

Aus der 1. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Retrospektive Analyse eines Patientenkollektivs mit
fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens und
ösophagogastralen Übergangs der Universitätsmedizin Mainz von
2015 bis 2020**

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

Vorgelegt von

Marlene Cäcilie Stahnecker
aus Worms

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter: Prof. xxx

2. Gutachter: dto. Univ.-Prof. xxx

Tag der Promotion: 26.11.2024

Meiner lieben Familie und meinen Freunden

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis | I |
| Abbildungsverzeichnis | IV |
| 1 Einleitung/ Ziel der Dissertation | 1 |
| 2 Literaturdiskussion | 2 |
| 2.1 Epidemiologie des Magenkarzinom | 2 |
| 2.1.1 Epidemiologie..... | 2 |
| 2.2 Pathogenese und Risikofaktoren | 4 |
| 2.3 Klassifikation und Stadieneinteilung | 7 |
| 2.3.1 Die WHO-Klassifikation..... | 8 |
| 2.3.2 Klassifikation nach Laurén | 8 |
| 2.3.3 UICC/TNM- Stadieneinteilung und Grading..... | 8 |
| 2.3.4 Die The Cancer Genome Atlas (TCGA) Klassifikation..... | 9 |
| 2.4 Klinik und Diagnostik..... | 10 |
| 2.5 Therapie | 12 |
| 2.5.1 Endoskopische Resektion (ER) | 12 |
| 2.5.2 Operative Resektion..... | 13 |
| 2.5.3 Neoadjuvante und perioperative Therapie | 15 |
| 2.5.4 Adjuvante Therapie | 17 |
| 2.5.5 Palliative Therapie..... | 19 |
| 3 Material und Methoden | 23 |
| 3.1 Patientenkollektiv | 23 |
| 3.2 Datenerhebung | 23 |
| 3.3 Datenauswertung..... | 26 |
| 4 Ergebnisse | 27 |
| 4.1 Deskriptive Analyse des Gesamtkollektivs | 27 |
| 4.1.1 Das Patientenkollektiv..... | 27 |
| 4.1.2 Risiko- und Einflussfaktoren..... | 29 |
| 4.1.3 Die Tumorcharakteristika | 31 |
| 4.2 Korrelationen des Gesamtkollektivs..... | 49 |
| 4.2.1 Korrelationen innerhalb der Patienten- und Tumorcharakteristika des Gesamtkollektivs..... | 49 |
| 4.2.2 Korrelationen des Therapiealgorithmus mit Patienten- und Tumorcharakteristika des Patientenkollektivs..... | 55 |
| 4.3 Überlebenszeitanalysen..... | 58 |
| 4.3.1 Überlebenszeitanalysen in Abhängigkeit von Patienten- und Tumoreigenschaften | 58 |
| 4.3.2 Überlebenszeitanalysen bezüglich Risiko- und Einflussfaktoren | 62 |
| 4.3.3 Überlebenszeitanalysen bezüglich therapeutischer Maßnahmen innerhalb der Subkollektive..... | 63 |
| 4.3.4 Neue zielgerichtete Therapien | 67 |
| 4.3.5 Die multivariate Analyse der einzelnen Faktoren..... | 71 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 5 | Diskussion | 73 |
| 5.1 | Das Studienkollektiv im Vergleich zur Literatur..... | 73 |
| 5.1.1 | Geschlechter- und Altersverteilung..... | 73 |
| 5.1.2 | Tumorlokalisation, Laurén-Klassifikation, Her2neu-Status, <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Grading</i> 75 | |
| 5.1.3 | TNM-Status..... | 78 |
| 5.1.4 | Die Bedeutung der Tumormarker..... | 79 |
| 5.1.5 | Therapiekonzepte..... | 82 |
| 5.1.5.1 | Neoadjuvante vs. perioperative vs. rein adjuvante Therapie..... | 82 |
| 5.1.6 | Neue zielgerichtete Therapien..... | 87 |
| 5.1.7 | Limitationen..... | 90 |
| 6 | Zusammenfassung und Ausblick | 91 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 93 |
| 8 | Anhang | 100 |
| 9 | Danksagung | 109 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------------|--|
| 5-FU | 5- Fluorouracil |
| Abb. | Abbildung |
| AEG | Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs |
| AIO | Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie |
| BMI | Body Mass Index |
| circa | ca. |
| CPS | Combined positive Score |
| Cross | Radiochemotherapieregime aus Carboplatin, Paclitaxel und 41,4 Gy |
| CT | Computertomographie |
| CTX | Chemotherapie |
| CUP | cancer of unknown primary |
| DM | Diabetes mellitus |
| ECF | Therapieregime aus Epirubicin, Cisplatin und 5-FU |
| ECF | Therapieregime aus Epirubicin, Cisplatin und 5-FU |
| ECX | Therapieregime aus Epirubicin, Cisplatin und Capecitabin |
| EMR | endoskopische Mukosaresektion |
| EMR | endoskopische Mukosaresektion |
| EOX | Therapieregime aus Epirubicin, Oxaliplatin und Capecitabin |
| ER | endoskopische Resektion |
| ESD | endoskopische Submukosadisektion |
| et al. | Et alii (und andere) |
| EUS | endoskopischer Ultraschall |
| FISH | Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung |
| FLO/FOLFOX | Therapieregime aus Folinsäure (Leukovorin), 5-FU und Oxaliplatin |
| FLOT | Therapieregime aus Docetaxel, Oxaliplatin und 5-FU |
| FOLFIRI | Therapieregime aus Folinsäure (Leukovorin), 5-FU und Irinotecan |
| FTD | nukleosidisches Thymidinanalogon Trifluridin |
| G (1-3) | Tumor-Grading |
| Gem/Cis | Therapieregime aus Gemcitabin und Cisplatin |
| GIST | Gastrointestinaler Stroma Tumor |
| Gr. | Gruppe |
| HER2/neu | human epidermal growth factor 2, humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 |
| Hp/ H.pylori | helicobacter pylori |

| | |
|-----------|--|
| HR | Hazard Ratio |
| IC | positive Immunzellen |
| ICD | International Classification of Diseases and Related Health Problems |
| IHC | Immunhistochemie |
| IMBEI | Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik |
| LK | Lymphknoten |
| m | männlich |
| MAGIC | Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MSI | Mikrosatelliteninstabilität |
| MSS | Mikrosatellitenstabilität |
| N | Anzahl |
| n.s. | nicht signifikant |
| ÖGD | Ösophago-Gastro-Duodenoskopie |
| ÖGÜ | ösophagogastraler Übergang |
| ØnCTX | keine neoadjuvante Chemotherapie |
| OP | Operation |
| OS | Overall Survival, Gesamtüberleben |
| p | p-Wert |
| pCR | pathologische Komplettremissionen |
| PD-1 | programmed cell death protein 1, PD-1-Rezeptor |
| PD-L1 | programmed cell death ligand 1, Ligand des PD-1 Rezeptors |
| PET-CT | Positronenemissionstomographie |
| PLF | Therapieregime aus Folinsäure (Leukovorin), 5-FU und Cisplatin |
| postop. | postoperativ |
| präop. | präoperativ |
| R (0/1/2) | Vorhandensein eines Residualtumors |
| RCT | Radiochemotherapie |
| SAP | Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung |
| SD | Standardabweichung |
| SOX | Therapieregime aus Oxaliplatin und S-1 |
| T-Dxd | Trastuzumab-Deruxtecan |
| TCGA | The Cancer Genome Atlas (TCGA) Klassifikation (Forschungsnetzwerk) |
| Teysuno | Therapieregime aus Tegafur, Gimeracil und Oteracil |

| | |
|--|--|
| TNM | Tumor-Nodus-Metastasen |
| <ul style="list-style-type: none"> • cTNM • uTNM • pTNM | <ul style="list-style-type: none"> klinisches TNM-Stadium sonographisches TNM-Stadium histopathologisches TNM-Stadium |
| ToGA | Trastuzumab for gastric cancer (Studientitel) |
| TPI | Thymidinphosphorylaseinhibitor Tipiracil |
| TPS | Tumor Proportion Score |
| UICC | Union internationale contre le cancer |
| ÜLZ | Überlebenszeit |
| vs | versus |
| w | weiblich |
| WHO | World Health Organization |
| Xeloda | Therapieregime aus Capecitabin oder 5-FU oder Docetaxel-Mono |
| Xelox | Therapieregime aus Capecitabin und Oxaliplatin |
| z.B. | zum Beispiel |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Das Magenkarzinom im geographischen Vergleich, Abb. entnommen aus (4) 2 | |
| Abbildung 2: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebserkrankungen in Deutschland 2018, ohne nicht-melanotischen Hautkrebs, Abb. entnommen aus (2) | 3 |
| Abbildung 3: Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs nach Siewert, Abb. entnommen aus (27) | 7 |
| Abbildung 4: Einstufungen der molekularen Subklassen des gastroösophagealen Karzinoms nach der TCGA (The Cancer Genome Atlas) Klassifikation | 9 |
| Abbildung 5: Stadieneinteilung der UICC (n=192) aus pTNM abgeleitet | 34 |
| Abbildung 6: Therapiealgorithmus der Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens und ösophagogastralen Übergangs an der Universitätsmedizin Mainz mit einer Erstdiagnose von 2015 bis 2020 | 41 |
| Abbildung 7: Vergleich des sonographisch und histopathologisch erhobenen T-Stadiums innerhalb Gr.1 in Prozent | 46 |
| Abbildung 8: Vergleich des sonographisch und histopathologisch erhobenen N-Stadiums innerhalb Gr.1 in Prozent | 46 |
| Abbildung 9: Überlebenszeiten in Abhängigkeit eines pT0/1/2 Stadium und einem pT3/4 Stadium (n=192) (p=0,007)..... | 59 |
| Abbildung 10: Überlebenszeiten in Abhängigkeit eines pN0 Stadium und einem pN+ Stadium (n=192) (p≤0,001)..... | 59 |
| Abbildung 11: Überlebenszeiten in Abhängigkeit eines M0-Stadium (nein) und eines M1 (ja)-Stadium (n=192) (p≤0,001) | 60 |
| Abbildung 12: Überlebenszeiten in Abhängigkeit der Therapiekonzepte (von allen 3 Gruppen) (p<0,001) (neoadj. =Gr.1, OP=Gr.2, adj. = Gr.3) | 64 |
| Abbildung 13: Überlebenszeiten in Abhängigkeit der neoadjuvanten Therapie mittels FLOT-Regime (Gr.1), neadj. FLOT vs. kein FLOT (p=0,315)..... | 64 |
| Abbildung 14: Überlebenszeiten in Abhängigkeit der adjuvanten Therapie mittels FLOT-Regime (Gr.1), adjuvant FLOT vs. kein FLOT (p=0,201)..... | 65 |
| Abbildung 15: Überlebenszeiten in Abhängigkeit der adjuvanten CTX innerhalb des operierten Patientenkollektivs (Gr.1+2; n=140), keine adj.CTX vs. kein FLOT vs. FLOT (p=0,002)..... | 66 |
| Abbildung 16: Überlebenszeiten in Abhängigkeit des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab innerhalb der Gr.3 (p=0,02) (innerhalb des operierten Kollektivs Gr. 1+2; n=140) siehe Anhang, Abbildung 19) | 68 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 17: Überlebenszeiten in Abhängigkeit einer Expression von PD-L1 innerhalb des Gesamtkollektivs | 69 |
| Abbildung 18: Überlebenszeiten in Abhängigkeit der Kombinationen aus neoadjuvanter und adjuvanter Therapie mittels FLOT-Regime (Gr.1)..... | 107 |
| Abbildung 19: Überlebenszeiten in Abhängigkeit des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab innerhalb des operierten Patientenkollektivs (Gr.1+2; n=140) | 107 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Darstellung der allgemeinen Charakteristika des Gesamtkollektivs bei Erstdiagnose | 27 |
| Tabelle 2: Verteilung der Risikofaktoren im Patientenkollektiv..... | 29 |
| Tabelle 3: Ultraschall TNM- Klassifikation inklusive Grading bei Erstdiagnosestellung | 31 |
| Tabelle 4: Auftreten und Lokalisation von Fernmetastasen bei Erstdiagnosestellung des Karzinoms des Magens und des gastroösophagealen Übergangs..... | 33 |
| Tabelle 5: histopathologische TNM- Klassifikation inklusive Lymphbahninfiltration (L), Blutgefäßinfiltration (V), perineurale Invasion (Pn), Resttumorgewebe, Regressionsgrad der TU München nach 1.Operation | 35 |
| Tabelle 6: Auftreten und Lokalisation von Fernmetastasen nach 1.Operation des Karzinoms des Magens und des gastroösophagealen Übergangs..... | 37 |
| Tabelle 7: Verteilung der histologischen Eigenschaften im Patientenkollektiv | 38 |
| Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung der Therapiemaßnahmen innerhalb der Subkollektive | 42 |
| Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung des FLOT-Schemas innerhalb der Subgruppen des Gesamtkollektivs | 45 |
| Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der Ultraschall- und Pathologie- TNM-Klassifikation innerhalb des Subkollektivs Gruppe 1..... | 47 |
| Tabelle 11: Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Primärtumors und dem Grading | 50 |
| Tabelle 12: Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Primärtumors und dem Her2/neu-Status | 50 |
| Tabelle 13: Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Primärtumors und einer Helicobacter pylori Infektion | 51 |
| Tabelle 14: Zusammenhang zwischen dem uT-Stadium und dem pT-Stadium innerhalb Gruppe 1 (n=110; neoadjuvant vorbehandelt) | 52 |
| Tabelle 15: Zusammenhang zwischen dem pT-Stadium und einer Lymphknotenbeteiligung | 52 |
| Tabelle 16: Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Primärtumors und den gesamten untersuchten Tumormarkern (CA72-4, 19-9, CEA)..... | 54 |
| Tabelle 17: Zusammenhang des Therapiealgorithmus mit Patienten- und Tumorcharakteristika des Patientenkollektivs (n=192) zwischen Gr.3 ohne und Gr.1+2 mit einer OP | 55 |
| Tabelle 18: Zusammenhang des Therapiealgorithmus mit Patienten- und Tumorcharakteristika des Patientenkollektivs (n=140) zwischen Gr.2 (n=30) und Gr.1 (n=110) | 56 |
| Tabelle 19: Überlebenszeiten bezüglich Patienten- und Tumoreigenschaften | 61 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 20: Überlebenszeitanalyse bezüglich Risiko- und Einflussfaktoren | 62 |
| Tabelle 21: Prognosefaktoren in Abhängigkeit der Therapie | 63 |
| Tabelle 22: Prognosefaktoren in Abhängigkeit der Therapie innerhalb des operierten Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Operation (Gr.1+2; n=140) | 66 |
| Tabelle 23: Prognose in Abhängigkeit des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab innerhalb der Subkollektive | 67 |
| Tabelle 24: Überlebenszeiten in Abhängigkeit der Immuncheckpoint- Inhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab innerhalb der Subkollektive zum genannten Behandlungszeitpunkt..... | 69 |
| Tabelle 25: Ergebnisse der COX-Regression in Bezug auf das Gesamtüberleben (Modell 1) | 72 |
| Tabelle 26: Tabelle 26: Ergebnisse der COX-Regression in Bezug auf das Gesamtüberleben (Modell 2) | 72 |
| Tabelle 27: Häufigkeitsverteilung der Ultraschall- und Pathologie- TNM-Klassifikation innerhalb der Subkollektive | 100 |
| Tabelle 28: Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Primärtumors und Übergewicht | 101 |
| Tabelle 29: Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Primärtumors innerhalb des AEG und dem Alter bei ED mit 55 Jahren | 101 |
| Tabelle 30: Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Primärtumors bezogen auf AEG1 vs. AEG2/3 und einer helicobacter pylroi Infektion..... | 101 |
| Tabelle 31: Zusammenhang zwischen dem Alter bei ED von 71 Jahren und dem pT-Stadium | 102 |
| Tabelle 32: Zusammenhang zwischen dem Alter bei ED von 55 Jahren und der Lokalisation des Primärtumors..... | 102 |
| Tabelle 33: Zusammenhang zwischen der Fernmetastasierung bei ED und erhöhten Tumormarker..... | 103 |
| Tabelle 34: Zusammenhang zwischen dem uT-Stadium und dem pT-Stadium..... | 103 |
| Tabelle 35: Zusammenhang zwischen Lebermetastasierung und Her2/neu Status | 103 |
| Tabelle 36: Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und Übergewicht BMI ≥ 25 | 104 |
| Tabelle 37: Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Lokalisation des Primärtumors..... | 104 |
| Tabelle 38: Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und einer Lymphknotenbeteiligung | 104 |
| Tabelle 39: Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Primärtumors und des TM CA72- 4 | 105 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 40: Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Primärtumors und des TM 19-9 | 105 |
| Tabelle 41: Tabelle 39: Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Primärtumors und des TM CEA..... | 105 |
| Tabelle 42: Zusammenhang zwischen dem Grading und dem Her2/neu Status | 106 |
| Tabelle 43: Zusammenhang zwischen dem Her2/neu Status und dem FISH..... | 106 |
| Tabelle 44: TNM- Klassifikation und Stadieneinteilung des Magenkarzinoms in Anlehnung an UICC 8.Auflage 2017 | 108 |
| Tabelle 45: Regressionsgrading nach Becker (TU München)..... | 108 |

1 Einleitung/ Ziel der Dissertation

Karzinome des Magens und des ösophagogastralen Übergangs (ÖGÜ) erlangen als eine der weltweit häufigsten auftretenden Tumorentitäten des Gastrointestinaltrakts klinische Relevanz. Trotz rückläufiger Inzidenzen sind in Deutschland ca. 1% aller Todesfälle durch ein Magenkarzinom bedingt (1). Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt unabhängig vom Stadium 34% bei Männern und 37% bei Frauen. Obgleich Diagnostik und Therapie sich in den letzten 10 Jahren stetig weiterentwickelt haben, geht das Magenkarzinom weiterhin mit einer krebspezifischen Mortalität von 70% einher (2). Damit bleibt es im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen jedoch eher ungünstig. Dies liegt daran, dass aufgrund des langen asymptomatischen Verlaufs in etwa 40 Prozent der Fälle mit ausreichender Dokumentation der Tumorstadien die Erkrankung bei Diagnosestellung bereits metastasiert ist (Stadium IV), was die Grenzen der Kurabilität bereits überschritten hat (2).

Deshalb kommt der Identifikation von Risikokonstellationen und der Diagnosestellung eine wegweisende Bedeutung zu, um Therapieoptionen mit kurativen Absichten einleiten zu können. Eine zentrale Rolle spielt hierbei die chirurgische Resektion, solange keine Fernmetastasierung vorliegt. Beim lokal fortgeschrittenen Karzinom des Magens und des ÖGÜ hat sich eine perioperative Chemotherapie etabliert, welche einen Überlebensvorteil der alleinigen OP mit sich bringt (3). Durch den meist klinisch inapparenten Verlauf in frühen Stadien befindet sich die Mehrzahl der Patienten in einem inoperablen Stadium (1). Die verbleibende Therapieoption ist in diesem Fall eine palliative Chemotherapie.

Aufgrund der ungünstigen Prognose ist Forschung beim Magenkarzinom wichtig und Grundlage zahlreicher Studien und wissenschaftlichen Arbeiten mit Bestrebung die Prognose sowie die Lebensqualität erkrankter Patienten zu verbessern.

Im Rahmen der Dissertation wurde eine retrospektive Datenbank von Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens und des ÖGÜ bei Erstdiagnose im Zeitraum von 2015-2020 erstellt und ein Daten cut off für das Follow-up im Dezember 2022 festgesetzt. Das Gesamtkollektiv beinhaltet 195 Patienten.

Ein Schwerpunkt ist die retrospektive Evaluierung der Therapieoptionen, da es im Bereich des Magenkarzinoms in den letzten Jahren zu vielen neuen Therapiestrategien gekommen ist. Die Ergebnisse der unterschiedlichen Therapieoptionen sollen im Hinblick auf die aktuelle S3-Leitlinie des Magens und ÖGÜ verdeutlicht werden.

* In dieser Studie werden aus Gründen der sprachlichen Einfachheit und der Vermeidung von Diskriminierung alle Begriffe des generischen Maskulinums, die sich auf das Geschlecht von Personen beziehen, im Sinne der Gleichbehandlung als geschlechtsneutral betrachtet.

2 Literaturdiskussion

2.1 Epidemiologie des Magenkarzinom

2.1.1 Epidemiologie

Magenkrebs ist mit 1.089.103 Neuerkrankungen im Jahr 2020 die fünfthäufigste Krebsursache weltweit und weist eine deutliche geographische Variabilität in der Inzidenz auf (siehe Abbildung 1) (4). Obwohl insgesamt sinkende Inzidenzraten in den westlichen Ländern verzeichnet werden, bleibt es mit jährlich 768.793 Todesfällen ein globales Problem und die vierthäufigste tumorassoziierte Todesursache der Welt (Stand 2020) (5). Es gibt jedoch regionale Unterschiede in Bezug auf Inzidenz und Mortalität. Die meisten Fälle treten in Ostasien, insbesondere in Ländern wie Korea, der Mongolei, Japan und China, den nordöstlichen Teilen Russlands sowie in Teilen von Zentral- und Osteuropa und Südamerika auf. Die niedrigsten Inzidenzraten hingegen sind in Nordamerika und Afrika zu finden (siehe Abbildung 1).

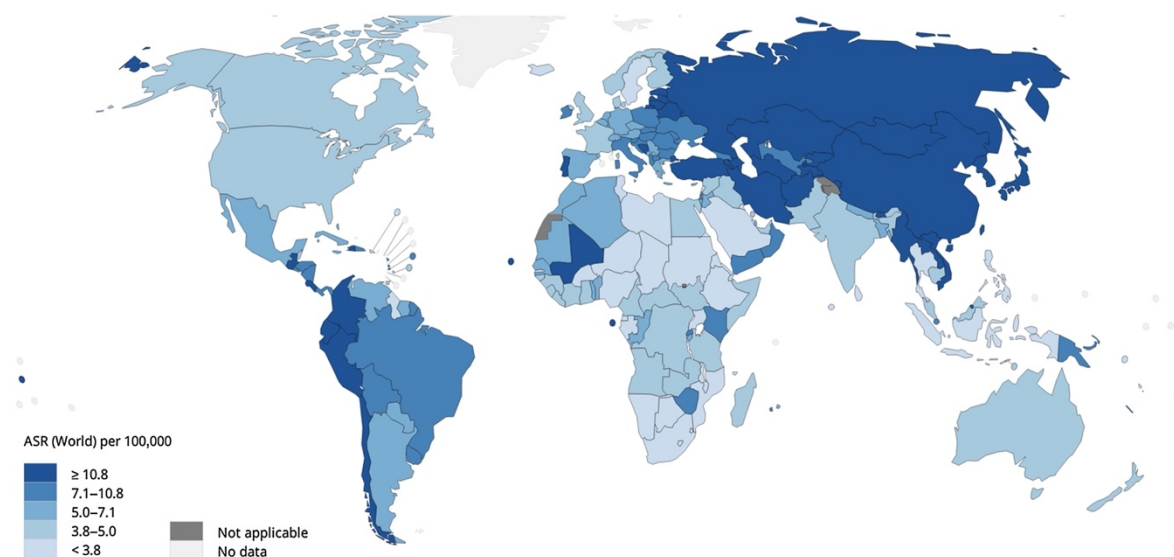


Abbildung 1: Das Magenkarzinom im geographischen Vergleich, Abb. entnommen aus (4)

(asr= geschätzte altersstandardisierte Inzidenzraten (Welt) im Jahr 2020, Magen, beide Geschlechter, alle Altersgruppen)

Auch bezüglich des Geschlechts zeigen sich deutliche Unterschiede. In Deutschland erkranken Männer annähernd doppelt so häufig an Magenkarzinom wie Frauen. Im Jahr 2019 erkrankten 9.131 Männer und 5.746 Frauen. Damit ergibt sich eine standardisierte Erkrankungsrate von 14,0 pro 100.000 Personen, für Frauen entspricht diese 7,2 pro 100.000 Personen. Im Vergleich aller neuauftretenden Karzinomerkrankungen in Deutschland steht das Magenkarzinom für Männer an 10.Stelle und für Frauen an 9. Stelle (2).

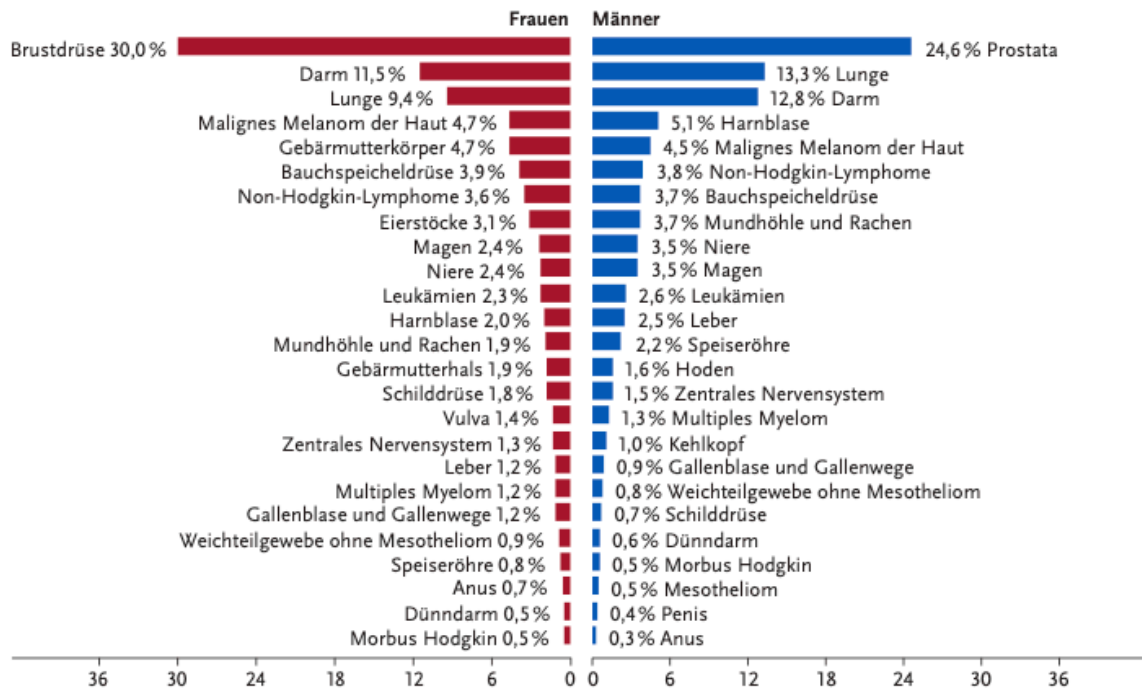


Abbildung 2: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebserkrankungen in Deutschland 2018, ohne nicht-melanotischen Hautkrebs, Abb. entnommen aus (2)

In Deutschland wie auch in anderen Industriestaaten zeigt sich bei beiden Geschlechtern eine kontinuierliche abnehmende Inzidenz und Mortalität. Dies wird auf das Zusammenwirken verschiedener Faktoren zurückgeführt, wie beispielsweise die Verfügbarkeit von frischen Lebensmitteln, die Unabhängigkeit von salzbasierten Konservierungsformen sowie ein geringeres Auftreten von chronischen Gastritiden in Verbindung mit einer *Helicobacter pylori* Infektion. Trotz dieser positiven Entwicklungen bleibt das Magenkarzinom jedoch eine wichtige Herausforderung in der Medizin. Das Magenkarzinom nimmt in Deutschland mit 4,2% bei Männern den 6. Platz und mit 3,5% bei Frauen den 7. Platz der krebsassoziierten Todesfälle ein (2, 6). Aufgrund seines oft langen asymptomatischen Verlaufs wird das Magenkarzinom in 40% der Fälle erst in einem fortgeschrittenen oder nicht mehr kurativ behandelbaren Stadium diagnostiziert, was zu einer insgesamt ungünstigen Prognose führt (6). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt in Deutschland für Männer bei 34%, während sie für Frauen bei 37% liegt. Betrachtet man die Neuinfektionen, lässt sich erkennen, dass das mittlere Erkrankungsalter bei Männern 71 Jahre beträgt, hingegen Frauen im Durchschnitt mit 76 Jahren an einem Magenkarzinom erkranken (Stand 2019). Im Allgemeinen ist ein Anstieg des Erkrankungsrisikos mit zunehmendem Alter zu beobachten (6). Anders sieht es in Hochrisikogebieten aus. In Ostasien, vor allem Japan und Korea, werden über 60% der neuen Magenkrebsfälle beobachtet. Es konnte jedoch ein bemerkenswerter Rückgang innerhalb dieser Länder gezeigt werden aufgrund der frühen Erkennung von Magenkrebs durch ein bevölkerungsbasiertes Magenkrebs-Screening mittels Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts. Dieser rückläufige Trend ist hauptsächlich der Früherkennung und einer

verringerten *Helicobacter pylori* Infektion zurückzuführen (7). Nach langer Zeit könnte Magenkrebs selbst in Ostasien zu einer selteneren Krebsart werden, jedoch sind neue effiziente Ansätze für seine Prävention, Früherkennung und Behandlung erforderlich. Im Vergleich: Im Jahr 1990 manifestierte sich das Magenkarzinom noch mit der zweithöchsten Inzidenz und Mortalität, während es im Jahr 2020 am fünfthäufigsten auftrat mit der vierthöchsten Sterblichkeitsrate. Die altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität ist weltweit zurückgegangen. Dieser rückläufige Trend konnte auch in den Hochrisikogebieten gezeigt werden (7).

2.2 Pathogenese und Risikofaktoren

Die Entstehung von Magenkrebs ist auf eine multifaktorielle Erkrankung zurückzuführen (1). So lassen sich Erkrankungen mit erhöhtem Karzinomrisiko, genetische Faktoren sowie ernährungsbedingte Faktoren ermitteln, welche die Ätiologie näher charakterisieren (4, 8).

Die Onkogenese erfolgt in einem mehrstufigen Prozess, ähnlich wie Karzinome im restlichen Verdauungstrakt, über präkanzeröse Zwischenstufen und histologisch gesicherte Läsionen (9). Während dieser Vorgang für den intestinalen Typ nach Laurén weitestgehend verstanden ist, gilt dies nicht für den diffusen Typ. Es ist klinisch beobachtet worden, dass bis zu 30% der Magenkarzinome histologisch heterogen sind, was bedeutet, dass sowohl intestinale als auch diffuse Anteile vorhanden sind (8). So konnten mehrere bekannte Risikofaktoren identifiziert werden, die insbesondere zur Entwicklung einer intestinalen Metaplasie und somit zum intestinalen Wachstum beitragen. Diese führen von einer chronischen Gastritis über Atrophie, Metaplasie und Dysplasie der Magenmukosa bis hin zum invasiven Karzinom. Die chronische Gastritis kann in verschiedene ätiologische Subgruppen unterteilt werden: Typ A (autoimmun), Typ B (bakteriell) und Typ C (chemisch). Im Vergleich zu den beiden Formen A und B scheint die Typ C- Gastritis nicht direkt mit dem Auftreten von Magenkarzinomen in Verbindung zu stehen (8).

Dementsprechend ist an erster Stelle unter den Erkrankungen mit erhöhtem Karzinomrisiko die Typ B-Gastritis zu erwähnen, welche durch eine Infektion mit *Helicobacter pylori* verursacht wird. Diese Gastritis ist bei über 90% der Magenfrühkarzinome nachweisbar. Eine Infektion mit *Helicobacter pylori* ist somit der wichtigste Risikofaktor für Magenkrebs und verantwortlich für schätzungsweise 89% der nichtkardialen Magenkrebskrankungen. Es wird geschätzt, dass über 50% der Weltbevölkerung mit *Helicobacter pylori* infiziert sind und etwa die Hälfte der Patienten unter Beschwerden leiden. *H.pylori* ist ein gramnegatives Bakterium, das weltweit etwa 4,4 Milliarden Menschen infiziert, also mehr als die Hälfte der Weltbevölkerung. Im Jahr 1994 wurde *H.pylori* von der Weltgesundheitsorganisation als karzinogen der Klasse I eingestuft und war damit das erste Bakterium, das direkt mit der Entstehung von Krebs in

Verbindung gebracht werden konnte und das Risiko an Magenkrebs zu erkranken um den Faktor 2-3, im Vergleich zu nicht infizierten Individuen, erhöhte (1, 4, 10). *H.pylori* wird häufig schon in der Kindheit von Mensch zu Mensch übertragen und besiedelt anschließend das Magenepithel. Ohne eine antiinfektive Therapie persistiert das Bakterium ein Leben lang und führt in den meisten Fällen zu einer chronischen Gastritis Typ B (1, 4). Daraufhin kann dieser eine Atrophie, intestinale Metaplasie und Dysplasie folgen. Gemäß der 1988 als Correa-Kaskade veröffentlichten Hypothese endet dieser Prozess schließlich in der Entstehung von Karzinomen auf dem Boden der vorhandenen präkanzerösen Läsionen (8, 11). Wenn *H.pylori* die Magenschleimhaut infiziert, induziert es die Produktion von multiplen Virulenzfaktoren, darunter Interferon Gamma (IFN γ), Tumornekrosefaktor Alpha (TNF α) und mehrere Zytokine (v.a. Interleukin 8 (IL8) und IL10). In den letzten Jahren wurde zunehmend die Aufmerksamkeit auf Unterschiede zwischen verschiedenen Stämmen von *H. pylori* gelenkt. Neben den Virulenzfaktoren, die von allen Stämmen exprimiert werden, wurden auch Faktoren identifiziert, deren Gene nur von bestimmten Subpopulationen codiert werden. Insbesondere einige dieser spezifischen Virulenzfaktoren sind eng mit dem Auftreten von Magenkrebs assoziiert. Beispielsweise sind das zytotoxin-assoziierte Gen A (*cagA*) und die virulentere Form des vakuolisierten Zytotoxins A (*vacA*) am engsten mit einer erhöhten Magenentzündung, anhaltenden Infektionen und einem Magenkrebsrisiko verbunden (4). Es konnte gezeigt werden, dass *cagA* proliferative und entzündliche Prozesse hochreguliert, Tumorsuppression stört und es Zellen ermöglicht, der Immunantwort zu entgehen, wodurch die Tumorentwicklung und das Tumorwachstum gefördert werden. Außerdem erwies sich, dass das länger persistierende Vorhandensein von Serumantikörpern gegen *H.pylori*-Antigene und Virulenzfaktoren wie *cagA* das geschätzte Magenkarzinomrisiko auf das 18-20 fache erhöht (12). Somit kommt der Eradikation von *Helicobacter pylori* eine besondere Rolle zu. Eine Metaanalyse mit insgesamt 6695 Probanden zeigte, dass die Eradikation das Risiko, an Magenkrebs zu erkranken, deutlich senkt. Derzeit wird angenommen, dass der Zeitpunkt der Behandlung entscheidend ist für die Effizienz der *H.pylori* Eradikation zur Prävention des Magenkarzinoms. Diese reduziert das Risiko der malignen Entartung am wirkungsvollsten, wenn zum Zeitpunkt der Eradikation noch keine Präkanzerosen nachweisbar sind. Da *Helicobacter pylori* der größte Risikofaktor für die Entwicklung von Magenkrebs ist, sind daher die Untersuchung und Behandlung von *H.pylori* wesentliche Bestandteile der Magenkrebsprävention. Zu den gängigen Testansätzen gehören die histopathologische Färbung endoskopischer Biopsien sowie nicht invasive Methoden wie Stuhlantigentests, Harnstoff-Atemtests und Antikörpertests (13-15). Es stehen verschiedene Therapieschemata zur Eradikation zur Verfügung, deren Auswahl sich nach vorherrschenden Resistenzmustern richten sollte. Im Mittelpunkt stehen hierbei die Standard- Triple-Therapien nach italienischem oder französischem Schema sowie die Bismuth-Quadrupeltherapie (10).

Neben den *H.pylori*-assoziierten Magenkarzinomen gilt auch das Epstein-Barr-Virus als mutmaßlicher Risikofaktor. Die Zahlen sind jedoch deutlich geringer. Zu den weiteren Erkrankungen, die als Risikofaktoren zur Entwicklung eines Magenkarzinoms gelten, sind Morbus Ménétier, der Zustand nach Magenteilresektion, ein Ulcus ventriculi und adenomatöse Magenpolypen (4, 16).

In Bezug auf die genetischen Faktoren ist das Magenkarzinom eine Krebsentität, deren Ursprung hereditär determiniert werden kann. Eine familiäre Häufung von Krankheitsfällen zeigte sich bei ca. 10% der Erkrankten (17). So haben Verwandte ersten Grades von Patienten mit Magenkrebs ein 3-fach erhöhtes Risiko bzw. bei mehr als einem Verwandten ersten Grades ein etwa 10-fach erhöhtes Risiko, ebenfalls an diesem zu erkranken (18). Es konnten jedoch verschiedene hereditäre Krebserkrankungen identifiziert werden. Wichtige Entitäten, die unterschieden werden können, sind das hereditäre diffuse Magenkarzinom (HDGC) mit Mutationen im Cadherin 1- (CDH-) oder im Catenin-alpha-1 (CTNNA1) Gen (19, 20) sowie das Lynch Syndrom (21). Auch die Häufung bei Familien mit FAP (familiäre adenomatöse Polyposis) oder Peutz-Jeghers Syndrom konnte charakterisiert werden sowie eine Häufung bei männlichem Geschlecht (Inzidenz Männer: Frauen etwa 2:1) (16). Im Allgemeinen profitieren solche Risikopatienten von Früherkennungsmaßnahmen wie der Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD), Tastuntersuchungen und Ultraschall. Speziell bei familiärer Vorgeschichte kann in einzelnen Fällen ein Gen-Test in Erwägung gezogen werden.

Das hereditäre diffuse Magenkarzinom ist für ca. 1% aller Magenkarzinome verantwortlich. Ursächlich ist eine autosomal dominant vererbte Keimbahnmutation des CDH1-Gens, welches das Membranprotein E-Cadherin (CDH1) kodiert. Dieses Protein kann als wichtiges Tumorsuppressor-Gen beim Magenkarzinom betrachtet werden und ist mitverantwortlich für die Adhäsion und Differenzierung gastraler Epithelzellen. Bei Nachweis dieser Mutation wird den betroffenen Patienten sogar die prophylaktische Gastrektomie angeraten, da ein hohes Lebenszeitrisiko von mindestens 40% für die Entwicklung eines Magenkarzinoms besteht (1, 4, 19, 20).

Das HNPCC, oder auch Lynch-Syndrom genannt, ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, die durch Keimbahnmutationen in einem der Mismatch- Reparatur-Gene (MLH1, MSH2, MSH6, oder PMS2) verursacht wird. Betroffene Patienten haben ein hohes Risiko frühzeitig kolorektale Karzinome zu entwickeln (Lebenszeitrisiko bis zu 80%). Auch Karzinome anderer Organe, wie beispielsweise das Magenkarzinom mit einem Lebenszeitrisiko von 2-30%, können verstärkt auftreten (22).

Bezüglich der ernährungsbedingten Faktoren, die als Risiko zur Entwicklung eines Magenkarzinoms gelten, wird der Verzehr von salzkonservierten/nitrathaltigen, geräucherten und stark gesalzenen Lebensmitteln sowie der Konsum von Alkohol diskriminiert. Protektiv

hingegen ist eine obst- und gemüsereiche, sowie ballaststoffhaltige Ernährung mit dem enthaltenen antioxidativ wirkendem Vitamin C. Dadurch lässt sich wahrscheinlich ein Teil des Rückgangs der Magenkrebsinzidenz in den letzten Jahren, möglicherweise durch den Rückgang der Abhängigkeit salzkonserverter Lebensmittel, erklären (4, 23). Des Weiteren werden inhalativer Tabakkonsum und Übergewicht als Risikofaktoren in der Karzinogenese des Magenkarzinoms deklariert. So zeigte sich beispielsweise in 23 Studien im Rahmen des StoP-Projekts (*Stomach cancer Pooling Project*), dass das Magenkrebsrisiko signifikant mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten (insbesondere mehr als 20 Zigaretten pro Tag) und der Dauer des Rauchens ansteigt (24). Bezüglich des vermeintlichen Risikofaktors Übergewicht herrscht in der Literatur Uneinigkeit. In einer Metaanalyse wurde der Zusammenhang zwischen BMI und dem Auftreten von Karzinomen des Ösophagus und des Magens untersucht. Hier zeigte sich, insbesondere für einen BMI ≥ 30 , dass Übergewicht und Adipositas das Krebsrisiko erhöhen, mehr jedoch das des Ösophagus als das des Magens. Es konnte in einer aktuellen Analyse geschätzt werden, dass Fettleibigkeit zu 19% mit einem Kardial-Magenkarzinom einhergeht (25, 26).

2.3 Klassifikation und Stadieneinteilung

Angesichts der Heterogenität des Magenkarzinoms gibt es verschiedene Klassifikationen. Zunächst müssen Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (AEG) von eigentlichen Magenkarzinomen anhand der Lokalisation unterschieden werden. Die sogenannten AEG werden nach Siewert in drei verschiedene Gruppen eingeteilt, die auf die jeweilige Lokalisation bezogen sind. Der ÖGÜ beginnt 5 cm oral und endet 5 cm aboral der Kardial. Der Typ 1 umfasst Karzinome des distalen Ösophagus. Hier findet man das häufig beschriebene Barrett-Karzinom, das ein Adenokarzinom ist und aus einer intestinalen Metaplasie des ursprünglichen Plattenepithels entsteht. Das eigentliche Kardialkarzinom ist dem AEG Typ 2 zuzuordnen, während der AEG Typ 3 bereits subkardial liegt. Magenkarzinome können sich in der Kardial, im Korpus, im Fundus, im Antrum und im Pylorus befinden, wobei die antrale Lokalisation am häufigsten ist.

