

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und  
Tumorimmunologie  
Der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Perioperative Therapieansätze in der Behandlung des  
Adenokarzinoms des Magens und des ösophago-gastralen  
Überganges**

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

von  
Dmitry Bichev  
aus Voronezh, Russland

Datum der Promotion: 01.03.2019

*meiner Familie*

## **Inhaltsverzeichnis**

Abstrakt .....	4
Abstract .....	4
Abkürzungsverzeichnis .....	6
1. Einführung .....	7
2. Zielstellungen und Methodik .....	10
3. Zusammengefasste Ergebnisse der Originalarbeiten .....	12
3.1. Perioperative Chemotherapie mit Docetaxel, Cisplatin und Capecitabine (DCX) bei Adenokarzinom des gastro-oesophagealen Überganges: Phase II Studie Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO).....	12
3.2. Hoher Einfluss der histopathologischen Remission für Prognose nach Perioperativen Chemotherapie mit Epirubicin, Cisplatin, 5-FU (ECF), und ECF – ähnlichen Regimen bei Adenokarzinom des Magens und des Gastro-oesophagealen Überganges .....	13
3.3. Bedeutung der pathologisch kompletten Remission für das krankheitsfreie Überleben (DFS) bei Patienten mit oesophagogastralem Adenokarzinom, die eine präoperative Docetaxel-basierte Chemotherapie erhielten. ....	14
4. Diskussion.....	15
5. Literaturverzeichnis .....	18
6. Eidesstattliche Versicherung.....	24
7. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen .....	25
Publikation 1 .....	25
Publikation 2 .....	25
Publikation 3 .....	26
8. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen.....	27
Publikation 1 .....	27
Publikation 2 .....	36
Publikation 3 .....	45
9. Lebenslauf.....	52
10. Komplette Publikationsliste .....	56
11. Danksagung .....	57

## **Abstrakt**

Die perioperative Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom ist aktuell in Europa weit verbreitet und etabliert. Obwohl die Inzidenz des Magenkarzinoms absinkt, bleibt die Letalität hoch. Mit dem Ziel, die perioperative Therapie und damit langfristig die Möglichkeit einer Heilung zu optimieren haben wir in einer klinischen Phase II Studie Docetaxel in die perioperative Therapie integriert. Im einarmigen Phase II Setting wurden 51 Patienten mit Docetaxel, Cisplatin und Capecitabin behandelt. Es zeigte sich eine tolerable Toxizität bei guter Effektivität. Die pathologisch komplette Remissionsrate lag bei 7 Patienten (13,7%) und damit deutlich höher als im historischen Vergleich zum damaligen Standard ECF.

In einer zweiten Arbeit haben wir retrospektive Daten von 77 Patienten, die mit der Standardtherapie perioperativ behandelt worden, evaluiert. Die Daten zur Standardtherapie waren gut reproduzierbar in der praktischen Routine vergleichbar mit der internationalen Phase III Studien (MAGIC- und FFCO-Studie). Wir sahen, dass das Erreichen einer pathologisch kompletten Remission, von prognostischer Relevanz ist.

In der dritten Arbeit haben wir ein neues perioperatives Konzept evaluiert und mit der Standardtherapie verglichen. Die gepoolten Daten von insgesamt 120 Patienten aus drei Studien (Lorenzen et al., 2007, Homann et al., 2012, Thuss-Patience PC et al., 2012), die mit einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie perioperativ behandelt worden, wurden retrospektiv evaluiert. Der Unterschied im Gesamtüberleben war leider nicht signifikant ( $p = 0,131$ ). Aber das Risiko tumorbedingt zu sterben, war bei pCR-Patienten signifikant niedriger als bei non-pCR-Patienten: 3-jahres Überleben 45.4% versus 6.4%,  $P = 0.009$ .

Zusammenfassend evaluierten wir pathologisch komplette Remission als Faktor, der mit dem Überleben streng korreliert.

## **Abstract**

Perioperative chemotherapy for locally advanced gastric carcinoma is currently widespread and established in Europe. Although the incidence of gastric carcinoma has declined for decades, lethality remains high.

Aiming at optimization of the perioperative chemotherapy and thereby long-term the possibility of a cure we integrated Docetaxel in the perioperative chemotherapy in a clinical Phase II study.

