen- und Kardiakarzinoms. In: Kreis ME, Seeliger H, editors. *Moderne Chirurgie des Magen- und Kardiakarzinoms*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. p. 11-20.
48. Washington K. 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Stomach. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(12):3077-9.
49. Association JGC. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer*. 2011;14(2):101-12.
50. Borrmann R (1926) Geschwülste des Magens . In: Henke F LOHHdsp-gAuHBIS, Berlin4 . Bosman F,.
51. Siewert J HA, Becker K, Gossner W. Kardiakarzinom: Versuch einer therapeutisch relevanten Klassifikation. *Chirurg* 1987;58:25–32.
52. Rudiger Siewert J, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg*. 2000;232(3):353-61.
53. Stein HJ eaE, classification, pathogenesis, pathology, and surveillance for adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of a Consensus Conference of the International Society for Diseases of the Esophagus and International Gastric Cancer Association. *Dis Esoph* (in press).
54. Mariette C, Piessen G, Briez N, Gronnier C, Triboulet JP. Oesophagogastric junction adenocarcinoma: which therapeutic approach? *Lancet Oncol*. 2011;12(3):296-305.
55. Stein HJ, von Rahden BHA, Höfler H, Siewert JR. Karzinom des ösophagogastralen Übergangs und Barrett-Ösophagus. *Der Chirurg*. 2003;74(8):703-8.
56. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G, Jr., Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg*. 1993;218(5):583-92.

57. Möhler Mea, editor. Diagnostik und medikamentöse Therapie des Magenkarzinoms. 2. Auflage ed: UNI-MED Verlag AG; 2016.
58. Lordick F, Grenacher L, Röcken C, Ebert M, Moehler M, Schumacher G. Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms. Dtsch Med Wochenschr. 2010;135(34/35):1671-82.
59. Piscaglia F, Corradi F, Mancini M, Giangregorio F, Tamberi S, Ugolini G, et al. Real time contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from gastrointestinal cancer. BMC Cancer. 2007;7(1):171.
60. Dietrich CF KW, Strobe D, et al. Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. World J Gastroenterol. 2006;12(11):1699-1705. doi:10.3748/wjg.v12.i11.1699.
61. Ramos RF, Scalon FM, Scalon MM, Dias DI. Staging laparoscopy in gastric cancer to detect peritoneal metastases: A systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2016;42(9):1315-21.
62. Giganti F, Orsenigo E, Arcidiacono PG, Nicoletti R, Albarello L, Ambrosi A, et al. Preoperative locoregional staging of gastric cancer: is there a place for magnetic resonance imaging? Prospective comparison with EUS and multidetector computed tomography. Gastric Cancer. 2016;19(1):216-25.
63. Zöller M. Zellinvasion und Metastasierung. In: Hiddemann W, Bartram CR, editors. Die Onkologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 308-24.
64. Riihimaki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Metastatic spread in patients with gastric cancer. Oncotarget. 2016;7(32):52307-16.
65. Giedl J, Hermanek P, Husemann B. Häufigkeit und Typ der lymphogenen Metastasierung des Magenkrebses. Langenbecks Arch Chir. 1980;350(3):191-7.
66. Park YM, Cho E, Kang HY, Kim JM. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and metaanalysis. Surg Endosc. 2011;25(8):2666-77.
67. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Crose N, et al. Total versus subtotal gastrectomy: surgical morbidity and mortality rates in a multicenter Italian randomized trial. The Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. Ann Surg. 1997;226(5):613-20.
68. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med. 2006;355(1):11-20.
69. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouche O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol. 2011;29(13):1715-21.
70. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, Lasser P, Conroy T, Bouché O, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNCLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. J Clin Oncol. 2007;25(18\_suppl):4510-.
71. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010(3):Cd004064.
72. Murakawa Y, Sakayori M, Otsuka K. Impact of palliative chemotherapy and best supportive care on overall survival and length of hospitalization in patients with incurable Cancer: a 4-year single institution experience in Japan. BMC Palliat Care. 2019;18(1):45.

73. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer – A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*. 2011;47(15):2306-14.
74. Park SH, Lim DH, Park K, Lee S, Oh SY, Kwon H, et al. A multicenter, randomized phase III trial comparing second-line chemotherapy (SLC) plus best supportive care (BSC) with BSC alone for pretreated advanced gastric cancer (AGC). *J Clin Oncol*. 2011;29(15\_suppl):4004-.
75. Sugimoto A, Nishida T, Osugi N, Takahashi K, Mukai K, Nakamatsu D, et al. Prediction of survival benefit when deciding between chemotherapy and best supportive therapy in elderly patients with advanced gastric cancer: A retrospective cohort study. *Molecular and clinical oncology*. 2019;10(1):83-91.
76. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(1):36-46.
77. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol*. 2008;26(9):1435-42.
78. Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N, Hartmann JT, Moehler M, Probst S, et al. The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). *Eur J Cancer*. 2013;49(4):835-42.
79. Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*. 2008;9(3):215-21.
80. Lee KW, Lee JH, Kim JW, Kim JW, Ahn S, Kim JH. Population-based outcomes research on treatment patterns and impact of chemotherapy in older patients with metastatic gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142(3):687-97.
81. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*. 2011;47(15):2306-14.
82. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):78-86.
83. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;383(9911):31-9.
84. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1224-35.
85. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure

of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(35):4438-44.