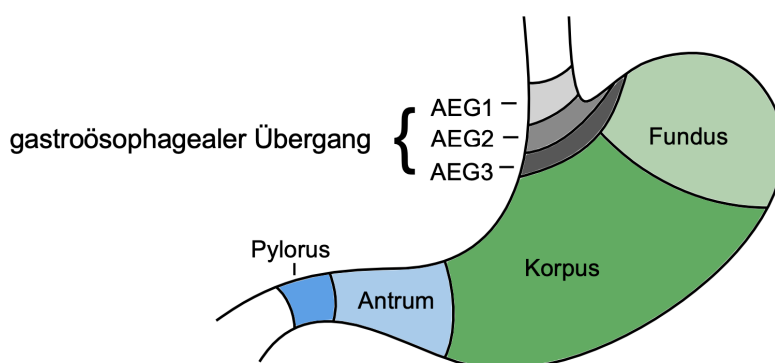


Abbildung 3: Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs nach Siewert, Abb. entnommen aus (27)

2.3.1 Die WHO-Klassifikation

Die WHO-Klassifikation verwendet histologische Kriterien zur Einteilung von Magenkarzinomen. Dabei werden die epithelialen Tumore in verschiedene Gruppen unterteilt. Unter den Adenokarzinomen, die etwa 90% aller Fälle ausmachen, werden folgende vier Gruppen unterschieden:

- Tubuläres Adenokarzinom
- Papilläres Adenokarzinom
- Muzinöses Adenokarzinom
- Gering kohäsives Adenokarzinom (einschließlich Siegelringzellkarzinom)

Zu den seltenen Entitäten gehören adenosquamöse Karzinome, Plattenepithelkarzinome, kleinzellige Karzinome und undifferenzierte Karzinome.

2.3.2 Klassifikation nach Laurén

1965 veröffentlichte Laurén seine histomorphologische Klassifikation, die verschiedene Wachstumstypen unterscheidet. Dabei kann zwischen einem intestinalen Typ, einem diffusen Typ und einem gemischten Typ unterschieden werden. Der intestinale Typ zeichnet sich durch ein gut definiertes, polypenartiges Drüsenwachstumsmuster aus und tritt häufiger in den distalen Abschnitten des Magens auf. Der diffuse Typ hingegen wächst infiltrativ, hat unscharfe Grenzen und tritt häufiger in der Kardia auf. Es gibt auch einen Mischtyp, der Elemente aus beiden Formen enthält und daher keiner der anderen beiden Typen genau zugeordnet werden kann. Aufgrund ihrer klinischen Relevanz und prognostischen Bedeutung wird diese Unterscheidung auch heute noch angewendet. Eine Metaanalyse von Petrelli et al. aus dem Jahr 2017, die insgesamt 73 Studien umfasst, zeigt eine schlechtere Prognose für Patienten mit diffusen Magenkarzinomen auf (27).

2.3.3 UICC/TNM- Stadieneinteilung und Grading

Ein entscheidender Faktor für die Prognose von bösartigen Tumoren ist das Stadium der Tumorausbreitung gemäß der TNM-Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (aktuelle 8. Auflage 2017; siehe Anhang, Tabelle 44). Das T steht für die Tumorgöße bzw. die Infiltrationstiefe. Das N beschreibt das Vorhandensein oder Fehlen von lokoregionalen Lymphknotenmetastasen, während das M auf das Vorhandensein von Fernmetastasen hinweist. Zudem unterscheidet man die Art, mit der das TNM-Stadium erfasst wurde. Beispielsweise kann so vor der Operation durch eine endosonographische oder computertomographische Untersuchung ein klinisches cTNM-Stadium ermittelt werden, das vom späteren histopathologischen Ergebnis (pTNM) abweichen kann. Das Grading gehört neben dem TNM-Stadium zu den wichtigsten Charakterisierungsmerkmalen von Tumoren und beschreibt den Differenzierungsgrad. Ein Tumor kann gut differenziert sein, was bedeutet,

dass er dem Ursprungsgewebe noch sehr ähnlich ist (G1), oder stark davon abweichen (G3). Unter Verwendung der TNM-Klassifikation bildet die UICC übergeordnete Stadien, die in der Klinik entscheidend für die Wahl der Therapie sind (siehe Anhang, Tabelle 44). Dabei werden prognostische Faktoren mit dem Stadium der Tumorausbreitung kombiniert, um konkrete Empfehlungen für die Behandlung aussprechen zu können.

2.3.4 Die The Cancer Genome Atlas (TCGA) Klassifikation

In den vergangenen Jahren wurden durch fortschrittliche Genanalysen, basierend auf Untersuchungen des Genoms, Transkriptoms, Epigenoms und Proteoms, verschiedene molekulare Marker in Magenkarzinomen identifiziert. Die bekannteste molekulare Subtypisierung nach TCGA unterscheidet vier Typen: Tumore mit chromosomaler Instabilität (CIN), EBV-positive Magenkarzinome, Tumore mit Mikrosatelliteninstabilität (MSI) und genomisch stabile Tumore (GS). Es bedarf weitere Forschung, inwieweit diese Entdeckungen Auswirkungen auf neue Therapieansätze haben werden.

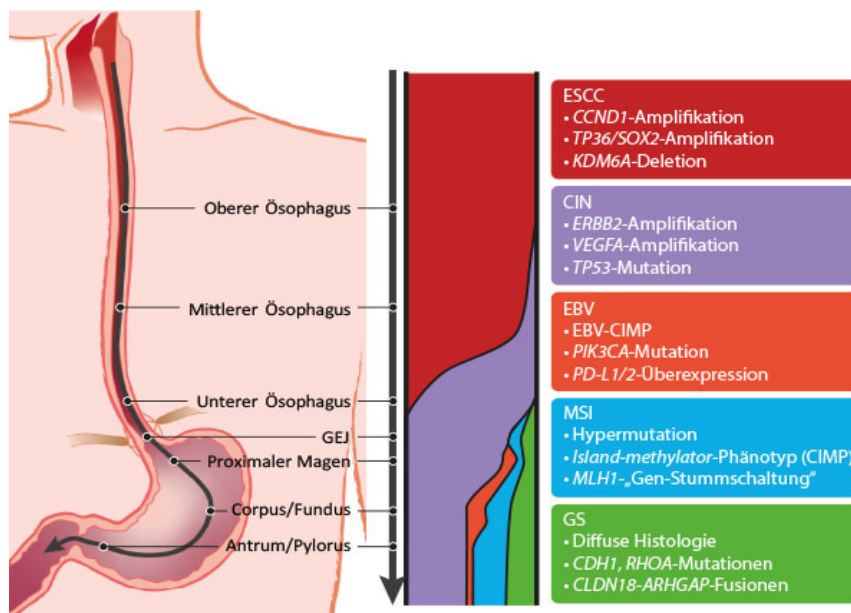


Abbildung 4: Einstufungen der molekularen Subklassen des gastroösophagealen Karzinoms nach der TCGA (The Cancer Genome Atlas) Klassifikation

Die Abbildung 4 verdeutlicht beispielsweise, dass das Gen Her2/neu, auch bekannt als ERBB2 (in Lila dargestellt), dem chromosomal instabilen (CIN) Subtyp gemäß der TCGA-Klassifikation zugeordnet werden kann. Anhand dieser Darstellung wird deutlich, dass Patienten, bei denen eine vermehrte Amplifikation und Überexpression von Her2/neu (ERBB2) vorliegt, nach der TCGA-Klassifikation eher zu Tumoren im ÖGÜ neigen (28, 29)

2.4 Klinik und Diagnostik

Das Magenkarzinom verbleibt lange Zeit asymptomatisch. Erst in späteren Krankheitsstadien merken viele Patienten, aufgrund einer zunehmenden Stenosierung des oberen Gastrointestinaltrakts, Beschwerden, die folglich zur Diagnosestellung führen. Zu diesen Beschwerden, die als sogenannte Alarmsymptome bezeichnet werden, gehört die Dysphagie, Rezidivierendes Erbrechen, Inappetenz, unklarer Gewichtsverlust, Gastrointestinale Blutung sowie eine unklare Eisenmangelanämie. Diese sollten als Warnsymptome angesehen und weitere diagnostische Schritte eingeleitet werden. Dementsprechend soll bei Verdacht auf das Vorliegen einer Neoplasie des Magens oder ÖGÜ eine vollständige endoskopische Untersuchung von Ösophagus, Magen und Duodenum (ÖGD) erfolgen (1). Dabei steht die hochauflösende Video-Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) mit Biopsie-Entnahme an erster Stelle. Sie gilt als das Standardverfahren zur Detektion von Neoplasien des Ösophagus und Magens, da sie eine hohe Sensitivität und Spezifität besitzt und Neoplasien ganz ohne Strahlenbelastung detektieren kann. Daher wird in Deutschland bei jeder Endoskopie die Durchführung von Biopsien an allen suspekten Läsionen empfohlen. Bei bestehendem Malignom-Verdacht wird ein Minimum von 8 Biopsien aus allen suspekten Arealen entnommen. Bei großen Läsionen ist ein Minimum von 10 Biopsien indiziert (1). Des Weiteren ist die Magnifikation und die Chromendoskopie ein wichtiger Bestandteil der Primärdiagnostik. Eine Herausforderung kann die Diagnostik von Magenfrühkarzinomen, Magenkarzinom in frühen Stadien, bereiten. Der Einsatz einer Chromendoskopie, bei der Farbstoffe auf die Magenmukosa aufgesprüht werden, sowie einer Magnifikation kann das Auffinden verdächtiger Areale erleichtern und stellt eine Verbesserung in der Zuverlässigkeit der Detektion im Vergleich zur Standard-Weißlichtendoskopie dar (30, 31).

Bei Patienten, bei denen trotz eines hochgradigen klinischen und endoskopischen Verdachts auf eine Neoplasie des Magens bzw. ÖGÜ die ausgiebigen Biopsien keine Sicherung der Diagnose erlauben, kann der endoskopische Ultraschall (EUS) zur primären Diagnosesicherung genutzt werden. Dieser EUS kann Läsionen detektieren/erkennen und gezielt biopsieren. Zusätzlich bietet die Endosonographie die Möglichkeit geringe Aszitesmengen nachzuweisen, der ein wichtiger prädiktiver Faktor für das Vorliegen von Peritonealmetastasen bzw. einer Peritonealkarzinose ist (32).

Sofern ein Malignom diagnostiziert wird, werden zusätzliche Staging- Untersuchungen durchgeführt, um das TNM-Stadium zu bestimmen und somit das weitere therapeutische Vorgehen festzulegen. Das Staging des Magenkarzinoms beinhaltet zunächst die Abdomen-Sonographie zur Beurteilung der Leber. Patienten mit Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs sollten ergänzend eine Sonographie der Halslymphknoten erhalten (1). Bei fehlendem Nachweis einer Metastasierung bzw. bei kurativer

Therapieintention findet der EUS als Bestandteil des lokoregionären Stagings des Primärtumors seine Anwendung. Vor allem bezüglich des T-Stagings hat der EUS eine hohe diagnostische Genauigkeit. Hier kann insbesondere die Infiltrationstiefe des Tumors bestimmt sowie die Magenwand mit ihren fünf Schichten beurteilt werden. Laut einer Meta-Analyse des Cochrane- Reviews 2015 liegt die Sensitivität und Spezifität bei 86% bzw. 90%, um die klinisch wichtige Differenzierung von frühen T1/T2 von fortgeschrittenen T3/T4 Tumoren zu ermöglichen (33). In Bezug auf das endosonographische Lymphknotenstaging ist der EUS unbefriedigend. Lymphknoten können mit diesem Verfahren nur eingeschränkt beurteilt werden. Die beruht sowohl auf einer fehlenden Diskriminierungsmöglichkeit zwischen entzündlich vergrößerten und maligne infiltrierten Lymphknoten als auch auf unzureichende Detektion kleiner Lymphknoten (34).

Bei Patienten mit kurativem Therapieansatz soll zusätzlich eine kontrastmittelgestützte CT-Untersuchung des Thorax und Abdomens inklusive des Beckens mit einer Distension des Magens durchgeführt werden. Zur Verbesserung der Abgrenzbarkeit des Befundes wird eine Distension mittels Flüssigkeitsfüllung des Magens angewendet. Hierfür eignet sich gut Leitungswasser, das aufgrund fehlender Nebenwirkungen und ohne zusätzliche Kosten oft seine Anwendung findet (1).

Bei fortgeschrittenen Erkrankungsstadien (cT3/cT4) trägt eine zusätzliche Staging-Laparoskopie zu einer Verbesserung der Therapieentscheidung und Genauigkeit des Stagings bei und sollte vor Beginn der neoadjuvanten Therapie durchgeführt werden (1, 35).

Es stehen weitere diagnostische Verfahren zur Verfügung, die derzeit noch keine routinemäßige Anwendung finden. So sollte beispielsweise die MRT Patienten vorbehalten sein, bei denen keine CT durchgeführt werden kann. Auch die PET-CT soll nicht primär eingesetzt werden sowie die Knochenszintigraphie. Sie soll den symptomatischen Patienten, bei denen ein Verdacht auf eine Knochenmetastasierung vorliegt, vorbehalten werden (1).

Unter die laborchemischen Parameter, die untersucht werden können, zählen die Tumormarker. Diese sind biologische Substanzen, die bei Tumorerkrankungen in erhöhter Konzentration in Körperflüssigkeiten (im Gewebe oder im Serum) auftreten können. Dabei werden diese von körpereigenen gesunden Zellen als Reaktion auf das Vorhandensein eines malignen Geschehens oder vom Tumorgewebe selbst gebildet. Insbesondere die Marker CEA, CA 19-9 und CA 72-4 korrelieren mit dem Auftreten von Magenkarzinomen und dessen Prognose. Jedoch reicht die Sensitivität und Spezifität dieser Tumormarker laut aktueller S3-Leitlinie für die Primärdiagnostik nicht aus. Auch die Bestimmung der Tumormarker zur Diagnose eines Rezidivs oder zur Verlaufsbeurteilung findet noch keine routinemäßige Anwendung in der klinischen Praxis (1, 36). Laut einer neuen aktuellen Studie (2023) kann die Verwendung von Serummarkern wie CA 72-4 und CA-19-9 zusätzlich zu CEA bei der

Diagnose und Überwachung von fortgeschrittenem Magenkrebs hilfreich sein. Die gleichzeitige Messung kann die Präzision von Behandlungsoptionen wie Chemotherapie oder Operationen verbessern. Während diese Marker für die Früherkennung von Magenkrebs nicht nützlich sind, sind sie wichtig für die Erkennung wiederkehrender Metastasen und für die posttherapeutische Nachsorge. Beispielsweise haben mehrere Studien ergeben, dass der Serumspiegel von CA 72-4 eine starke Korrelation mit dem Tumorstadium und dem Vorhandensein von Lymphknotenbeteiligung bei Magenkarzinom aufweist (nicht nützlich für Früherkennung). Bei 40% der Patienten mit gastrointestinalem Adenokarzinom wurde das Vorhandensein von CA 72-4 nachgewiesen. Hohe CA 19-9 Werte hängen vom Stadiengrad des Magenkrebses ab und ergaben eine Sensitivität von 42% für den CA 19-9 Test. Derzeit liegt dementsprechend deren wichtigste Rolle in der Überwachung des Tumorfortschritts. Auch Tumormarker können wertvolle Informationen über die Wirksamkeit der Behandlung liefern, da Veränderungen der Plasmawerte auf eine Tumorrückbildung oder -progression hinweisen. Ein gleichzeitiger Nachweis von CEA, CA 19-9 und CA 72-4 ist die effizienteste Option für die Stadieneinteilung mit einer höheren Sensitivität und Spezifität im Vergleich zu früheren Untersuchungen. Diese untersuchten lediglich den isolierten Biomarker CEA, welcher bei Erhöhung des CEA-Spiegels häufig auf ein fortgeschrittenes Magen-Karzinom hinweisen ließ. Es sind jedoch weitere Studien erforderlich, um die klinische Bedeutung dieser Serummarker bei Magenkrebs vollständig zu verstehen und wirksamere Diagnose- und Behandlungsstrategien zu entwickeln (36).

2.5 Therapie

Der Behandlung des Magenkarzinoms liegen multimodale Therapiekonzepte zugrunde. Im Rahmen eines Tumorboards sollte interdisziplinär eine optimale und stadiengerechte Therapieentscheidung getroffen werden. Kernmitglieder dieser Konferenz sind die internistische Onkologie, Viszeralchirurgie, Radioonkologie, Gastroenterologie, Radiologie und Pathologie. Dabei können die Therapieansätze in kurative, potenziell kurative und palliative unterschieden werden (1).

Um ein Magenkarzinom kurativ zu behandeln, stellt die R0-Resektion die entscheidende Grundvoraussetzung dar. Diese kann sowohl endoskopisch als auch operativ erfolgen. Je nach Lokalisation, TNM-Stadium und histopathologischer Klassifizierung wird das Resektionsausmaß bestimmt (1).

2.5.1 Endoskopische Resektion (ER)

Bei Magenfrühkarzinomen, bei denen mit höchster Wahrscheinlichkeit noch keine Lymphknotenmetastasierung anzunehmen ist (37), kann die endoskopische Therapie eingesetzt werden. Kriterien für eine endoskopische Resektion sind laut aktueller S3- Leitlinie:

der Tumor sollte sich auf die Mukosa beschränken, nicht größer als 2 cm sein, sowie sollte er keine makroskopischen Ulzerationen vorweisen. Außerdem sollte histopathologisch ein intestinaler Typ nach Laurén sowie ein gutes (G1) oder mäßiges (G2) Grading vorliegen. Ein Magenfrühkarzinom entspricht einer TNM Klassifizierung von pT1a cN0 cM0 und ist notwendig zur endoskopischen Therapie (1). Die Leitlinie des Magenkarzinoms etabliert jedoch zusätzlich sogenannte „erweiterte Kriterien“. Bei Magenfrühkarzinomen mit maximal einem erweiterten Kriterium ist eine endoskopische Resektion ebenfalls möglich, da davon ausgegangen wird, dass bei dem Vorhandensein eines zusätzlich erweiterten Kriteriums eine Lymphknotenbeteiligung ebenfalls nicht wahrscheinlich ist. Dies geschah auf Basis einer Studie, welche das Auftreten von Lymphknotenmetastasen nähergehend untersuchte und zeigen konnte, dass die darauffolgend in der Leitlinie als „erweiterte Kriterien“ definierten Tumoreigenschaften nicht mit einer höheren Rate der nodalen Metastasierung vergesellschaftet war (1, 38).

Die Therapie der Wahl ist dabei eine En-bloc-Resektion mittels Submukosadisektion (ESD), welche zum Ziel hat das gesamte Tumorgewebe in einem Stück (en bloc) zu reseziieren. Sie erlaubt eine vollständige histologische Beurteilung der Resektionsränder. Im Vergleich zur endoskopischen Mukosaresektion (EMR) führte die ESD zu einer höheren Rate an erfolgreichen Resektionen und zu einer niedrigeren Rezidivrate (39, 40). Die ESD ist jedoch mit einer längeren Behandlungszeit sowie häufigeren Komplikationen wie Perforationen und Blutungen verbunden, die allerdings endoskopisch beherrschbar sind (41). Im Gegensatz zur Operation stellt die endoskopische Resektion von Magenfrühkarzinomen das weitaus minimal-invasivere Verfahren dar, welches mit einer kürzeren Krankenhausverweildauer, einer geringeren Komplikationsrate sowie kürzeren Operationsdauer einhergeht. Da sich die Rezidivrate nach endoskopischer Therapie im Vergleich zur chirurgischen Behandlung als höher erwies, bedarf es einer sorgfältigen Nachsorge. Die empfohlenen endoskopischen Kontrollintervalle liegen bei 3 Monaten im ersten und 6 Monate im zweiten Jahr. Danach sollten Kontrollen jährlich stattfinden. Lokalrezidive können auch endoskopisch behandelt werden, wenn erneut ein rein mukosaler Befall vorliegt (1, 42).

2.5.2 Operative Resektion

Die Operation des Primärtumors gilt als zentrales Element der kurativen Therapie. Karzinome, die für eine endoskopische Therapie nicht geeignet sind, erfordern eine chirurgische Resektion mit dem Ziel des Erreichens einer R0-Situation. Hierbei besteht das primäre Ziel darin, eine vollständige Resektion mit tumorfreien Resektionsrändern zu erreichen, die vom Pathologen bestätigt werden. Je nach Lage und Stadium des Tumors werden verschiedene Operationsverfahren angewendet. Bei einem proximalen Befall ist in der Regel eine Gastrektomie erforderlich, die gegebenenfalls eine partielle Ösophagusresektion mit sich bringen kann. Karzinome, die distale Bereiche des Magens befallen, können gegebenenfalls

subtotal operiert werden, wodurch proximale Magenanteile erhalten bleiben. Bei weiter fortgeschrittenen, nicht metastasierten Tumorstadien ab dem Stadium T1b (Nx M0) ist die radikale chirurgische Resektion (subtotal, total oder transhiatal erweiterte Gastrektomie) indiziert. Beispielweise liegt das Risiko im Stadium IA mit Infiltration der Submukosa (T1b) von Lymphknotenmetastasen bei 25-28% (1, 43).

Während beim diffusen Wachstumstyp nach Laurén generell ein größerer Sicherheitsabstand von 8cm eingehalten werden muss, sind beim intestinalen Typ 5cm zu reseziieren (44). Außerdem wird zusätzlich zur Tumorresektion eine D2-Lymphadenektomie durchgeführt. Diese beinhaltet laut aktueller S3-Leitlinie die Entfernung von mindestens 25 lokoregionären Lymphknoten der Kompartimente I und II, um von einer adäquaten Entfernung und einem verlässlichen Staging sprechen zu können. Langzeitergebnisse randomisierten Studien zeigten eine niedrigere lokale Rezidivrate und ein besseres krebspezifisches Überleben nach einer D2- versus D1-Lymphadenektomie bei gleicher Morbidität und Mortalität (45). Die laparoskopische Gastrektomie gewinnt zunehmend an Bedeutung. Aktuelle Studien deuten darauf hin, dass das minimalinvasive Verfahren bei frühen Magenkarzinomen onkologisch mindestens ebenso effektiv ist wie die offene Operation. Bei lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen wurden verbesserte Kurzzeitergebnisse erzielt. Es wurden zum Beispiel eine geringere Gesamtkomplikationsrate, kürzere Krankenhausaufenthalte und verkürzte Liegezeiten bei der laparoskopischen Gastrektomie festgestellt. Aussagen über Langzeitergebnisse erfordern jedoch weitere Studien (46, 47).

In potenziell kurativer Absicht kann eine definitive Radiochemotherapie durchgeführt werden, sofern der Patient postoperativ eine R1-Situation erleidet. Retrospektive Studien legen nahe, dass eine adjuvante Radiochemotherapie eventuell eine Verbesserung der Prognose mit sich bringen könnte. Zunächst sollte jedoch die Möglichkeit einer Nachresektion überprüft werden, welche auch erneut operativ durchgeführt wird (1).

In den letzten Jahren wird vermehrt der Zusammenhang des operativen Ergebnisses von der jeweiligen Fallzahl der Klinik und des Operateurs diskutiert. Untersuchungen haben gezeigt, dass Kliniken mit einer hohen Anzahl an Fällen zu einer geringeren perioperativen Sterblichkeit führen, weshalb sie im Interesse des Patienten bevorzugt werden sollten(1).

Abhängig vom Stadium der Krebserkrankung und den damit verbundenen Risikokonstellationen kann eine Chemotherapie indiziert sein. Diese kann neoadjuvant, adjuvant oder im Rahmen eines perioperativen Therapiekonzeptes durchgeführt werden. Bei fehlender Kurabilität kann eine palliative Chemotherapie zum Einsatz kommen.

2.5.3 Neoadjuvante und perioperative Therapie

Die perioperative Chemotherapie beinhaltet neoadjuvante, dies bedeutet präoperativ applizierte, sowie adjuvante, nach der Operation verabreichte, chemotherapeutische Behandlungen. Laut aktueller S3-Leitlinie wird das perioperative Therapiekonzept bei lokalisierten Magenkarzinomen und Karzinomen des ÖGÜ der Stadien cT3 und cT4 empfohlen. Für Tumore mit einer Tumordinfiltration im Stadium cT2 wird lediglich eine „Kann“-Empfehlung ausgesprochen, da die Datenlage bezüglich einer perioperativen CTX nicht eindeutig ist (1, 40). Nach Rücksprache mit dem Patienten und interdisziplinärem Tumorboard sollte entschieden werden, ob eine primäre Operation wie im Stadium T1b empfohlen, oder eine perioperative bzw. adjuvante CTX angewandt werden soll. Laut verschiedenen Studien wird die postoperative Mortalität und Morbidität nicht erhöht (3, 48).

Eine Sonderstellung hierbei nehmen die Karzinome des ÖGÜ ein. Für diese ist sowohl ein perioperatives Behandlungskonzept als auch ein radiochemotherapeutisches möglich(1).

Das Hauptziel der neoadjuvanten Therapie besteht darin, den Tumor zu verkleinern (Downsizing/Downstaging), eine Lymphknotenreduktion anzustreben und damit verbundene bessere Bedingungen für eine R0-Resektion des Tumors zu schaffen. Die adjuvante CTX wirkt toxisch auf mögliche Mikrometastasen und zielt darauf ab, die Rezidivrate zu senken.

Um das Ansprechen des Tumors auf die präoperative Therapie angemessen zu beurteilen, empfiehlt es sich, nach Abschluss der Behandlung ein erneutes Staging durch CT und/oder Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) durchzuführen. Sollte es während der neoadjuvanten Therapie zu einem Fortschreiten des Tumors kommen, wird die Chemotherapie abgebrochen, und eine zeitnahe Operation in Erwägung gezogen.

Nach der Kombination von neoadjuvanter Chemotherapie und Operation wird die Notwendigkeit einer adjuvanten Chemotherapie in interdisziplinärer Zusammenarbeit evaluiert. Die Entscheidung hängt von mehreren Faktoren ab, darunter der Regressionsgrad gemäß Becker-Klassifikation (siehe Anhang, Tabelle 45), das klinische Ansprechen auf die Therapie, die Verträglichkeit der neoadjuvanten Chemotherapie und der Allgemeinzustand des Patienten. Vor Beginn einer adjuvanten Therapie ist es ebenfalls wichtig eine Metastasierung auszuschließen.

Die Wirksamkeit der perioperativen CTX wurde in der 2006 durchgeführten MAGIC-Studie untersucht. Diese ausschlaggebende Studie, die den Beleg der Wirksamkeit einer perioperativen CTX bei Magenkarzinom erbrachte, verglich den Einsatz einer perioperativen CTX mit Epirubicin, Cisplatin und infusionalem 5-FU (Fluoruracil) nach dem ECF-Schema mit alleiniger Operation. Cunnigham et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die perioperative CTX ein Downstaging des Tumors und ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben und

Gesamtüberleben ermöglicht(3). Weitere Studien sowie Metaanalysen wie z.B. in der französischen Multicenterstudie FNCLCC/FFCD bestätigten den Wert der perioperativen CTX, auch unter Verwendung anderer Therapieregime. In der französischen Multicenterstudie wurde festgestellt, dass eine perioperative Chemotherapie mit einem Platinderivat und einem Fluoropyrimidin ohne Anthrazyklin eine vergleichbare Wirksamkeit bezüglich der Verbesserung des Überlebens aufweist (43). Beide Chemotherapie-Schemata sind derzeit jedoch nicht mehr als erste Wahl für die Behandlung empfohlen.

Ein weiteres etabliertes Therapieregime stellt das FLOT-Schema dar, bestehend aus der Dreifachkombination Docetaxel, Oxaliplatin und 5-FU. Im Rahmen der FLOT 4 Studie wurde dieses Behandlungskonzept mit dem ECF-Schema verglichen. Aufgrund dieser randomisierten Phase II/III Studie wurde FLOT als Standardverfahren klar bestätigt. Es konnte gezeigt werden, dass die Anwendung von FLOT das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben weiter signifikant verlängern kann. Zudem wiesen Patienten, die FLOT erhielten, eine signifikant höhere R0-Resektionsrate sowie im Vergleich zur ECF-Gruppe kleinere postoperative Stadien auf. Außerdem waren die perioperativen Morbiditäts- und Mortalitätsraten tendenziell geringer mit FLOT. Das Gesamtüberleben betrug unter FLOT im Median 50 Monate, während es unter ECF 35 Monate betrug (HR 0,77 (0,63–0,94); $p = 0,012$) (49).

Basierend auf diesen Erkenntnissen hat sich FLOT bei entsprechend geeigneten Patienten als Standardtherapie zur perioperativen Chemotherapie bei Magenkarzinomen und Karzinomen des ÖGÜ etabliert. Zum unterschiedlich starken Empfehlungsgrad zwischen lokal fortgeschrittenen (cT3-4) und weniger ausgedehnten (cT2) -Tumoren kommt es aufgrund der Tatsache, dass die cT2-Stadien in allen Studien nur eine relativ kleine Subgruppe darstellen. Es liegen keine alleinigen Studienergebnisse für Patienten mit cT2 N0- klassifizierten Tumoren aus randomisierten Phase III Studien vor. Dadurch, dass die prätherapeutische Festlegung des Nodalstatus methodisch mit großer Unsicherheit behaftet ist und insgesamt bei Vorliegen einer T2-Kategorie in etwa 40% der Fälle mit einem nodalen Tumorbefall zu rechnen ist, wird jedoch eine „Kann“- Empfehlung für eine neoadjuvante oder perioperative CTX ausgesprochen (1). Diese Empfehlung kann untermauert werden, weil alle voll publizierten Studien belegen, dass durch die neoadjuvante CTX die Rate der postoperativen Morbidität und Letalität meist nicht erhöht wird (3).

Die angestrebte Verkleinerung des Tumors sollte nach Abschluss der neoadjuvanten Behandlung mittels CT und Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) zur Bewertung des Therapieerfolges im Rahmen eines Reststaging objektiviert werden (1).

2.5.3.1 Zielgerichtete Therapie

In Bezug auf **HER2/neu** positive Tumore ist der Wert einer Kombination der perioperativen CTX mit einem HER2/neu- Antikörper im perioperativen Setting hinsichtlich des Gesamtüberlebens bisher nicht belegt und kann deshalb außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen werden. Die AIO-Petrarca Phase-2-Studie hat jedoch gezeigt, dass die Kombination von FLOT als CTX mit **Trastuzumab und Pertuzumab** eine höhere histopathologische Remissionsrate aufweist und einen Trend zu einem verbesserten progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben verdeutlicht. Die vorliegenden Daten müssen jedoch noch in größeren und unabhängigen Kohorten validiert werden (50).

Basierend auf retrospektiven Datenanalysen bestehen bei lokalisierten Magenkarzinomen mit Mikrosatelliteninstabilität (MSI) Bedenken hinsichtlich der Wirksamkeit einer perioperativen CTX (51). Jedoch zeigen aktuelle Daten aus der DANTE-Studie, dass mittels FLOT-Chemotherapie auch bei Magenkarzinomen vom **MSI-Subtyp** komplette und subtotale Tumorremissionen erreicht werden können. Dabei konnten pathologisch komplett Remissionen von bis zu 50% vor allem bei perioperativ FLOT in Kombination mit dem monoklonalen Antikörper Atezolizumab verzeichnet werden (51, 52). Daher bleibt nach dem derzeitigen Kenntnisstand die perioperative CTX mit dem FLOT-Schema auch für MSI-Magenkarzinome indiziert, wenn eine positive Tumorreduktion angestrebt werden soll. In der FFCD-NEONIPIGA Phase-2-Studie wurde zudem eine hohe histopathologische Remissionsrate nach 12 Wochen mit Nivolumab und Ipilimumab ohne CTX bei respektablen MSI-Karzinomen gezeigt. Die Daten bedürfen der Validierung in größeren und unabhängigen Kohorten (53).

Darüber hinaus kommen verschiedene retrospektive Studien zu dem Ergebnis, dass die adjuvante Radiochemotherapie bei Patienten mit postoperativer R1-Situation und fehlender Möglichkeit einer weiteren Nachresektion, sowie bei denjenigen die lediglich eine D1-Lymphadenektomie erhalten haben, zu einer Verbesserung des Überlebens führt. Nach interdisziplinärer Entscheidung im Tumorboard sollte sie den diesbezüglich betroffenen Patienten angeraten werden (54-56)

2.5.4 Adjuvante Therapie

Mit der Etablierung perioperativer Behandlungsstrategien haben **rein** adjuvante Therapiekonzepte an Bedeutung verloren. Es konnte gezeigt werden, dass die Durchführung einer perioperativen CTX im Vergleich zur alleinigen postoperativen chemotherapeutischen Behandlung überlegen ist. Yang et. al kamen zu dem Schluss, dass das Gesamtüberleben des Behandlungsarms, der sowohl adjuvante CTX als auch neoadjuvante CTX umfasste, gegenüber dem Kontrollarm (rein adjuvante CTX) signifikant verbessert war. Die neoadjuvante CTX allein plus vollzogener Operation wies keinen Überlebensvorteil gegenüber einer

Operation allein auf. Die perioperative CTX legte im Vergleich zur alleinigen Operation einen signifikanten Anstieg des progressionsfreien Überlebens und eine signifikante Reduzierung der Fernmetastasierung. Daher ist das rein neoadjuvante Therapiekonzept bei Patienten mit resektablen Magenkarzinom nicht ausreichend und das adjuvante Therapiekonzept allein nicht genug, um das Gesamtüberleben definitiv zu verbessern (57, 58).

Es offenbarte sich jedoch auch, dass im Rahmen der perioperativen CTX häufig auf die adjuvanten Behandlungen verzichtet werden musste. Laut aktueller S3-Leitlinie soll nach präoperativer CTX und anschließender Operation über die postoperative CTX interdisziplinär entschieden werden. In diese Entscheidung sollen Regressionsgrad, klinisches Ansprechen, Verträglichkeit der CTX und Allgemeinzustand einfließen. Daher erhielten in den Studien lediglich etwa 50% der Patienten eine postoperative CTX (1, 3). Somit gestaltet sich die abschließende Evaluierung der prognostischen Bedeutung der adjuvanten Therapie als schwierig. Dennoch gilt laut Leitlinie die Empfehlung, dass die postoperative Therapie insbesondere dann durchgeführt werden sollte, wenn die Patienten auf die präoperative Therapie klinisch und/oder histopathologisch angesprochen haben und diese gut vertragen haben. Sollte es zu einem Progress, Unverträglichkeiten und/oder chirurgischen Komplikationen unter der präoperativen Therapie gekommen sein, sollte nicht weiter behandelt werden (1). Bei Ausbleiben einer neoadjuvanten zytostatischen Behandlung und entsprechender Risikokonstellation, wie beispielsweise eine unzureichende Lymphadenektomie, sollte eine postoperative CTX oder Radiochemotherapie nach interdisziplinärer Evaluation im Rahmen eines Tumorboards erwogen werden (1).

2.5.5 Palliative Therapie

Patienten jeglichen Alters, bei denen der Tumor die Grenzen der Kurabilität überschritten hat, sich jedoch in einem guten Allgemeinzustand befinden, sollte eine systemische palliative Chemotherapie angeboten werden (1). Das Ziel dieser Therapie ist eine Verlängerung des Überlebens und eine Symptomkontrolle mit einhergehender Verbesserung der Lebensqualität. Obwohl die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom ungünstig ist, konnte in Studien und Metaanalysen nachgewiesen werden, dass CTX das Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom im Vergleich zu alleiniger bester supportiver Therapie verlängern und die Lebensqualität länger erhalten kann (51, 52).

Nachdem eine vorliegende Metastasierung diagnostiziert wurde, empfiehlt es sich, umgehend mit einer palliativen Chemotherapie zu beginnen. Abhängig von individuellem Alter und etwaigen Begleiterkrankungen können verschiedene Substanzen in Betracht gezogen werden. Als zielführend erwies sich eine platin-/fluoropyrimidinhaltige Kombinationstherapie und wird deshalb in der Erstlinientherapie verwendet (1). Metaanalysen zeigten, dass die Kombinationstherapie einen Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Gabe von 5-FU mit sich bringt (52, 59). Eine Dreifachtherapie kann zwar zu einem Überlebensvorteil führen, ist jedoch mit einer höheren Toxizitätsrate verbunden und daher nur in begründeten Einzelfällen indiziert (52, 60). Bestehen Kontraindikationen, die eine platinhaltige Chemotherapie nicht ermöglichen, so kann eine Kombinationstherapie aus Irinotecan und Fluorpyrimidin als Off-Label-Use erwogen werden (1).

Um das Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie überprüfen zu können, ist alle 6-12 Wochen nach Therapiebeginn eine klinische und bildgebende Befundkontrolle notwendig. So kann bei Progress eine andere Chemotherapie eingeleitet oder auf ein Best Supportive Care (BSC) Konzept umgestellt werden. Generell sollten Patienten nicht unnötig toxischen Substanzen ausgesetzt werden, wenn diese nicht den gewünschten Erfolg erzielen.

Die Dauer der palliativen Tumorthherapie richtet sich demzufolge nach dem Ansprechen des Tumors und der therapieassoziierten Toxizität. Der Patientenwunsch steht dabei jedoch immer an erster Stelle.

Bei einer symptomatischen Tumorstenose, die den Patienten in seinem alltäglichen Leben einschränkt, bedarf es einer Intervention. Die Therapie hängt dabei von der Lokalisation und der Ausdehnung der Engstelle ab. So können beispielsweise Stents implantiert oder eine Gastroenterostomie angelegt werden. Auch eine palliative Bestrahlung kann bei Stenosen des ösophagogastralen Übergangs in Betracht gezogen werden (1).

Empfohlene Standardtherapie in der zweiten Therapielinie ist der VEGF-Rezeptor2-Antikörper Ramucirumab, der die Neoangiogenese hemmt, in Kombination mit Paclitaxel. Die

Hinzunahme des Antikörpers Ramucirumab gegenüber einer Paclitaxel-Monotherapie erhöht die Tumoransprechrates und verlängert sowohl das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben (61). Bezogen auf die Drittlinie besteht die beste Evidenz für Trifluridin-Tipiracil (FTP/TPI) basierend auf der Phase III TAGS Studie (62, 63).

2.5.5.1 Zielgerichtete Therapie

Sobald die Notwendigkeit zur Einleitung einer palliativen Chemotherapie gegeben ist, sollte eine Analyse des Tumorgewebes auf die Expression von HER2/neu durchgeführt werden (1). HER2/neu (HER2-Rezeptor) ist ein Membranprotein, das zur Familie der epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptoren (EGF-Rezeptor) gehört und durch Stimulation der Zellproliferation Einfluss auf die Pathogenese von Tumoren nehmen kann (64). Eine HER2/neu-Positivität ist definiert als Vorliegen einer Proteinexpression mit Immunhistochemie-Score (IHC) 3+ oder IHC 2+ und gleichzeitiger Genamplifikation bei in-situ-Hybridisierung (ISH) HER2/CEP17 Ratio ≥ 2.0 . Falls eine Überexpression vorliegt, ergibt sich die Möglichkeit einer gezielten Rezeptorblockade durch den Einsatz des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab. Eine HER2/neu Überexpression oder- Amplifikation wird bei 13-22% der Patienten mit Magenkarzinom oder Adenokarzinom des ÖGÜ festgestellt (65). Die ToGA-Studie offenbarte, dass Patienten, die zusätzlich zur Chemotherapie Trastuzumab erhielten, im Median eine Überlebenszeit von 13,8 Monaten aufwiesen. Im Gegensatz dazu betrug die Überlebenszeit derjenigen Patienten, die ausschließlich mit Chemotherapie behandelt wurden im Median 11,1 Monate (66). Auf Basis dieser Erkenntnisse gilt laut aktueller S3-Leitlinie die Empfehlung, bei Patienten mit Tumoren, welche eine Überexpression und/oder Amplifikation von HER2/neu aufweisen, die palliative Chemotherapie mit **Trastuzumab** zu ergänzen.

Für die Therapie des **HER2/neu-negativen** fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinoms des Magens, des ÖGÜ oder des Ösophagus hat sich im Jahr **2021 Nivolumab** als der erste PD-1-Inhibitor in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie als adjuvante Erstlinientherapie etabliert. Dies gilt für Patienten, deren Tumore PD-L1 (Combined Positive Score ≥ 5) exprimieren. Die CheckMate 649 Studie zeigte, dass Nivolumab und CTX gegenüber alleiniger CTX eine signifikante Verbesserung im Gesamtüberleben und im progressionsfreien Überleben erbrachte (67-69). PD-1-Inhibitoren sind Teil der Gruppe der Immuncheckpoint-Inhibitoren, die sich gegen das Transmembranprotein PD-1 (programmed cell death protein 1) richten. Physiologisch betrachtet dämpft PD-1 die T-Zellen als Bestandteil des Immunsystems, um überschießende Immunreaktionen, auch von autoimmuner Natur, einzudämmen. Die Inhibition dieser Funktion führt zu einer gesteigerten zellulären Immunantwort, die auch gegen Tumorzellen gerichtet ist.