A total of 51 patients took part in single-arm clinical Phase II setting and were treated with Docetaxel, Cisplatin and Capecitabin. Tolerable toxicity with good efficiency was shown. The complete pathological remission rate was by 7 patients (13,7%) and substantially higher as in historical comparison with the former standard ECF.

In the second work we evaluated retrospective data of 77 patients that were treated with a standard therapy. The data for standard therapy were highly reproducible in practical routine and comparable to international Phase III studies (MAGIC- und FFCD-Studie). We saw that achievement of pathological complete remission has a prognostic relevance.

In the third work we evaluated the new perioperative concept and compared it with a standard therapy. Pooled data of 120 patients, that were treated with a perioperative chemotherapy including Docetaxel, from three trials (Lorenzen et al., 2007, Homann et al., 2012, Thuss-Patience PC et al., 2012), were retrospectively evaluated. Unfortunately the difference in overall survival was not significant ( $p = 0,131$ ). But the risk of dying from tumor was for pCR-patients significant lower than for non-pCR-patients: 3 year survival 45.4% versus 6.4%,  $P = 0.009$ .

In addition, we evaluated pathologically complete remission as a factor that correlated strictly with survival.

## Abkürzungsverzeichnis

BMI Body	Mass Index
OR	Odds ratio
CI	Konfidenzintervall
5-FU	5-Fluorouracil
ECF	Epirubicin, Cisplatin, 5-FU
DCX	Docetaxel, Cisplatin, Xeloda (Capacitabine)
FLOT	Docetaxel, Leukovorin, Oxaliplatin, 5-Fluoruracil
CTC	Common Toxicity Criteria
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
HR	Hazard Ratio
VEGFR-2	Endothelwachstumsfaktor 2
STAT 3	signal transducer and activator of transcription
pCR	pathologische komplette Remission
DFS	Disease free survival
OS	Overall survival
ITT	Intention-to-treat

## 1. Einführung

Das Adenokarzinom des Magens und des ösophago-gastralen Überganges ist laut WHO-Daten ein weltweit relevantes Problem. Seit 1975 ist die Inzidenz des Magenkarzinoms weltweit regredient. In westlichen Ländern (insbesondere in USA) wurde seit ca. 1930 ein eindeutiger Rückgang der Erkrankungsrate beobachtet. Daher hatte das Magenkarzinom den ersten Platz anderen Tumorarten (Lungenkarzinom, Dickdarmkrebs, Brustkrebs) überlassen. Laut WHO-Statistik aus dem Jahr 2012 starben ca. 720.000 Menschen an Magenkarzinom bei ca. 950.000 Neuerkrankungen. Daher gilt das Magenkarzinom als dritte führende Krebstodesursache in beiden Geschlechtern weltweit.

Adenokarzinome des ösophago-gastralen Überganges werden praktisch wie Magenkarzinome behandelt. Die Inzidenz und der Anteil der Entität unter Ösophaguskarzinomen nimmt weltweit zu (Bollschweiler et al., 2009, Behrens et al., 2011). Zusammen mit Magenkarzinom beträgt die Inzidenz ca. 1,4 Mio weltweit (Ferlay, 2013).

Die 5- bzw. 10-jährige Überlebensrate beträgt bei Magenkarzinom gerade 32 bzw. 29% (Robert-Koch-Institut 2013/14).

Das Ziel der Therapie bei lokalen und lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen und Adenokarzinomen des ösophago-gastralen Überganges ist die Kuration. Leider kann dieses Ziel nur bei einem Drittel der potentiell kurativen Patienten erreicht werden. Aus diesem Grund sind neue therapeutische Ansätze notwendig.

Die Wirksamkeit einer Chemotherapie in der metastasierten Situation bei Magenkarzinom wurde in mehreren Studien und einer Metaanalyse (Wagner A. et al., 2005) bestätigt.

Eine Überlegenheit des ECF-Regimes (Epirubicin, Cisplatin und 5-FU) in Vergleich zum FAMTX (5-FU, Doxorubicin und Metotrexat) wurde in zwei Phase III Studien gezeigt (Webb et al., 1997, Ross et al., 2002).

Seitdem galt das ECF-Schema als Referenzregime.