86. Yang L, Jiang X, Yan H, Li Y, Zhen H, Chang B, et al. Irinotecan-containing doublet treatment versus irinotecan monotherapy as second-line choice for advanced gastric cancer. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):43-.

87. S3- Leitlinie Kolorektales Karzinom AWMF-Registernummer: 021/007OL021/007OL. 01/2019.

88. Deutsche Krebsgesellschaft - Zielgerichtete Krebstherapien 01/2020 [03.01.2020]. Available from: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/therapieformen/molekularbiologische-therapie.html>.

89. Lee YT, Tan YJ, Oon CE. Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *Eur J Pharmacol*. 2018;834:188-96.

90. Baretton GB, Aust DE. Aktuelle Biomarker beim Magenkarzinom. *Der Pathologe*. 2017;38(2):93-7.

91. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-97.

92. Song H, Zhu J, Lu D. Molecular-targeted first-line therapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:Cd011461.

93. Shitara K, Van Cutsem E, Bang Y-J, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee K-W, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*. 2020;6(10):1571-80.

94. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and Its Ligands in Tolerance and Immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26(1):677-704.

95. Integrated Oncology, PD-L1 by IHC, 22C3, Keytruda® [27.03.2021]. Available from: <https://www.integratedoncology.com/test-menu/43831/pd-l1-by-ihc-22c3-keytruda%C2%AE>.

96. Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10111):2461-71.

97. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10294):27-40.

98. Moehler MH, Janjigian YY, Adenis A, Aucoin J-S, Boku N, Chau I, et al. CheckMate 649: A randomized, multicenter, open-label, phase III study of nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) or nivo + chemotherapy (CTX) versus CTX alone in patients with previously untreated advanced (Adv) gastric (G) or gastroesophageal junction (GEJ) cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(4\_suppl):TPS192-TPS.

99. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1191-203.

100. Moehler M, Högner, A., Wagner A.D., et al. Recent progress and current challenges of immunotherapy in advanced/metastatic Esophago-Gastric Adenocarcinoma. 2022.
101. Ilson DH. Advances in the treatment of gastric cancer: 2020-2021. *Curr Opin Gastroenterol.* 2021;37(6):615-8.
102. Hosono S, Ohtani H, Arimoto Y, Kanamiya Y. Endoscopic stenting versus surgical gastroenterostomy for palliation of malignant gastroduodenal obstruction: a meta-analysis. *J Gastroenterol.* 2007;42(4):283-90.
103. Jeurnink SM, van Eijck CHJ, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2007;7:18-.
104. Pavlidis TE, Pavlidis ET. Role of stenting in the palliation of gastroesophageal junction cancer: A brief review. *World J Gastrointest Surg.* 2014;6(3):38-41.
105. Dai Y, Li C, Xie Y, Liu X, Zhang J, Zhou J, et al. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(10):Cd005048.
106. Ganguly S, Biswas B, Ghosh J, Dabkara D. Metastatic Gastric cancer: Real world scenario from a developing country. *South Asian journal of cancer.* 2018;7(3):171-4.
107. de Manzoni G, Pedrazzani C, Pasini F, Durante E, Gabbani M, Grandinetti A, et al. Pattern of recurrence after surgery in adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(6):506-10.
108. Huang KH, Chen JH, Wu CW, Lo SS, Hsieh MC, Li AF, et al. Factors affecting recurrence in node-negative advanced gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(9):1522-6.
109. Suh YS, Lee KG, Oh SY, Kong SH, Lee HJ, Kim WH, et al. Recurrence Pattern and Lymph Node Metastasis of Adenocarcinoma at the Esophagogastric Junction. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(12):3631-9.
110. Maehara Y HS, Koga T, Tokunaga E, Kakeji Y, Sugimachi K. Postoperative outcome and sites of recurrence in patients following curative resection of gastric cancer. *Br J Surg* 2000; 87: 353-357.
111. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019;393(10184):1948-57.
112. Sisic L, Blank S, Nienhüser H, Haag GM, Jäger D, Bruckner T, et al. The postoperative part of perioperative chemotherapy fails to provide a survival benefit in completely resected esophagogastric adenocarcinoma. *Surg Oncol.* 2020;33:177-88.
113. Digkila A, Wagner AD. Advanced gastric cancer: Current treatment landscape and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2016;22(8):2403-14.
114. Yamashita K, Watanabe M, Mine S, Kurogochi T, Okamura A, Hayami M, et al. Patterns and Outcomes of Recurrent Esophageal Cancer After Curative Esophagectomy. *World J Surg.* 2017;41(9):2337-44.
115. Calik M, Calik I, Demirci E, Altun E, Gundogdu B, Sipal S, et al. Goseki Grade and Tumour Location Influence Survival of Patients with Gastric Cancer. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP.* 2014;15:1429-34.
116. Yu X, Hu F, Li C, Yao Q, Zhang H, Xue Y. Clinicopathologic characteristics and prognosis of proximal and distal gastric cancer. *Onco Targets Ther.* 2018;11:1037-44.
117. Vošmik M, Laco J, Sirák I, Dvořák J, Lochman P, Hodek M, et al. Histopathologic Features are more Important Prognostic Factors than Primary Tumour Location in

Gastro-oesophageal Adenocarcinoma Treated with Preoperative Chemoradiation and Surgery. *Pathology oncology research : POR*. 2018;24(2):373-83.