Bei Patienten mit HER2/neu-negativem, fortgeschrittenem, inkurablem Magenkarzinom, deren Tumore PD-L1 (CPS ≥ 10) exprimieren, ergab die multinationale randomisierte Phase III Keynote 859-Studie (2021) einen deutlichen, klinisch wertvollen Vorteil in der Erstlinientherapie durch die Kombination von Pembrolizumab mit CTX (70). Die Ergebnisse ergänzen damit die positiven Studiendaten der Phase III Keynote 590-Studie (2021), die zu einer EU-Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit platin- fluoropyrimidinbasierten CTX bei Adenokarzinom des Ösophagus und ÖGÜ führte (71, 72). Pembrolizumab ist außerdem als Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen Magenkarzinomen und Karzinomen des ÖGÜ mit MSI-H (hochgradiger Mikrosatelliteninstabilität) oder mit einer dMMR (Mismatch-Reparatur-Defizienz) bei Erwachsenen nach mindestens einer Vortherapie angezeigt (73). Pembrolizumab hat auf der Grundlage der Keynote-061- und der Keynote-158-Studie eine europäische Zulassung in dieser Indikation (74).

Derzeit wurden auch zu zwei in Europa noch nicht zugelassenen Immuncheckpoint (PD-1) - Inhibitoren positive Phase-III-Studiendaten präsentiert: Sintilimab in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin verbesserte das Gesamtüberleben in der Phase-III-ORIENT-16-Studie (75). In der Phase-III-Rationale-305-Studie verlängerte Tislelizumab das Gesamtüberleben in Kombination mit platin- und fluoropyrimidinbasierten CTX bei Patienten mit positivem PD-L1- Score (76). Orient-16 und Rationale-305 sind bislang nicht voll publiziert, unterstützen aber die Gesamtbewertung, dass PD-1-Immuncheckpointinhibitoren die Wirksamkeit von Chemotherapie (abhängig von der PD-L1 Expression) verbessern können.

Zusätzlich bleibt es abzuwarten, ob der monoklonale Antikörper Zolbetuximab für die Zulassung bei Patienten mit metastasierten und bislang nicht behandelten Karzinomen des Magens, die Claudin 18.2-positiv sind, in Betracht gezogen wird. Dabei handelt es sich um ein Therapiekonzept bei Patienten mit fortgeschrittenem irresektablem Magenkarziom und einer Tumor-Claudin 18.2 Expression in $\geq 75\%$ der Tumorzellen. Laut Studien scheint sich durch den chimären monoklonalen Antikörper, der sich gegen Claudin 18.2 richtet, in Kombination mit FOLFOX-CTX das Gesamtüberleben zu verlängern (77, 78).

Bezogen auf die Zweitlinientherapie bei Patienten mit HER2/neu-positiven Karzinomen zeigte eine randomisierte Phase-II-Studie für das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) im Vergleich zu einer Standardchemotherapie bei Patienten mit vorbehandeltem, HER2/neu-positivem fortgeschrittenem Magenkarzinom einer Verbesserung der Tumoransprechrates und des Gesamtüberlebens (79). Die EU-Zulassung sieht folgendes Einsatzgebiet von T-DXd vor: Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2/neu-positivem Adenokarzinom des Magens oder des ÖGÜ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben (80).

2.5.5.2 Palliative Gastrektomie

Die palliative partielle oder totale Gastrektomie bei metastasiertem Magenkarzinom sollte nach aktuellem Stand nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden. Die randomisierte Phase III REGATTA-Studie zeigte, dass eine Gastrektomie zusätzlich zur CTX keinen Überlebensvorteil im Vergleich zur alleinigen CTX bringt(81). Dennoch zeigen internationale Datenerhebungen, dass die operative Therapie bei Oligometastasierung zunehmend als Behandlungsoption wahrgenommen werden (82, 83). Al-Batran et al. (2017) konnte innerhalb der AIO-FLOT3 Phase II- Studie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens für Patienten (mit begrenzt metastasiertem Magenkrebs oder Krebs des ÖGÜ) mit zusätzlicher Gastrektomie sowie Resektion der Metastasen verzeichnen, die neoadjuvant sich einer FLOT-CTX ohne primäre Progredienz unterzogen (84). Es bedarf demnach weiterer prospektiver Studien, um den möglichen Prognosegewinn von Resektionen bei oligometastasierten Magenkarzinomen klären zu können. Derzeit wird diese Fragestellung in randomisierten Phase III-Studien wie die RENAISSANCE und SURGIGAST evaluiert. Bis dahin wird die palliative Gastrektomie lediglich bei stark symptomatischen oder blutenden Patienten, bei denen andere Maßnahmen keine Linderung erbringen, in Erwägung gezogen(1).

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv setzte sich aus Patienten der Universitätsmedizin Mainz zusammen. Ausschlusskriterium aus der Studie war z.B. die unzureichende Datenlage, meist aufgrund einer Zweitmeinung. Des Weiteren musste zu Beginn zwischen Adenokarzinom, GIST, Plattenkarzinom und einer Erstdiagnose im Zeitraum von 2015 bis 2020 unterschieden werden.

Dadurch ergab sich das Gesamtkollektiv von n= 195, welches rein die Adenokarzinome des Magens und des ÖGÜ bei einer Erstdiagnose im Zeitraum von 2015 bis 2020 beinhaltete.

Bei allen Patienten in diesem retrospektiven Datensatz handelte es sich um Personen, die im Zeitraum von 2015 bis 2020 an einem metastasierten beziehungsweise nicht metastasierten Adenokarzinom des Magens, des ÖGÜ und des Ösophagus erkrankten. Diese wurden in der Gastroenterologie der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin in Mainz palliativ und teilweise auch zu einem geringeren Anteil kurativ betreut und therapiert.

3.2 Datenerhebung

Als Grundlage für die Datenbankabfrage diente die ICD-10 Klassifikation. Aus der Datenbank der Patientenerfassung der Universitätsmedizin Mainz wurden alle Patienten selektiert, für die eine Codierung für eine Neubildung im Ösophagus (C15) oder eine Neubildung im Magen (C16) vorhanden war. Name, Geburtsdatum und SAP-Nummer wurden in eine Exceltabelle exportiert. Daraus wurden alle Patienten mit einem Adenokarzinom herausgefiltert.

Nachdem das Gesamtkollektiv von n=195 ermittelt war, wurden mittels SAP unten aufgeführte Daten erhoben und in einer Excel-Tabelle pseudonymisiert gesammelt. Diese enthält für jeden Patienten folgende Merkmale:

- Patientendaten
 - Geschlecht, Geburtsdatum, Gewicht, Größe, BMI
- Risikofaktoren
 - Gewicht, Familienanamnese, Nikotinkonsum, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Refluxösophagitis, Gastritis, helicobacter pylori
- Tumordiagnose
 - Erstdiagnosedatum und Lokalisation des Primärtumors mit uTNM inklusive Grading, Lokalisation bei bestehender Metastasierung, molekularpathologische Eigenschaften
- Tumormarker bei Erstdiagnose

- CEA Werte, CA 72-4 Werte, CA 19-9 Werte
- Erhaltene Therapie
 - Neoadjuvante Therapie
 - monoklonale Antikörper, Zytostatika, Bestrahlung (Gray), Start- und Enddatum der Therapie, Grund für die Beendigung, Nebenwirkungen, durchgeführte Zyklen, best response, evtl Progressdatum
 - Magen- oder Ösophagusoperation
 - Operationsdatum, TNM- Klassifikation, Lokalisation bei bestehender Metastasierung, Resektionsstatus, Regressionsgrad TU München, Lauren-Klassifikation, Siegelringkarzinom
 - Adjuvante/ palliative Therapie - Erstlinientherapie
 - monoklonale Antikörper, Zytostatika, Bestrahlung (Gray), Start- und Enddatum der Therapie, Grund für die Beendigung, Nebenwirkungen, evtl. Rezidiv/Metastase, Lokalisation bei bestehender Metastasierung, Datum des Rezidivs/Metastase, durchgeführte Zyklen, best response, evtl Progressdatum
 - Magen- oder Ösophagusoperation nach palliativer Chemotherapie
 - Operationsdatum, TNM- Klassifikation, Lokalisation bei bestehender Metastasierung, Resektionsstatus, Regressionsgrad TU München, Lauren-Klassifikation, Siegelringkarzinom
 - Zweitlinientherapie
 - monoklonale Antikörper, Zytostatika, Bestrahlung (Gray), Start- und Enddatum der Therapie, Grund für die Beendigung, Nebenwirkungen, evtl. Rezidiv/Metastase, Lokalisation bei bestehender Metastasierung, Datum des Rezidivs/Metastase, durchgeführte Zyklen, best response, evtl Progressdatum
 - Drittlinientherapie
 - monoklonale Antikörper, Zytostatika, Bestrahlung (Gray), Start- und Enddatum der Therapie, Grund für die Beendigung, Nebenwirkungen, evtl. Rezidiv/Metastase, Lokalisation bei bestehender Metastasierung, Datum des Rezidivs/Metastase, durchgeführte Zyklen, best response, evtl Progressdatum
 - Weitere Therapie
 - monoklonale Antikörper, Zytostatika, Bestrahlung (Gray), Start- und Enddatum der Therapie, Grund für die Beendigung, Nebenwirkungen, evtl. Rezidiv/Metastase, Lokalisation bei bestehender Metastasierung, Datum des Rezidivs/Metastase, durchgeführte Zyklen, best response, evtl Progressdatum
- Todesdatum

Aufgrund einer teilweisen lückenhaften Dokumentation konnte nicht in jeder Rubrik sämtliche Kriterien bei allen Patienten angegeben bzw. verglichen werden. Dies zeigt sich im Ergebnisteil.

Das Diagnosedatum wurde aus dem im SAP archivierten Tumorboard erhoben. Wenn kein vollständiges Datum im Tumorboard zu verzeichnen war, wurde das Diagnosedatum aus einem im SAP archivierten Pathologiebefund verwendet. Wenn dort auch kein vollständiges Datum zu finden 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 das Datum der Erstdiagnose nach folgendem Schema händisch angepasst. Es wurde in dem entsprechenden Monat nach CT-Untersuchungen, Nebenuntersuchungen und nach Hinweisen im Verlaufsbericht geschaut. Bei diesen Patienten wurde der Erste des entsprechenden Monats beziehungsweise der 15. Tag im Monat, je nach Datumslage der Untersuchungen bzw. Hinweisen im Verlaufsbericht als Tag der Erstdiagnose verwendet. Dies war bei 44 Patienten der Fall.

Im Hinblick auf die UICC-Klassifikation wurde bei 63 Patienten aufgrund unvollständiger TNM-Angaben in den Pathologieberichten, sofern der Fernmetastasenstatus unbekannt war, ein M0-Status angenommen. Falls ein Patient zwischen zwei UICC-Stadien lag, wurde das niedrigere Stadium zugewiesen.

In vereinzelt Fällen konnte bei Patienten, die unter die „verblindete“ Studiengruppe fielen, aufgrund dieser Verblindung nicht festgestellt werden, mit welchem monoklonalen Antikörper sie behandelt wurden. Dabei handelte es sich um Studienpatienten aus randomisierten doppelblinden Therapiestudien, die noch nicht abgeschlossen waren bzw. sind, weswegen aus den Patientenunterlagen die tatsächliche Therapie nicht ersichtlich war.

Die Wahl des Alters im Hinblick auf die Korrelationen wurde aus folgenden Gründen getroffen: Zunächst wurde das Alter von 71 Jahren für die ED festgelegt, da gemäß der Leitlinie (1) das mittlere Erkrankungsalter bei Männern bei 71 Jahren liegt und unser Patientenkollektiv zu 73,8% aus Männern bestand. Das Alter von 60 Jahren für die ED wurde gewählt, da in diesem untersuchten Patientenkollektiv die Patienten im Durchschnitt mit 60 Jahren an Magenkrebs bzw. AEG erkrankten. Das Alter von 55 Jahren für die ED wurde festgesetzt, um die ÜLZ bei den Patienten zu untersuchen, die ihre ED früher bzw. unter dem Mittelwert des hier untersuchten Kollektivs erhalten hatten.

Bezogen auf die Cox-Regression ist eine complete case Analyse nur für einen Bruchteil der Patienten durchzuführen. Dies ist auf fehlende Werte im Hinblick auf die Einflussgrößen, die in die Regressionsanalyse eingegangen sind, zurückzuführen. Complete Case Analysen sind in Modell 1 49 Patienten von 110 und in Modell 2 41 Patienten von 110.

Die exakten Todesdaten konnten bei 107 Patienten mittels SAP festgestellt werden. Bei 6 Patienten konnte das Todesdatum durch die Mithilfe der jeweiligen Hausärzte ermittelt werden und bei 12 Patienten war kein Todesdatum festzustellen. Hier wurde das Datum des letzten Kontakts in der Universitätsmedizin in Mainz oder bei dem jeweiligen Hausarzt hinterlegt.

3.3 Datenauswertung

Die statistische Analyse und Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS Version 23. Die angelegte Excel- Tabelle wurde hierzu in SPSS importiert. Frau Dr. Schmidtman vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Johannes-Gutenberg-Universität unterstützte die Auswertung.

Die Daten wurden zunächst deskriptiv analysiert, um Häufigkeiten und Verteilungsmuster darstellen zu können, und tabellarisch, graphisch oder in Textform aufgeführt. Mittels Test nach Fisher wurden in Kreuztabellen aufgetragene kategoriale Variablen auf Gruppenunterschiede geprüft. Stetige Variablen wurden mittels Mittelwerte, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum und Quartilen beschrieben.

Die Überlebenszeitanalyse wurde nach Kaplan-Meier berechnet, bei der auch Patienten berücksichtigt werden, die den festgelegten Endpunkt (in der hier vorliegenden Studie: den Tod) innerhalb des Beobachtungszeitraumes nicht erreicht haben. Diese gehen als sogenannte zensierte Fälle in die Berechnung mit ein. Das Überleben wurde ab dem Tag der Erstdiagnosestellung bis zum Eintreffen des Ereignisses Tod definiert. Um einen möglichen Einfluss kategorialer Variablen auf das Gesamtüberleben prüfen zu können, wurde der Log-Rank Test angewendet.

Als letzter Schritt erfolgte die multivariate Analyse mittels COX-Regressionsmodellen, um einen Einfluss von Kovariaten auf das Gesamtüberleben ermitteln zu können.

Die statistischen Tests in dieser Arbeit haben explorative Intention, daher sind die Ergebnisse (p -Werte) deskriptiv zu interpretieren. P -Werte $<0,05$ werden als signifikant bezeichnet.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Analyse des Gesamtkollektivs

4.1.1 Das Patientenkollektiv

Tabelle 1: Darstellung der allgemeinen Charakteristika des Gesamtkollektivs bei Erstdiagnose

| Eigenschaft | Bezeichnung | Anzahl, N= | Häufigkeit in % |
|------------------------|------------------------------|------------|-----------------|
| | | 195 | 100 |
| Alter bei Erstdiagnose | Mittelwert (Min/Max) | 60,8 | (25-86) |
| Geschlecht | männlich | 144 | 73,8 |
| | weiblich | 51 | 26,2 |
| Tumorlokalisation | mittleres Ösophagus CA | 3 | 1,5 |
| | AEG1+mittleres Ösophagus CA | 1 | 0,5 |
| | AEG1(Barett, dist.Ösophagus) | 54 | 27,7 |
| | AEG1+AEG2 | 8 | 4,1 |
| | AEG2/Kardia | 41 | 2,0 |
| | AEG2+AEG3 | 3 | 1,5 |
| | AEG3(subkardial) | 13 | 6,7 |
| | Fundus + Korpus CA | 1 | 0,5 |
| | Korpus | 22 | 11,3 |
| | Korpus + Antrum CA | 5 | 2,6 |
| | Antrum | 22 | 11,3 |
| | Antrum + Pylorus CA | 1 | 0,5 |
| | Pylorus | 1 | 0,5 |
| | stomach CA/ nur Adeno CA | 19 | 9,7 |
| | CUP | 1 | 0,5 |
| Lokalisation | AEG | 120 | 61,5 |
| | Magen | 71 | 36,4 |
| | Ösophagus | 3 | 1,5 |
| Lokalisation | AEG 1 | 63 | 32,3 |
| innerhalb des AEGs | AEG 2/3 | 57 | 29,2 |

Das im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv (siehe Tabelle 1) umfasste 195 Patienten. Es setzte sich aus 144 (73,8%) Männern und 51 (26,2%) Frauen zusammen. Das Alter der Patienten bei Erstdiagnose erstreckte sich von 25 bis 86 Jahren mit einem Mittelwert von 60,8 Jahren.

Die Lokalisation des Primärtumors war bei 54 (27,7%) Patienten im distalen Ösophagus (AEG1), ebenfalls häufig befand sich der Tumor in der Kardia (AEG2) (n=41; 21%), im Korpus (n=22; 11,3%), Antrum (n=22; 11,3%) und subkardial (AEG3) (n=13; 6,7%). Seltener konstatierte sich der Tumor im mittleren Ösophagus (n=3; 1,5%), im distalen und mittleren Ösophagus zusammen (n=1; 0,5%), im distalen Ösophagus und in der Kardia gemeinsam (n=8; 4,1%), in der Kardia und im subkardialen Bereich (n=3; 1,5%), im Fundus und Korpus (n=1; 0,5%), im Korpus und Antrum (n=5; 2,6%), im Antrum und Pylorus (n=1; 0,5%) sowie im Pylorus (n=1; 0,5%). Bei 19 (9,7%) Fällen wurde die genaue Lage innerhalb des Magens nicht näher festgestellt und bei einem (0,5%) Fall handelte es sich um einen CUP-Patienten (Krebs mit unbekanntem Primärtumor; aufgrund der pathologischen Untersuchung der Metastase (Zytokeratinfärbung, Morphologie etc.) wurde der Patient eingestuft mit einem Adenokarzinom des Magens und entsprechend behandelt).

Zusammenfassend konnte man 120 (61,5%) Adenokarzinome dem ÖGÜ zuordnen, der sich wiederum in die Subtypen AEG1-3 untergliedern lässt, 71 (36,4%) entsprachen einem reinen Magenkarzinom und 3 (1,5%) einem reinen Ösophaguskarzinom. Unter den Subtypen AEG 1-3 wurden 63 (32,3%) dem AEG1 zugerechnet, während 57 (29,2%) dem AEG2-3 zugeordnet wurden.

4.1.2 Risiko- und Einflussfaktoren

Tabelle 2: Verteilung der Risikofaktoren im Patientenkollektiv

| Risikofaktor | | Anzahl, N= | Häufigkeit in % |
|-----------------------------------|----------------------------|------------|--------------------|
| | | 195 | 100 |
| Nikotinkonsum | nein | 64 | 32,8 |
| | ja | 89 | 45,6 |
| | unbekannt | 42 | 21,5 |
| BMI | Untergewicht (<18,49) | 13 | 6,7 |
| Übergewicht (BMI ≥ 25 und <30) | Normalgewicht (18,5-24,99) | 92 | 47,2 |
| | Übergewicht (≥25 und <30) | 88 | 45,1 |
| | unbekannt | 2 | 1,0 |
| Familienanamnese | nein | 56 | 28,7 |
| | ja | 25 | 12,8 |
| | unbekannt | 114 | 58,5 |
| Diabetes | nein | 157 | 80,5 |
| | ja | 30 | 15,4 |
| | unbekannt | 8 | 4,1 |
| arterielle Hypertonie | nein | 74 | 37,9 |
| | ja | 96 | 49,2 |
| | unbekannt | 25 | 12,8 |
| Refluxösophagitis, Gastritis | nein | 9 | 4,6 |
| | ja | 135 | 69,2 |
| | unbekannt | 51 | 26,2 |
| <i>Helicobacter pylori</i> | nein | 76 | 39,0 |
| | ja | 24 | 12,3 |
| | unbekannt | 95 | 48,7 |

Bei der Analyse der Risiko- und Einflussfaktoren (siehe Tabelle 2) zeigte sich, dass ein Nikotinkonsum oder ehemaliger Nikotinkonsum bei 89 (45,6%) Patienten vorlag, 64 (32,8%) gaben an Nichtraucher zu sein und bei 42 (21,5%) wurde der Raucherstatus anamnestisch nicht erhoben. Bezüglich des BMIs ist festzustellen, dass fast die Hälfte der Patienten in dem untersuchten Kollektiv einen BMI ≥ 25 aufwiesen und somit als übergewichtig (n=88; 45,1%) einzustufen waren. Im Gegensatz dazu waren lediglich 13 (6,7%) Patienten untergewichtig.

29 (14,9%) Patienten konnte ein BMI von ≥ 30 zugeordnet werden, welche dementsprechend als adipös galten.

Hinsichtlich der familiären Vorgeschichte konnte bei 25 (12,8%) Patienten eine positive Familienanamnese verzeichnet werden, während bei 56 (28,7%) Patienten keine familiäre Vorgeschichte bekannt war. Bei mehr als der Hälfte der Patienten (n=114; 58,5%) wurde die Familienanamnese anamnestisch nicht erhoben.

In Bezug auf Vorerkrankungen wurde Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und eine Refluxösophagitis beziehungsweise Gastritis, sowie das Vorkommen einer *Helicobacter pylori* Infektion eruiert. Dabei konnte bei 30 (15,4%) Patienten ein Diabetes mellitus festgestellt werden, 96 (49,2%) Patienten gaben an, an arterieller Hypertonie zu leiden. Bei 135 (69,2%) Patienten konnte ein Refluxleiden mit sich daraus ergebener Ösophagitis beziehungsweise Gastritis diagnostiziert werden, welche anamnestisch oder nach feingeweblicher Untersuchung gesichert wurden. Eine *Helicobacter pylori* Infektion lag bei 24 (12,3%) Patienten vor, welche durch die Anamnese oder im Rahmen der pathologischen Untersuchung bestimmt wurde.

4.1.3 Die Tumorcharakteristika

4.1.3.1 Präoperatives Staging

Ein präoperatives Staging mittels endoskopischer oder röntgenologischer Untersuchung wurde bei ca. drei Viertel aller Patienten dokumentiert.

Tabelle 3: Ultraschall TNM- Klassifikation inklusive Grading bei Erstdiagnosestellung

| Eigenschaften | Bezeichnung | Anzahl, N= | Häufigkeit in % |
|-------------------|----------------|------------|-----------------|
| | | 195 | 100 |
| Tumorgröße | uT1 | 7 | 3,6 |
| | uT2 | 21 | 10,8 |
| | uT3 | 75 | 38,5 |
| | uT4 | 35 | 17,9 |
| | uT1/2 | 28 | 14,4 |
| | uT3/4 | 110 | 56,4 |
| | unbekannt | 57 | 29,2 |
| Lymphknotenbefall | uN0 | 17 | 8,7 |
| | uN1 | 29 | 14,9 |
| | uN2 | 14 | 7,2 |
| | uN3 | 3 | 1,5 |
| | uN+(uN1/2/3/+) | 122 | 62,6 |
| | unbekannt | 56 | 28,7 |
| Fernmetastasen | M0 | 84 | 43,1 |
| | M1 | 70 | 35,7 |
| | unbekannt | 41 | 21,0 |
| Grading | G1 | 4 | 2,1 |
| | G2 | 86 | 44,1 |
| | G3 | 66 | 33,8 |
| | G4 | 3 | 1,5 |
| | G1/2 | 90 | 46,2 |
| | G3/4 | 69 | 35,3 |
| | unbekannt | 36 | 18,5 |

| | | | |
|---------------|----------------|----|------|
| Tumormarker * | CA 72-4 erhöht | 25 | 12,9 |
| | CA 19-9 erhöht | 49 | 25,1 |
| | CEA erhöht | 39 | 20,0 |

*TM Erhöhung alleine oder in Kombination mit den anderen getesteten TM

Die Infiltrationstiefe der Tumore (siehe Tabelle 3) konnte bei 70,8% (n=138) der Patienten durch Endosonographie ermittelt werden. Bei 28 (14,4%) Patienten lag ein uT1/2- Stadium vor, bei 110 (56,4%) Patienten hingegen bereits ein uT3/4 Stadium. Deutlich erkennbare Lymphknoten wurden bei 122 (62,6%) der Patienten beschrieben, lediglich 17 (8,7%) stufte man N0 ein. Bei 84 (43,1%) Patienten konnte keine Fernmetastasierung eruiert werden, im Vergleich dazu lag bei 70 (35,7%) Patienten eine Fernmetastasierung vor. Die Verteilung an G1/2-, sowie G3/4 Tumoren lag bei 90 (46,2%) Patienten zu 69 (35,3%).

Tumormarker, darunter CA72-4, CA19-9 und CEA, wurden bei 92,9% (n=181) der Patienten präoperativ zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung bestimmt. Bei 108 (55,4%) waren die Tumormarker bei Diagnosestellung nicht pathologisch. Eine auffällige Erhöhung der Tumormarker konnte bei CA19-9 festgestellt werden. 49 (25,1%) Patienten wiesen entweder eine einzelne Erhöhung des Tumormarkers CA 19-9 auf oder in Kombination mit dem Tumormarker CA 72-4 und/oder CEA. Der Tumormarker CA72-4 war bei 25 (12,9%) Patienten erhöht, bei 39 (20%) hingegen der Tumormarker CEA, jeweils einzeln oder auch in Kombination mit den getesteten Tumormarkern. Bezogen auf alle drei Tumormarker war bei 11 (5,6%) Patienten eine Erhöhung zu verzeichnen.

Präoperativ ließ sich bei einem großen Teil des Kollektivs (n=84; 43,1%) keine Fernmetastasierung nachweisen (siehe Tabelle 4). Sofern Fernmetastasen auftraten, befanden diese sich häufig im Peritoneum (n=18, 9,2%), gefolgt von tumorfernen Lymphknotenmetastasen (n=12, 6,2%) und der Leber (n=9, 4,6%). Vereinzelt waren Fernmetastasen im Knochen (n=2, 1%) und in der Nebenniere (n=1, 0,5%) lokalisiert. In Bezug auf eine Oligometastasierung war diese am häufigsten (n=19, 9,6%) leberassoziiert. Nur in zwei Fällen (1%) waren die Metastasen lungenassoziiert, während bei 6 Patienten (3,1%) hauptsächlich das Peritoneum und die Lymphknoten betroffen waren. In einem Fall (0,5%) lag eine Metastasierung im Kolon und Pankreas vor. Der Status der Fernmetastasierung blieb in 41 (21%) Fällen unbekannt.

Tabelle 4: Auftreten und Lokalisation von Fernmetastasen bei Erstdiagnosestellung des Karzinoms des Magens und des gastroösophagealen Übergangs

| | Anzahl, N= | Häufigkeit in % |
|---|-------------------|----------------------------|
| Metastasen bei Diagnose | 195 | 100 |
| keine Fernmetastasen | 84 | 43,1 |
| Leber | 9 | 4,6 |
| Knochen | 2 | 1,0 |
| Peritoneum | 18 | 9,2 |
| Tumorferne Lymphknoten | 12 | 6,2 |
| Nebenniere | 1 | 0,5 |
| Oligometastasierung | 28 | 14,2 |
| Subtypen | | |
| Leberassoziiert | 19 | 9,6 |
| Lungeassoziiert | 2 | 1,0 |
| Peritoneum-und Lymphknotenassoziiert | 6 | 3,1 |
| Kolon/Pankreas | 1 | 0,5 |
| unbekannte Lokalisation | 41 | 21,0 |

4.1.3.2 Postoperatives Tumorstadium

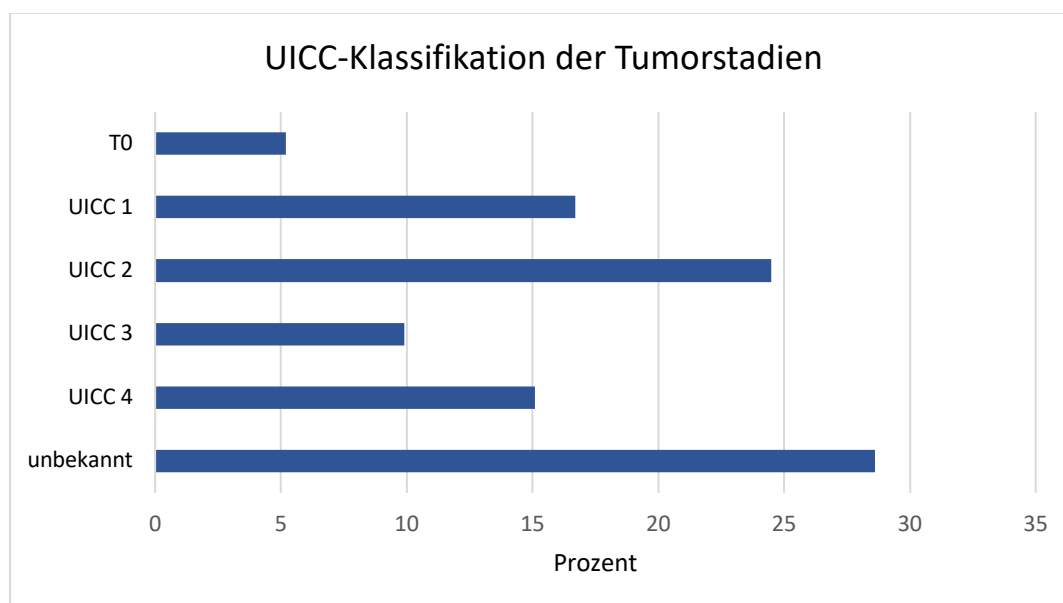


Abbildung 5: Stadieneinteilung der UICC (n=192) aus pTNM abgeleitet

aus n=195 subtrahiert n=3 Patienten (direkt nach neoadjuvanter Therapie verstorben (n=2) / keine Therapie gewünscht (n=1))

unbekannt: n=55: keine operative Therapie (n=52) plus kein histopathologischer Befund (n=3) innerhalb der operierten Patienten (n=140)

Von den 195 eingeschlossenen Patienten konnte bei 3 (1,5%) Patienten kein histopathologischer Befund aufgefunden werden. Gründe hierfür waren unter anderem der Patientenwille (n=1), das Versterben eines Patienten 24 Tage nach ED bzw. direkt nach neoadjuvanter Therapie (n=2), sodass es zu keiner Therapie bzw. vollzogenen Operation kommen konnte.

Von den verbliebenen 192 Patienten konnten 28,6% (n=55 $\hat{=}$ unbekannt) keine operative Therapie in kurativer Intention erhalten bzw. lag kein histopathologischer Befund vor. Gründe hierfür waren unter anderem ein inoperables bzw. progressives Tumorstadium (n=52) sowie kein vorliegender histopathologischer Befund (n=3) trotz vollzogener Operation innerhalb der operierten Gruppe (n=140; 72,9%) (siehe Abbildung 5).

Somit konnte bei 137 Patienten die übergeordnete Stadieneinteilung nach UICC bestimmt werden (siehe Anhang, Tabelle 44).

Gemäß der UICC-Klassifikation (siehe Abbildung 5; siehe Anhang, Tabelle 44) gehörten 32 (16,7%) Patienten dem Stadium 1a/1b, 47 (24,5%) dem Stadium 2a/b, 19 (9,9%) dem Stadium 3a/b/c und 29 (15,1%) dem Stadium 4 an. Bei 10 (5,2%) Patienten war in der Histologie des Resektats postoperativ kein vitales Tumorgewebe mehr nachweisbar, sodass diese Patienten dem UICC-Stadium 0 zugeteilt werden konnten. Unter den 13 Patienten (siehe Anhang, Tabelle 27), die ein pT0-Stadium aufwiesen, unabhängig ihres NM-Status, zeigten diese 10

Patienten nach neoadjuvanter Therapie eine komplette pathologische Remission. Lediglich 3 Patienten wiesen Fernmetastasen auf, weshalb diese der UICC- Klassifikation Stadium 4 zugeordnet wurden.

Tabelle 5: histopathologische TNM- Klassifikation inklusive Lymphbahninfiltration (L), Blutgefäßinfiltration (V), perineurale Invasion (Pn), Resttumorgewebe, Regressionsgrad der TU München nach 1.Operation

| Eigenschaften | Bezeichnung | Anzahl*, N= | Häufigkeit in % |
|-----------------------|---------------|-------------|-----------------|
| | | 140 | 100 |
| Tumorgröße | pT0 | 13 | 9,3 |
| | pT1 | 27 | 19,3 |
| | pT2 | 21 | 15,0 |
| | pT3 | 63 | 45,0 |
| | pT4 | 10 | 7,1 |
| | pT0/1/2 | 61 | 43,6 |
| | pT3/4 | 73 | 52,1 |
| | unbekannt | 6 | 4,3 |
| Lymphknotenbefall | pN0 | 62 | 44,3 |
| | pN1 | 26 | 18,6 |
| | pN2 | 18 | 12,9 |
| | pN3 | 23 | 16,4 |
| | pN+ (pN1/2/3) | 67 | 47,9 |
| | unbekannt | 11 | 7,8 |
| Fernmetastasen | M0 | 47 | 33,6 |
| | M1 | 26 | 18,6 |
| | unbekannt | 67 | 47,9 |
| Lymphbahninfiltration | nein | 62 | 44,3 |
| | ja | 45 | 32,1 |
| | unbekannt | 33 | 23,6 |
| Blutgefäßinfiltration | nein | 90 | 64,3 |
| | ja | 10 | 7,1 |
| | unbekannt | 40 | 28,6 |
| perineurale Invasion | nein | 62 | 44,3 |
| | ja | 26 | 18,6 |
| | unbekannt | 52 | 37,1 |

| | | | |
|-----------------|----------------|-----|------|
| Resttumorgewebe | kein Resttumor | 104 | 74,3 |
| | Resttumor | 15 | 10,7 |
| | unbekannt | 21 | 15,0 |
| Regressionsgrad | 0 | 2 | 1,4 |
| TU München | 1 | 6 | 4,3 |
| | 1a | 9 | 6,4 |
| | 1b | 8 | 5,7 |
| | 2 | 34 | 24,3 |
| | 3 | 33 | 23,6 |
| | 4 | 4 | 2,9 |
| | unbekannt | 44 | 31,4 |

*n=140 beinhaltet rein die operierten Patienten aus Gr.1 und Gr.2

Von den 140 Patienten, welche operiert wurden (siehe Tabelle 5), zeigte sich bei 61 (43,6%) Patienten ein T0/1/2 Stadium, hingegen 52,1% (n=73) wiesen ein T3/4 Stadium auf. Eine Lymphknotenbeteiligung war bei 67 (47,9%) Patienten zu verzeichnen, während ein N0 Status 62 (44,3%) Patienten zugeteilt werden konnte. Lediglich 26 (18,6%) Patienten befanden sich in einem M1 Stadium.

In Bezug auf die histopathologischen Parameter wurden die Lymphbahninfiltration, die Blutgefäßinfiltration und die perineurale Invasion eruiert. Dabei konnte bei 45 (32,1%) Patienten eine Lymphbahninfiltration, bei 10 (7,1%) Patienten eine Blutgefäßinfiltration und bei 26 (18,6%) eine perineurale Invasion festgestellt werden.

Bei 104 (74,3%) Patienten wurde das Ziel einer R0-Resektion erreicht, während 15 (10,7%) Patienten postoperativ noch einen Resttumor aufwiesen. Nach dem Regressionsgrad der TU München (siehe Anhang, Tabelle 45) wiesen 34 (24,3%) Patienten den Score 2 (10-50% vitale Tumorzellen) und 33 (23,6%) Patienten den Score 3 ($\geq 50\%$ - $<100\%$ vitale Tumorzellen) auf. Vereinzelt konnte der Score 1/1a/1b ($<10\%$ der vitalen Tumorzellen) jeweils 6 (4,3%), 9 (6,4%) und 8 (5,7%) Patienten zugeordnet werden sowie der Score 4 (alle Tumorzellen sind vital) 4 (2,9%) Patienten. Nur 2 (1,4%) Patienten wurde der Score 0 (0 vitale Tumorzellen) zugeteilt.

Zum Zeitpunkt der Operation (siehe Tabelle 6) zeigte ein großer Teil des Kollektivs (n=47, 24,1%) keine Fernmetastasierung auf. Sofern Metastasen auftraten, waren diese am häufigsten im Peritoneum (n=7, 3,6%) lokalisiert, gefolgt von der Leber (n=5, 2,6%), den Lymphknoten (n=2; 1%) und dem Pankreas (n=2; 1%). In einem Fall fanden sich Metastasen im Knochen (0,5%), in der Nebenniere (0,5%) und im Ovar (0,5%). Eine Oligometastasierung lag in neun (4,5%) Fällen vor. Davon in vier (2%) Fällen leberassoziiert und in fünf (2,5%)

Fällen peritoneum- und lymphknotenassoziiert. Bei 120 (61,5%) Patienten blieb der Status der Fernmetastasierung unbekannt.

Tabelle 6: Auftreten und Lokalisation von Fernmetastasen nach 1.Operation des Karzinoms des Magens und des gastroösophagealen Übergangs

| | Anzahl, N= | Häufigkeit in % |
|--|------------|--------------------|
| Metastasen nach 1.Operation | 195 | 100 |
| keine Fernmetastasen | 47 | 24,1 |
| Leber | 5 | 2,6 |
| Knochen | 1 | 0,5 |
| Peritoneum | 7 | 3,6 |
| Lymphknoten | 2 | 1,0 |
| Nebenniere | 1 | 0,5 |
| Ovar | 1 | 0,5 |
| Pankreas | 2 | 1,0 |
| Oligometastasierung | 9 | 4,5 |
| Subtypen | | |
| Leberassoziiert | 4 | 2,0 |
| Peritoneum- und Lymphknotenassoziiert | 5 | 2,5 |
| unbekannte Lokalisation | 120 | 61,5 |

4.1.3.3 Histologische Eigenschaften

Tabelle 7: Verteilung der histologischen Eigenschaften im Patientenkollektiv

| Eigenschaften | Bezeichnung | Anzahl, N= Häufigkeit in % | |
|-----------------------------|-------------|----------------------------|------|
| | | 195 | 100 |
| Siegelringkarzinom | nein | 7 | 3,6 |
| | ja | 46 | 23,6 |
| | unbekannt | 142 | 72,8 |
| HER2/neu-Status (Scores) | Score 0 | 53 | 27,2 |
| | Score 1+ | 28 | 14,4 |
| | Score 2+ | 30 | 15,4 |
| | Score 3+ | 24 | 12,3 |
| | unbekannt | 60 | 30,8 |
| HER2/neu-Status | negativ | 106 | 54,4 |
| | positiv | 29 | 14,9 |
| FISH | negativ <2 | 37 | 19,0 |
| | positiv ≥2 | 8 | 4,1 |
| | unbekannt | 150 | 76,9 |
| Laurén- Klassifikation | intestinal | 52 | 26,7 |
| | diffus | 37 | 19,0 |
| | Mischtyp | 15 | 7,7 |
| | unbekannt | 91 | 46,7 |
| MSI/MSS | MSI | 5 | 2,6 |
| | MSS | 36 | 18,5 |
| | unbekannt | 154 | 79,0 |
| PD-L1 | negativ | 6 | 3,1 |
| | positiv | 26 | 13,3 |
| | unbekannt | 163 | 83,6 |

FISH= Fluoreszenz-InSitu-Hybridisierung

PD-L1= Ligand des PD-1 Rezeptors

HER2/neu= humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2

MSI= Mikrosatelliteninstabilität

Bei ca. 20% (n=46) der Patienten fanden sich Siegelringzellen im Tumorgewebe. Sieben (3,6%) Patienten wurden negativ auf Siegelringzellen getestet und bei 142 (72,8%) blieb eine Beschreibung im pathologischen Befundbericht aus. Der HER2/neu Score wurde bei 135

Patienten getestet. Davon konnte bei 53 (27,2%) Patienten der Score 0 festgestellt werden. 28 (14,4%) Patienten wiesen den Score 1+ auf, 30 (15,4%) den Score 2+ und 24 (12,3%) den Score 3+. Ein positiver HER2/neu-Status (ab Score 3+ oder Score 2+ mit FISH positiv) konnte 29 (14,9%) Patienten zugeordnet werden sowie 8 (4,1%) Patienten ein positiver FISH.

Der am weitesten verbreitete Tumorsubtyp stellte in dieser Population der intestinale Typ nach Laurén da (n=52; 26,7%), gefolgt vom diffusen Typ (n=37, 19%). Fünfzehnmal (7,7%) ließ sich ein Mischtyp feststellen, bei 91 (46,7%) Patienten war die Laurén- Klassifikation nicht zu eruieren.

Die MSI- Statusbestimmung wurde bei 41 Patienten durchgeführt, bei den restlichen 154 Patienten wurde keine Statusbestimmung dokumentiert. Fünf (2,6%) Patienten wiesen eine MSI auf, hingegen bei 36 (18,5%) keine, d.h. hier lag eine Mikrosatellitenstabilität (MSS) vor.

Bezüglich des PD-L1 Status konnte 26 (13,3%) Patienten eine Positivität (CPS;TPS oder IC>0) zugerechnet werden, hingegen sechs (3,1%) Patienten keine Expression von PD-L1 zeigten. Bei den meisten Patienten (n=163; 83,6%) wurde in den Jahren 2015-2020 eine Untersuchung auf PD-L1 nicht durchgeführt. In Bezug auf die spezifischen Scores der PD-L1 Testung wurde TPS, IC und CPS eruiert. Dabei wurde bei 14 Patienten der TPS sowie der CPS ermittelt, bei 10 Patienten fanden sich positive Immnzellen (IC).

Innerhalb der 195 Patienten wurden nur 10 Patienten mithilfe eines Panelverfahrens auf Mutationen untersucht, während 185 Patienten nicht getestet wurden. Sieben (3,6%) Patienten wiesen eine Tp53 Mutation auf und in einem (0,5%) Fall wurde eine PTEN-Mutation N48S festgestellt.

4.1.4 Therapie

4.1.4.1 Subkollektive

Aufgrund der verschiedenen Behandlungskonzepte wurden die Patienten in 3 therapieassoziierte Gruppen eingeteilt. Unterschieden wird anhand der verabreichten Chemotherapie (perioperativ, adjuvant, palliativ). In Gruppe 1, in der sich 57,4% (n=112) der Patienten befanden, wurde Chemotherapie in 12 Fällen nur neoadjuvant, hauptsächlich neoadjuvant und nach vollzogener Operation adjuvant verabreicht. Die in der Gruppe 2 befindlichen 15,4% (n=30) der Patienten erhielten rein adjuvant, somit nach primärer Operation ihre Chemotherapie und in Gruppe 3 wurden 26,7% (n=52) der Patienten palliativ versorgt. Sie bekamen nach Erstdiagnose eine entsprechende Chemotherapie ohne Operation.

Nachfolgend sind die unterschiedlichen Therapieschemata, der 195 Patienten in Abbildung 3 dargestellt.

4.1.4.2 Therapiealgorithmus der Untergruppen

Von 195 Patienten erhielt 1 Patient (0,5%) keine Therapie. 112 (57,4%) Patienten wurden im ersten Schritt neoadjuvant behandelt. Von diesen 112 Patienten erhielten 110 (56,4%) Patienten eine Operation und 89 (45,6%) Patienten nach vollzogener Operation Chemotherapie in adjuvanter Absicht. In dieser Gruppe 1 erhielten 45 (23,1%) Patienten Zweitlinien- und 19 (9,7%) Patienten Drittlinientherapie. Bei 30 (15,4%) Patienten, der Gruppe 2, wurde im ersten Schritt eine Operation am Magen, am ÖGÜ oder am Ösophagus durchgeführt. Von diesen wurde bei 16 (8,2%) die Erstlinientherapie mit einer Chemotherapie fortgesetzt. Innerhalb dieser Gruppe wurde die Therapie bis zur Drittlinie 3 (1,5%) Patienten fortgeführt. Die Gruppe 3 (n=52; 26,7%), mit primär palliativem Charakter, erhielt keine Operation, sondern direkt eine Erstlinienchemotherapie. Von diesen 52 Patienten erhielten 32 (16,4%) Zweitlinien- und 14 (7,2%) Drittlinientherapie.

Alle (siehe Abbildung 3) unter „keine OP“, „keine Chemo“ oder „Therapieende“ deklarierten Fälle, fallen Patienten, die entweder verstorben sind, aufgrund des Patientenwillens keine weitere Therapie erhalten wollten, die Klinik und damit die Dokumentation verlassen oder ihre Therapie abgeschlossen hatten.

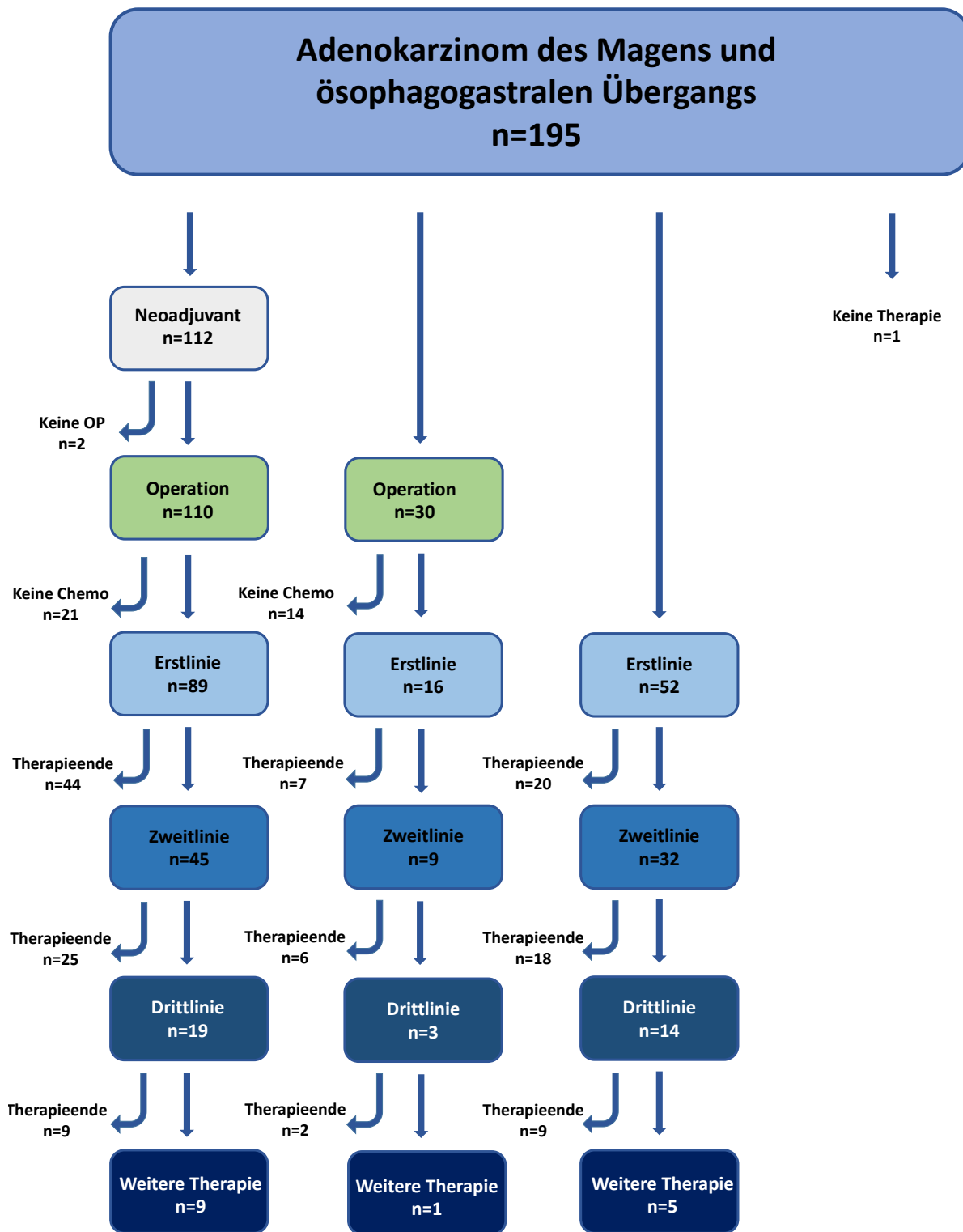


Abbildung 6: Therapiealgorithmus der Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens und ösophagogastralen Übergangs an der Universitätsmedizin Mainz mit einer Erstdiagnose von 2015 bis 2020

Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung der Therapiemaßnahmen innerhalb der Subkollektive

| Therapie | Therapie- maßnahmen | Substanzen | Subkollektive | | | | | |
|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------|-----------|-------------|---------------------|--------------|
| | | | 1 | | 2 | | 3 | |
| | | | Neoadj.+ OP + adjuvant | | OP | | palliativ +/- OP | |
| | | | N= | % | N= | % | N= | % |
| neoadjuvant | | | 112 | 57,4 | | | | |
| | monoklonale Antikörper | keine | 85 | 75,9 | | | | |
| | | Cetuximab | 2 | 1,8 | | | | |
| | | Trastuzumab | 8 | 7,1 | | | | |
| | | Trastuzumab+ Pembrolizumab | 1 | 0,9 | | | | |
| | | Ramucirumab | 1 | 0,9 | | | | |
| | | Pembrolizumab | 11 | 9,8 | | | | |
| | | verblindet | 4 | 3,6 | | | | |
| | | Zytostatika | Xeloda | 4 | 3,6 | | | |
| | FOLFOX | | 8 | 7,1 | | | | |
| FLOT | 75 | | 67 | | | | | |
| PLF+ECX/ECF | 8 | | 7,1 | | | | | |
| CROSS | 15 | | 13,4 | | | | | |
| EOX | 1 | | 0,9 | | | | | |
| keine neoadjuvante Chemo | Antikörper | 1 | 0,9 | | | | | |
| OP | | | 110 | 56,4 | 30 | 15,4 | | |
| Erstlinie | | | 89 | 45,6 | 16 | 0,08 | 52 | 26,67 |
| | monoklonale Antikörper | keine | 63 | 70,8 | 12 | 75,1 | 30 | 57,7 |
| | | Trastuzumab | 1 | 1,1 | 2 | 12,5 | 12 | 23,1 |
| | | Trastuzumab+ Pertuzumab | 8 | 9,0 | | | 2 | 3,8 |
| | | Nivolumab | 1 | 1,1 | 2 | 12,5 | 3 | 5,8 |
| | | Nivolumab + Ipilimumab | | | | | 1 | 1,9 |
| | | Ramucirumab | 3 | 3,4 | | | 1 | 1,9 |
| | | Pembrolizumab | 7 | 7,9 | | | 1 | 1,9 |
| | | verblindet | 6 | 6,7 | | | 2 | 3,8 |
| | Zytostatika | Xeloda | 3 | 3,4 | | | 1 | 1,9 |
| | | FOLFOX | 6 | 6,7 | 4 | 25,0 | 16 | 30,8 |
| | | FOLFIRI | 8 | 9,0 | | | 2 | 3,8 |
| | | Oxaliplatin | | | 1 | 6,3 | | |
| | | FLOT | 54 | 60,7 | 5 | 31,3 | 22 | 42,3 |
| | | PLF+ECX/ECF | 5 | 5,6 | 1 | 6,3 | 5 | 9,6 |
| | | XELOX | | | 1 | 6,3 | 2 | 3,8 |
| | | S1/Irinotecan | 3 | 3,4 | 1 | 6,3 | | |
| EOX | | 1 | 1,1 | 1 | 6,3 | | | |
| CROSS | | | | | | 2 | 3,8 | |
| keine adjuvante Chemo | Antikörper | 3 | 3,4 | 1 | 6,25 | 1 | 1,9 | |
| radiatio | 5 | 5,6 | 1 | 6,25 | 1 | 1,9 | | |

| | | 45 | 23,1 | 9 | 0,05 | 32 | 16,4 | |
|-------------------|--------------------------------|-------------------------------|------|------|------|------|------|------|
| Zweitlinie | monoklonale Antikörper | keine | 23 | 51,1 | 7 | 77,7 | 15 | 46,9 |
| | | Trastuzumab | 9 | 20,0 | 2 | 22,2 | 8 | 25,0 |
| | | Nivolumab | 4 | 8,9 | | | | |
| | | Ramucirumab | 6 | 13,3 | | | 7 | 21,9 |
| | | Ramucirumab, Cetuximab | 1 | 2,2 | | | | |
| | | Pembrolizumab | 1 | 2,2 | | | 1 | 3,1 |
| | | verblindet | 1 | 2,2 | | | 1 | 3,1 |
| | Zytostatika | Xeloda | 2 | 4,4 | 1 | 11,1 | 1 | 3,1 |
| | | FOLFOX | 7 | 15,6 | | | 5 | 15,6 |
| | | FOLFIRI | 4 | 8,9 | 2 | 22,2 | 7 | 21,9 |
| | | FLOT | 3 | 6,7 | 1 | 11,1 | 3 | 9,4 |
| | | PLF+ECX/ECF | 4 | 8,9 | 1 | 11,1 | 2 | 6,3 |
| | | S1/Irinotecan | 8 | 17,8 | 1 | 11,1 | 3 | 9,4 |
| | | SOX | 2 | 4,4 | | | 1 | 3,1 |
| | | Gem/Cis | 1 | 2,2 | | | | |
| | | Teysuno | 1 | 2,2 | 1 | 11,1 | | |
| | | Teysuno+ S1/Irinotecan | 1 | 2,2 | | | | |
| | | Paclitaxel | | | 1 | 11,1 | 5 | 15,6 |
| | | XELIRI(Xeloda, S1/Irinotecan) | | | | | 1 | 3,1 |
| | keine Zweitlinien-Chemo | Antikörper | 4 | 9,0 | | | 2 | 6,25 |
| radiatio | | 8 | 17,7 | 1 | 11,1 | 2 | 6,25 | |

Anmerkung: Die angegebenen Werte beziehen sich auf die Gesamtheit der jeweiligen Subgruppen: neoadjuvant vorbehandelt (n=112; 57,4%), OP + adjuvant (n=30; 15,4%), palliativ (n=52; 16,4%) bei einem Gesamtkollektiv von n=195 (Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis)
 verblindet: In vereinzelt Fällen konnte bei Patienten, die unter die „verblindete“ Studiengruppe fielen, aufgrund dieser Verblindung nicht festgestellt werden, mit welchem monoklonalen Antikörper sie behandelt wurden.

Innerhalb der **neoadjuvanten CTX** der Gruppe 1 (siehe Tabelle 8) wurde zu einem Großteil (67%) nach dem FLOT-Schema, gefolgt vom CROSS Schema (13,4%) therapiert. Zu einem kleineren Anteil wurden die Patienten (3,6%) mit Xeloda-, zu 7,1% nach dem FLO/FLOT- und ECX/ECF-Schema und in einem Fall nach dem EOX-Schema behandelt. 11 (9,8%) Patienten wurden mit dem Immuncheckpoint- Inhibitor Pembrolizumab therapiert.

Im Rahmen der **Erstlinie** wurde in Gruppe 1 (60,7%), in Gruppe 2 (31,3%) sowie in Gruppe 3 (42,3%) jeweils zu einem Großteil nach dem FLOT-Schema therapiert. In Gruppe 1 gefolgt von FOLFIRI (9%), in Gruppe 2 und 3 von FLO/FOLFOX (25% und 30,8%).

Bezüglich der Antikörper- bzw. Immuntherapie sind in Gruppe 1 die monoklonalen Antikörper Pembrolizumab (7,9%), Trastuzumab mit Pertuzumab (9%) und Nivolumab (1,1%) zu nennen. 63 (70,8%) Patienten erhielten keine zielgerichtete Therapie. In Gruppe 2 wurden die Patienten mit Nivolumab oder Trastuzumab (jeweils 12,5%) therapiert. 75,1% der Patienten erhielten keine monoklonalen Antikörper. In Gruppe 3 erhielten 12 (23,1%) Patienten

Trastuzumab sowie Nivolumab (5,8%) und Pembrolizumab (1,9%), 57,7% erhielten keine Therapie mit monoklonalen Antikörpern.

Innerhalb der **Zweitlinie** wurde in Gruppe 1 hauptsächlich (17,8%) mit S1/Irinotecan, gefolgt von FLO/FOLFOX (15,6%) behandelt. In Gruppe 2 wurde überwiegend (22,2%) nach dem FOLFIRI-Schema therapiert und in Gruppe 3 nach FOLFIRI (21,9%) sowie FLO/FOLFOX (15,6%). Hinsichtlich einer Therapie mit monoklonalen Antikörpern haben in Gruppe 1 23 (51,1%) Patienten keine gezielte Therapie erhalten. 9 (20%) erhielten Trastuzumab, hingegen 6 (13,3%) Patienten wurden mit Ramucirumab therapiert. In Gruppe 2 bekamen 2 (22,2%) Patienten Trastuzumab, während den restlichen sieben (77,7%) keine monoklonalen Antikörper verabreicht wurden. In Gruppe 3 wurde vorwiegend mit den monoklonalen Antikörpern Ramucirumab (21,9%) und Trastuzumab (25%) gearbeitet. Insgesamt erhielten in Gruppe 3 15 (46,9%) Patienten keine Behandlung mit Antikörpertherapie.

Die in sehr geringer Anzahl verabreichten Chemotherapie- Schemata sowie monoklonalen Antikörper sind Tabelle 8 zu entnehmen.

Patienten, die unter „keine Chemo“ geführt wurden, haben statt der Chemotherapie entweder eine reine Antikörper- oder eine Strahlentherapie erhalten.

In vereinzelt Fällen konnte bei Patienten, die unter die „verblindete“ Studiengruppe fielen, aufgrund dieser Verblindung nicht festgestellt werden, ob sie mit einem monoklonalen Antikörper behandelt wurden.

Eine weitere Therapiemaßnahme bei Magenkarzinomen (vorrangig AEG oder bei Lokalisation Ösophagus) stellt die Strahlentherapie dar. In fünf (5,6%) Fällen wurde in Gr.1 adjuvant bestrahlt sowie jeweils in einem Fall in Gr.2 und 3. Während der Zweitlinientherapie erhielten in Gr.1 acht (17,7%) Patienten Strahlentherapie, hingegen wurden in Gr. 2 und 3 jeweils nur 1 (11,1%) bzw. 2 (6,25%) Patienten bestrahlt.

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung des FLOT-Schemas innerhalb der Subgruppen des Gesamtkollektivs

| Therapie | Therapie- maßnahmen | Substanzen | Subkollektive | | | | | | |
|--------------------|------------------------|------------|---------------|-------------|-----------|-------------|-----------|--------------|--|
| | | | 1 | | 2 | | 3 | | |
| | | | N= | % | N= | % | N= | % | |
| neoadjuvant | | | | | | | | | |
| | Zytostatika | kein FLOT | 112 | 57,4 | | | | | |
| | | FLOT | 37 | 33,0 | | | | | |
| | | | 75 | 67,0 | | | | | |
| Erstlinie | | | 89 | 45,6 | 16 | 0,08 | 52 | 26,67 | |
| | Zytostatika | kein FLOT | 27 | 30,3 | 9 | 56,3 | 28 | 53,8 | |
| | | FLOT | 54 | 60,7 | 5 | 31,3 | 22 | 42,3 | |
| Zweitlinie | | | 45 | 23,1 | 9 | 0,05 | 32 | 16,4 | |
| | Zytostatika | kein FLOT | 30 | 66,7 | 7 | 88,8 | 25 | 78,1 | |
| | | FLOT | 3 | 6,7 | 1 | 11,1 | 3 | 9,4 | |

Anmerkung:

Die angegebenen Werte beziehen sich auf die Gesamtheit der jeweiligen Subgruppen:

Gr.1= neoadjuvant vorbehandelt (n=112, 57,4%), Gr.2= OP+adjuvant (n=30,15,4%), Gr.3= palliativ (n=52, 16,4%) bei einem Gesamtkollektiv von n=195

„Kein FLOT“ bedeutet kein FLOT als CTX, aber z.B. ein anderes Zytostatikum oder eine reine Antikörpertherapie

Obenstehende Tabelle 9 zeigt das neoadjuvante-, Erstlinien- und Zweitlinienregime bezogen auf das FLOT-Schema und die Verteilung der Anwendung innerhalb der Subgruppenkollektive.

Bezüglich der Gr.1 erhielten über die Hälfte der Patienten neoadjuvant (n=75; 67%) und während der Erstlinie (n=54; 60,7%) FLOT, während innerhalb der Zweitlinie über die Hälfte (n=30; 66,7%) der Patienten nicht nach dem FLOT-Regime therapiert wurden.

In Gr.2 wurden in 9 (56,3%) Fällen die Patienten adjuvant keiner Therapie nach FLOT unterzogen, hingegen in 5 (31,3%) Fällen nach dem FLOT-Schema behandelt. Innerhalb der Zweitlinie erhielt nur noch in einem (11,1%) Fall ein Patient FLOT. Verglichen mit Gr.3 erhielt fast die Hälfte (n=22; 42,3%) der Patienten, während der Erstlinie FLOT, hingegen innerhalb der Zweitlinie wurden nur noch 3 (9,4%) Patienten mit FLOT therapiert.

4.1.4.3 Tumoransprechen der neoadjuvanten Therapie

Nach neoadjuvanter Therapie und vollzogener Operation wurde innerhalb der Gr.1 (n=110) das sonographisch ermittelte uT-Stadium mit dem postoperativ histopathologischen pT-Stadium verglichen. Bei den neoadjuvant behandelten Patienten (n=112) konstatierte sich eine Tumorstabilisierung. Eine Tumorreduktion bzw. ein Downstaging der Tumorgöße konnte bei den pT3/4 Tumoren beobachtet werden. Es zeigte sich ein T3/4 Verhältnis der endosonographisch ermittelten T3/4 Tumoren zu den in der pathologischen Untersuchung der Tumorresektate bestimmten T3/4 Tumoren von ca. 1:0,85 (63,4% zu 53,7%). Grafisch ist dies anhand der ermittelten T-Stadien in Abbildung 7 veranschaulicht.

Bezüglich des T0-Stadiums erzielten 11,8% (n=13) der Patienten nach neoadjuvanter Therapie ein T0-Stadium, während sich bei ED kein Patient in einem T0-Stadium befand.

(siehe Tabelle 10 ergänzend)

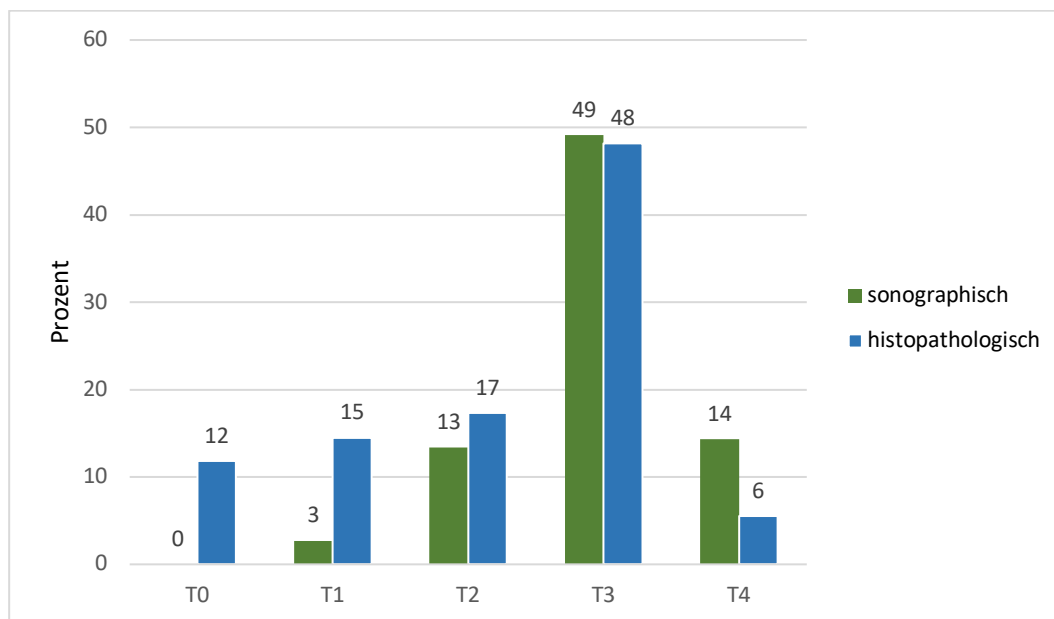


Abbildung 7: Vergleich des sonographisch und histopathologisch erhobenen T-Stadiums innerhalb Gr.1 in Prozent

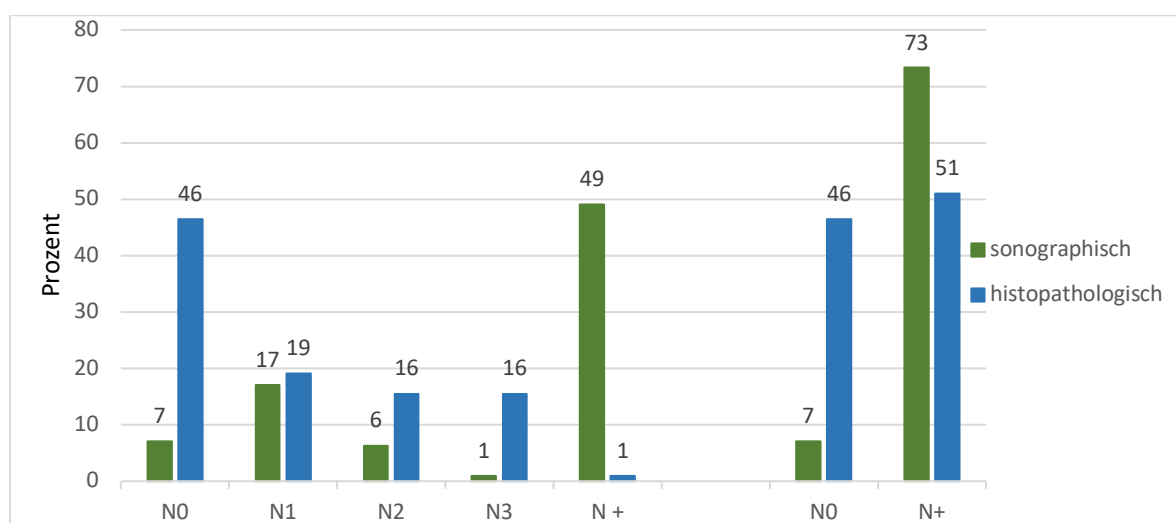


Abbildung 8: Vergleich des sonographisch und histopathologisch erhobenen N-Stadiums innerhalb Gr.1 in Prozent

Die obestehende Abbildung 8 vergleicht den sonographisch ermittelten Lymphknotenstatus mit dem postoperativ histopathologischen Lymphknotenstatus. Es zeigte sich nach Erhalt der neoadjuvanten Therapie eine eindeutige Reduktion der Lymphknotenbeteiligung. Während sonographisch 7,1% (n=8) der Patienten keine Lymphknotenbeteiligung aufwiesen, konstatierte sich in 51 (46,4%) Fällen in der pathologischen Untersuchung ein N0-Status. Bezüglich der positiven Lymphknotenbeteiligung reduzierte sich der sonographische Anteil von 73,3% (n=82) der Patienten nach neoadjuvanter Therapie auf 51% (n=56).

(siehe Tabelle 10 ergänzend)

Bezüglich der Fernmetastasierung (siehe Tabelle 10) konnten keine eindeutigen Schlüsse hinsichtlich der Wirksamkeit der neoadjuvanten Therapie gezogen werden, da vor allem in der pathologischen Untersuchung fast die Hälfte (n= 51; 46,3%) der Patienten aus Gr.1 einen unbekanntem Metastasierungsstatus aufwies. Nach Erhalt der neoadjuvanten Therapie zeigte sich in diesem Patientenkollektiv keine Reduzierung der Tumorgröße. Während sonographisch 64 (57,1%) Patienten keine Fernmetastasierung darlegten, konstatierte sich lediglich in 39 (35,5%) Fällen in der pathologischen Untersuchung ein M0-Status. Im Rahmen der Fernmetastasierung zeigte sich bei ED sowie in der pathologischen Untersuchung nach vollzogener Operation eine Gleichverteilung (n=18; 16,1% zu n=20; 18,2%).

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der Ultraschall- und Pathologie- TNM-Klassifikation innerhalb des Subkollektivs Gruppe 1

| Subkollektiv Gr.1 | | | | | |
|------------------------------------|----------------|----------------------|-------------|----------------|----------------------|
| neoadjuvant + OP + adjuvant | | | | | |
| TNM-Klassifikation | | | | | |
| uTNM | Anzahl, | Häufigkeit in | pTNM | Anzahl, | Häufigkeit in |
| uT | N= | % | pT | N= | % |
| 0 | 0 | 0,0 | 0 | 13 | 11,8 |
| 1 | 3 | 2,7 | 1 | 16 | 14,5 |
| 2 | 15 | 13,4 | 2 | 19 | 17,3 |
| 3 | 55 | 49,1 | 3 | 53 | 48,2 |
| 4 | 16 | 14,3 | 4 | 6 | 5,5 |
| unbekannt | 23 | 20,5 | unbekannt | 3 | 2,7 |
| uN | | | pN | | |
| 0 | 8 | 7,1 | 0 | 51 | 46,4 |
| 1 | 19 | 17 | 1 | 21 | 19,1 |
| 2 | 7 | 6,3 | 2 | 17 | 15,5 |
| 3 | 1 | 0,9 | 3 | 17 | 15,5 |
| + | 55 | 49,1 | + | 1 | 0,9 |
| unbekannt | 22 | 19,6 | unbekannt | 3 | 2,7 |
| cM | | | pM | | |
| 0 | 64 | 57,1 | 0 | 39 | 35,5 |
| 1 | 18 | 16,1 | 1 | 20 | 18,2 |
| unbekannt | 30 | 26,8 | unbekannt | 51 | 46,3 |

Anmerkung: Die angegebenen Werte beziehen sich auf die Gesamtheit der Subgruppe 1: für uTNM: neoadjuvant vorbehandelt (n=112), für pTNM: neoadjuvant vorbehandelt (n=110)

Hinsichtlich der uTNM-Klassifikation bei ED innerhalb der Gruppen 2 und 3 sowie der pTNM-Klassifikation nach vollzogener Operation der Gruppe 2, befindet sich die vergleichende Tabelle 27 im Anhang.

Im Rahmen der Gruppe 2 konstatierte sich eine Reduzierung der Lymphknotenbeteiligung bei ED verglichen mit Gr.1. 23,3% (n=7) der Patienten der Gr.2 hatten einen N0-Status bei ED,

während in Gr.1 lediglich 7,1% (n=8) keine Lymphknotenbeteiligung aufwiesen. 73,3% (n=82) der Patienten der Gr.1 zeigten einen positiven Lymphknotenstatus auf, hingegen in Gr.2 ausschließlich 23,2% (n=7) der Patienten einen N+-Status darlegten. Histopathologisch zeigte sich eine gleichmäßige Verteilung der Parameter in Bezug auf den Lymphknotenstatus.

Im Vergleich zur Gr.3 ist die Fernmetastasierung hervorzuheben. Bei Patienten, die palliativ behandelt wurden, war in 46 (88,5%) Fällen eine Fernmetastasierung bei ED zu erkennen, während lediglich 7,7% (n=4) einen M0-Status aufwiesen.

4.2 Korrelationen des Gesamtkollektivs

4.2.1 Korrelationen innerhalb der Patienten- und Tumorcharakteristika des Gesamtkollektivs

Das Patientenkollektiv umfasste ursprünglich 195 Patienten, welche im Zeitraum von 2015 bis 2020 ihre Erstdiagnose erhalten haben und entweder in kurativer Absicht eine operative Resektion des Magenkarzinoms beziehungsweise des Karzinoms des ÖGÜ, Kombinationstherapie oder Chemotherapie erhielten oder palliativ behandelt wurden.

Im Folgenden werden nur noch 192 Patienten beobachtet. Drei Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen: Ein Patient erhielt keine Therapie, ein weiterer verstarb unmittelbar nach der neoadjuvanten Therapie, der dritte brach die Therapie auf eigenen Wunsch ab.

Nachfolgend wurde mittels des exakten Tests nach Fisher ein möglicher Zusammenhang zwischen Lokalisation des Primärtumors, *Helicobacter pylori*, der TNM-Klassifikation, Tumormarker bei ED und der histologischen Eigenschaften des Tumors untersucht.

4.2.1.1 Lokalisation

Mittels exaktem Fisher-Test konnte ein Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Primärtumors und dem Übergewicht ($BMI \geq 25 < 30$) festgestellt werden ($p=0,007$). Bei Patienten mit $BMI < 25$ waren 54,5% im AEG lokalisiert, bei Patienten mit $BMI \geq 25$ waren es 73,9% (siehe Anhang, Tabelle 28).

Außerdem war ein Zusammenhang zwischen dem Alter bei ED vor dem 55. Lebensjahr und der Lokalisation innerhalb des AEGs zu verzeichnen. Jüngere Patienten (< 55) wiesen vermehrt ein Karzinom im AEG1 auf ($p=0,047$) als Ältere (siehe Anhang, Tabelle 29).

Des Weiteren konnte eine Korrelation ($p=0,005$) zwischen der Lokalisation und dem Grading aufgezeigt werden (siehe Tabelle 11) sowie zwischen der Lokalisation und dem HER2/neu-Status ($p \leq 0,001$) (siehe Tabelle 12).

AEG-Tumore zeigten häufiger ein niedrigeres Grading, während Tumore des Magens ein erhöhtes Grading aufwiesen. Im Rahmen des HER2/neu-Status konstatierte sich der Zusammenhang in der Form, dass vor allem die AEG-Karzinome mit einer HER2/neu-Positivität einhergingen im Gegensatz zu tieferliegenden reinen Magenkarzinomen.

Tabelle 11: Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Primärtumors und dem Grading

| | | | G1/G2vsG3/G4 | | Gesamt |
|--------------|-----------|-------------------------------|--------------|-------|--------|
| | | | G1/G2 | G3/G4 | |
| AEG vs Magen | AEG | Anzahl | 64 | 33 | 97 |
| | | % innerhalb von AEG_MagenRest | 66,0% | 34,0% | 100,0% |
| | MagenRest | Anzahl | 25 | 34 | 59 |
| | | % innerhalb von AEG_MagenRest | 42,4% | 57,6% | 100,0% |
| Gesamt | | Anzahl | 89 | 67 | 156 |
| | | % innerhalb von AEG_MagenRest | 57,1% | 42,9% | 100,0% |

Tabelle 12: Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Primärtumors und dem HER2/neu- Status

| | | | Her2 positiv vs negativ | | Gesamt |
|--------------|-----------|-------------------------------|-------------------------|---------|--------|
| | | | negativ | positiv | |
| AEG vs Magen | AEG | Anzahl | 56 | 26 | 82 |
| | | % innerhalb von AEG_MagenRest | 68,3% | 31,7% | 100,0% |
| | MagenRest | Anzahl | 46 | 3 | 49 |
| | | % innerhalb von AEG_MagenRest | 93,9% | 6,1% | 100,0% |
| Gesamt | | Anzahl | 102 | 29 | 131 |
| | | % innerhalb von AEG_MagenRest | 77,9% | 22,1% | 100,0% |

Im Folgenden (siehe Tabelle 13) wurde analysiert, ob eine *Helicobacter pylori*-Positivität mit der Lokalisation des Primärtumors korreliert. Es konnte ein Zusammenhang ($p=0,04$) in der Form konstatiert werden, dass die Patienten, die keine *Helicobacter pylori* -Positivität aufwiesen, zu 73,3% mit einem AEG-Tumor statt einem Magenkarzinom einhergingen. Es lässt sich demzufolge erkennen, dass es in dieser Patientengruppe vorwiegend eine Assoziation zwischen dem Vorliegen eines Magenkarzinoms und einer *Helicobacter pylori*-Infektion gab.

Tabelle 13: Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Primärtumors und einer *Helicobacter pylori* Infektion

| | | | AEG vs Magen | | Gesamt |
|----------------------|------|--------------------------------------|--------------|-------|--------|
| | | | AEG | Magen | |
| Helicobacter pyloris | nein | Anzahl | 55 | 20 | 75 |
| | | % innerhalb von Helicobacter pyloris | 73,3% | 26,7% | 100,0% |
| | ja | Anzahl | 11 | 12 | 23 |
| | | % innerhalb von Helicobacter pyloris | 47,8% | 52,2% | 100,0% |
| Gesamt | | Anzahl | 66 | 32 | 98 |
| | | % innerhalb von Helicobacter pyloris | 67,3% | 32,7% | 100,0% |

4.2.1.2 *Helicobacter pylori*

Bezüglich der *Hp*-Positivität und der Lokalisation des Primärtumors bezogen auf ein AEG1 bzw ein AEG2/3 Karzinom konnte ein Zusammenhang ($p=0,049$) festgestellt werden. Bei 11 Patienten, die *Hp* positiv waren und ein AEG aufwiesen, saß der Tumor zu 81,8% im AEG 2/3. Bei AEG1 ist eine *Hp*-Infektion eher unwahrscheinlich (siehe Anhang, Tabelle 30).

4.2.1.3 TNM-Klassifikation

Es konnte außerdem beobachtet werden, dass Patienten, die bei ED ein Alter von >71 Jahren ($p=0,017$) aufzeigten, vermehrt kleinere Tumore bzw. Patienten, die bei ED >55 Jahre ($p=0,021$) alt waren, häufiger ein AEG aufwiesen als ein Magenkarzinom (siehe Anhang, Tabelle 31, 32).

Im Weiteren konnte ein Zusammenhang zwischen Fernmetastasen und einer Erhöhung der Tumormarker nachgewiesen werden. Erst bei einer Fernmetastasierung ($p=0,042$) zeigte sich eine deutliche Erhöhung der Tumormarker (siehe Anhang, Tabelle 33).

Außerdem wurde eine Korrelation ($p= 0,011$) zwischen der sonographisch ermittelten Tumorgöße und der histopathologischen Tumorgöße ersichtlich. Auch hier gingen vermehrt größere sonographisch ermittelte Tumore mit größeren in der pathologischen Untersuchung festgestellten Tumoren einher sowie uT1/2 Tumore mit pT0/1/2 Tumore (siehe Anhang, Tabelle 34).

Tabelle 14: Zusammenhang zwischen dem uT-Stadium und dem pT-Stadium innerhalb Gruppe 1 (n=110; neoadjuvant vorbehandelt)

| | | | pT0/T1/T2vsT3/T4 | | Gesamt |
|---------------|--------------------|--------------------|------------------|-------|--------|
| | | | T0/T1/T2 | T3/T4 | |
| uT1/T2vsT3/T4 | T1/T2 | Anzahl | 11 | 5 | 16 |
| | | % von T1/T2vsT3/T4 | 68,8% | 31,3% | 100,0% |
| | T3/T4 | Anzahl | 29 | 40 | 69 |
| | | % von T1/T2vsT3/T4 | 42,0% | 58,0% | 100,0% |
| Gesamt | Anzahl | | 40 | 45 | 85 |
| | % von T1/T2vsT3/T4 | | 47,1% | 52,9% | 100,0% |

Bezogen ausschließlich auf die Gr.1 (siehe Tabelle 14) konnte beobachtet werden, dass nach neoadjuvanter Therapie 42% der T3/4 Tumore sich zu einem T0/1/2 Tumor verkleinert hatten. (n.s. $p=0,093$; siehe Kapitel 4.1.4.3 Abbildung 7).

Fokussiert man sich lediglich auf die Gr.2, ohne neoadjuvante Therapie, konnte keine Korrelation zwischen dem uT-Stadium und dem pT-Stadium festgestellt werden (n.s. $p=0,266$).

Unter Berücksichtigung der Lymphknotenbeteiligung zeigte sich, dass nach neoadjuvanter Therapie, 48,1% der Patienten, die anfänglich einen positiven Lymphknotenstatus aufwiesen, negativ waren (n.s. $p=0,265$; siehe Kapitel 4.1.4.3 Abbildung 8).

Mittels exaktem Fisher-Test konnte eine Korrelation ($p=0,015$) zwischen einer Lebermetastasierung und des HER2/neu-Status festgestellt werden. Es zeigte sich, dass Tumore, die HER2/neu exprimieren, häufiger in die Leber metastasierten (siehe Anhang, Tabelle 33).

Des Weiteren konnte ein Zusammenhang ($p\leq 0,001$) zwischen der Tumorgöße (pT-Stadium) und einer Lymphknotenbeteiligung aufgezeigt werden. Auch hier gingen häufiger größere Tumore mit lokoregionären Lymphknotenmetastasen einher.

Tabelle 15: Zusammenhang zwischen dem pT-Stadium und einer Lymphknotenbeteiligung

| | | | pN0vsNpositiv | | Gesamt |
|----------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------|-------|--------|
| | | | N0 | N+ | |
| pT0/1/2 vsT3/4 | T0/T1/T2 | Anzahl | 37 | 20 | 57 |
| | | % innerhalb von pT0/T1/T2vsT3/T4 | 64,9% | 35,1% | 100,0% |
| | T3/T4 | Anzahl | 25 | 49 | 74 |
| | | % innerhalb von pT0/T1/T2vsT3/T4 | 33,8% | 66,2% | 100,0% |
| Gesamt | Anzahl | | 62 | 69 | 131 |
| | % innerhalb von pT0/T1/T2vsT3/T4 | | 47,3% | 52,7% | 100,0% |

4.2.1.4 Geschlecht

Bezüglich des Geschlechts konstatierte sich eine Korrelation in der Form, dass vor allem Frauen im Gegensatz zu Männern weniger zu Übergewicht ($p=0,031$) neigten und, dass vor allem Männer vermehrt ein Karzinom im AEG und Frauen häufiger im Magen aufzeigten ($p\leq 0,001$) (siehe Anhang, Tabelle 36, 37).

Außerdem konnte ein Zusammenhang ($p=0,025$) festgestellt werden, dass häufiger Männer (fast 20% mehr) eine Lymphknotenbeteiligung besaßen als Frauen. Innerhalb des Gesamtkollektivs legten unabhängig ob Frauen oder Männer zu 87,6% einen positiven Lymphknotenstatus dar (siehe Anhang, Tabelle 38).

4.2.1.5 Zusammenhang der einzelnen Tumormarker (TM) und der Lokalisation des Primärtumors

Bei Patienten, bei denen der Primärtumor im AEG bzw. im Magen lokalisiert war, waren zu gleichen Teilen bei ca. 13% der Patienten erhöhte Werte des Tumormarkers (TM) CA-72-4 festzustellen ($p=1$) (siehe Anhang, Tabelle 39).

Patienten zeigten mit einem Primärtumor im AEG bei ED zu 27,9% eine Erhöhung des Tumormarkers 19-9 auf, während im Magen 20,3% der Patienten erhöhte Werte aufwiesen (siehe Anhang, Tabelle 40).

Es konnte dementsprechend in beiden Fällen eine Gleichverteilung im AEG sowie im Magen beobachtet werden.