118. Maruyama K. The Most Important Prognostic Factors for Gastric Cancer Patients: A Study Using Univariate and Multivariate Analyses. *Scand J Gastroenterol*. 1987;22(sup133):63-8.

119. Wang W, Li Y-F, Sun X-W, Chen Y, Li W, Xu D, et al. Prognosis of 980 patients with gastric cancer after surgical resection. *Chin J Cancer*. 2010;29(11):923-30.

120. Pan Q-X, Su Z-J, Zhang J-H, Wang C-R, Ke S-Y. A comparison of the prognostic value of preoperative inflammation-based scores and TNM stage in patients with gastric cancer. *Onco Targets Ther*. 2015;8:1375-85.

121. Sun J-M, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet*. 2021;398(10302):759-71.

122. EMA/236550/2022. Keytruda (Pembrolizumab) 2022 [09.06.2022]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/keytruda-epar-medicine-overview\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/keytruda-epar-medicine-overview_de.pdf).

123. Bang YJ, Van Cutsem E, Fuchs CS, Ohtsu A, Tabernero J, Ilson DH, et al. KEYNOTE-585: Phase III study of perioperative chemotherapy with or without pembrolizumab for gastric cancer. *Future Oncol*. 2019;15(9):943-52.

124. Tabernero J, Bang YJ, Van Cutsem E, Fuchs CS, Janjigian YY, Bhagia P, et al. KEYNOTE-859: a Phase III study of pembrolizumab plus chemotherapy in gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Future Oncol*. 2021;17(22):2847-55.

125. Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, Li N, Lonardi S, Kolesnik O, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature*. 2021;600(7890):727-30.

126. Kang YK, Chen LT, Ryu MH, Oh DY, Oh SC, Chung HC, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(2):234-47.

127. EMA/130579/2022. Opdivo (Nivolumab) 2022 [09.06.2022]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/opdivo-epar-medicine-overview\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/opdivo-epar-medicine-overview_de.pdf).

128. Pavlakakis N, Shitara K, Sjoquist K, Martin AJ, Jaworski A, Yip S, et al. 1438TiP INTEGRATE IIb: A randomised phase III open label study of regorafenib + nivolumab vs standard chemotherapy in refractory advanced gastro-oesophageal cancer (AGOC). *Ann Oncol*. 2021;32:S1074.

129. Tintelnot J, Goekkurt E, Binder M, Thuss-Patience P, Lorenzen S, Knorrenschild JR, et al. Ipilimumab or FOLFOX with Nivolumab and Trastuzumab in previously untreated HER2-positive locally advanced or metastatic EsophagoGastric Adenocarcinoma - the randomized phase 2 INTEGA trial (AIO STO 0217). *BMC Cancer*. 2020;20(1):503.

130. Catenacci DV, Rosales M, Chung HC, H HY, Shen L, Moehler M, et al. MAHOGANY: margetuximab combination in HER2+ unresectable/metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Future Oncol*. 2021;17(10):1155-64.

131. Moehler M, Dvorkin M, Boku N, Özgüroğlu M, Ryu MH, Muntean AS, et al. Phase III Trial of Avelumab Maintenance After First-Line Induction Chemotherapy

Versus Continuation of Chemotherapy in Patients With Gastric Cancers: Results From JAVELIN Gastric 100. *J Clin Oncol.* 2021;39(9):966-77.

132. Catenacci DV, Tesfaye A, Tejani M, Cheung E, Eisenberg P, Scott AJ, et al. Bemarituzumab with modified FOLFOX6 for advanced FGFR2-positive gastroesophageal cancer: FIGHT Phase III study design. *Future Oncol.* 2019;15(18):2073-82.

## **8 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir mein Studium und die Vollendung meiner Promotion ermöglichten.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater für die Möglichkeit, meine Promotion in seinem Arbeitskreis anfertigen zu dürfen, für das entgegengebrachte Vertrauen und die stetige Unterstützung im Prozess.

Meinen beiden Betreuern möchte ich herzlich für die hervorragende fachliche Betreuung und stete Hilfsbereitschaft danken, sowie für die vielen wertvollen Anregungen und die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre in der gesamten AG.

Des Weiteren danke ich dem Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz für die Beratung im Rahmen der statistischen Prüfung dieser Arbeit.

Meiner Familie, meinen Freunden und meinem Ehemann möchte ich für ihre vielseitige und liebevolle Unterstützung, die Ermutigungen und guten Zusprüche während meines Studiums und der Arbeit an dieser Dissertation danken.