Bezüglich des TM CEA konnte eine deutliche Korrelation ($p\leq 0,001$) in der Form konstatiert werden, dass bei 27,9% der Patienten, die bei ED ihren Primärtumor im AEG besaßen, der TM CEA erhöht war, hingegen bei Lokalisation im Magen lediglich 5,8% der Patienten eine Erhöhung aufwiesen (siehe Anhang, Tabelle 41).

Zusammenfassend ist zu erwähnen, dass keine Korrelationen in beiden Entitäten (AEG und Magen) bezogen auf die Tumormarker CA 72-4 und 19-9 zu verzeichnen waren. Bezogen auf den TM CEA konnte ein Zusammenhang zwischen der Lokalisation im AEG und einem erhöhten Tumormarker CEA aufgezeigt werden.

Insgesamt waren bei ED bei etwa 60% ($n=107$) der Patienten die Tumormarker (einer der oben genannten drei) nicht pathologisch erhöht, hingegen bei ca.40% ($n=72$) der Patienten eine Erhöhung eines Tumormarkers festgestellt werden konnte. Von diesen 72 Patienten wiesen 55 Patienten ihren Primärtumor im AEG auf, während lediglich 17 Patienten ein Karzinom im Magen hatten (s. $p=0,004$).

Tabelle 16: Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Primärtumors und den gesamten untersuchten Tumormarkern (CA72-4, 19-9, CEA)

| | | | TM nicht erhöht vs erhöht | | Gesamt |
|--------------|-------|------------------------|---------------------------|--------|--------|
| | | | nicht erhöht | erhöht | |
| AEG vs Magen | AEG | Anzahl | 59 | 55 | 114 |
| | | % innerhalb AEGvsMagen | 51,8% | 48,2% | 100,0% |
| | Magen | Anzahl | 48 | 17 | 65 |
| | | % innerhalb AEGvsMagen | 73,8% | 26,2% | 100,0% |
| Gesamt | | Anzahl | 107 | 72 | 179 |
| | | % innerhalb AEGvsMagen | 59,8% | 40,2% | 100,0% |

4.2.1.6 Histologische Eigenschaften

Zusätzlich ließ sich ein Zusammenhang ($p=0,003$) zwischen dem Grading und dem HER2/neu-Status beobachten. HER2/neu positive Tumore wiesen vermehrt ein niedrigeres Grading auf, als HER2/neu negative Karzinome (siehe Anhang, Tabelle 42).

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse war festzustellen, dass eine deutliche Beziehung zwischen dem HER2/neu Expressionsstatus und der FISH-Positivität bestand ($p\leq 0,001$). Es zeigte sich, dass 80% der HER2/neu positiven Tumore auch FISH positiv waren (siehe Anhang, Tabelle 43).

Im Gegensatz dazu konnte beobachtet werden, dass es keine Korrelationen zwischen dem Alter (ED 60) und einer Refluxösophagitis/Gastritis ($p=0,13$) oder einer *Hp*-Infektion (0,92) gab. Eine Tendenz zeigte sich dahingehend, dass Männer bei ED ($p=0,113$) und Raucher ($p=0,401$) einen größeren Tumor vorwiesen und dass den Patienten, die bei der ED eine Refluxösophagitis ($p=0,24$) aufwiesen zu 77,4% keine *Hp*-Infektion zu zurechnen war. Es konnte dementsprechend beobachtet werden, dass Patienten, die eine *Hp*-Infektion manifestierten, eher ein Karzinom im Magen präsentierten. Weder die Lokalisation ($p=0,911$) noch die TNM-Klassifikation ($p=0,347$) zeigten einen Zusammenhang mit der Refluxösophagitis bzw. das Grading ($p=0,341$) mit der TNM-Klassifikation. Bezogen auf die histologischen Parameter MSI/MSS konnte aufgrund der geringen Anzahl an untersuchten Patienten im Kollektiv keine Korrelation zwischen einer anderen Größe (Lokalisation, TNM, Alter, Geschlecht, TM, *Hp*-Infektion etc.) durchgeführt werden. Des Weiteren konnten keine Zusammenhänge zwischen dem Übergewicht und dem Diabetes ($p=0,689$), Diabetes und dem Rauchen ($p=1$) sowie Diabetes und der arteriellen Hypertonie ($p=0,138$) festgestellt werden. Es war außerdem keine Korrelation zwischen dem Rauchen und großen Tumoren (0,401) zu verzeichnen.

4.2.2 Korrelationen des Therapiealgorithmus mit Patienten- und Tumorcharakteristika des Patientenkollektivs

Nachfolgend wurde mittels des exakten Tests nach Fisher ein möglicher Zusammenhang zwischen der Behandlung **keine Operation (Gruppe 3) vs. mit Operation (Gruppe 1 und 2) und Geschlecht, Altersgruppen, Lokalisationen des Primärtumors, Tumorgröße, Lymphknotenbefall, Fernmetastasen** sowie **FLOT-Regime als Erstlinie** untersucht.

Tabelle 17: Zusammenhang des Therapiealgorithmus mit Patienten- und Tumorcharakteristika des Patientenkollektivs (n=192) zwischen Gr.3 ohne und Gr.1+2 mit einer OP

| Eigenschaft | Bezeichnung | keine OP Gr.3 Anzahl*, N= 52 | OP Gr.1+2 Anzahl*, N= 140 | Signifikanz p°= |
|-----------------------------|--------------------|---|--|----------------------------|
| Geschlecht | männlich | 41 (78,8%) | 102 (72,9%) | 0,46 |
| | weiblich | 11 (21,2%) | 38 (27,1%) | |
| Altersgruppen | ≤60 | 25 (48,1%) | 66 (47,1%) | 1 |
| | >60 | 27 (51,9%) | 74 (52,9%) | |
| Lokalisation Primärtumor | AEG I-III | 31 (60,8%) | 91 (65,0%) | 0,613 |
| | Magen | 20 (39,2%) | 49 (35,0%) | |
| uT | uT1/T2 | 1 (3,0%) | 26 (25,0%) | 0,005 |
| | uT3/T4 | 32 (97,0%) | 78 (75,0%) | |
| uN | N0 | 2 (5,7%) | 15 (14,7%) | 0,237 |
| | N+ | 33 (94,3%) | 87 (85,3%) | |
| cM | M0 | 4 (8,0%) | 79 (79,0%) | <0,001 |
| | M1 | 46 (92,0%) | 21 (21,0%) | |
| Erstlinie CTX | FLOT ja | 22 (44,0%) | 60 (62,5%) | 0,036 |
| | FLOT nein | 28 (56,0%) | 36 (37,5%) | |

* die unbekanntenen Fälle (siehe Tabelle 1,3,8) werden rausgerechnet

° bei den hervorgehobenen Werten handelt es sich um die signifikanten Werte ($p < 0,05$)

Es zeigte sich in diesem Kollektiv (siehe Tabelle 17) kein Zusammenhang zwischen den Merkmalen Geschlecht ($p=0,46$), Lokalisation des Primärtumors ($p=0,613$) sowie einer Lymphknotenbeteiligung bei ED ($p=0,237$) und einer Operation. Jüngere als auch ältere Patienten wurden ähnlich häufig operiert ($p=1$).

Im Unterschied dazu ergab sich wie erwartet ein Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und einer Operation. Patienten, die bei ED kleinere Tumore besaßen wurden häufiger operiert als Patienten mit größeren Tumoren ($p=0,005$). Auch bei Betrachtung des cM-Status bei ED lag eine deutliche Korrelation zwischen der Fernmetastasierung und einer Operation vor ($p<0,001$). Es zeigte sich, dass Patienten mit einem M0-Status häufiger direkt operiert wurden, während Patienten mit Fernmetastasierung vermehrt palliativ behandelt wurden. Hinsichtlich des Parameters FLOT als Erstlinie stellte sich eine unterschiedliche Verteilung auf die Therapieoptionen heraus ($p=0,036$). Während die meisten Patienten, die der Gr.3 zu zuordnen

waren, keine CTX nach dem FLOT-Regime adjuvant erhalten hatten, fiel bei der Mehrzahl der Patienten, die der Gr.1+2 zugehörig waren, die Therapieentscheidung für eine adjuvante CTX mittels des FLOT-Regimes.

Des Weiteren wurde mittels des exakten Tests nach Fisher ein möglicher Zusammenhang zwischen der Behandlung **ohne neoadjuvanter (Gruppe 2) vs. mit neoadjuvanter Chemotherapie (Gruppe 1) vor OP und Geschlecht, Altersgruppen, Lokalisationen des Primärtumors, Tumorgröße, Lymphknotenbefall, Fernmetastasen sowie FLOT-Regime als Erstlinie** untersucht.

Tabelle 18: Zusammenhang des Therapiealgorithmus mit Patienten- und Tumorcharakteristika des Patientenkollektivs (n=140) zwischen Gr.2 (n=30) und Gr.1 (n=110)

| Eigenschaft | Bezeichnung | ØnCTX | nCTX | Signifikanz p°= |
|---------------|-------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| | | Anzahl*, N= 30 | Anzahl*, N= 110 | |
| Geschlecht | männlich | 20 (66,7%) | 82 (74,5%) | 0,487 |
| | weiblich | 10 (33,3%) | 28 (25,5%) | |
| Altersgruppen | ≤60 | 9 (30,0%) | 57 (51,8%) | 0,04 |
| | >60 | 21 (70,0%) | 53 (48,2%) | |
| Loaklisation | AEG I-III | 14 (46,7%) | 77 (70,0%) | 0,029 |
| Primärtumor | Magen | 16 (53,3%) | 33 (30,0%) | |
| uT-Status | uT1/T2 | 9 (56,3%) | 17 (19,3%) | 0,004 |
| | uT3/T4 | 7 (43,8%) | 71 (80,7%) | |
| uN-Status | N0 | 7 (50,0%) | 8 (9,1%) | <0,001 |
| | N+ | 7 (50,0%) | 80 (90,9%) | |
| cM-Status | M0 | 16 (80,0%) | 63 (78,8%) | 1 |
| | M1 | 4 (20,0%) | 17 (21,3%) | |
| pT-Status | pT1/T2 | 13 (48,1%) | 35 (37,2%) | 0,374 |
| | pT3/T4 | 14 (51,9%) | 59 (62,8%) | |
| | pT0/T1/T2 | 13 (48,1%) | 48 (44,9%) | 0,83 |
| | T3/T4 | 14 (51,9%) | 59 (55,1%) | |
| pN-Status | N0 | 11 (47,8%) | 51 (47,7%) | 1 |
| | N+ | 12 (52,2%) | 56 (52,3%) | |
| pM-Status | M0 | 8 (57,1%) | 39 (66,1%) | 0,548 |
| | M1 | 6 (42,9%) | 20 (33,9%) | |
| Erstlinie | FLOT ja | 5 (35,7%) | 55 (67,1%) | 0,036 |
| CTX | FLOT nein | 9 (64,3%) | 27 (32,9%) | |

* die unbekanntenen Fälle (siehe Tabelle 1,3,5,8) werden rausgerechnet

° bei den hervorgehobenen Werten handelt es sich um die signifikanten Werte (p <0,05)

Es stellte sich wie vermutet in diesem Kollektiv heraus, dass kein Zusammenhang zwischen den Merkmalen Geschlecht (p=0,487), dem cM-Status bei ED (p=1) sowie der pathologischen Tumorgröße (p=0,374 bzw. p=0,83) und neoadjuvanter Chemotherapie festgestellt werden konnte. Sowohl Patienten mit kleineren (pT1/2 bzw. pT0/1/2) Tumoren **nach vollzogener**

Operation als auch mit größeren Tumoren (pT3/4) gingen nahezu gleich häufig mit bzw. ohne einer neoadjuvanten CTX einher. Ebenfalls waren keine Korrelationen zwischen den Parametern pN-Status ($p=1$) sowie dem pM-Status (0,548) und neoadjuvanter Therapie zu erkennen.

Im Gegensatz hierzu ergab sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Alter ($p=0,04$), der Lokalisation ($p=0,029$), dem uT-Stadium ($p=0,004$) sowie dem uN-Stadium ($<0,001$) und neoadjuvanter Therapie. Bezüglich des Alters ließ sich daraus schließen, dass Patienten ≤ 60 Jahren vorwiegend neoadjuvant behandelt wurden, während bei älteren Patienten eher auf die zytostatische Therapie vor der Operation im Rahmen der Möglichkeiten verzichtet wurde. Hinsichtlich des Parameters Lokalisation stellte sich heraus, dass die meisten Patienten mit einem Karzinom des ÖGÜ neoadjuvant behandelt wurden, während bei der Mehrzahl der Patienten mit einem reinen Magenkarzinom die Therapieentscheidung gegen eine neoadjuvante Therapie fiel. In Bezug auf das uT-Stadium und das uN-Stadium konstatiert sich die jeweilige Korrelation in der Form, dass Patienten, die bei ED vermehrt große (uT3/4) Tumore aufwiesen, häufiger neoadjuvant therapiert wurden und, dass Patienten mit einer Lymphknotenbeteiligung (uN+) in den allermeisten Fällen ebenfalls neoadjuvant behandelt wurden. Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass das FLOT-Regime vorwiegend in Gr.1 adjuvant zum Einsatz kam.

In Zusammenschau der untersuchten Parameter zeigte sich eine ähnliche Zusammensetzung der Behandlungsarme „keine neoadjuvante Chemotherapie“ versus „neoadjuvante Chemotherapie“ und somit eine gleichmäßige Verteilung der Geschlechter, cM-Status, pTNM-Stadien und FLOT als Erstlinie. Lediglich hinsichtlich der Variablen Lokalisation des Primärtumors und Altersgruppen sowie die uTN-Stadien und FLOT als Erstlinie kamen leitliniendefinierte und Therapiealgorithmus- bedingte Ungleichverteilungen zum Vorschein.

4.3 Überlebenszeitanalysen

Der potenzielle **Einfluss von Patienten- und Tumoreigenschaften, Risiko- und Einflussfaktoren** sowie **therapeutischer Maßnahmen** wurde mittels Kaplan-Meier-Kurven grafisch dargestellt. Zum Vergleich zwischen den Gruppen wurde jeweils ein Log Rank Test durchgeführt.

Von 195 Patienten verstarben 107 (54,9%) Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums bis Dezember 2022 (von 2015 bis Dez 2022), darunter 80 Männer und 27 Frauen.

Hier 192 Patienten in die Analysen eingeschlossen (siehe Kapitel 4.2.1).

Das mediane Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs (n=192) betrug 37,8 Monate (ca. 3,2 Jahre).

Die maximale Beobachtungszeit lag bei 93,7 Monaten (ca. 7,8 Jahre)

4.3.1 Überlebenszeitanalysen in Abhängigkeit von Patienten- und Tumoreigenschaften

Sowohl das Alter als auch das Geschlecht (siehe Tabelle 19) zeigten keinen deutlichen Einfluss auf die Überlebenszeit (ÜLZ). Bezüglich des Alters ließ sich in diesem untersuchten Kollektiv vermuten, dass mit steigendem Alter ein kürzeres Überleben zu verzeichnen war. Dies lässt sich an der ÜLZ der zwei zuvor definierten Altersgruppen veranschaulichen. Patienten, die bei Erstdiagnosestellung ≤ 60 Jahre alt waren, hatten ein medianes Gesamtüberleben von 37,8 Monaten (ca. 3,2 Jahre), jene, die bereits über 60 Jahre alt waren, lediglich ein medianes Gesamtüberleben von 34,8 Monaten (ca. 2,9 Jahre). Dies konnte auch in einer weiteren zuvor definierten Altersgruppe bestätigt werden. Patienten, die bei ED ≤ 55 Jahre alt waren, hatte eine mediane ÜLZ von 40,5 Monaten (ca. 3,4 Jahre), während die Patienten, die bereits das 56. Lebensjahr erreicht hatten, nur noch eine von 34,8 Monaten (ca. 2,9 Jahre). Bei Frauen konnte eine mediane ÜLZ von 40,5 Monaten (ca. 3,4 Jahre) beobachtet werden. Bei den Männern eine mediane ÜLZ von 34,8 Monaten (2,9 Jahre).

Des Weiteren zeigten die relevanten Tumorcharakteristika einen Einfluss auf das Überleben. Mit zunehmender sonographischer Tumorgröße sowie bei Lymphknotenbefall nahm die mediane ÜLZ deutlich ab. Bei den uT1/2 Tumoren und bei einem N0-Status wurde die mediane ÜLZ innerhalb des Beobachtungszeitraumes nicht erreicht, hingegen bei Patienten mit größeren Tumoren (uT3/4) ($p=0,029$) sich ein medianes Gesamtüberleben von 32 Monaten (ca. 2,6 Jahre) und bei Patienten mit Lymphknotenbefall von 39,5 Monaten (ca. 3,3 Jahre) zeigte. Eine Fernmetastasierung bei ED ging mit einer drastischen Abnahme der medianen ÜLZ einher. So konnte bei Fernmetastasen, verglichen mit einem M0-Status, eine weniger als ein Viertel so lange mediane ÜLZ verzeichnet werden (14,6 vs. 65,7 Monate; $p\leq 0,001$).

Auch in Bezug auf die pathologischen Tumorstadien konnte ein deutlicher Zusammenhang hinsichtlich der ÜLZ festgestellt werden. Innerhalb der Gr.1 zeigte sich, dass die pT0-Tumore nach neoadjuvanter Therapie die mediane ÜLZ innerhalb des Beobachtungszeitraums nicht erreichten. Dies zeigte sich auch für pT1/2- Tumore ($p=0,008$) sowie für die pT0/1/2- Tumore (0,007) (siehe Abbildung 9) und für einen N0-Status (siehe Abbildung 10) nach pathologischer Untersuchung ($p\leq 0,001$). Die größeren Tumore erreichten lediglich ein Gesamtüberleben von 42 Monaten (ca. 3,5 Jahre).

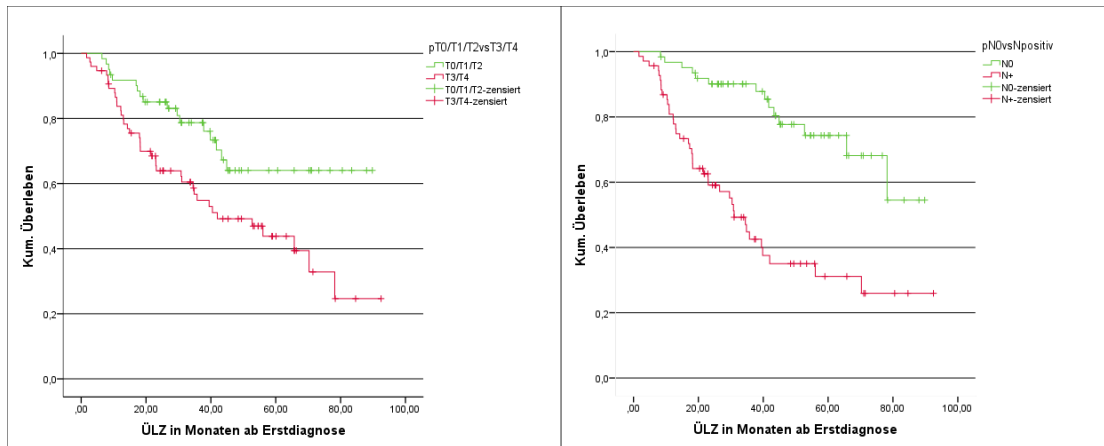


Abbildung 9: Überlebenszeiten in Abhängigkeit eines pT0/1/2 Stadium und einem pT3/4 Stadium (n=192) ($p=0,007$)

Abbildung 10: Überlebenszeiten in Abhängigkeit eines pN0 Stadium und einem pN+ Stadium (n=192) ($p\leq 0,001$)

Ein Lymphknotenbefall (N+) ging ebenfalls mit einer deutlichen Abnahme der ÜLZ einher. So konnte bei Lymphknotenmetastasen eine mediane ÜLZ von nur 31 Monaten (ca. 2,6 Jahre) verzeichnet werden (siehe Abbildung 10) im Vergleich zum Nichterreichen der medianen Überlebenszeit bei N0.

In Bezug auf eine festgestellte Fernmetastasierung zum Zeitpunkt nach durchgeführter Operation konnte bei Metastasierung, verglichen mit einem M0-Status, ca. nur noch ein Viertel der medianen ÜLZ erfasst werden (18,2 vs. 65,7 Monate; $p\leq 0,001$) (siehe Abbildung 11).

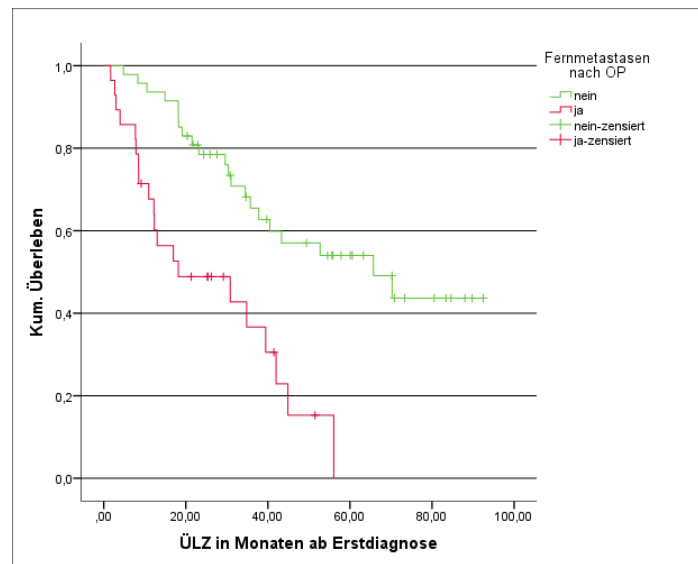


Abbildung 11: Überlebenszeiten in Abhängigkeit eines M0-Stadium (nein) und eines M1 (ja)-Stadium (n=192) ($p \leq 0,001$)

Auch das Resttumorgewebe (R1) schien die Prognose der Patienten zu beeinflussen. Für Patienten, bei denen nach vollzogener Operation noch Resttumorgewebe dokumentiert werden konnte, lag die mediane ÜLZ bei 21,5 Monaten (ca. 1,8 Jahre; $p \leq 0,001$), während bei Patienten mit einer R0-Resektion die mediane ÜLZ nicht erreicht wurde.

Bei Betrachtung des Tumorgradings, der Lokalisation des Primärtumors sowie der Laurén-Klassifikation konnte keine statistisch deutliche Verlängerung der ÜLZ konstatiert werden. Es zeichnete sich lediglich ein Trend ab, dass Patienten, die einen Mischtyp bezüglich der Laurén-Klassifikation aufwiesen, ein medianes Gesamtüberleben von 11 Monaten darlegten, verglichen mit dem intestinalen (38,7 Monaten) sowie dem diffusen (40,5 Monaten) Typ.

Auch mit Bestimmung der Tumormarker konnte die Prognose in gewissem Maße approximiert werden, da das Überleben durch eine Erhöhung derselben beeinflusst wurde. Es konnte beobachtet werden, dass Patienten mit erhöhten TM ein verkürztes medianes Gesamtüberleben aufzeigten (23,4 Monate), im Gegensatz zu denen, die keine pathologisch erhöhten TM aufwiesen (44,9 Monate).

Tabelle 19: Überlebenszeiten bezüglich Patienten- und Tumoreigenschaften

| Eigenschaft | Bezeichnung | Anzahl*, N= | Mediane ÜLZ (Mon) | Signifikanz Log Rank p°= |
|--|-------------------------------|----------------|----------------------|-----------------------------|
| Altersgruppen | ≤60 | 91 | 37,8 | 0,842 |
| | >60 | 101 | 34,8 | |
| | ≤55 | 57 | 40,5 | 0,418 |
| | >55 | 135 | 34,8 | |
| Geschlecht | männlich | 143 | 34,8 | 0,691 |
| | weiblich | 49 | 40,5 | |
| uT-Status | uT1/T2 | 27 | / | 0,029 |
| | uT3/T4 | 110 | 32,0 | |
| uN-Status | N0 | 17 | / | 0,569 |
| | N+ | 120 | 39,5 | |
| cM-Status | M0 | 83 | 65,7 | ≤0,001 |
| | M1 | 67 | 14,6 | |
| pT-Status | pT0 (innerhalb Gr.1) | 13 | / | 0,008 |
| | pT1/T2 | 48 | / | |
| | pT3/T4 | 75 | 42,0 | |
| | pT0/T1/T2 | 61 | / | |
| | T3/T4 | 75 | 42,0 | |
| pN-Status | N0 | 62 | / | ≤0,001 |
| | N+ | 69 | 31,0 | |
| M-Status | M0 | 47 | 65,7 | ≤0,001 |
| | M1 | 28 | 18,2 | |
| Grading | G1/G2 | 89 | 31,0 | 0,382 |
| | G3/G4 | 68 | 37,8 | |
| Resttumorgewebe | kein Resttumor | 104 | / | ≤0,001 |
| | Resttumor | 15 | 21,5 | |
| Lokalisation Primärtumor | AEG I-III | 122 | 38,7 | 0,802 |
| | Magen | 69 | 35,7 | |
| Laurén-Klassifikation | intestinal | 52 | 38,7 | 0,466 |
| | diffus | 36 | 40,5 | |
| | Mischtyp | 14 | 11,0 | |
| CA 72-4 | nein/nicht näher definiert | 167 | 41,7 | 0,013 |
| | erhöht | 25 | 16,3 | |
| CA 19-9 | nein/nicht näher definiert | 143 | 42,0 | 0,01 |
| | erhöht | 49 | 21,5 | |
| CEA | nein/nicht näher definiert | 153 | 42,0 | 0,028 |
| | erhöht | 39 | 18,3 | |
| pathologische TM (einer der oben genannten drei) | nicht erhöht | 107 | 44,9 | 0,034 |
| | erhöht | 73 | 23,4 | |

* die unbekanntenen Fälle (siehe Tabelle 1,3,5,7) werden rausgerechnet

/ = die mediane ÜLZ wurde innerhalb des Beobachtungszeitraums nicht erreicht: d.h. die mediane ÜLZ war nicht bestimmbar, da zum Zeitpunkt des Beobachtungsende bei 50% der Kohorte der Endpunkt Tod nicht erreicht wurde

° bei den hervorgehobenen Werten handelt es sich um die signifikanten Werte (p < 0,05)

4.3.2 Überlebenszeitanalysen bezüglich Risiko- und Einflussfaktoren

Im Folgenden wurden die Risiko- und Einflussfaktoren und ihre Wirkung auf die ÜLZ evaluiert (siehe Tabelle 20). Bei allen untersuchten Parametern ließ sich kein Einfluss auf die ÜLZ erkennen. Im Hinblick auf Rauchstatus, Familienanamnese, Diabetes, arterielle Hypertonie sowie Refluxösophagitis/Gastritis gab es keine Hinweise auf Unterschiede im Überleben.

Tabelle 20: Überlebenszeitanalyse bezüglich Risiko- und Einflussfaktoren

| Eigenschaft | Bezeichnung | Anzahl*, N= | Mediane ÜLZ (Mon) | Signifikanz Log Rank p= |
|------------------------------|--------------------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Nikotinkonsum | nein | 64 | 40,5 | 0,644 |
| | ja | 88 | 37,8 | |
| Übergewicht BMI \geq 25 | nein | 102 | 35,7 | 0,214 |
| | ja | 88 | 42,0 | |
| Familienanamnese | nein | 56 | 52,7 | 0,617 |
| | ja | 25 | 39,5 | |
| Diabetes mellitus | nein | 156 | 38,7 | 0,918 |
| | ja | 29 | 34,5 | |
| Arterielle Hypertonie | nein | 74 | 43,3 | 0,416 |
| | ja | 94 | 32,0 | |
| Refluxösophagitis/Gastritis | nein | 9 | 44,9 | 0,703 |
| | ja | 132 | 40,0 | |
| <i>Helicobacter pylori</i> | nein | 76 | 39,5 | 0,688 |
| | ja | 23 | 43,3 | |

* die unbekanntenen Fälle (siehe Tabelle 2) werden rausgerechnet

4.3.3 Überlebenszeitanalysen bezüglich therapeutischer Maßnahmen innerhalb der Subkollektive

Wie bereits unter Punkt 4.1.4.1 beschrieben, wurden die Patienten unterschiedlichen Behandlungen unterzogen. Betrachtet man hier die Auswirkung der verschiedenen Therapiekonzepte auf die Überlebenszeit, lässt die Kaplan-Meier- Kurve der Tabelle 21/Abbildung 12 mit einem p-Wert von $<0,001$ erkennen, dass die mediane ÜLZ der Gruppe 1 (perioperativ behandelt) bei 65,7 Monaten (ca. 5,5 Jahre) liegt. Patienten, die keine neoadjuvante CTX erhalten haben, sondern direkt operiert wurden mit anschließender adjuvanter Therapie (Gr.2), erreichten eine um ca. 10 Monate geringere mediane ÜLZ von 56 Monaten (ca. 4,6 Jahre).

Gruppe 3 erreichte ein vergleichbar deutlich kürzeres medianes Überleben von 13,5 Monaten (ca. 1,1 Jahre).

Tabelle 21: Prognosefaktoren in Abhängigkeit der Therapie

| Variabel | | Anzahl*, N= | mediane ÜLZ (Mon) | Signifikanz Log Rank p°= |
|---|------------------------------------|----------------|----------------------|-----------------------------|
| Therapiekonzepte | Gr.1: neoadj CTX (perioperativ) | 110 | 65,7 | <0,001 |
| | Gr.2: OP und adj. CTX | 30 | 56,0 | |
| | Gr.3: palliative CTX | 52 | 13,5 | |
| CTX-Regime | | | | |
| Gr.1 n=110 | neoadj. kein FLOT | 37 | 44,5 | 0,315 |
| | neoadj. FLOT | 73 | 78,2 | |
| Gr.1 n=82/89 | adj. kein FLOT | 27 | 39,8 | 0,201 |
| | adj. FLOT | 55 | / | |
| Gr.1 n=82/89 FLOT neoadj. vs adj. | FLOT+/- | 18 | 41,7 | 0,293 |
| | FLOT-/- | 9 | 23,0 | |
| | FLOT-/+ | 4 | / | |
| | FLOT+/+ | 51 | 78,2 | |

* die unbekanntenen Fälle (siehe Tabelle 8) werden rausgerechnet

° bei den hervorgehobenen Werten handelt es sich um die signifikanten Werte ($p < 0,05$)

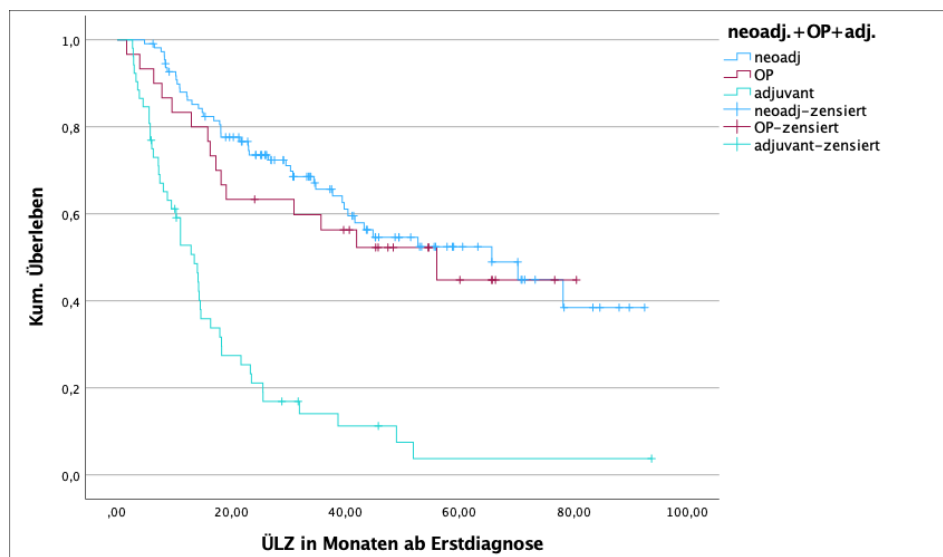


Abbildung 12: Überlebenszeiten in Abhängigkeit der Therapiekonzepte (von allen 3 Gruppen) ($p < 0,001$) (neoadj. = Gr.1, OP = Gr.2, adj. = Gr.3)

Bezüglich der Chemotherapie (siehe Tabelle 21) erhielten 73 (66,4%) der insgesamt 110 neoadjuvant behandelten Patienten (Gr.1) eine CTX nach dem FLOT-Regime. Die Überlebenszeitanalyse ergab keinen Unterschied ($p = 0,315$) zwischen den beiden Gruppen (neoadj.: FLOT vs. neoadj. kein FLOT). Jedoch ließ sich in diesem Kollektiv vermuten, dass Patienten, die neoadjuvant mit FLOT vorbehandelt wurden, eine um 33,7 (44,5: 78,2) Monate längere ÜLZ aufwiesen. Das FLOT-Regime lässt demnach bei dem hier untersuchten Kollektiv eine relative Verlängerung der medianen ÜLZ vermuten. Bei Betrachtung der Kaplan-Meier Kurven laufen jedoch beide Kurven in den ersten 40 Monaten nahezu identisch und trennen sich erst ca. nach der Hälfte der ÜLZ auf. Dieser Effekt kann auf die Folgetherapien nach der Neoadjuvanz zu erklären sein (siehe Abbildung 13).

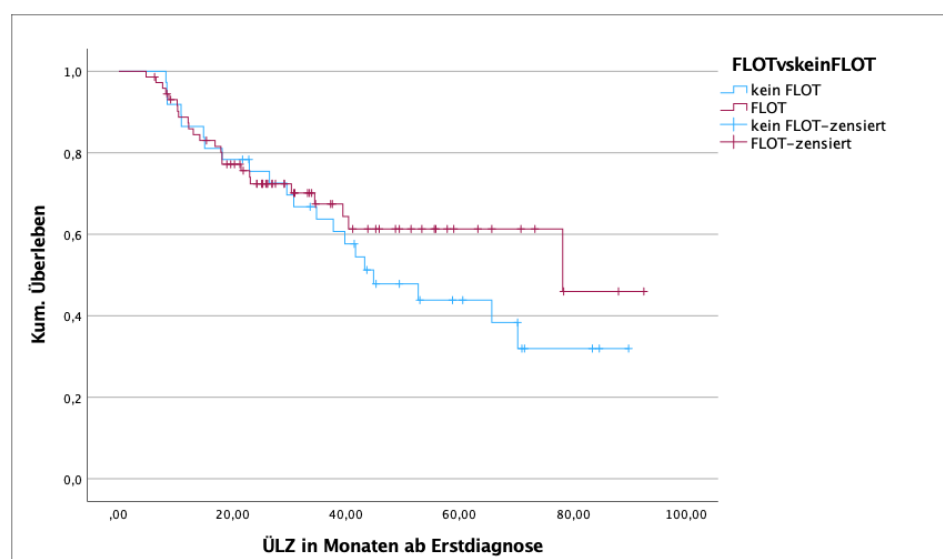


Abbildung 13: Überlebenszeiten in Abhängigkeit der neoadjuvanten Therapie mittels FLOT-Regime (Gr.1), neoadj. FLOT vs. kein FLOT ($p = 0,315$)

55 (61,8%) der insgesamt 89 adjuvant behandelten Patienten (Gr.1) (siehe Tabelle 21) wurden nach dem FLOT-Regime therapiert. 27 (30,3%) von den insgesamt 89 adjuvant behandelten Patienten erhielten adjuvant CTX, jedoch nicht nach dem FLOT-Regime und 7 (7,9%) Patienten (Differenz 82 zu 89) erhielten lediglich Immuntherapie bzw. Strahlentherapie, d.h. keine adjuvante CTX. Die Überlebenszeitanalyse ergab ebenfalls keinen Unterschied ($p=0,201$) zwischen den beiden Gruppen (adj.FLOT vs. adj. kein FLOT). Es zeigte sich jedoch, dass das mediane Überleben bei den Patienten, die adjuvant FLOT erhielten, nicht bestimmbar war, da bei 50% der Kohorte der Endpunkt Tod innerhalb des Beobachtungszeitraumes nicht erreicht wurde. Bei den Patienten, die adjuvant nicht mittels FLOT-Regime therapiert wurden, betrug die mediane ÜLZ 39,8 Monate (ca. 3,3 Jahre) (siehe Abbildung 14).

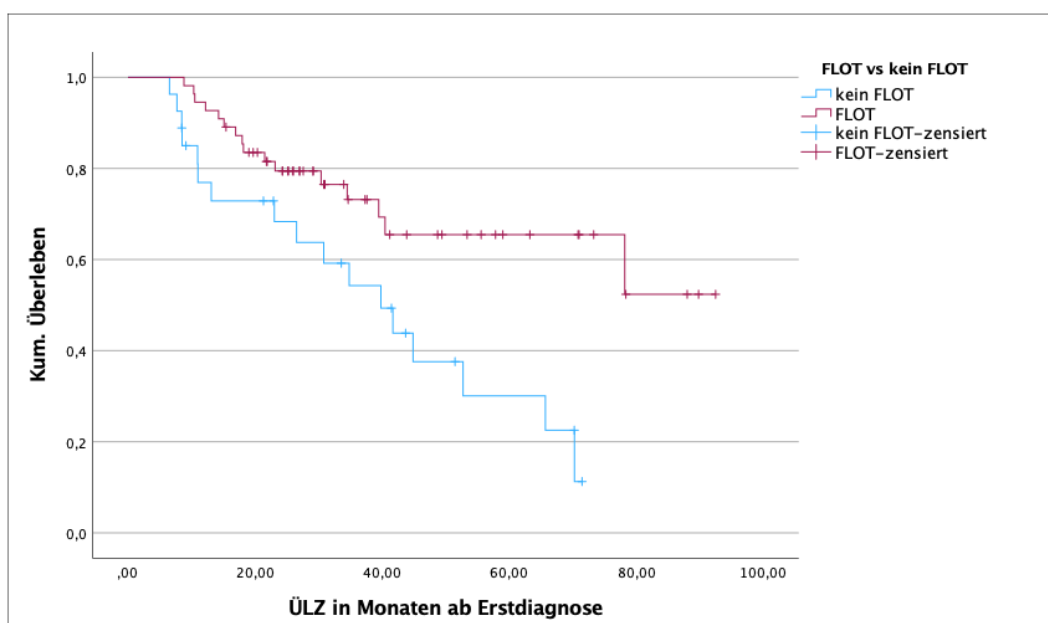


Abbildung 14: Überlebenszeiten in Abhängigkeit der adjuvanten Therapie mittels FLOT-Regime (Gr.1), adjuvant FLOT vs. kein FLOT ($p=0,201$)

Hinsichtlich der Überlebenszeiten in Abhängigkeit der Kombination aus neoadjuvanter und adjuvanter Therapie mittels des FLOT-Regimes innerhalb der Gr.1 (siehe Tabelle 21; siehe Anhang, Abbildung 18) zeigte sich, dass die Patienten, die perioperativ (+/+), adjuvant (-/+ sowie neoadjuvant (+/-) mit FLOT behandelt wurden, ein längeres medianes Überleben aufwiesen als Patienten, die keine CTX nach dem FLOT-Regime erhielten.

Es zeigte sich, dass Patienten die perioperativ FLOT erhielten, eine mediane ÜLZ von 78,2 Monaten (ca. 6,5 Jahre) aufzeigten und Patienten, die rein neoadjuvant FLOT erhielten, eine mediane ÜLZ von 41,7 Monaten (ca. 3,5 Jahre). Bei den rein adjuvant behandelten Patienten war das mediane Überleben nicht bestimmbar, da bei 50% der Kohorte der Endpunkt Tod innerhalb des Beobachtungszeitraumes nicht erreicht wurde. Demnach ließ sich beobachten, dass keine Verwendung des FLOT-Regimes sich negativ auf die ÜLZ auswirkte.

Tabelle 22: Prognosefaktoren in Abhängigkeit der Therapie innerhalb des operierten Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Operation (Gr.1+2; n=140)

| CTX-Regime | | Anzahl**, N= | mediane ÜLZ (Mon) | Signifikanz Log Rank p= |
|------------|-----------------|-----------------|----------------------|----------------------------|
| Gr.1+2 | adj*. kein FLOT | 36 | 34,8 | 0,002 |
| n=140 | adj. FLOT | 60 | / | |
| | adj. keine CTX | 9 | 29,6 | |

*adj. =adjuvant

** die unbekanntenen Fälle (siehe Tabelle 8) werden rausgerechnet

Bei Betrachtung der adjuvanten Therapiekonzepte innerhalb des operierten Patientenkollektivs (n=140) (siehe Tabelle 22) war die adjuvante Therapie mittels des FLOT-Regimes ebenfalls mit einer Verlängerung der ÜLZ assoziiert. Es konnte bei 60 der insgesamt 140 adjuvant behandelten Patienten die mediane ÜLZ innerhalb des Beobachtungszeitraumes nicht erreicht werden. Die Subgruppen der nicht mit FLOT adjuvant bzw. keine CTX adjuvant behandelten Patienten wiesen lediglich ein medianes Gesamtüberleben von jeweils 34,8 Monaten (ca. 2,9 Jahre) bzw. 29,6 Monaten (ca. 2,5 Jahre) auf. Mit dem Log Rank Test konnte ein statistischer Unterschied nachgewiesen werden ($p=0,002$) (siehe Abbildung 15).

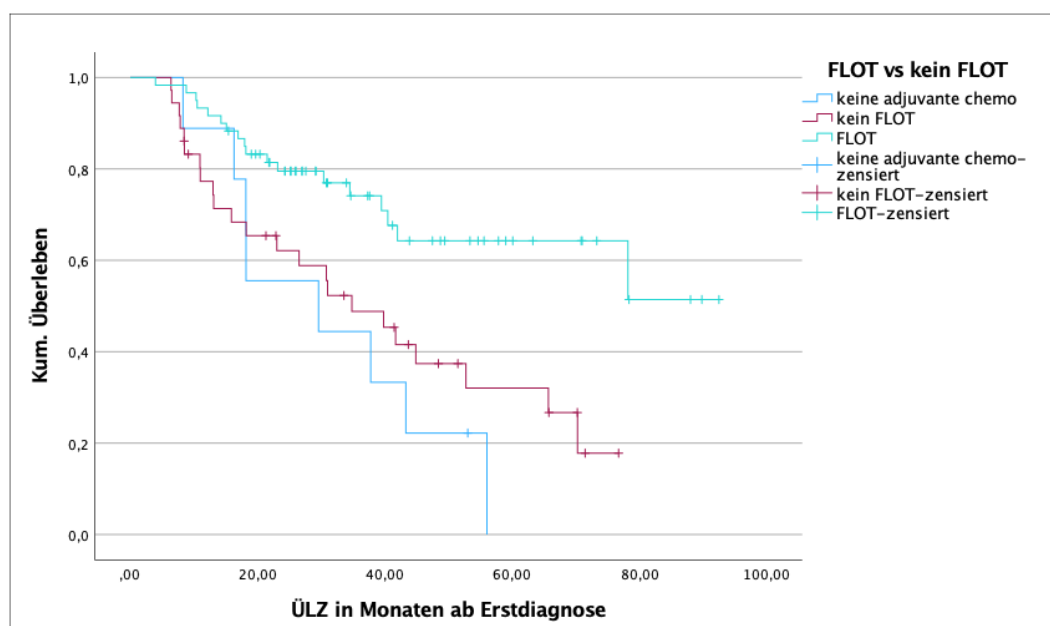


Abbildung 15: Überlebenszeiten in Abhängigkeit der adjuvanten CTX innerhalb des operierten Patientenkollektivs (Gr.1+2; n=140), keine adj.CTX vs. kein FLOT vs. FLOT ($p=0,002$)

4.3.4 Neue zielgerichtete Therapien

4.3.4.1 HER2/neu Inhibitor Trastuzumab

Tabelle 23: Prognose in Abhängigkeit des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab innerhalb der Subkollektive

| Therapiekonzepte | | Anzahl*, N= | mediane ÜLZ (Mon) | Signifikanz Log Rank p°= |
|------------------|------------------|----------------|----------------------|-----------------------------|
| Gr.1+2 | kein Trastuzumab | 129 | 56 | 0,683 |
| adjuvant | Trastuzumab | 11 | 70,3 | |
| Gr.3 | kein Trastuzumab | 38 | 8,8 | 0,02 |
| adjuvant | Trastuzumab | 14 | 18 | |

* die unbekanntenen Fälle (siehe Tabelle 8) werden rausgerechnet

° bei den hervorgehobenen Werten handelt es sich um die signifikanten Werte ($p < 0,05$)

Bei Betrachtung der Antikörpertherapie mit Trastuzumab (siehe Tabelle 23) deutete sich mit 70,3 Monaten (ca. 5,9 Jahre) ein längeres medianes Gesamtüberleben innerhalb der operierten Gruppe (Gr.1+2; n=140), welche den monoklonalen Antikörper Trastuzumab (HER2/neu Inhibitor) erhalten hatte, an. Diese Subgruppe wies im Vergleich zur Subgruppe, welche nicht mit Trastuzumab therapiert wurde, ein längeres Überleben von ca. 15 Monaten (1,2 Jahre) auf. Allerdings erhielten nur 11 Patienten Trastuzumab, der Unterschied war nicht signifikant, die Kaplan-Meier-Kurven überkreuzten sich wiederholt (siehe Anhang, Abbildung 19).

Hinsichtlich der Analyse der Überlebenszeiten innerhalb der Gruppe 3 (n=52) konnte bei Erhalt des HER2/neu Inhibitors ein deutlich längeres medianes Gesamtüberleben von 18 Monaten (ca. 1,5 Jahre) beobachtet werden, während die Patienten, die kein Trastuzumab erhielten, innerhalb der Gr.3 lediglich eine mediane ÜLZ von 8,8 Monaten darlegten (siehe Abbildung 16) ($p=0,02$).

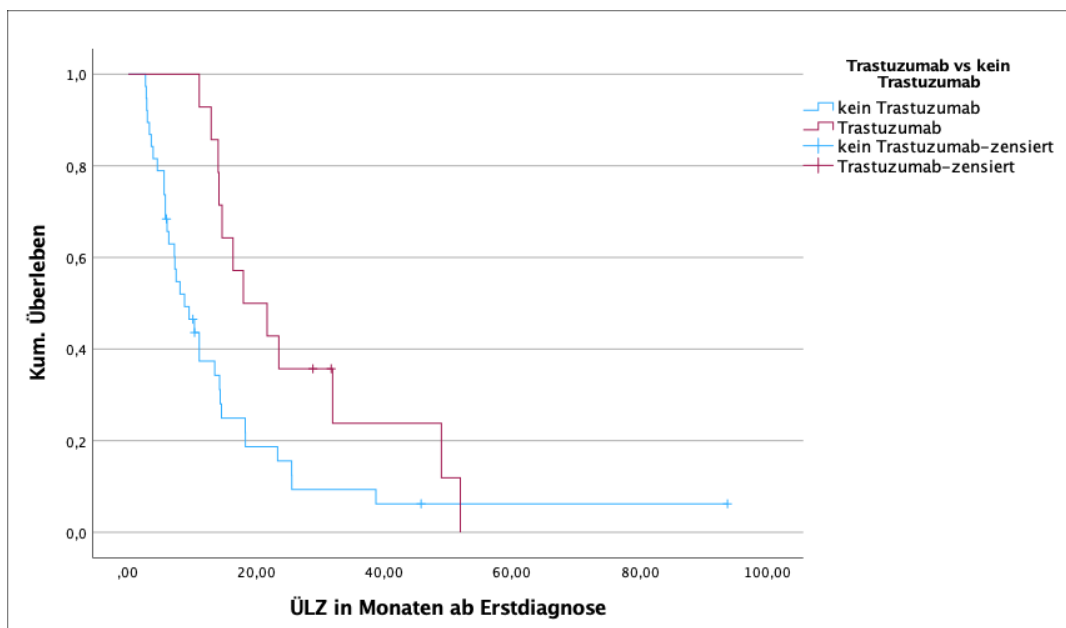


Abbildung 16: Überlebenszeiten in Abhängigkeit des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab innerhalb der Gr.3 ($p=0,02$) (innerhalb des operierten Kollektivs Gr. 1+2; $n=140$) siehe Anhang, Abbildung 19)

4.3.4.2 Immuncheckpoint- Inhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab

Innerhalb des Gesamtkollektivs wurden 32 (16,4%) Patienten hinsichtlich einer Expression von PD-L1 untersucht. Von diesen Patienten waren 26 (81,3%) Patienten positiv, während 6 (18,8%) Patienten PD-L1 negativ waren. Die Patienten, denen eine PD-L1 Positivität zu zurechnen war, hatten ein medianes Gesamtüberleben von 41,7 Monaten (ca. 3,5 Jahre). Patienten, die negativ waren, eine mediane ÜLZ von 65,7 Monaten (ca. 5,5 Jahren) ($p=0,329$).

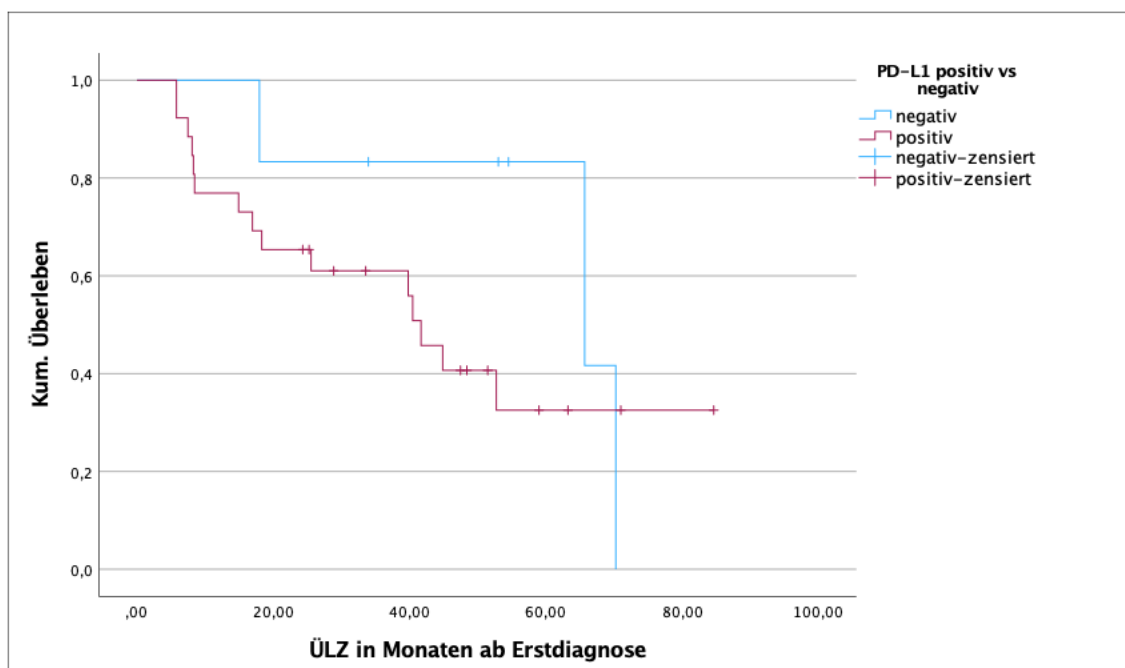


Abbildung 17: Überlebenszeiten in Abhängigkeit einer Expression von PD-L1 innerhalb des Gesamtkollektivs

Tabelle 24: Überlebenszeiten in Abhängigkeit der Immuncheckpoint- Inhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab innerhalb der Subkollektive zum genannten Behandlungszeitpunkt

| Therapiekonzepte | monoklonaler Antikörper | Anzahl, N= | mediane ÜLZ (Mon) | Signifikanz Log Rank p*= 0,354 |
|------------------------------|-------------------------|------------|-------------------|-----------------------------------|
| Gr.1: neoadjuvant | kein Pembro | 99 | 70,3 | 0,354 |
| N=110 | Pembro | 11 | 34,8 | |
| Gr.1+2: adjuvant | kein Pembro/Nivo | 130 | 65,7 | 0,498 |
| N=140 | Pembro/Nivo | 10 | 40,5 | |
| Gr.3 palliativ als Erstlinie | kein Pembro/Nivo | 47 | 13,5 | 0,76 |
| N=52 | Pembro/Nivo | 5 | 7,3 | |

* bei den hervorgehobenen Werten handelt es sich um die signifikanten Werte ($p < 0,05$)

In Bezug auf die Überlebenszeiten der Patienten, die neoadjuvant Pembrolizumab erhalten hatten (n=11), zeigte sich kein nachweislicher Unterschied im Vergleich zu den Patienten, die nicht mit einem Checkpoint-Inhibitor therapiert wurden. Ebenfalls in der Gruppe der Operierten (Gr.1+2; n=140), welche entweder mit Pembrolizumab oder mit Nivolumab (teilweise beidem) adjuvant behandelt wurden, konnte kein Zusammenhang bezüglich des Gesamtüberlebens beobachtet werden. Diese Feststellung konnte auch innerhalb der palliativ behandelten Patienten (Gr.3; n=52) getätigt werden.

Patienten, die in diesem Zeitpunkt einen der genannten Checkpoint-Inhibitoren erhalten haben, bekamen diesen im Rahmen von Studien. Aufgrund der geringen Fallzahl konnte in dieser Kohorte keine eindeutige Aussage über das mediane Gesamtüberleben bei Betrachtung der Immuncheckpoint-Inhibitoren getroffen werden. Im Vergleich zu den Studien: KEYNOTE-059, CheckMate-032, KEYNOTE-061 sowie ATTRACTION-02, die hier teils auch Patienten einschleusten und über definierte Ein-/Ausschlusskriterien, die Auswahl der Patienten spezifizierten. In dieser Kohorte laufen die Patienten sowohl mit als auch ohne Immuntherapie gleich bzw. nicht schlechter. Jedoch konnte tendenziell beobachtet werden, dass Patienten, die PD-L1 positiv waren und dementsprechend für eine Immuntherapie in Frage kamen, eine schlechtere ÜLZ aufwiesen, als Patienten, die PD-L1 negativ waren.

4.3.5 Die multivariate Analyse der einzelnen Faktoren

Bei der multivariaten Analyse wurde der gleichzeitige Einfluss mehrerer Faktoren auf die ÜLZ untersucht. Berücksichtigt wurden folgende 6 Variablen:

- T-Status (T0/1/2 vs. T3/4)
- Lymphknotenbeteiligung (N0 vs. N+)
- Fernmetastasierung (M0 vs. M1)
- Grading (G1/2 vs. G3/4)
- Die Tumorlokalisation (AEG vs. Magen)
- Therapie (innerhalb Gr.1 FLOT vs. kein FLOT adjuvant bzw. neoadjuvant)

Über die Methode „Einschluss“ wurden alle 6 Variablen in das Modell aufgenommen. Es handelt sich hierbei um 2 Modelle, die sich darin unterscheiden, dass einmal FLOT neoadjuvant (Modell 1) und einmal FLOT adjuvant (Modell 2) als Einflussgröße analysiert wird, während die anderen 5 Variablen unverändert bleiben.

Die Interpretation der Ergebnisse hat ihren Fokus insbesondere auf die Therapie von FLOT neoadjuvant und adjuvant. In Modell 1 wurde keine Variable identifiziert, die in dem hier vorliegenden Patientenkollektiv einen Einfluss auf das Gesamtüberleben zeigt. Das berechnete Hazard Ratio für die jeweils 6 eingeschlossenen Variablen ist der Tabelle 25 zu entnehmen. Lediglich unter neoadjuvanter Therapie mit FLOT wird ein niedrigeres Hazard Ratio beobachtet. Folglich besteht die Tendenz, dass Patienten, die eine neoadjuvante Therapie mit FLOT erhalten, ein geringeres Sterberisiko aufweisen als die Patienten, die keine neoadjuvante Therapie erhielten.

In Modell 2 wurden 3 Variablen identifiziert, die in dem hier vorliegenden Patientenkollektiv einen Einfluss auf das Gesamtüberleben zeigten: die Lymphknotenbeteiligung, das Grading und die Therapie mit FLOT adjuvant. Im Gegensatz dazu konnte für den T-Status, die Fernmetastasierung und die Tumorlokalisation kein statistisch signifikanter Einfluss nachgewiesen werden. Das berechnete Hazard Ratio für die jeweils 6 eingeschlossenen Variablen ist in Tabelle 26 aufgelistet. Patienten, die adjuvant FLOT erhalten haben, haben demnach ein ca. 0,36-fach niedrigeres Risiko zu sterben als Patienten, die keine adjuvante Therapie mittels FLOT bekommen haben.

Tabelle 25: Ergebnisse der COX-Regression in Bezug auf das Gesamtüberleben (Modell 1)

| Modell 1 | | | | | |
|---|--------------------|------------------------|-----------|--------------------------------|------|
| Variablen | Anzahl*, N= | Signifikanz, p= | HR | 95-% Konfidenzintervall | |
| T-Status | | | | | |
| T0/T1/T2 vs. T3/T4 | 49 | 0,385 | 1,55 | 0,58 | 4,19 |
| Lymphknotenbeteiligung | | | | | |
| N0 vs. N+ | 49 | 0,115 | 2,38 | 0,81 | 7,02 |
| Fernmetastasierung | | | | | |
| M0 vs. M1 | 49 | 0,054 | 2,66 | 0,98 | 7,19 |
| Grading | | | | | |
| G1/G2 vs. G3/G4 | 49 | 0,119 | 0,44 | 0,16 | 1,23 |
| Tumorlokalisierung | | | | | |
| AEG vs. Magen | 49 | 0,099 | 0,39 | 0,13 | 1,19 |
| Therapie | | | | | |
| FLOT vs. kein FLOT neoadjuvant innerhalb Gr.1 | 49 | 0,218 | 0,59 | 0,25 | 1,37 |

* complete case, d.h. pro Patient sind alle 6 Variablen/ Einflussgrößen bekannt

Tabelle 26: Ergebnisse der COX-Regression in Bezug auf das Gesamtüberleben (Modell 2)

| Modell 2 | | | | | |
|---|--------------------|------------------------|-----------|--------------------------------|-------|
| Variablen | Anzahl*, N= | Signifikanz, p= | HR | 95-% Konfidenzintervall | |
| T-Status | | | | | |
| T0/T1/T2 vs. T3/T4 | 41 | 0,43 | 1,47 | 0,57 | 3,82 |
| Lymphknotenbeteiligung | | | | | |
| N0 vs. N+ | 41 | 0,007 | 5,94 | 1,63 | 21,59 |
| Fernmetastasierung | | | | | |
| M0 vs. M1 | 41 | 0,475 | 1,51 | 0,49 | 4,66 |
| Grading | | | | | |
| G1/G2 vs. G3/G4 | 41 | 0,023 | 0,28 | 0,09 | 0,84 |
| Tumorlokalisierung | | | | | |
| AEG vs. Magen | 41 | 0,231 | 0,46 | 0,13 | 1,63 |
| Therapie | | | | | |
| FLOT vs. kein FLOT adjuvant innerhalb. Gr.1 | 41 | 0,035 | 0,36 | 0,14 | 0,93 |

* complete case, d.h. pro Patient sind alle 6 Variablen/ Einflussgrößen bekannt

5 Diskussion

Grundlage dieser wissenschaftlichen Arbeit stellte die Erhebung und statistische Auswertung klinischer und pathologischer Parameter von Patienten dar, die im Zeitraum von 2015 bis 2020 an einem metastasierten oder nicht metastasierten Adenokarzinom des Magens, des ÖGÜ und des Ösophagus verschiedener Krankheitsstadien erkrankten. Vor allem die verschiedenen Therapiekonzepte und speziell das CTX-Regime sowie die Immuntherapie sollten im Hinblick auf das Gesamtüberleben retrospektiv analysiert werden. Außerdem erfolgte eine Analyse diverser anderer Variablen, um ihren potenziellen Einfluss auf das Überleben zu ermitteln und gegebenenfalls als Prognosefaktoren zu identifizieren. Im Folgenden sollen diese Ergebnisse einer kritischen Diskussion unterzogen werden und mit der aktuellen Studienlage verglichen werden.

5.1 Das Studienkollektiv im Vergleich zur Literatur

Für das Patientenkollektiv, bestehend aus 195 Patienten, wurden eine Überprüfung klinisch-pathologischer Faktoren vollzogen und mögliche Zusammenhänge mit dem Gesamtüberleben betrachtet. Zu diesen Faktoren gehörten unter anderem das Alter bei Erstdiagnose (≤ 60 vs. > 60 ; ≤ 50 vs. > 50), die Geschlechterverteilung, die Tumorlokalisation (AEG im Vergleich zu Adenokarzinomen des Magens), das TNM-Stadium, das Grading, die Laurén- Klassifikation und die Tumormarker. In einem zweiten Schritt wurde die Therapie untersucht. Hierzu wurde ein Vergleich der verschiedenen Therapiegruppen (Gr.1-3) und der verwendeten CTX-Regime angestrebt. Abschließend erfolgte die Untersuchung der Behandlung mittels monoklonaler Antikörper. Hierbei wurde ebenso ein Vergleich der verschiedenen Therapiegruppen und der verwendeten Immuntherapie beabsichtigt.

5.1.1 Geschlechter- und Altersverteilung

Das im Rahmen dieser Kohorte untersuchte Gesamtkollektiv setzte sich aus 195 Patienten zusammen. Hierunter zeigte sich eine *Geschlechterverteilung* von 144 (73,8%) männlichen und 51 (26,2%) weiblichen Patienten, was einem Verhältnis von 2,8:1 entspricht. In einer weltweit erhobenen Statistik zum Auftreten von Krebserkrankungen ließ sich Gleiches erkennen. Islami et al. sowie Bray et al. bestätigen ein Übergewicht des männlichen Geschlechts unter den Magenkrebspatienten in weiten Teilen der Welt (85, 86). Auch in Deutschland lässt sich laut den Krebsregisterdaten des RKI ein höherer Anteil männlicher Magenkrebspatienten nachweisen. Im Jahr 2019 erkrankten 9131 Männer an Magenkrebs, während 5746 Frauen neu diagnostiziert wurden. Dies entspricht einer Verteilung von 1,59:1 (6). In dem hier vorliegenden Kollektiv zeigte sich abweichend davon ein noch höherer Anteil männlicher Patienten (2,8:1). Ein vergleichbares Geschlechterverhältnis verzeichnen ebenfalls Studien von Al Batran et al. mit ca. 75% männlichen Patienten (49). Ein möglicher

Erklärungsansatz dafür, dass mehr Männer als Frauen an Magenkrebs erkrankten, könnte im Konsum von Genussmitteln und damit verbundenen geschlechterdifferenzen Risikokonstellationen liegen. Der Konsum von Alkohol und Zigaretten begünstigt das Auftreten einer malignen Neoplasie des Magens oder des ÖGÜ. Laut Daten des RKI rauchen in Deutschland 24% der Frauen und 33,9% der Männer (Stand 2022). Deutlich mehr Männer sind somit dem Risikofaktor Zigarettenkonsum ausgesetzt (87). Bezüglich des Alkoholkonsums in Deutschland nehmen ca. 16% der Männer und 11% der Frauen riskante Mengen an Alkohol zu sich (88). Somit sind Männer dem Risikofaktor Alkohol und damit einem erhöhten Krebsrisiko stärker exponiert als Frauen. In der Zusammenschau lässt sich hinsichtlich Genuss- und Suchtmittel ein unterschiedlicher Lebensstil zwischen Männern und Frauen erkennen, der möglicherweise seinen Beitrag zur häufigeren Krebsentstehung bei Männern leisten könnte.

Die überdurchschnittliche Präsenz von männlichen Patienten in diesem Kollektiv könnte auch aufgrund zufälliger Auswahlkriterien aufgetreten sein und hat keinen negativen Einfluss auf die folgenden Ausführungen.

Das mittlere *Erkrankungsalter* in diesem untersuchten Kollektiv lag bei ca. 61 Jahren und damit mehr als 10 Jahre unter den Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten. Laut des RKI erkranken Männer im Mittel mit 71 Jahren und Frauen mit 76 Jahren (Stand 2022) (2). In dieser untersuchten Population wurden sowohl die potenziell kurativ therapierbaren Patienten als auch die lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Magenkarzinompatienten eingeschlossen. Kim et al. und Al-Batran et al. verzeichnen in ihren Studien mit vergleichbaren Einschlusskriterien ein ähnliches Erkrankungsalter (49, 89).

Ein möglicher Erklärungsansatz für das im Vergleich zum deutschen Krebsregister abweichende frühe Erkrankungsalter des hier untersuchten Patientenkollektivs könnte sein, dass vor allem jüngere Patienten häufiger den Weg in eine Universitätsklinik suchen, um eine bestmögliche Behandlung mit neuen Therapiekonzepten zu erhalten. Dies gilt insbesondere dann, wenn die Effektivität kurativer Therapieansätze in Frage gestellt wird. Weiterhin könnte die zufällige Auswahl der Patienten die Altersverteilung verzerrt haben und somit für die Abweichung des Erkrankungsalters gesorgt haben. Kim et al. kommen darüber hinaus zu dem Schluss, dass das weibliche Geschlecht ein schlechter Prognosefaktor des fortgeschrittenen Magenkarzinoms sei und dass vor allem Frauen von einem frühen Erkrankungsalter betroffen seien (89).

Insgesamt ließ sich im untersuchten Kollektiv ein medianes Gesamtüberleben von 37,8 Monaten (ca. 3,2 Jahre) beobachten. Dies scheint als Erkrankung, welche mit einer schlechten Prognose einhergeht, von der in der Literatur deutlich kürzer angegebenen ÜLZ abzuweichen. Beispielsweise wird laut Literatur nach Digkila et al. das mediane Gesamtüberleben lediglich

auf 10-12 Monate geschätzt (90). In dieser Studie gilt jedoch zu bedenken, dass vor allem Patienten eingeschlossen wurden, deren Tumorstadium sich bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als fortgeschritten erwies und oftmals die Grenzen der Kurabilität überschritten hat. In dem hier untersuchten Kollektiv wurden Patienten ausgewählt, die sich zum einen einer chirurgischen Therapie unterzogen und damit potenziell kurativen Therapieintentionen folgten als auch Patienten (lediglich ca. 26% des Kollektivs) sich dem palliativen Therapiekonzept unterzogen. Durch den damit vermeintlich unterrepräsentierten Anteil primär metastasierter oder inoperabler Patienten ergibt sich eine Erklärung für das von Literaturangaben abweichende lange Gesamtüberleben.

Die weiterführende univariate Analyse konnte eine Abweichung des Gesamtüberlebens in Bezug auf die *Geschlechter- und Altersverteilung* aufzeigen. Die Altersgruppe der unter 60-Jährigen lebte im Vergleich zu den über 60-Jährigen länger (Differenz der medianen ÜLZ: 3 Monate). Ähnliches zeigte sich auch bei den unter 55-Jährigen im Vergleich zu den über 55-Jährigen. Die unter 55-Jährigen lebten im Vergleich zu den über 55-Jährigen länger (Differenz der medianen ÜLZ: 5,7 Monate). Auch andere Autoren beschreiben diesen Trend (91, 92), ohne eine statistische Signifikanz nachweisen zu können. Es lässt sich demnach lediglich mutmaßen, dass ältere Patienten ein kürzeres Gesamtüberleben verzeichnen als jüngere Patienten. Je älter ein Patient ist, desto eher leidet er an Begleiterkrankungen und desto eher wird auf eine radikal chirurgische Intervention oder aggressiv toxische CTX verzichtet, was wiederum zu einer reduzierten Lebenserwartung führen kann.

Des Weiteren konnte in dieser Studie kein deutlicher Einfluss von Geschlecht auf die ÜLZ beobachtet werden ($p=0,691$). Dies entspricht der aktuellen Studienlage, die dem Geschlecht ebenso keinen Einfluss auf das Überleben zuspricht (92-94). Hinsichtlich des Geschlechts legten Frauen im untersuchten Kollektiv eine mediane ÜLZ von 40,5 Monaten (ca. 3,4 Jahre) dar, Männern eine ÜLZ von 34,8 Monaten (ca. 2,9 Jahre). Dies steht im Einklang mit Daten des deutschen Krebsregisters, die Frauen mit 37% eine leicht höhere relative 5-Jahres-Überlebensrate als Männern mit 34% zusichert (2).

5.1.2 Tumorlokalisation, Laurén-Klassifikation, HER2neu-Status, *Helicobacter pylori*, Grading

Wie der epidemiologisch beschriebene Trend (in der westlichen Welt) einer Verschiebung der *Tumorlokalisation* in proximale Magenabschnitte bzw. in den ÖGÜ vermuten lässt, steigt die Anzahl an AEG-Tumoren mit gleichzeitigem Rückgang der Magenkarzinome, insbesondere von Antrum und Pylorus, was auch in diesem Patientenkollektiv zu erkennen war (siehe Kapitel 4.1.1) (1, 6, 95). Grund dafür ist, dass AEG-Tumore häufiger assoziiert sind mit Adipositas (Fettleibigkeit) und gastroösophagealen Säurereflux/Sodbrennen. Der moderne Lebensstil, der oft mit reichhaltiger sowie ungesunder Ernährung und geringer körperlicher Aktivität einhergeht, trägt dazu bei (1). Insbesondere hierfür wird die Zunahme der Refluxerkrankung

sowie eine weite Verbreitung von Übergewicht in der Bevölkerung der Industrienationen diskutiert (96).

Auch in dem hier beschriebenen Patientenkollektiv lag das Verhältnis von Tumoren des Magens zu AEG bei 1:1,7. So entsprachen ca. 37% einem reinen Magenkarzinom, während man 63% der Karzinome dem ÖGÜ zurechnen konnte, der sich nach Siewert in die Subgruppen AEG 1-3 unterteilen lässt. Außerdem spiegelte sich ein hoher Anteil an Patienten mit Refluxösophagitis/Gastritis und/oder Übergewicht wider. So lag bei 45,1% der Patienten ein BMI ≥ 25 vor, eine anamnestisch oder pathologische Refluxösophagitis war bei 69,2% der Patienten zu eruieren. Des Weiteren zeigte sich auch in diesem Studienkollektiv der Zusammenhang, dass bei Patienten mit Übergewicht (BMI ≥ 25) der Primärtumor zu 73,9% im AEG lokalisiert war ($p=0,007$) und dass Männer vermehrt ein Karzinom im AEG aufwiesen. Dies lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass wie unter Kapitel 5.1.1 beschrieben vor allem Männer häufiger zu Sucht- und Genussmitteln greifen sowie einen anderen Lebensstil führen als Frauen, was wiederum zu Übergewicht oder einer Refluxerkrankung führen kann.

Einen weiteren prognostischen Faktor stellt die Tumorlokalisierung dar. Für das Patientenkollektiv dieser Kohorte schien es keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben zu haben, ob der Primarius im AEG oder im Magen lokalisiert war. Diese Tatsache wird in der Literatur kontrovers diskutiert. So können einige Autoren auch keinen prognostischen Einfluss der Lokalisation des Primärtumors finden (92, 97, 98), während andere Studien diesen postulieren (99-101).

Die räumliche Nähe zwischen Magenkarzinomen und Karzinomen des ÖGÜ führte, insbesondere bevor die Klassifikation in AEG 1-3 Tumore eingeführt wurde, in der Literatur oft zu Unklarheiten bezüglich der klaren Unterscheidung und Kategorisierung dieser Tumoren (102). Dies beeinflusst die Vergleichbarkeit von Studien, da oft keine oder nur eine vage Definition erfolgt. Dies lässt unter anderem die Frage offen, in welchem Umfang die verschiedenen Tumorlokalisationen im untersuchten Kollektiv vertreten waren.

Nach *Laurén* lässt sich eine histomorphologische Klassifikation des Magenkarzinoms in den intestinalen, den diffusen sowie einen Mischtyp vornehmen (1, 27). In dem hier untersuchten Kollektiv war bei 26,7% ein intestinaler Tumortyp, bei 19% ein diffuser Tumortyp sowie bei 7,7% ein Mischtyp feststellbar. Dies korreliert mit Fallzahlen der Studie von Chen et al. In der Studie von Chen et al., die 3017 Patienten umfasst, spiegelt sich der intestinale Tumortyp zu 46,3%, der diffuse Tumortyp zu 32,6% und der Mischtyp zu 21,2% wider (103). Klar zu erkennen ist in beiden Fällen das Überwiegen des intestinalen Tumortyps. Die Abweichung zu den Daten von Chen et al. könnte zum einen durch die umfangreichere Kollektivgröße zustande kommen, zum anderen war bei fast der Hälfte (46,7%) des hier untersuchten Kollektivs keine Angabe zur Laurén-Klassifikation eruierbar. Des Weiteren ergibt sich eine

eingeschränkte Vergleichbarkeit der Literaturquellen, da häufig von der Klassifikation in 3 Typen abgesehen wird und die Einteilung lediglich in die ursprüngliche von Laurén etablierten Tumortypen intestinal sowie diffus erfolgt. Im Rahmen der Metaanalyse von Liu et al. wird ein Einfluss des nach Laurén klassifizierten Tumortyps untersucht. So wurde für Patienten mit einem diffusen Tumortyp eine signifikant erhöhte Sterberate beschrieben (104). Dies steht im Gegensatz zum hier untersuchten Kollektiv, in welchem die Art der Tumordifferenzierung nach Laurén keinen Einfluss auf die ÜLZ zu nehmen schien ($p=0,466$). Chen et al. kommen zum Schluss, dass das klinisch-pathologische Erscheinungsbild und die Prognose von Magenkrebs vom gemischten Typ sich der Prognose vom diffusen Typ bei Magenkrebs ähnelten. Lauréns Klassifikation kann daher als unabhängiger prognostischer Faktor bei Magenkrebspatienten angesehen werden (103). Im hier untersuchten Kollektiv ist zu sehen, dass die Patienten, die in der Histopathologie einen Mischtyp aufwiesen, ein kürzeres medianes Gesamtüberleben konstatierten.

Nach der TCGA-Klassifikation neigen Patienten, bei denen vermehrt eine Amplifikation und Überexpression von *HER2/neu* vorliegt, eher zu Tumoren im ÖGÜ (28, 66). Dies korreliert mit Fallzahlen in dem hier untersuchten Kollektiv ($p\leq 0,001$). Auch hier konnte gezeigt werden, dass Patienten, die eine *HER2/neu* Positivität aufwiesen, häufiger ihren Primärtumor im AEG besaßen.

Als Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines distalen Magenkarzinoms wurde das Auftreten von *Helicobacter pylori* in Abhängigkeit der Tumorlokalisation untersucht. Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen Adenokarzinom des Magens und einer *Helicobacter pylori*-Infektion ($p=0,04$). Dies entspricht den Ergebnissen der aktuellen Leitlinie und gängigen Literaturrecherche, die *Helicobacter pylori* lediglich als Risikofaktor für Adenokarzinome des Magens, nicht jedoch für AEG werten (1).

Außerdem konnte in dieser Studie eine Korrelation zwischen *Grading* und der *Lokalisation* in der Form konstatiert werden, dass AEG Tumore häufiger mit einem niedrigeren Grading assoziiert waren. Bezüglich des Gradings zeigte sich im untersuchten Kollektiv kein statistisch nachweisbarer Einfluss des Differenzierungsgrads auf die Überlebenszeit ($p=0,382$). Dies steht im Gegensatz mit der von Liu et al. durchgeführten Metaanalyse, die den Einfluss histopathologischer Faktoren auf die Prognose untersuchte. Das Ergebnis dieser Analyse bestand darin, dass Patienten, deren Karzinome einen schlechten Differenzierungsgrad (G3) aufwiesen, eine signifikant kürzere 5-Jahres-Überlebensrate darlegten als Patienten mit einem gut (G1) oder mäßig (G2) differenzierten Tumor (104).

In Bezug auf die Verteilung eines *Siegelringzellkarzinoms*, im Durchschnitt bei Magenkarzinompatienten, entspricht der Anteil, dessen in diesem untersuchten Kollektiv von ca. 23,6% ($n=46$) nur annähernd dem der Normalbevölkerung von mittlerweile ca. 35-45% laut

Literatur (105). Hier muss allerdings bemerkt werden, dass die Dokumentation des Siegelringkarzinoms teilweise sehr lückenhaft war und die tatsächliche Rate vermutlich höher liegt. Bei 142 Patienten lag ein unbekannter Siegelringzellkarzinom-Status vor.

5.1.3 TNM-Status

Mit der TNM-Klassifikation steht eine Beschreibung der Tumorausdehnung in mehreren Dimensionen zur Verfügung. Durch den langen asymptomatischen Verlauf des Magenkarzinoms und der Karzinome des ÖGÜ kommt es in vielen Fällen erst in fortgeschrittenen Tumorstadien zur Diagnosestellung (1). Bei Betrachtung des TN-Stadiums innerhalb der perioperativ behandelten Gruppe 1 konnte zunächst eine Abweichung der Befunde des präoperativen und postoperativen Stagings festgestellt werden. Eine Tumorverkleinerung und ein Downstaging der Tumorgröße konnte bei den pT3/4 Tumoren beobachtet werden. Es zeigte sich ein T3/4 Verhältnis der endosonographisch ermittelten T3/4 Tumoren zu den in der pathologischen Untersuchung der Tumorresektate bestimmten T3/4 Tumoren von ca. 1:0,85 (63,4% zu 53,7%). Bei den kleineren Tumoren (T0/1/2) zeigte sich ein T0/1/2 Verhältnis der endosonographisch ermittelten T1/2 Tumoren zu den pathologisch untersuchten T0/1/2 Tumoren von ca. 1:2,7 (16,1%:43,6%). In diesem untersuchten Patientenkollektiv konnte gezeigt werden, dass nach neoadjuvanter Therapie 42% der T3/4 Tumore sich zu einem T0/1/2 Tumor verkleinert hatten. Unter Berücksichtigung der Lymphknotenbeteiligung zeigte sich, dass nach neoadjuvanter Therapie 48,1% der Patienten, die anfänglich einen positiven Lymphknotenstatus aufwiesen, negativ waren. Dieser Unterschied ist durch die Verabreichung der neoadjuvanten, tumorreduktiven Therapie zu erklären. Bei 56,4% der (n=110) Patienten der Studienpopulation wurde eine neoadjuvante Therapie durchgeführt.

Bezüglich des T0-Stadiums erzielten innerhalb der Gr.1 11,8% (n=13) der Patienten nach neoadjuvanter Therapie ein T0-Stadium, während sich bei ED kein Patient in einem T0-Stadium befand. Dies findet Übereinstimmung mit Angaben aktueller Literatur. Laut Li und Shan et al. liegt die pathologische komplette Response-Rate bei Magenkrebs nach neoadjuvanter Therapie zwischen 3 und 15% (106, 107). Außerdem gab es einen deutlichen Hinweis auf Unterschiede im Überleben. Es zeigte sich, dass die Patienten mit einem pT0-Stadium nach neoadjuvanter Therapie die mediane ÜLZ innerhalb des Beobachtungszeitpunktes nicht erreichten. Dies steht im Einklang mit Daten von Liu et al. sowie Germer et al. (108, 109). Laut Liu et al. ist eine komplette Tumorregression im Allgemeinen mit einer sehr guten Prognose assoziiert (108). Nach neoadjuvanter Chemotherapie des Magenkarzinoms kann es zu Komplettremissionen mit der Unmöglichkeit eines Tumornachweises kommen. Dabei kommt die Frage auf, ob solche Patienten noch operiert werden müssen und Organ erhaltend vorgegangen werden kann. Jedoch gibt es laut

C. T. Germer noch keine sichere Feststellung einer kompletten Response. Laut aktuellen Studien ist eine Vielzahl von Fragestellungen zurzeit noch ungeklärt, da keines der zur Verfügung stehenden bildgebenden Verfahren eine sichere Aussage diesbezüglich möglich macht. Des Weiteren stellte sich die Frage, ob die Pathologie in der Responsebeurteilung sicher ist. Da diese Thematik in der Literatur noch mit großer Unsicherheit behaftet ist, bedarf es in zukünftigen Studien weiterer Untersuchungen, ob bei kompletter Response auf eine Operation verzichtet werden kann und Nebenwirkungen, die eine Operation mit sich bringt, unterbunden werden können(109).

Im Folgenden wurde der Einfluss des pT-Stadiums innerhalb des gesamten Studienkollektivs (n=192) auf die ÜLZ festgestellt. Zusammengefasst zeigte sich bei T3/4 Tumoren, verglichen mit T0/1/2 Tumoren, eine drastische Verkürzung der medianen ÜLZ (42 Monate vs. mediane ÜLZ innerhalb des Beobachtungszeitraums wurde nicht erreicht ($p=0,007$)). Zusätzlich korrelierte die Tumorgöße auch mit einer Lymphknoteninfiltration, sodass vermehrt größere Tumore eine LK-Beteiligung aufwiesen ($p\leq 0,001$). Dabei zeigte sich bei einem LK-Befall (N+) ein negativer Einfluss auf das Überleben. Bei Patienten mit N0 Status war die mediane ÜLZ nicht bestimmbar, da zum Zeitpunkt des Beobachtungsende bei 50% der Kohorte der Endpunkt Tod nicht erreicht wurde, hingegen bei Positivität der LK sich die mediane ÜLZ auf 31 Monate verringerte. Außerdem zeigte sich bei Patienten, welche keine Fernmetastasierung aufwiesen, eine mediane ÜLZ von 65,7 Monaten, während bei Positivität der Fernmetastasierung sich die mediane ÜLZ auf lediglich 18,2 Monate reduzierte.

Bezüglich des Tumorstadiums war in diesem Kollektiv ein statistisch relevanter Einfluss von Tumorgöße ($p=0,007$), Nodalstatus ($p\leq 0,001$) sowie Fernmetastasierung ($p\leq 0,001$) auf die ÜLZ erkennbar und bestätigt den in der Literatur vielfach beschriebenen Effekt, dass ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit einer schlechteren Prognose einhergeht(1, 92-94, 97).

5.1.4 Die Bedeutung der Tumormarker

Beim Magenkarzinom wird bis dato eine routinemäßige Bestimmung von Tumormarkern (TM) aus dem Blut bei Magenkarzinom nicht empfohlen (1). Dennoch wurde in dem hier vorliegenden Studienkollektiv bei ca. 90% der Patienten bei Erstdiagnose eine präoperative Kontrolle der Tumormarker durchgeführt. Postoperativ ergab sich eine unzureichende Datenlage in Bezug auf die Tumormarker, weshalb eine detaillierte Auflistung an dieser Stelle nicht möglich ist. Die für das Magenkarzinom relevanten TM sind CEA, CA19-9 und CA72-4 (1, 36). Da in diesem Kollektiv eine genaue Unterscheidung der TM vorgenommen wurde, kann über die Wertigkeit eines einzelnen TM retrospektiv eine Aussage getroffen werden. Es wurde zum einen dokumentiert, ob mindestens ein Marker erhöht ist (pathologische TM-Erhöhung bei ED vs. nicht pathologisch) und wie oft jeder einzelne unter den drei erhöht war. Diese Aussage kann jedoch nur zum Zeitpunkt der Erstdiagnose getroffen werden. Laut einer

aktuellen Studie von Roşu et al. (2023) scheinen insbesondere diese 3 Marker besonders bedeutsam zu sein, da bei erkrankten Patienten eine vergleichbar hohe positive Rate verzeichnet wurde. Die Verwendung dieser TM kann bei der **Diagnose** und Überwachung von **fortgeschrittenem** Magenkrebs hilfreich sein (siehe Kapitel 2.4). Zusammenfassend kommen Roşu et al. zu dem Schluss, dass die TM vor allem wichtig für die Erkennung wiederkehrender Metastasen und für die posttherapeutische Nachsorge seien, hingegen sie zur Früherkennung von Magenkarzinomen nicht nützlich seien. CA 72-4 wird darunter eine noch höhere Sensitivität zugesprochen ein malignes Geschehen im Rahmen des Magenkarzinoms vorauszusagen oder ein Rezidiv detektieren zu können (110). Bei 40% der Patienten mit gastrointestinalem Adenokarzinom wurde CA 72-4 nachgewiesen. In späteren Stadien von Magenkrebs kann CA 19-9 sowohl für die Vorhersage als auch für die Diagnose nützlich sein. So zeigte eine in Indien durchgeführte Studie eine Sensitivität von 42% für den CA 19-9 Test. Zudem wird vermutet, dass der Serumspiegel von CA 72-4 ebenso eine starke Korrelation mit dem Tumorstadium und dem Vorhandensein von LK-Beteiligung aufweist (36). Eine weitere Studie zeigte, dass CA 72-4 als unabhängiger Marker angesehen und zur Prognose und Beurteilung von Rezidiven herangezogen werden kann(111).

In dem hier untersuchten Gesamtkollektiv wurde bei 12,9% (n=25) der Patienten eine Erhöhung des CA 72-4, bei 25,1% (n=49) eine Erhöhung des CA 19-9 und bei 20% (n=39) eine Erhöhung des CEA bei ED nachgewiesen. Insgesamt konnte bei ca. mehr als einem Drittel (n=73; ca. 40%) der Patienten eine Erhöhung von mindestens einem TM bei ED verzeichnet werden. Zudem korrelierte eine Erhöhung der pathologischen TM bei ED mit der Fernmetastasierung. Bei Fernmetastasierung zeigte sich eine deutliche TM-Erhöhung ($p=0,042$). Dies steht im Einklang mit Daten aus der Studie von Roşu et al., dass insbesondere eine Erhöhung der TM Hinweise auf ein fortgeschrittenes metastasiertes Magenkarzinom geben könnte. Dies lässt vermuten, dass bei einer Erhöhung der TM die Wahrscheinlichkeit erhöht ist, dass der Tumor bereits gestreut hat. Darüber hinaus wurde analysiert, ob eine TM-Erhöhung einen Einfluss auf die ÜLZ darstellt. Für eine präoperative Positivität der TM konnte ein Einfluss in Bezug auf ein kürzeres Gesamtüberleben konstatiert werden ($p=0,034$). Die ÜLZ verringerte sich von 44,9 Monaten auf lediglich 23,4 Monate. Im Rahmen der Prognose der Patienten, die vor allem eine Erhöhung des TM CA 72-4 aufwiesen, konnte die deutlichste Abnahme der ÜLZ gezeigt werden. Sie verringerte sich von 41,7 Monate auf 16,2 Monate, hingegen sie sich bei CA 19-9 von 42 Monate auf 21,5 Monate und bei CEA von 42 Monate auf 18,3 Monate verringerte.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Überwachung dieser Tumormarker (vor allem des CA 72-4) bei der Erkennung eines Wiederauftretens bei Magenkrebspatienten bzw bei Diagnose eines fortgeschrittenen Magenkarzinoms hilfreich sein könnte, wie bereits Roşu et al. beschreiben (36).

Es sind jedoch weitere Studien erforderlich, um die klinische Bedeutung dieser Serummarker bei Magenkrebs vollständig zu verstehen und wirksamere Diagnose- und Behandlungsstrategien zu entwickeln. Angesichts der Literatur könnte es in Erwägung gezogen werden, die Tumormarker als Routinemessungen in der Leitlinie zu implementieren, insbesondere im Hinblick auf Rezidiv- bzw. Progress-Diagnostik und Diagnosestellung bei fortgeschrittenem Magenkarzinom. Angesichts der Studienergebnisse dieses Kollektivs könnte eine ergänzende Erhebung der Tumormarker auch bei Diagnosestellung hilfreich sein, da sich die Ergebnisse auf die rein präoperative Kontrolle zum Zeitpunkt der ED bezog. Ein Profit der postoperativen Kontrolle der TM konnte in diesem Studienkollektiv nicht beurteilt werden, da die Dokumentation nicht regelmäßig und ausreichend geführt wurde. In der Literatur wird eine Analyse der TM in Bezug auf das Überleben überwiegend bei Erstdiagnosestellung vollzogen. Hier zeigte sich auch bereits für eine präoperative Erhöhung der TM ein negativer Einfluss auf die Gesamtprognose (111).

Des Weiteren konnte in dem hier untersuchten Kollektiv ein Zusammenhang zwischen pathologischer Erhöhung der TM und Lokalisation des Tumors in der Form konstatiert werden, dass vor allem bei TM-Erhöhung sich der Primärtumor häufiger im AEG als im Magen befand ($p=0,004$). Dies lässt in diesem Kollektiv vermuten, dass bei TM-Erhöhung die Wahrscheinlichkeit höher ist, einen Primärtumor im AEG als im Magen aufzuweisen. Da in diesem Gesamtkollektiv lediglich ca. 40% der Patienten bei ED eine pathologische Erhöhung aufwiesen und die Mehrzahl der Patienten ihren Primärtumor ohnehin im AEG (61,5%) als im Magen (36,4%) besaßen, sollten zukünftig noch weitere Studien und Untersuchungen getätigt werden, die diese Korrelation zwischen einer Erhöhung der Tumormarker und der Lokalisation im AEG untersuchen und belegen. In der Literatur wird bis heute kein Unterschied gemacht, ob der Tumor im Magen oder im AEG lokalisiert ist. Ein weiterer interessanter Punkt in dieser Kohorte ist auch, dass vor allem der TM CEA mit einem Primärtumor im AEG ($p\leq 0,001$) assoziiert war. Auch zu dieser Korrelation wird in der Literatur bis heute auch kein Unterschied gemacht. Bisher gilt es, vor allem der Frage nachzugehen, ob eine Tumormarkerkontrolle als Routinemaßnahme im Rahmen der Primärdiagnostik durchgeführt werden sollte und nach dem Ergebnis dieser Studie eine Affinität der Tumormarker zu einem Tumor im AEG besteht. Nach den neuesten Ergebnissen wäre es wünschenswert, nach Rücksprache mit dem Leiter der S3-Leitlinie, das Staging dieser Tumormarker als Routinemaßnahme prä- und postoperativ aufzunehmen.

5.1.5 Therapiekonzepte

Die Therapie des Magenkarzinoms wurde in den letzten Jahren stetig weiterentwickelt. Multimodale Therapiekonzepte bieten vielfältige Möglichkeiten der Behandlung, die auf dem aktuellen Stand der Forschung basieren und gemäß den Leitlinien je nach Tumorstadium und anderen patientenindividuellen Faktoren empfohlen werden.

In dem hier untersuchten Kollektiv, bestehend aus 192 Patienten, unterzogen sich zum einen 140 Patienten einer Operation und damit einer kurativen Therapieoption und zum anderen 52 Patienten einer palliativen Therapie aufgrund der ED eines lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Adenokarzinom des Magens oder des ÖGÜ. Unter den 140 Patienten erfolgte die Operation bei 30 Patienten ohne vorhergehende neoadjuvante CTX, bei 110 Patienten ging eine chemotherapeutische Behandlung der OP voraus. Metaanalysen von Zhao et al. (2016) und Yang et al. (2014) konnten einen Vorteil für die perioperative CTX, verglichen mit der alleinigen adjuvanten CTX, aufzeigen (57, 58). Die adjuvante CTX im Rahmen eines perioperativen Konzeptes wird dabei laut der aktuellen Studienlage aus diversen Gründen in ca. der Hälfte der Fälle nicht verabreicht (3, 49). In dieser Studienpopulation erhielten sogar ca. 80% (n=89) der 110 neoadjuvant und operativ behandelten Patienten eine adjuvante CTX.

5.1.5.1 Neoadjuvante vs. perioperative vs. rein adjuvante Therapie

Leitliniengerecht wird die perioperative CTX für Karzinome des Magens und des ÖGÜ im Stadium cT3 und cT4 empfohlen, für Tumore mit einer Infiltrationstiefe, die dem cT2 entspricht, wird laut aktueller Leitlinie eine „Kann“-Empfehlung ausgesprochen (1, 40). In dem hier untersuchten Kollektiv konnte ein Zusammenhang zwischen der Tumorgröße (uT) und dem Erhalt einer neoadjuvanten Therapie gezeigt werden ($p=0,004$). Dies konstatierte sich in der Form, dass Patienten, die bei ED vermehrt große (uT3/4) Tumore aufwiesen, häufiger neoadjuvant behandelt wurden als Patienten mit kleineren (T0/1/2) Tumoren. Des Weiteren zeigte sich in diesem Kollektiv ein Zusammenhang zwischen Alter ($p=0,04$) sowie dem uN-Stadium und neoadjuvanter Behandlung (siehe Kapitel 4.2.2).

Bezüglich des Alters ließ sich daraus schließen, dass Patienten ≤ 60 Jahren vorwiegend neoadjuvant behandelt wurden, während bei älteren Patienten eher auf die zytostatische Therapie vor der Operation im Rahmen der Möglichkeiten verzichtet wurde. Dies könnte auf mit steigendem Lebensalter zunehmend auftretenden Komorbiditäten und damit einhergehender abnehmender Therapiefähigkeit zurückzuführen sein. In Bezug auf das uN-Stadium konstatiert sich die Korrelation in der Form, dass Patienten mit einer Lymphknotenbeteiligung (uN+) bei ED in den allermeisten Fällen ebenfalls neoadjuvant behandelt wurden. Dies lässt vermuten, dass es durch eine neoadjuvante CTX nicht nur zu einer Tumorstabilisierung bei kleinen sowie zu einer Tumorverkleinerung bei großen Tumoren

kommt, sondern auch zu einer Reduktion der LK-Beteiligung, was in aktueller Literatur ebenfalls belegt wurde (112, 113) (siehe Kapitel 5.1.3).

Aufgrund der zwei Therapiekonzepte (Gr.1-perioperativ- und Gr.2- rein adjuvant-) stellt sich die Frage nach dem Stellenwert der neoadjuvanten Therapie, der perioperativen Therapie und der rein adjuvanten Therapie. Dass die neoadjuvante CTX beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom im Rahmen eines kurativen Therapiekonzeptes im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Intervention zu einer Verbesserung der Gesamtprognose führt, ist bereits vielfach belegt worden (114, 115). Auch in dem vorliegenden Studienkollektiv konnte ein Downsizing/Downstaging im Rahmen der Tumorgröße und Lymphknotenbeteiligung unter neoadjuvanter CTX beschrieben werden, welches die Voraussetzungen für eine R0-Resektion optimiert (siehe Kapitel 4.1.4.3). Dennoch gibt es ebenso Studienergebnisse, die der neoadjuvanten CTX keinen Vorteil gegenüber einer alleinigen Operation zusichern. Erst in Kombination mit einer adjuvanten CTX wird hier eine Verbesserung der Gesamtprognose beschrieben (57). Da es in dem hier untersuchten Studienkollektiv keine Vergleichsgruppe mit alleiniger Operation gibt, konnte hier keine Schlussfolgerung in Bezug darauf gezogen werden.

Vergleicht man nun aber die Therapiegruppen 1 (perioperativ: neoadjuvant + OP + adjuvant; $n=89$) und 2 (OP + adjuvant) kann eine Differenz der medianen ÜLZ von ca. 10 Monaten zugunsten der Gruppe 1 verzeichnet werden. Die neoadjuvante Chemotherapie scheint demnach zu einer weiteren Verbesserung des Gesamtüberlebens beizutragen. Innerhalb der Gr.1 erzielten sogar 13 Patienten (11,8%) nach neoadjuvanter Therapie ein T0-Stadium. Dies korreliert mit Fallzahlen aus Studien von Kaltenmeier sowie Li et al., die von einer pathologischen kompletten Response-Rate (pCR) bei Magenkrebs nach neoadjuvanter Therapie von 3-15% sprechen (106, 107). In Bezug auf das Gesamtüberleben erreichten diese Patienten die mediane ÜLZ innerhalb des Beobachtungszeitraums nicht, zum Beobachtungsende bei 50% der Kohorte der Endpunkt Tod nicht erreicht wurde (siehe Kapitel 4.3.1, 5.1.3). Jedoch muss beachtet werden, dass das Patientenkollektiv in Gr.1 und Gr.2 sehr heterogen ist und, dass es in beiden Gruppen zu einer geringen Anzahl Patienten gibt, bei denen Fernmetastasen festgestellt wurden. Dies legt nahe, dass der Chirurg diese Patienten als gut operabel und mit einer entsprechend geringen Anzahl von Metastasen eingestuft hat. In Gr.1 befinden sich vor allem Patienten mit großen Tumoren (T3/4) sowie Lymphknotenbeteiligung, während sich in Gr.2 vor allem die Patienten befinden, die bei ED kleinere Tumore (T1/2) und verminderte Lymphknotenbeteiligung aufwiesen. Dies steht im Einklang mit der aktuellen Leitlinie. Das perioperative Therapiekonzept wird bei lokalisierten Magenkarzinomen und Karzinomen des ÖGÜ der Stadien cT3 und cT4 empfohlen. Für Tumore mit einer Tumordinfiltration im Stadium cT2 wird lediglich eine „Kann“-Empfehlung ausgesprochen (1). Dadurch, dass das mediane Gesamtüberleben in Gr.1 im Vergleich zur Gr.2 dennoch um ca. 10 Monate verlängert war, stellt sich die Frage, ob Patienten

entsprechend den Einschlusskriterien von Gr.2 (sogar kleinerer Tumor (T1/2) bei ED und reduzierter LK-Beteiligung) auch von neoadjuvanter Vorbehandlung profitieren würden, zu Gunsten der medianen ÜLZ. Bei Yang et. al findet man äquivalente Tendenzen, dass das Gesamtüberleben des Behandlungsarms, der sowohl adjuvante CTX als auch neoadjuvante CTX umfasste, gegenüber dem Kontrollarm (rein adjuvante CTX) signifikant verbessert war. Daher ist das rein neoadjuvante Therapiekonzept bei Patienten mit resektablen Magenkarzinom nicht ausreichend und das adjuvante Therapiekonzept allein nicht genug, um das Gesamtüberleben definitiv zu verbessern. Dies ist übereinstimmend mit der MAGIC Studie, die einen Überlebensvorteil der perioperativen Therapie im Vergleich zur alleinigen Operation erwies (3, 57, 58). Es gilt zu beachten, dass in diesem Kollektiv keine getrennte Analyse von rein neoadjuvanter oder vollständig perioperativer CTX erfolgte.

Es stellt sich die Frage nach dem Stellenwert der adjuvanten Therapie innerhalb des perioperativen Behandlungsarms. In dem hier untersuchten Patientenkollektiv haben innerhalb der Gr.1 sogar 79,5% der neoadjuvant vorbehandelten Patienten eine adjuvante CTX erhalten. Dies steht beispielsweise im Gegensatz zu Daten aus aktueller Literatur. Man liest in der S3-Leitlinie, dass in Studien oftmals lediglich 50% der Patienten innerhalb des perioperativen Konzepts eine postoperative CTX erhalten (1, 3). Gründe für das Abweichen vom Therapieprotokoll stellten unter anderem der Patientenwunsch, postoperative Komplikationen statt reduzierter Allgemeinzustand dar. Daher ist es derzeit unklar, ob die adjuvante CTX einen Überlebensvorteil erbringt. Es soll nach neoadjuvanter CTX und anschließender OP über die postoperative CTX interdisziplinär entschieden werden (siehe Kapitel 2.5.4). In dieser Studienpopulation kann hingegen ein Überlebensvorteil durch adjuvante CTX untermauert werden. Dies korreliert mit Fallzahlen anderer Studien (57).

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass eine CTX unabhängig ob perioperativ, neoadjuvant oder rein adjuvant zusätzlich zur OP zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führt. Laut der aktuellen Studienlage spricht dabei vermehrt dem perioperativen Therapiekonzept den größtmöglichen Nutzen zu (3, 43, 49). Dies steht im Einklang mit den Daten des hier untersuchten Studienkollektivs der Gruppe 1, das die günstigste Gesamtprognose aufwies. Yang et al. postulieren ebenfalls in ihrer Metaanalyse, dass die neoadjuvante CTX keinen Vorteil gegenüber alleiniger OP bringt, aber in Kombination mit adjuvanter CTX eine Verbesserung der Prognose erreicht (57).

Der großen Frage ergo, ob man grundlegend perioperativ therapiert, sollte durch weitere retrospektive und prospektive Studien nachgegangen werden. Jedoch liefert diese Studie eindeutige Unterstützung für den Nutzen einer grundlegenden perioperativen Behandlung insbesondere mittels FLOT.

5.1.5.2 Das FLOT-Regime

Nicht allein unter der Prämisse, dass das perioperative CTX-Konzept die optimale Therapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom darstellt, ergibt sich die Überlegung, welche Kombination an Chemotherapeutika im Hinblick auf das Gesamtüberleben und Toxizitätsrate gewählt werden sollte.

Seit der Publikation der MAGIC-Studie 2006, welche den Beleg der Wirksamkeit einer perioperativen CTX bei Magenkarzinom erbrachte, wurde bis dato die Epirubicin, Cisplatin und 5-FU (Fluoruracil) basierte CTX nach dem ECF-Schema mit 3 neoadjuvant und 3 adjuvanten Zyklen empfohlen (3). Aufgrund weiterhin nicht zufriedenstellender Überlebensraten versuchte man mit verschiedenen CTX-Modifikationen bessere Ergebnisse zu erzielen. Al-Batran SE et al. publizierten 2019 in der FLOT4-AIO Studie das noch bis heute als Goldstandard geltende Therapieregime nach dem FLOT-Schema. Dieses etablierte Therapieregime konnte eine relevante Verlängerung der ÜLZ für die Docetaxel-basierte dreifach CTX des FLOT-Regimes (Docetaxel, Oxaliplatin und 5-FU) aufzeigen. FLOT wurde dabei jeweils in 4 Zyklen prä- und postoperativ verabreicht. Die mediane ÜLZ erhöhte sich dabei auf 50 Monate, verglichen mit 35 Monaten im ECF-Arm ($p=0,012$). Zudem wiesen Patienten, die FLOT erhielten, eine signifikant höhere R0-Resektionsrate sowie im Vergleich zur ECF-Gruppe kleinere postoperative Stadien auf. Außerdem waren die perioperativen Morbiditäts- und Mortalitätsraten tendenziell geringer mit FLOT (siehe Kapitel 2.5.3). In der FLOT-4-Studie konnte unter Verwendung der perioperativen Therapie mittels FLOT ebenfalls eine 5-Jahres-Überlebensrate von 50% festgestellt werden (49). Bereits 2017 kamen Al-Batran SE et al. innerhalb der AIO FLOT 3 Studie zu dem Schluss, dass die neoadjuvante CTX mittels des FLOT-Regimes und anschließender Operation bei Patienten mit begrenzter metastasierter Erkrankung einen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben zeige(84). Prof. Dr. Moehler et al. (2019) sowie Lorenzen et al. (2013) haben gezeigt, dass unter Verwendung der neoadjuvanten CTX mittels FLOT innerhalb der FLOT 4 Studie sogar eine pathologische komplette Remission von 23% erreicht wurde (49). Diese Ergebnisse werfen die Frage auf, ob es notwendig ist, Patienten nach einer pathologischen kompletten Remission (pCR) mittels neoadjuvant FLOT noch zu operieren. Wie bereits in Kapitel 5.1.3 beschrieben, zeigten in dem hier vorliegenden Patientenkollektiv 13 Patienten (11,8%) innerhalb der Gr.1 nach der neoadjuvanten Therapie eine komplette pathologische Remission im Sinne eines pT0-Stadiums. Von diesen 13 Patienten haben 9 Patienten neoadjuvant das Chemotherapeutikum FLOT erhalten. Die vorliegenden Ergebnisse der zugrunde liegenden Studienpopulation unterstützen die Ergebnisse der aktuellen wissenschaftlichen Literatur nach Al-Batran SE et al. sowie Prof. Dr. Moehler et al. (REF).

Anschließend wurde das hier vorliegende Studienkollektiv in Bezug auf das FLOT-Regime analysiert. Von den 112 neoadjuvant behandelten Patienten innerhalb der Gr.1 erhielten 67% (n=75) FLOT. Von den 89 perioperativ (adjuvant) behandelten Patienten wurden 61% (n=54) ebenfalls mit FLOT therapiert. Es konnte ein Subgruppenvergleich in Bezug auf die Zytostatikum-Gabe (perioperativ FLOT (+/+), perioperativ kein FLOT (-/-), neoadjuvant FLOT und adjuvant kein FLOT (+/-), neoadjuvant kein FLOT und adjuvant FLOT (-/+)) und der Überlebenszeit vorgenommen werden. Es zeigte sich bei der Mehrzahl der Patienten (n=51), dass sie perioperativ sowohl neoadjuvant als auch adjuvant FLOT erhielten. Dementsprechend folgten sie dem perioperativen FLOT-Regime. Bei Betrachtung der ÜLZ zeigte sich, dass keine Verwendung des FLOT-Regimes sich negativ auf die ÜLZ auswirkte und dass perioperativ behandelte Patienten mittels FLOT eine Verbesserung erzielten.

Auch in der multivariaten Analyse innerhalb des untersuchten Studienkollektivs (siehe Kapitel 4.3.5) lässt sich postulieren, dass Patienten, die neoadjuvant FLOT erhielten, tendenziell ein niedrigeres Hazard Ratio aufwiesen, ergo ein geringeres Sterberisiko verzeichnen als Patienten, die keine neoadjuvante Therapie im Rahmen des FLOT-Regimes erhalten. Bei den neoadjuvant behandelten Patienten war dieser Unterschied allerdings nicht signifikant, sodass lediglich von einem Trend gesprochen werden kann. Dennoch lässt sich ableiten, dass Patienten mit neoadjuvanter FLOT-Therapie nicht schlechter abschneiden. Es kann daher keine signifikante Verschlechterung verzeichnet werden, sondern vielmehr eine Verbesserung im Vergleich zu denen, die keine neoadjuvante FLOT-Therapie erhielten. Des Weiteren lässt sich innerhalb der Gr.1 auf Basis der COX-Regressionen der Modelle 1 und 2 (siehe Kapitel 4.3.5) feststellen, dass die adjuvante Gabe von CTX im Rahmen des FLOT-Regimes signifikant ($p=0,035$) protektiv wirkt. Unter Berücksichtigung des protektiven Effekts lässt sich konstatieren, dass die adjuvante FLOT-Therapie einen signifikanten Schutzeffekt aufweist. Hierbei zeigen die Patienten ein um den Faktor 0,36 niedrigeres Risiko, unter adjuvanter FLOT-Therapie zu versterben. Diese Ergebnisse unterstreichen die potenziell bedeutsame Rolle der adjuvanten FLOT-Therapie im Hinblick auf die Verbesserung des Überlebensrisikos.

Jedoch ist zu beachten, dass aufgrund der hohen Anzahl unbekannter Fälle eine Verallgemeinerung der Ergebnisse durch diese Studie problematisch erscheint. Infolgedessen konnten potenzielle Störgrößen nicht hinreichend in Form von complete case Analysen bewertet werden, bedingt durch eine mangelnde adäquate Dokumentation. Es ergeht daher ein Appell an die Ärzteschaft, ihre Bemühungen zur Dokumentation zu intensivieren. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund des angestrebten Status als Comprehensive Cancer Center. Es besteht zudem Bedarf für weitere Analysen und randomisierte Studien, welche maßgeblich von der Qualität der vorliegenden Dokumentation abhängen.

Des Weiteren ist zu bedenken, dass generell nicht berücksichtigt wurde, ob alle vorgesehenen Zyklen in standardmäßiger Dosierung verabreicht wurden. Dies stellt eine große Ungenauigkeit dar, sodass es zu einer starken Abweichung der ÜLZ einzelner Patienten kommen kann. Außerdem wurde nicht erhoben, ob Patienten chemo-naiv oder eventuell schon einmal eine zytostatische Behandlung erhalten hatten.

Abschließend lässt sich sagen, dass diese Studie die Empfehlung des FLOT-Regimes vor allem perioperativ als Standardtherapie unterstützen kann, da die rein neoadjuvant behandelten Patienten keinen Nachteil des Überlebens unter FLOT verzeichnen bzw. sie sogar besser verlaufen und die adjuvant bzw. perioperativ behandelten Patienten sogar eine Verbesserung erzielen.

Nach Al-Batran et al. gibt es Hinweise, die besagen, dass sogar die palliativ behandelten Patienten in ihrer Erstlinientherapie unter FLOT ein höheres Gesamtüberleben aufweisen (49). Dies steht im Einklang mit dem hier untersuchten Patientenkollektiv, in dem sogar 42,3% der Patienten FLOT als Erstlinie erhalten haben.

5.1.6 Neue zielgerichtete Therapien

In Bezug auf die targeted Therapien (zielgerichtet) wurden diverse monoklonale Antikörper getestet, darunter beispielsweise Trastuzumab, Pembrolizumab, Nivolumab, Sunitinib (116).

5.1.6.1 Trastuzumab kurativ und palliativ

Da die Prognose von fortgeschrittenem Magenkarzinomen oder Karzinomen des ÖGÜ nach wie vor schlecht ist und dringend neue Behandlungen mit akzeptablen Toxizitätsprofilen benötigt werden, ist der Biomarker HER2/neu ein gut etabliertes Ziel. Falls eine Überexpression vorliegt, ergibt sich die Möglichkeit einer gezielten Rezeptorblockade durch den Einsatz des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab. Dieser richtet sich gegen den Biomarker HER2/neu. Dieser ist ein wichtiger und entscheidender Treiber der Tumorentstehung. Eine HER2/neu-Überexpression und/oder -Amplifikation wird bei 13-22% der Patienten mit Magenkarzinom oder Adenokarzinom des ÖGÜ festgestellt (65). Laut der entscheidenden ToGA-Studie zeigen 7-34% der Tumore eine Verstärkung oder Überexpression an (66). Dies korreliert mit den Fallzahlen des hier untersuchten Kollektivs mit ca. 15%. Die ToGA-Studie offenbarte, dass Patienten, die zusätzlich zur Chemotherapie Trastuzumab erhielten, im Median eine Überlebenszeit von 13,8 Monaten aufwiesen. Im Gegensatz dazu betrug die Überlebenszeit derjenigen Patienten, die ausschließlich mit Chemotherapie behandelt wurden im Median 11,1 Monate (66). Auf Basis dieser Erkenntnisse gilt laut aktueller S3-Leitlinie die Empfehlung, bei Patienten mit Tumoren, welche eine Überexpression und/oder Amplifikation von HER2/neu aufweisen, die palliative

Chemotherapie mit **Trastuzumab** zu ergänzen. Dies steht im Einklang mit den Fallzahlen der zugrunde liegenden Studienpopulation. Patienten, welche zur palliativen CTX zusätzlich Trastuzumab erhielten, konnten ein deutlich längeres medianes Gesamtüberleben von 18 Monaten (ca. 1,5 Jahre) aufweisen, während die Patienten, die kein Trastuzumab zur palliativen CTX erhielten, lediglich eine mediane ÜLZ von 8,8 Monaten darlegten ($p=0,02$). Zudem bleibt die Frage offen, ob Patienten mit kurativem Therapieziel von einer zusätzlichen monoklonalen Antikörpertherapie mit Trastuzumab profitieren könnten. Laut Hofheinz et al. hat die Kombination von perioperativ FLOT mit Trastuzumab oder mit der Kombination Trastuzumab und Pertuzumab eine höhere histopathologische Remissionsrate aufweisen können (bis zu 35% pCR) im Vergleich zu perioperativ FLOT allein und einen Trend zu einem verbesserten progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben verdeutlicht. Die vorliegenden Daten müssen jedoch noch in größeren und unabhängigen Kohorten validiert werden (50, 79, 117). In diesem Kollektiv (Gr.1+2) wurde Trastuzumab bei einer zu geringen Anzahl von Patienten angewendet, um valide Schlussfolgerungen mit statistischer Signifikanz ziehen zu können. Außerdem wurde nicht unterschieden, ob diese Patienten perioperativ FLOT als CTX oder eines der anderen Zytostatika in Kombination mit Trastuzumab erhalten haben. Es lässt sich jedoch vorsichtig darauf hinweisen, dass ein tendenzieller Anstieg des Gesamtüberlebens, unter der Einnahme von Trastuzumab sowohl perioperativ als auch rein adjuvant beobachtet wurde.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die gezielte Therapie mittels Trastuzumab in Kombination mit CTX auch in der hier zugrunde liegenden Studienpopulation einen Trend zu einem verbesserten Gesamtüberleben verdeutlicht. Es sollte dringlich der Frage nachgegangen werden, ob auch Patienten mit HER2/neu Überexpression innerhalb des kurativen Therapiekonzepts Trastuzumab erhalten sollten.

Bis dato ist Trastuzumab nur im palliativen Bereich als etablierte Standardtherapie zugelassen. Die Studien nach Hofheinz et al., die sich mit dem Wert einer Kombination der perioperativen CTX mittels FLOT und Trastuzumab im perioperativen Setting bei lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom und Karzinom des gastroösophagealen Karzinoms beschäftigen, sind seit 2021 sowie 2022 publiziert worden, und sollten zukunftsweisend betrachtet werden (REF).

5.1.6.2 Pembrolizumab und Nivolumab

Bei Patienten mit HER2/neu-negativem, fortgeschrittenem, inkurablem Magenkarzinom, deren Tumore PD-L1 (CPS ≥ 10) exprimieren, ergab die multinationale randomisierte Phase III Keynote 859-Studie (2021) sowie die Keynote 590-Studie (2021) einen deutlichen, klinisch wertvollen Vorteil in der Erstlinientherapie durch die Kombination von Pembrolizumab mit CTX

(70, 71). Analog ergab sich bei Patienten, deren Tumore PD-L1 mit einem CPS ≥ 5 exprimieren, mit dem monoklonalen Antikörper Nivolumab. Die CheckMate-649 Studie zeigte, dass Nivolumab und CTX gegenüber alleiniger CTX eine signifikante Verbesserung im Gesamtüberleben und im progressionsfreien Überleben erbrachte (67-69). In dem untersuchten Kollektiv kann auch hier auf Grund der geringen Fallzahl an Patienten, die Pembrolizumab oder Nivolumab erhalten haben, keine signifikante Aussage über eine Verbesserung der Überlebenszeit getroffen werden. Dies ist darauf zurückzuführen, dass bei den meisten Patienten (n=163; 83,6%) zwischen den Jahren 2015-2020 keine Untersuchung auf PD-L1 durchgeführt wurde, da PD-L1 als molekulargenetischer Biomarker noch nicht zugelassen war und diese Patienten dementsprechend kein Pembrolizumab bzw. Nivolumab (nur im Rahmen von Studien) erhalten haben.

Pembrolizumab ist außerdem als Monotherapie zur Behandlung von Magenkarzinomen mit MSI oder mit einer dMMR bei Erwachsenen nach mindestens einer Vortherapie angezeigt. Aktuelle Daten bei Patienten mit MSI/dMMR deuten darauf hin, dass bei diesen Tumoren sogar eine rein neoadjuvante definitive Immuntherapie mittels Pembrolizumab die perioperative CTX ersetzen kann (73). Auch hier kann man sich nur auf Ergebnisse der Studien beziehen, da in diesem Kollektiv die Forschung noch nicht so weit war, Patienten auf MSI zu testen.

Wie in Kapitel 5.1.6.1 schon bezüglich des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab beschrieben, geben die Ergebnisse dieses Kollektivs durchaus Hinweise auf die positiven Effekte der Gabe der monoklonalen Antikörper. Daher sollten auch in Zukunft weitere Untersuchungen im molekulargenetischen Bereich durchgeführt werden und die Suche nach weiteren Biomarkern mit effizienten Kombinationstherapien zu spezifizieren.

5.1.7 Limitationen

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Teilweise fehlten Patienteninformationen aufgrund fehlender Dokumentationsstandards. Dies ist unter anderem der Tatsache geschuldet, dass einige Patienten eine ambulante Chemotherapie bei niedergelassenen Onkologen bevorzugten und danach nicht mehr in der Klinik vorstellig wurden. Weitere Gründe könnten sein, dass nicht ausreichend dokumentiert wurde, keine einheitlichen Dokumentationsbögen vorhanden waren und vor allem im Laufe der Zeit unterschiedliche Patienteninformationen als Standards in der Dokumentation implementiert wurden.

Die erhobenen Daten beziehen sich auf den Zeitraum der Erstdiagnose von 2015 bis 2020. Teilweise war zu den entsprechenden Diagnosedaten eine molekularpathologische Charakterisierung noch nicht als Standard etabliert, wie z.B. im Falle des HER2/neu-Status sowie PD-L1-Status.

Zudem ergab sich für einige Subgruppenvergleiche aufgrund fehlender bzw. unvollständiger Dokumentation kleine Fallzahlen, sodass hier nur Tendenzen abgeschätzt werden sowie keine eindeutigen Aussagen getroffen werden können, daher müssen statistische Signifikanzen mit großer Vorsicht gewertet werden. Aufgrund dieser Heterogenität innerhalb der Subgruppen konnten Ergebnisse dieser Dissertation teilweise nur andiskutiert werden.

Außerdem wurden zum Teil Patienten nicht entsprechend der aktuellen Leitlinie therapiert, sondern zum Teil nach der damaligen aktuellen Leitlinie oder innerhalb von verschiedenen Studien sowie nach Entscheidungen des interdisziplinären Tumorboards, weshalb die Gruppen ebenfalls sehr heterogen waren, was wiederum mit kleinen Fallzahlen einherging.

Gleiches ging einher bei Patienten, die unter die „verblindete“ Studiengruppe fielen, aufgrund dieser Verblindung teils nicht festgestellt werden konnte, mit welchem monoklonalen Antikörper sie behandelt wurden. Dies ist ein weiterer Grund der Heterogenität der Subgruppen.

Abweichend von den Einschlusskriterien vergleichbarer Studien wurden 3 Patienten mit jeweils einem Adenokarzinom des Ösophagus eingeschlossen, die nicht zu den AEG gezählt werden.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Karzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs (ÖGÜ) haben trotz fortgeschrittener Therapiekonzepte nach wie vor hohe klinische Relevanz. Die Diagnose wird häufig erst in fortgeschrittenen metastasierenden Stadien gestellt, wodurch die Option einer kurativen Behandlung limitiert ist. Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit liegt daher auf der retrospektiven Evaluierung und Weiterentwicklung der Therapieoptionen, die im Bereich des Magenkarzinoms in den letzten Jahren eingesetzt wurden. Die Ergebnisse der unterschiedlichen Therapiekonzepte sowie die Optionen zur weiteren Entwicklung von Behandlungsmethoden sollen in Hinblick auf die aktuelle S3-Leitlinie des Magens und ÖGÜ aufgezeigt werden. 192 Patienten wurden auf relevante Prognoseparameter untersucht und in Korrelation zur Überlebenszeit gestellt. Bekannte Einflussfaktoren wie Tumorgröße, der Lymphknotenbefall oder die Bedeutung der Tumormarker bei Diagnose und Überwachung von bereits fortgeschrittenem Magenkarzinom konnten belegt werden. Nach den neuesten Erkenntnissen wäre es wünschenswert, nach Rücksprache mit dem Leiter der S3-Leitlinie, eine routinemäßige Aufnahme der Tumormarker prä- und postoperativ in die S3-Leitlinie zu implementieren. Im Hinblick auf das zu wählende Chemotherapie-Konzept konnte bei lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen und Karzinomen des ÖGÜ die perioperative Chemotherapie nach dem FLOT-Regime als etablierte und wirkungsvollste Standardtherapie bestätigt werden. Das Gesamtüberleben konnte in der Kombination adjuvante und neoadjuvante CTX (perioperatives Setting) insbesondere mit FLOT signifikant verbessert werden. Somit untermauert diese Untersuchung die Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie (1). Im Rahmen der perioperativen CTX konnte gerade durch die neoadjuvante Behandlung bei einer Tumordinfiltration (cT3, cT4) Tumorverkleinerungen, bei cT1/2 Tumorstabilisierungen und im Allgemeinen ein reduzierter Lymphknotenbefall sowie eine Reduzierung der Fernmetastasen beobachtet werden, was wiederum die Operabilität erhöht hat. Dadurch dass das mediane Gesamtüberleben in Gr.1 (perioperativ) im Vergleich zur Gr.2 (rein adjuvant) sogar um ca. 10 Monate verlängert war, stellt sich die Frage, ob Patienten entsprechend den Einschlusskriterien von Gr.2 (sogar kleinerer Tumor bei ED und reduzierter LK-Beteiligung) auch von neoadjuvanter Vorbehandlung profitieren würden, zu Gunsten der medianen ÜLZ, die laut Leitlinie nur im „Kann“-Bereich eingeordnet werden würden. Unter Verwendung der neoadjuvanten CTX, vor allem mittels FLOT, konnte sogar eine pathologische Komplettremission erreicht werden. Damit könnte der Frage nachgegangen werden, ob nach neoadjuvanter Therapie mittels FLOT von einer Operation abgesehen werden könnte.

Um die Prognose von Patienten mit Magenkarzinomen und Karzinomen des ÖGÜ weiter optimieren zu können, bedarf es ergänzender Forschung. Gerade der Bereich der molekulargenetischen Charakterisierung spielt dabei eine sehr große Rolle. So konnten in dem

hier untersuchten Kollektiv unter Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab bei HER2/neu-positiven Tumoren Hinweise zur Verlängerung der Überlebenszeit beobachtet werden.

Laut der aktuellen Leitlinie sind Trastuzumab bei HER2/neu-positiven Tumoren und Pembrolizumab sowie Nivolumab bei HER2/neu- negativen und PD-L1-positiven Tumoren erfolgsversprechend im palliativen Bereich. Diese Dissertation gibt, bezogen auf Trastuzumab, Hinweise, den monoklonalen Antikörper Trastuzumab auch im kurativen Bereich anzuwenden sowie auf die Frage, ob Nivolumab und Pembrolizumab ebenfalls erfolgreich kurativ anzuwenden wäre.

Die Zukunft der Therapiekonzepte zur Behandlung von Karzinomen des Magens und Karzinomen des ÖGÜ liegen damit in der weiteren Forschung zur Anwendung monoklonaler Antikörper im kurativen Bereich.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass das Kollektiv der Zielpopulation entspricht, die von einer zielgerichteten Therapie profitieren würde. Signifikante Aussagen können in der vorliegenden Dissertation jedoch nicht getätigt werden, da entweder das Patientenkollektiv zu klein oder die Forschung der monoklonalen Antikörper im Immuntherapie-Bereich zum damaligen Zeitpunkt nicht weit genug fortgeschritten und etabliert war. Die Quintessenz der Doktorarbeit legt nahe, dass Patienten bei Magenkrebs und Karzinom des ÖGÜ schon bei Erstdiagnose auf molekularer Ebene untersucht werden sollten. Diese Untersuchungen sollten auf Biomarker wie HER2/neu-Positivität, MSI und PD-L1-Expression ausgerichtet sein. Des Weiteren könnte empfohlen werden, dass diese Patienten auch im kurativen Bereich Immuntherapien erhalten sollten. Darüber hinaus wird betont, dass die Suche nach zusätzlichen Biomarkern fortgesetzt werden sollte, um die Effizienz der Immuntherapie in Zukunft zu verbessern und möglicherweise Nebenwirkungen (118) während der Therapie zu minimieren. Auf Basis der Ergebnisse wird empfohlen, weitere Studien zur Kombinationstherapie durchzuführen, wie beispielsweise die „Dante“-Studie, die sich mit einem weiteren monoklonalen anti PD-L1 Antikörper Atezolizumab in Kombination mit perioperativ FLOT beschäftigt (119).

7 Literaturverzeichnis

1. Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, Arends J, Arnold D, Baretton G, et al. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Magenkarzinom – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und des ösophagogastralen Übergangs – Langversion 2.0 – August 2019. AWMF-Registernummer: 032/009OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/> (abgerufen am: 07.02.2023). *Z Gastroenterol.* 2019;57(12):1517-632.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI:10.18444/5.03.01.0005.0014.0001). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. Letzte Aktualisierung: 30.09.2022, Zitiert am (30.03.2023).
3. 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. *New England Journal Medicine.* 2006;355(1):11-20.
4. Alagesan P, Goodwin JC, Garman KS, Epplein M. Cancer Progress and Priorities: Gastric Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2023;32(4):473-86.
5. International Agency for Research on Cancer. Prognostizierte Anzahl von Krebstodesfällen weltweit im Zeitraum von 2020 bis 2040 (Internet), letzte Aktualisierung: 29.11.2021. Zitiert am: 13.05.2023. URL:https://www.journalonko.de/infografiken/lesen/prognostizierte_anzahl_von_krebstodesfaellen_2020_2040
- 2020.
6. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018, Letzte Aktualisierung: 30.09.2022. Zitiert am 07.02.2023. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs_node.html2017/2018.
7. Sekiguchi M, Oda I, Matsuda T, Saito Y. Epidemiological Trends and Future Perspectives of Gastric Cancer in Eastern Asia. *Digestion.* 2022;103(1):22-8.
8. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42(2):211-7.
9. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med.* 1995;333(1):32-41.
10. Fischbach W MP, Lynen Jansen P, Bolten W, Bornschein J, Buderus S et al.,. S2k-Leitlinie: Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit. *Z Gastroenterol.* 2017;55(2):167-206.
11. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res.* 1988;48(13):3554-60.
12. Simán JH, Engstrand L, Berglund G, Forsgren A, Florén CH. Helicobacter pylori and CagA seropositivity and its association with gastric and oesophageal carcinoma. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42(8):933-40.
13. Ma JL, Zhang L, Brown LM, Li JY, Shen L, Pan KF, et al. Fifteen-year effects of Helicobacter pylori, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(6):488-92.
14. Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2020;69(12):2113-21.
15. Best LM, Takwoingi Y, Siddique S, Selladurai A, Gandhi A, Low B, et al. Non-invasive diagnostic tests for Helicobacter pylori infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3(3):Cd012080.
16. Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(4):633-49.
17. 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.

18. Shin CM, Kim N, Yang HJ, Cho SI, Lee HS, Kim JS, et al. Stomach cancer risk in gastric cancer relatives: interaction between *Helicobacter pylori* infection and family history of gastric cancer for the risk of stomach cancer. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(2):e34-9.
19. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology*. 2001;121(6):1348-53.
20. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet*. 2015;52(6):361-74.
21. Petrovchich I, Ford JM. Genetic predisposition to gastric cancer. *Semin Oncol*. 2016;43(5):554-9.
22. Bhattacharya P, McHugh TW. Lynch Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

23. Tsugane S. Salt, salted food intake, and risk of gastric cancer: epidemiologic evidence. *Cancer Sci*. 2005;96(1):1-6.
24. Gu J, Chen R, Wang SM, Li M, Fan Z, Li X, et al. Prediction Models for Gastric Cancer Risk in the General Population: A Systematic Review. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2022;15(5):309-18.
25. Jang J, Lee S, Ko KP, Abe SK, Rahman MS, Saito E, et al. Association between Body Mass Index and Risk of Gastric Cancer by Anatomic and Histologic Subtypes in Over 500,000 East and Southeast Asian Cohort Participants. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022;31(9):1727-34.
26. Turati F, Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2013;24(3):609-17.
27. Petrelli F, Berenato R, Turati L, Mennitto A, Steccanella F, Caporale M, et al. Prognostic value of diffuse versus intestinal histotype in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Oncol*. 2017;8(1):148-63.
28. The Cancer Genome Atlas. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513:202-209. DOI:10.1038/nature13480. 2014.
29. Sunakawa Y, Lenz HJ. Molecular classification of gastric adenocarcinoma: translating new insights from the cancer genome atlas research network. *Curr Treat Options Oncol*. 2015;16(4):17.
30. Zhao Z, Yin Z, Wang S, Wang J, Bai B, Qiu Z, et al. Meta-analysis: The diagnostic efficacy of chromoendoscopy for early gastric cancer and premalignant gastric lesions. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(9):1539-45.
31. So J, Rajnakova A, Chan YH, Tay A, Shah N, Salto-Tellez M, et al. Endoscopic tri-modal imaging improves detection of gastric intestinal metaplasia among a high-risk patient population in Singapore. *Dig Dis Sci*. 2013;58(12):3566-75.
32. Lee YT, Ng EK, Hung LC, Chung SC, Ching JY, Chan WY, et al. Accuracy of endoscopic ultrasonography in diagnosing ascites and predicting peritoneal metastases in gastric cancer patients. *Gut*. 2005;54(11):1541-5.
33. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):2107-16.
34. Puli SR, Batapati Krishna Reddy J, Bechtold ML, Antillon MR, Ibdah JA. How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol*. 2008;14(25):4011-9.
35. Power DG, Schattner MA, Gerdes H, Brenner B, Markowitz AJ, Capanu M, et al. Endoscopic ultrasound can improve the selection for laparoscopy in patients with localized gastric cancer. *J Am Coll Surg*. 2009;208(2):173-8.
36. Roşu MC, Ardelean A, Moldovan SD, Faur FI, Nesişu A, Totoloci BD. The importance of CA 72-4 and CA 19-9 dosing in gastric cancer. *J Med Life*. 2023;16(2):186-8.
37. Bennett C, Wang Y, Pan T. Endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2009(4):Cd004276.

38. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer*. 2000;3(4):219-25.
39. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg*. 1998;85(11):1457-9.
40. Gabriel E, Attwood K, Narayanan S, Brady M, Nurkin S, Hochwald S, et al. Does neoadjuvant/perioperative chemotherapy improve overall survival for T2N0 gastric adenocarcinoma? *J Surg Oncol*. 2018;117(4):659-70.
41. Oda I, Saito D, Tada M, Iishi H, Tanabe S, Oyama T, et al. A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2006;9(4):262-70.
42. Ryu SJ, Kim BW, Kim BG, Kim JH, Kim JS, Kim JI, et al. Endoscopic submucosal dissection versus surgical resection for early gastric cancer: a retrospective multicenter study on immediate and long-term outcome over 5 years. *Surg Endosc*. 2016;30(12):5283-9.
43. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché 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.
44. Hermanek P. [Stomach cancer: pathologic anatomy, advantage and disadvantages of the TNM system]. *Langenbecks Arch Chir*. 1987;372:567-9.
45. Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, Brennan MF. Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. *Jama*. 1998;280(20):1747-51.
46. Chen XZ, Wen L, Rui YY, Liu CX, Zhao QC, Zhou ZG, et al. Long-term survival outcomes of laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(4):e454.
47. Pan HF, Wang G, Liu J, Liu XX, Zhao K, Tang XF, et al. Robotic Versus Laparoscopic Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2017;27(6):428-33.
48. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(30):5062-7.
49. 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.
50. Hofheinz RD, Merx K, Haag GM, Springfield C, Ettrich T, Borchert K, et al. FLOT Versus FLOT/Trastuzumab/Pertuzumab Perioperative Therapy of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Resectable Esophagogastric Adenocarcinoma: A Randomized Phase II Trial of the AIO EGA Study Group. *J Clin Oncol*. 2022;40(32):3750-61.
51. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet*. 2020;396(10251):635-48.
52. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):Cd004064.
53. André T, Tougeron D, Piessen G, de la Fouchardière C, Louvet C, Adenis A, et al. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(2):255-65.
54. Dikken JL, van Sandick JW, Allum WH, Johansson J, Jensen LS, Putter H, et al. Differences in outcomes of oesophageal and gastric cancer surgery across Europe. *Br J Surg*. 2013;100(1):83-94.
55. Dikken JL, Jansen EP, Cats A, Bakker B, Hartgrink HH, Kranenbarg EM, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2430-6.

56. Stiekema J, Trip AK, Jansen EP, Boot H, Cats A, Ponz OB, et al. The prognostic significance of an R1 resection in gastric cancer patients treated with adjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(4):1107-14.
57. Yang Y, Yin X, Sheng L, Xu S, Dong L, Liu L. Perioperative chemotherapy more of a benefit for overall survival than adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: an updated Meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:12850.
58. Zhao JH, Gao P, Song YX, Sun JX, Chen XW, Ma B, et al. Which is better for gastric cancer patients, perioperative or adjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2016;16:631.
59. 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.
60. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(31):4991-7.
61. 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.
62. Tabernero J, Shitara K, Zaanan A, Doi T, Lorenzen S, Van Cutsem E, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo for third or later lines of treatment in metastatic gastric cancer: an exploratory subgroup analysis from the TAGS study. *ESMO Open*. 2021;6(4):100200.
63. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau HT, Prokharau A, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1437-48.
64. Albagoush SA, Limaiem F. HER2. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
65. Grillo F, Fassan M, Sarocchi F, Fiocca R, Mastracci L. HER2 heterogeneity in gastric/gastroesophageal cancers: From benchside to practice. *World J Gastroenterol*. 2016;22(26):5879-87.
66. 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.
67. 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.
68. Shitara K, Ajani JA, Moehler M, Garrido M, Gallardo C, Shen L, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. *Nature*. 2022;603(7903):942-8.
69. 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.
70. 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.
71. Sun JM, 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. *Lancet*. 2021;398(10302):759-71.

72. Högner A, Moehler M. Immunotherapy in Gastric Cancer. *Curr Oncol.* 2022;29(3):1559-74.
73. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, Tabernero J, Muro K, Van Cutsem E, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2021;7(6):895-902.
74. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1353-65.
75. Xu J JH, Pan Y, et al. Sintilimab plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma (ORIENT-16): First results of a randomized, double-blind, phase III study. *Ann Oncol.* 2021.
76. Moehler MH KK, Arkenau HT, et al. Rationale 305: Phase 3 study of tislelizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy as first-line treatment (1L) of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC/GEJC). *J Clin Oncol.* 2023;41(4suppl):286.
77. Xu RH SK, Ajani JA, et al. Zolbetuximab + CAPOX in 1L claudin-18.2+/HER2- locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: Primary phase 3 results from GLOW. *ASCO Plenary Series Abstract 405736.* 2023.
78. Shitara K, Lordick F, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, Shah MA, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401(10389):1655-68.
79. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2419-30.
80. Ku GY DBM, Smyth E, et al. Updated analysis of DESTINY-Gastric02: A phase II single-arm trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in western patients (Pts) with HER2-positive (HER2+) unresectable/metastatic gastric/gastroesophageal junction (GEJ) cancer who progressed on or after trastuzumab-containing regimen. *Ann Oncol.* 2022.
81. Kataoka K, Kinoshita T, Moehler M, Mauer M, Shitara K, Wagner AD, et al. Current management of liver metastases from gastric cancer: what is common practice? New challenge of EORTC and JCOG. *Gastric Cancer.* 2017;20(5):904-12.
82. Markar SR, Mikhail S, Malietzis G, Athanasiou T, Mariette C, Sasako M, et al. Influence of Surgical Resection of Hepatic Metastases From Gastric Adenocarcinoma on Long-term Survival: Systematic Review and Pooled Analysis. *Ann Surg.* 2016;263(6):1092-101.
83. Kroese TE, van Hillegersberg R, Schoppmann S, Deseyne P, Naftoux P, Obermannova R, et al. Definitions and treatment of oligometastatic oesophagogastric cancer according to multidisciplinary tumour boards in Europe. *Eur J Cancer.* 2022;164:18-29.
84. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Illerhaus G, Martens UM, Stoehlmacher J, et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgical Resection on Survival in Patients With Limited Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The AIO-FLOT3 Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):1237-44.
85. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
86. Islami F, DeSantis CE, Jemal A. Incidence Trends of Esophageal and Gastric Cancer Subtypes by Race, Ethnicity, and Age in the United States, 1997-2014. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(3):429-39.
87. Robert Koch-Institut. Rauchverhalten und Passivrauchbelastung Erwachsener – Ergebnisse aus GEDA 2019/2020-EHIS – Journal of Health Monitoring. 3/2022.
88. Deutsches Krebsforschungszentrum. Alkoholatlas Deutschland 2022. 2022.

89. Kim HW, Kim JH, Lim BJ, Kim H, Kim H, Park JJ, et al. Sex Disparity in Gastric Cancer: Female Sex is a Poor Prognostic Factor for Advanced Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(13):4344-51.
90. Digklia A, Wagner AD. Advanced gastric cancer: Current treatment landscape and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2016;22(8):2403-14.
91. 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.
92. Song S, Li C, Li S, Cong X, Xue Y. Clinicopathological features and prognoses in younger and older patients with gastric cancer. *Onco Targets Ther*. 2017;10:4795-802.
93. W. Reiter PS, H.-J. Krämling, C. Reuter, Dorothea Nagel, C. Cramer et al. Prognostische Faktoren bei Patienten mit Magenkarzinom - eine univariate und multivariate statistische Analyse klinischer und klinisch-chemischer Daten. *LaboratoriumsMedizin. Journal of Laboratory Medicine* 1996; (9):470–6. 1996.
94. Gretschel S KW, Schlag PM. Prognosefaktoren beim Magenkarzinom. *Onkologe* 2001; 7(6):623–31. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s007610170090>. 2001.
95. Ferro A, Peleteiro B, Malvezzi M, Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, et al. Worldwide trends in gastric cancer mortality (1980-2011), with predictions to 2015, and incidence by subtype. *Eur J Cancer*. 2014;50(7):1330-44.
96. Hosoda K, Yamashita K, Katada N, Watanabe M. Overview of multimodal therapy for adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;63(10):549-56.
97. 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.
98. ZeLong Y, ZhenYu C, JianHai L, MingHua Z, KeCheng Z, ChunXi W. Influence of Tumor Location on Lymph Node Metastasis and Survival for Early Gastric Cancer: a Population-Based Study. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(9):1978-86.
99. Gardovskis J, Horstmann O, Ohmann C, Verreet PR, Yang Q, Wlasak R, et al. [Prognostic factors in curative resection of stomach carcinoma. A uni- and multivariate analysis]. *Langenbecks Arch Chir*. 1995;380(2):75-81.
100. Schiessel DL, Orrutéa AKG, Tramontt C, Cavagnari MAV, Novello D, Macedo DS. Clinical and nutritional characteristics on overall survival impact in patients with gastrointestinal cancer. *Clin Nutr ESPEN*. 2022;48:336-41.
101. Sedef AM, Köse F, Sümbül AT, Doğan Ö, Beşen AA, Tatlı AM, et al. Patients with distal intestinal gastric cancer have superior outcome with addition of taxanes to combination chemotherapy, while proximal intestinal and diffuse gastric cancers do not: does biology and location predict chemotherapy benefit? *Med Oncol*. 2015;32(2):476.
102. Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. *Scand J Surg*. 2006;95(4):260-9.
103. Chen YC, Fang WL, Wang RF, Liu CA, Yang MH, Lo SS, et al. Clinicopathological Variation of Lauren Classification in Gastric Cancer. *Pathol Oncol Res*. 2016;22(1):197-202.
104. Liu L, Wang ZW, Ji J, Zhang JN, Yan M, Zhang J, et al. A cohort study and meta-analysis between histopathological classification and prognosis of gastric carcinoma. *Anticancer Agents Med Chem*. 2013;13(2):227-34.
105. Pernet S, Voron T, Perkins G, Lagorce-Pages C, Berger A, Taieb J. Signet-ring cell carcinoma of the stomach: Impact on prognosis and specific therapeutic challenge. *World J Gastroenterol*. 2015;21(40):11428-38.
106. Kaltenmeier C, Althans A, Mascara M, Nassour I, Khan S, Hoehn R, et al. Pathologic Complete Response Following Neoadjuvant Therapy for Gastric Adenocarcinoma: A National Cancer Database Analysis on Incidence, Predictors, and Outcomes. *Am Surg*. 2021;87(7):1145-54.
107. Li Z, Shan F, Wang Y, Zhang Y, Zhang L, Li S, et al. Correlation of pathological complete response with survival after neoadjuvant chemotherapy in gastric or gastroesophageal junction cancer treated with radical surgery: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(1):e0189294.

108. Liu D, Langer R. [Grading of tumor regression of gastrointestinal carcinomas after neoadjuvant therapy]. *Pathologe*. 2022;43(1):51-6.
109. Germer CT. [Complete response after neoadjuvant therapy]. *Chirurg*. 2022;93(2):113-4.
110. Kodama I, Koufuji K, Kawabata S, Tetsu S, Tsuji Y, Takeda J, et al. The clinical efficacy of CA 72-4 as serum marker for gastric cancer in comparison with CA19-9 and CEA. *Int Surg*. 1995;80(1):45-8.
111. Yu J, Zhang S, Zhao B. Differences and correlation of serum CEA, CA19-9 and CA72-4 in gastric cancer. *Mol Clin Oncol*. 2016;4(3):441-9.
112. Stein DA, S.E. Al-Batran: . Multimodale Therapie des lokalisierten Magenkarzinoms. *Der Onkologe* 2016; 22 (Heft 6): 392-399
- .
113. Lorenzen FL. Fortgeschrittenes Magenkarzinom. Status quo der systemischen Therapie und Einfluss auf die Lebensqualität. *Der Onkologe* 2016; 22 (Heft 6): 406-412.
114. Miao ZF, Liu XY, Wang ZN, Zhao TT, Xu YY, Song YX, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy in patients with gastric cancer: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018;18(1):118.
115. Coccolini F, Nardi M, Montori G, Ceresoli M, Celotti A, Cascinu S, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric and esophago-gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Int J Surg*. 2018;51:120-7.
116. Moehler M, Gepfner-Tuma I, Maderer A, Thuss-Patience PC, Ruessel J, Hegewisch-Becker S, et al. Sunitinib added to FOLFIRI versus FOLFIRI in patients with chemorefractory advanced adenocarcinoma of the stomach or lower esophagus: a randomized, placebo-controlled phase II AIO trial with serum biomarker program. *BMC Cancer*. 2016;16(1):699.
117. Hofheinz RD, Hegewisch-Becker S, Kunzmann V, Thuss-Patience P, Fuchs M, Homann N, et al. Trastuzumab in combination with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel as perioperative treatment for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: A phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Gastric Cancer Study Group. *Int J Cancer*. 2021;149(6):1322-31.
118. Moehler M, Xiao H, Blum SI, Elimova E, Cella D, Shitara K, et al. Health-Related Quality of Life With Nivolumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Patients With Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer or Esophageal Adenocarcinoma From CheckMate 649. *J Clin Oncol*. 2023:Jco2300170.
119. Al-Batran S, Lorenzen S, Homann N, Thuss-Patience P, Schenk M, Lindig U, et al. 1429P Pathological regression in patients with microsatellite instability (MSI) receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT vs. FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma: Results from the DANTE trial of the German Gastric Group at the AIO and SAKK. *Annals of Oncology*. 2021;32:S1069.

8 Anhang

Tabelle 27: Häufigkeitsverteilung der Ultraschall- und Pathologie- TNM-Klassifikation innerhalb der Subkollektive

| TNM Klassifikation | | Subkollektive | | | | | |
|--------------------|-----------|----------------------|-------------------|-------------|-------------------|-----------------------|-------------------|
| | | Neoadj.+OP+adj. 1 | | OP 2 | | palliativ +/- OP 3 | |
| uTNM | uT | Anzahl N | Häufigkeiten % | Anzahl N | Häufigkeiten % | Anzahl N | Häufigkeiten % |
| | 1 | 3 | 2,7 | 3 | 10 | 1 | 1,9 |
| | 2 | 15 | 13,4 | 6 | 20 | 0 | 0 |
| | 3 | 55 | 49,1 | 4 | 13,3 | 16 | 30,8 |
| | 4 | 16 | 14,3 | 3 | 10 | 16 | 30,8 |
| | unbekannt | 23 | 20,5 | 14 | 46,7 | 19 | 36,5 |
| | uN | | | | | | |
| | 0 | 8 | 7,1 | 7 | 23,3 | 3 | 5,7 |
| | 1 | 19 | 17 | 1 | 3,3 | 9 | 17,3 |
| | 2 | 7 | 6,3 | 1 | 3,3 | 6 | 11,5 |
| | 3 | 1 | 0,9 | 1 | 3,3 | 1 | 1,9 |
| | + | 55 | 49,1 | 4 | 13,3 | 17 | 32,7 |
| | unbekannt | 22 | 19,6 | 16 | 53,3 | 16 | 30,8 |
| | cM | | | | | | |
| | 0 | 64 | 57,1 | 16 | 53,3 | 4 | 7,7 |
| | 1 | 18 | 16,1 | 4 | 13,3 | 46 | 88,5 |
| | unbekannt | 30 | 26,8 | 10 | 33,3 | 2 | 3,8 |
| pTNM | pT | | | | | | |
| | 0 | 13 | 11,8 | | | | |
| | 1 | 16 | 14,5 | 11 | 36,7 | | |
| | 2 | 19 | 17,3 | 2 | 6,7 | | |
| | 3 | 53 | 48,2 | 10 | 33,3 | | |
| | 4 | 6 | 5,5 | 4 | 13,3 | | |
| | unbekannt | 3 | 2,7 | 3 | 10 | | |
| | pN | | | | | | |
| | 0 | 51 | 46,4 | 11 | 36,7 | | |
| | 1 | 21 | 19,1 | 5 | 16,7 | | |
| | 2 | 17 | 15,5 | 1 | 3,3 | | |
| | 3 | 17 | 15,5 | 6 | 20 | | |
| | + | 1 | 0,9 | 2 | 6,7 | | |
| | unbekannt | 3 | 2,7 | 5 | 16,7 | | |
| | pM | | | | | | |
| | 0 | 39 | 35,5 | 8 | 26,7 | | |
| | 1 | 20 | 18,2 | 6 | 20 | | |
| | unbekannt | 51 | 46,3 | 16 | 53,3 | | |

Anmerkung: Die angegebenen Werte beziehen sich auf die Gesamtheit der jeweiligen Subgruppen:
für uTNM: neoadjuvant vorbehandelt (n=112), OP+adjuvant (n=30), palliativ (n=52)
für pTNM: neoadjuvant vorbehandelt (n=110), OP+adjuvant (n=30), palliativ (n=0)

Tabelle 28: Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Primärtumors und Übergewicht

| | | | AEG vs Magen | | Gesamt |
|---------------------------|---------------|--------|--------------|-------|--------|
| | | | AEG | Magen | |
| Übergewicht BMI \geq 25 | BMI $<$ 25 | Anzahl | 55 | 46 | 101 |
| | | % BMI | 54,5% | 45,5% | 100,0% |
| | BMI \geq 25 | Anzahl | 65 | 23 | 88 |
| | | % BMI | 73,9% | 26,1% | 100,0% |
| Gesamt | | Anzahl | 120 | 69 | 189 |
| | | % BMI | 63,5% | 36,5% | 100,0% |

Tabelle 29: Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Primärtumors innerhalb des AEG und dem Alter bei ED mit 55 Jahren

| | | | AEG1 vs AEG2/3 | | Gesamt |
|---------------------|--------|-------------------------------------|----------------|-------|--------|
| | | | AEG2/3 | AEG1 | |
| ED Alter cut off 55 | $<$ 55 | Anzahl | 8 | 19 | 27 |
| | | % innerhalb von ED Alter cut off 55 | 29,6% | 70,4% | 100,0% |
| | $>$ 55 | Anzahl | 49 | 43 | 92 |
| | | % innerhalb von ED Alter cut off 55 | 53,3% | 46,7% | 100,0% |
| Gesamt | | Anzahl | 57 | 62 | 119 |
| | | % innerhalb von ED Alter cut off 55 | 47,9% | 52,1% | 100,0% |

Tabelle 30: Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Primärtumors bezogen auf AEG1 vs. AEG2/3 und einer *Helicobacter pylori* Infektion

| | | | AEG1 vs AEG2/3 | | Gesamt |
|----------------------------|------|--|----------------|-------|--------|
| | | | AEG2/3 | AEG1 | |
| <i>Helicobacter pylori</i> | nein | Anzahl | 25 | 28 | 53 |
| | | % innerhalb von <i>Helicobacter pylori</i> | 47,2% | 52,8% | 100,0% |
| | ja | Anzahl | 9 | 2 | 11 |
| | | % innerhalb von <i>Helicobacter pylori</i> | 81,8% | 18,2% | 100,0% |
| Gesamt | | Anzahl | 34 | 30 | 64 |
| | | % innerhalb von <i>Helicobacter pylori</i> | 53,1% | 46,9% | 100,0% |

Tabelle 31: Zusammenhang zwischen dem Alter bei ED von 71 Jahren und dem pT-Stadium

| | | | pT0/T1/T2vsT3/T4 | | Gesamt |
|---|-----|--|------------------|-------------|---------------|
| | | | T0/T1/T2 | T3/T4 | |
| ED Durchschnittserkr ankungsalter71 | ≤71 | Anzahl % innerhalb von ED Durchschnittserkr ankungsalter71 | 43 39,4% | 66 60,6% | 109 100,0% |
| | >71 | Anzahl % innerhalb von ED Durchschnittserkr ankungsalter71 | 18 66,7% | 9 33,3% | 27 100,0% |
| Gesamt | | Anzahl % innerhalb von ED Durchschnittserkr ankungsalter71 | 61 44,9% | 75 55,1% | 136 100,0% |

Tabelle 32: Zusammenhang zwischen dem Alter bei ED von 55 Jahren und der Lokalisation des Primärtumors

| | | | AEG vs Magen | | Gesamt |
|------------------------|-----|---|--------------|-------------|---------------|
| | | | AEG | Magen | |
| ED Alter cut off 55 | ≤55 | Anzahl % innerhalb von ED Alter cut off 55 | 29 50,9% | 28 49,1% | 57 100,0% |
| | >55 | Anzahl % innerhalb von ED Alter cut off 55 | 93 69,4% | 41 30,6% | 134 100,0% |
| Gesamt | | Anzahl % innerhalb von ED Alter cut off 55 | 122 63,9% | 69 36,1% | 191 100,0% |

Tabelle 33: Zusammenhang zwischen der Fernmetastasierung bei ED und erhöhten Tumormarker

| | | | TM bei ED nicht erhöht vs erhöht | | Gesamt |
|--------|--------------------|--|----------------------------------|-----------|--------|
| | | | TM nicht erhöht | TM erhöht | |
| cM 0 | Anzahl | | 52 | 29 | 81 |
| | % innerhalb von cM | | 64,2% | 35,8% | 100,0% |
| 1 | Anzahl | | 29 | 33 | 62 |
| | % innerhalb von cM | | 46,8% | 53,2% | 100,0% |
| Gesamt | Anzahl | | 81 | 62 | 143 |
| | % innerhalb von cM | | 56,6% | 43,4% | 100,0% |

Tabelle 34: Zusammenhang zwischen dem uT-Stadium und dem pT-Stadium

| | | | pT0/T1/T2vsT3/T4 | | Gesamt |
|---------------|-------|------------------------------|------------------|-------|--------|
| | | | T0/T1/T2 | T3/T4 | |
| uT1/T2vsT3/T4 | T1/T2 | Anzahl | 18 | 7 | 25 |
| | | % innerhalb von T1/T2vsT3/T4 | 72,0% | 28,0% | 100,0% |
| | T3/T4 | Anzahl | 31 | 44 | 75 |
| | | % innerhalb von T1/T2vsT3/T4 | 41,3% | 58,7% | 100,0% |
| Gesamt | | Anzahl | 49 | 51 | 100 |
| | | % innerhalb von T1/T2vsT3/T4 | 49,0% | 51,0% | 100,0% |

Tabelle 35: Zusammenhang zwischen Lebermetastasierung und Her2/neu Status

| | | | Her2 positiv vs negativ | | Gesamt |
|---------------------------------|-------|---|-------------------------|---------|--------|
| | | | negativ | positiv | |
| Lebermetastasen gegen restliche | Rest | Anzahl | 29 | 2 | 31 |
| | | % innerhalb von Lebermetastasen gegen restliche | 93,5% | 6,5% | 100,0% |
| | Leber | Anzahl | 16 | 8 | 24 |
| | | % innerhalb von Lebermetastasen gegen restliche | 66,7% | 33,3% | 100,0% |
| Gesamt | | Anzahl | 45 | 10 | 55 |
| | | % innerhalb von Lebermetastasen gegen restliche | 81,8% | 18,2% | 100,0% |

Tabelle 36: Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und Übergewicht BMI ≥ 25

| | | | Adipös | | Gesamt |
|------------|----------|---|--------------|-------------|---------------|
| | | | nein | ja | |
| Geschlecht | männlich | Anzahl % innerhalb von Geschlecht | 69 48,9% | 72 51,1% | 141 100,0% |
| | weiblich | Anzahl % innerhalb von Geschlecht | 33 67,3% | 16 32,7% | 49 100,0% |
| Gesamt | | Anzahl % innerhalb von Geschlecht | 102 53,7% | 88 46,3% | 190 100,0% |

Tabelle 37: Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Lokalisation des Primärtumors

| | | | AEG vs Magen | | Gesamt |
|------------|----------|---|--------------|-------------|---------------|
| | | | AEG | Magen | |
| Geschlecht | männlich | Anzahl % innerhalb von Geschlecht | 102 71,3% | 41 28,7% | 143 100,0% |
| | weiblich | Anzahl % innerhalb von Geschlecht | 20 41,7% | 28 58,3% | 48 100,0% |
| Gesamt | | Anzahl % innerhalb von Geschlecht | 122 63,9% | 69 36,1% | 191 100,0% |

Tabelle 38: Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und einer Lymphknotenbeteiligung

| | | | N0 vs Npositiv | | Gesamt |
|------------|----------|---|----------------|--------------|---------------|
| | | | N0 | N+ | |
| Geschlecht | männlich | Anzahl % innerhalb von Geschlecht | 9 8,5% | 97 91,5% | 106 100,0% |
| | weiblich | Anzahl % innerhalb von Geschlecht | 8 25,8% | 23 74,2% | 31 100,0% |
| Gesamt | | Anzahl % innerhalb von Geschlecht | 17 12,4% | 120 87,6% | 137 100,0% |

Tabelle 39: Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Primärtumors und des TM CA72-4

| | | | CA72-4 erhöht vs nicht erhöht | | Gesamt |
|--------------|-------|--|-------------------------------|-------------|---------------|
| | | | nein | erhöht | |
| AEG vs Magen | AEG | Anzahl % innerhalb von AEG_MagenRest | 106 86,9% | 16 13,1% | 122 100,0% |
| | Magen | Anzahl % innerhalb von AEG_MagenRest | 60 87,0% | 9 13,0% | 69 100,0% |
| Gesamt | | Anzahl % innerhalb von AEG_MagenRest | 166 86,9% | 25 13,1% | 191 100,0% |

Tabelle 40: Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Primärtumors und des TM 19-9

| | | | CA19-9 erhöht vs nicht erhöht | | Gesamt |
|--------------|-------|--|-------------------------------|-------------|---------------|
| | | | nein | erhöht | |
| AEG vs Magen | AEG | Anzahl % innerhalb von AEG_MagenRest | 88 72,1% | 34 27,9% | 122 100,0% |
| | Magen | Anzahl % innerhalb von AEG_MagenRest | 55 79,7% | 14 20,3% | 69 100,0% |
| Gesamt | | Anzahl % innerhalb von AEG_MagenRest | 143 74,9% | 48 25,1% | 191 100,0% |

Tabelle 41: Tabelle 39: Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Primärtumors und des TM CEA

| | | | CEA erhöht vs nicht erhöht | | Gesamt |
|--------------|-------|---|----------------------------|-------------|---------------|
| | | | nein | erhöht | |
| AEG vs Magen | AEG | Anzahl % innerhalb von AEG vs Magen | 88 72,1% | 34 27,9% | 122 100,0% |
| | Magen | Anzahl % innerhalb von AEG vs Magen | 65 94,2% | 4 5,8% | 69 100,0% |
| Gesamt | | Anzahl % innerhalb von AEG vs Magen | 153 80,1% | 38 19,9% | 191 100,0% |

Tabelle 42: Zusammenhang zwischen dem Grading und dem Her2/neu Status

| | | | Her2 positiv vs negativ | | Gesamt |
|--------------|-------|---|-------------------------|-------------|---------------|
| | | | negativ | positiv | |
| G1/G2vsG3/G4 | G1/G2 | Anzahl % innerhalb von G1/G2vsG3/G4 | 44 67,7% | 21 32,3% | 65 100,0% |
| | G3/G4 | Anzahl % innerhalb von G1/G2vsG3/G4 | 43 91,5% | 4 8,5% | 47 100,0% |
| Gesamt | | Anzahl % innerhalb von G1/G2vsG3/G4 | 87 77,7% | 25 22,3% | 112 100,0% |

Tabelle 43: Zusammenhang zwischen dem Her2/neu Status und dem FISH

| | | | FISH positiv negativ | | Gesamt |
|-------------------------|---------|--|----------------------|------------|--------------|
| | | | negativ | positiv | |
| Her2 positiv vs negativ | negativ | Anzahl % innerhalb von Her2 positiv richtig | 33 100,0% | 0 0,0% | 33 100,0% |
| | positiv | Anzahl % innerhalb von Her2 positiv richtig | 2 20,0% | 8 80,0% | 10 100,0% |
| Gesamt | | Anzahl % innerhalb von Her2 positiv richtig | 35 81,4% | 8 18,6% | 43 100,0% |

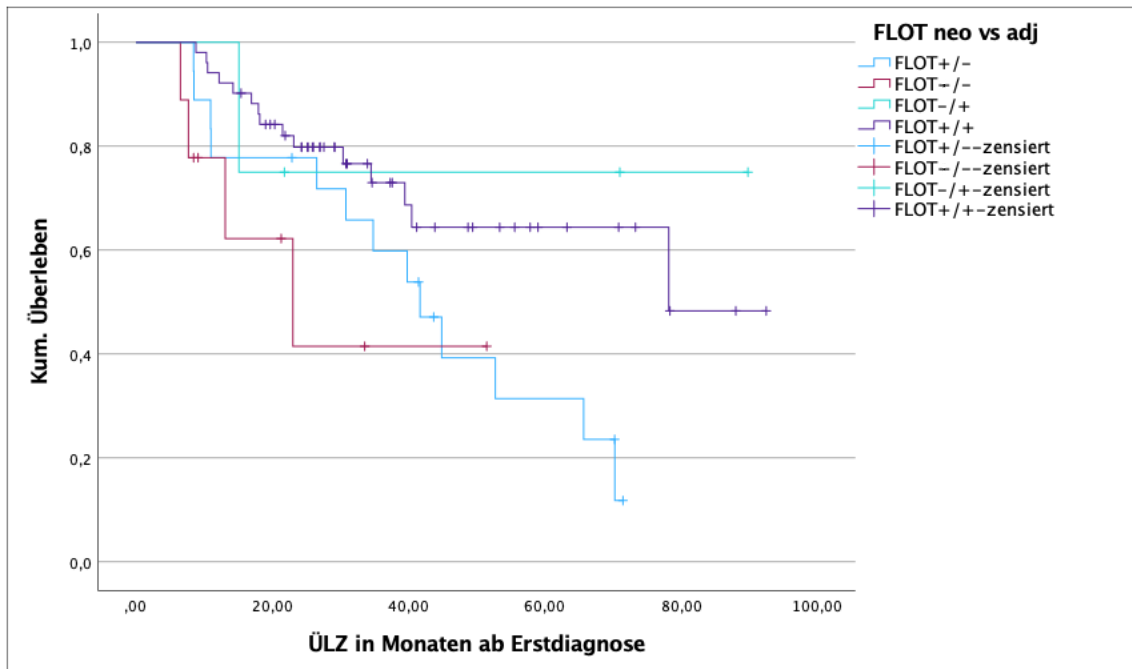


Abbildung 18: Überlebenszeiten in Abhängigkeit der Kombinationen aus neoadjuvanter und adjuvanter Therapie mittels FLOT-Regime (Gr.1)

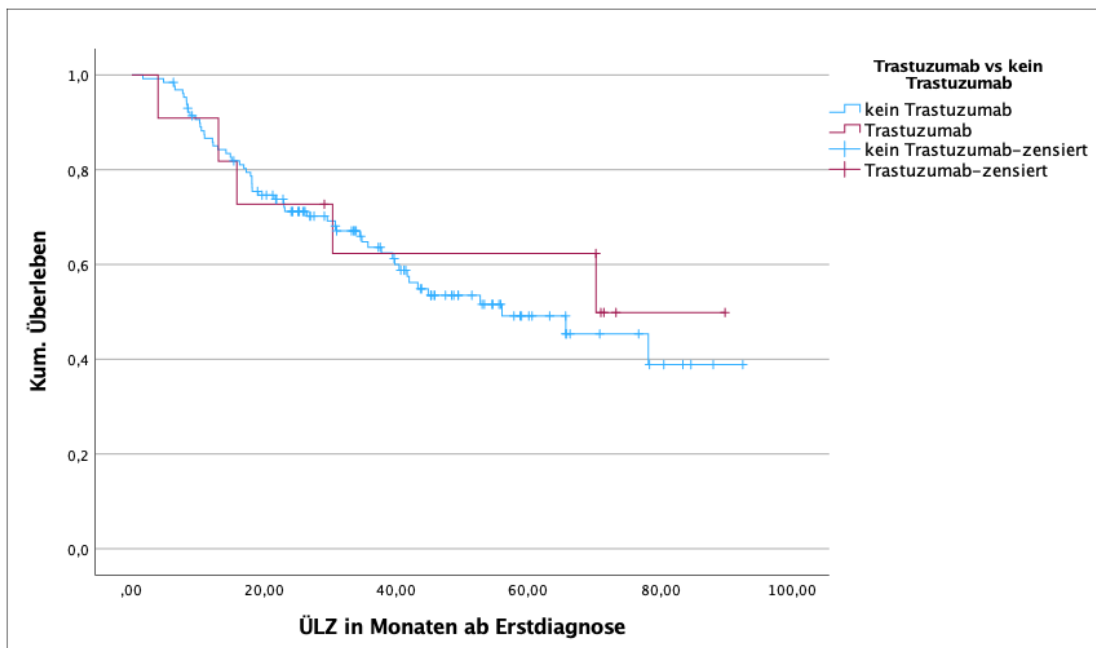


Abbildung 19: Überlebenszeiten in Abhängigkeit des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab innerhalb des operierten Patientenkollektivs (Gr.1+2; n=140)

Tabelle 44: TNM- Klassifikation und Stadieneinteilung des Magenkarzinoms in Anlehnung an UICC 8.Auflage 2017

| | | | | |
|--------------------------|------------------|--|-----------------------|----|
| <u>T-Stadium</u> | T | Primärtumor | | |
| | T1 | Oberflächlich infiltrierender Tumor | | |
| | T1a | Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis Mucosae | | |
| | T1b | Tumor infiltriert Submucosa | | |
| | T2 | Tumor infiltriert Muscularis propria | | |
| | T3 | Tumor infiltriert Subserosa ohne Invasion des viszeralen Peritoneums | | |
| | T4a | Tumor perforiert Subserosa (viszerales Peritoneum) | | |
| | T4b | Tumor infiltriert benachbarte Strukturen | | |
| | <u>N-Stadium</u> | N | Regionale Lymphknoten | |
| N0 | | Keine regionalen Lymphknotenmetastasen | | |
| N1 | | Metastase in 1 – 2 Lymphknoten | | |
| N2 | | Metastasen in 3 – 6 Lymphknoten | | |
| N3a | | Metastasen in 7 – 15 Lymphknoten | | |
| N3b | | Metastasen in 16 oder mehr Lymphknoten | | |
| <u>M-Stadium</u> | | M | Fernmetastasen | |
| | M0 | Keine Fernmetastasen | | |
| | M1 | Fernmetastasen oder positive peritoneale Zytologie | | |
| <u>Stadieneinteilung</u> | 0 | Tis | N0 | M0 |
| | IA | T1a | N0 | M0 |
| | | T1b | N0 | M0 |
| | IB | T2 | N0 | M0 |
| | | T1 | N1 | M0 |
| | IIA | T3 | N0 | M0 |
| | | T2 | N1 | M0 |
| | IIB | T1 | N2 | M0 |
| | | T4a | N0 | M0 |
| | | T3 | N1 | M0 |
| | IIIA | T2 | N2 | M0 |
| | | T1 | N3 | M0 |
| | | T4a | N1 | M0 |
| | | T3 | N2 | M0 |
| | IIIB | T2 | N3 | M0 |
| | | T4b | N0/1 | M0 |
| | | T4a | N2 | M0 |
| | IIIC | T3 | N3 | M0 |
| | | T4b | N2/3 | M0 |
| IV | T4a | N3 | M0 | |
| | jedes T | jedes N | M1 | |

Tabelle 45: Regressionsgrading nach Becker (TU München)

| | |
|---------|--|
| Grad 1a | Komplette Response (CR): keine vitalen Tumorzellen |
| Grad 1b | Subtotale Response (SR): vitale Tumorzellen in weniger als 10% |
| Grad 2 | Partielle Response (PR): vitale Tumorzellen in 10–50% |
| Grad 3 | Minimale/keine Response (MR/NR): vitale Tumorzellen in mehr als 50% oder keine regressiven Veränderungen |

9 Danksagung

An erster Stelle bedanke ich mich bei meinem Doktorvater Prof. xxx für das entgegengebrachte Vertrauen der Überlassung dieses Themas, für die Möglichkeit des wissenschaftlichen Arbeitens sowie für seine Anregungen und stetigen Unterstützungen bei der Umsetzung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. xxx für ihr Engagement, für ihre Geduld, für ihre fachliche Unterstützung und für die große Hilfsbereitschaft und Motivation, mit der sie mich auf dem Weg zur Fertigstellung dieser Arbeit begleitet hat.

Auch möchte ich mich bei Dr. xxx vom Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik für die Hilfe, konstruktive Kritik und wertvollen Ratschlägen bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit bedanken.

In der AG wurde ich sehr herzlich aufgenommen und ich danke der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Mainz für die Möglichkeit der Einsicht in die Patientenakten.

Besonders möchte ich mich auch bei meinen Freunden bedanken, die mit ihrer Motivation und ihrem Zuspruch einen großen Beistand zur Fertigstellung dieser Arbeit geleistet haben.

Der größte Dank gilt meiner Familie, die mir das Studium ermöglicht und mich auf allen Wegen stets bedingungslos unterstützt hat.