Um das Überleben zu verbessern wurden später weitere Substanzen untersucht und in der Praxis implementiert: Docetaxel (Einzig et al., 1996, Chun et al., 2005, Al-Batran et al., 2008, van Cutsem, 2015), Oxaliplatin und Capecitabine (Cunningham et al., 2008) und Irinotecan in der

second-line Therapie (Thuss-Patience et al., 2011, Kang et al., 2012).

Trotz signifikanter Verbesserungen des Überlebens in den einzelnen Studien, bleibt für die Gesamtheit der Patienten das mediane Überleben bei ca. 11-12 Monaten. Eine wesentliche Verbesserung in der Therapie des metastasierten Magenkarzinoms wurde nach Publikation der Ergebnisse der TOGA-Studie beobachtet (Bang et al., 2010). Ungefähr jeder fünfte Patient mit Magenkarzinom zeigt eine Überexpression des HER 2 Rezeptors. Trastuzumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen HER-2 und kann über Antikörper-vermittelte Zytotoxizität die Wirksamkeit der Chemotherapie steigern. Durch die Trastuzumab-Zugabe zur Standardchemotherapie wurde das Überleben signifikant verbessert: In der Studie zeigte sich eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens von 11,1 auf 13,8 Monate. Für die restlichen 80% der Patienten mit HER2 neu negativem metastasierten Magenkarzinom konnte ein Überlebensvorteil bei Anwendung eines VEGFR-2 Antikörpers Ramucirumab in der Zweitlinientherapie gezeigt werden (Wilke et al., 2014). Das Gesamtüberleben war in der Gruppe mit Ramucirumab plus Paclitaxel im Vergleich zu Placebo plus Paclitaxel signifikant höher: 9,6 [95% CI 8·5–10·8] vs 7,4 Monate [95% CI 6·3–8·4], HR 0,807 [95% CI 0·678–0·962]; p=0·017).

In der Forschung befinden sich aktuell neue vielversprechende Therapieansätze mit Checkpoint-Inhibitoren (Muro et al., 2016; Le et al., 2016, Kang et al., 2017), die bereits sehr hohe Effektivität bei malignem Melanom, M. Hodgkin, Lungenkarzinom, Urothelkarzinom und Nierenzellkarzinom gezeigt haben. Die o.g. Konzepte werden aus der palliativen Therapiesituation in die perioperative Therapie des operablen lokal (fortgeschrittenen) Magenkarzinoms und Adenokarzinoms des ösophago-gastralen Überganges übertragen, um in den frühen Stadien die Heilungsrate zu optimieren.

Den Standard für die perioperative Therapie hatte für lange Zeit die englische MAGIC Studie gesetzt (Cunningham et al., 2006). 503 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs oder des Magens wurden zwischen alleiniger Operation und einer perioperativen Behandlung mit ECF randomisiert. Das Fünfjahresüberleben betrug 23 % mit alleiniger Operation und 36 % mit perioperativer Chemotherapie (Cunningham et al., 2006). Die Ergebnisse wurde in einer weiteren französischen Studie bestätigt (Ychou et al., 2011). Hier erhielten die Patienten ähnliche Platin-basierte perioperative Chemotherapie nach dem CF-Schema (Cisplatin und 5-FU). In diesen beiden Studien wurden sowohl Adenokarzinome des Magens, als auch Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs eingeschlossen.

Seit Veröffentlichung dieser Studien ist die perioperative Chemotherapie beim Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs Standard (Möhler et al, 2011).

Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs können auch, wie Ösophaguskarzinome, mit einer präoperativen Radiochemotherapie behandelt werden. In einer 2012 veröffentlichten randomisierten Studie (van Hagen et al, 2012) wurden 366 Patienten mit Adeno- (275) oder Plattenepithelkarzinomen (84) zwischen einer präoperativen Radiochemotherapie (Carboplatin /Paclitaxel basiert) und einer alleinigen Operation verglichen. Es zeigte sich Überlebensvorteil für Patienten im Radiochemotherapie-Arm 49,4 vs. 24,0 Monate (hazard ratio, 0.657; 95% confidence interval, 0.495 to 0.871; P=0.003). In einer anderen Studie (Shapiro et al, 2015) wurde auch Stellenwert der neoadjuvanten Radiochemotherapie bei der Indikation (Adenokarzinome) gezeigt: medianes 5-J. Überleben 43,2 Monate (24,9–61,4) in dem Arm mit Radiochemotherapie und Chirurgie versus 27,1 Monate (13,0–41,2) in dem Arm mit alleiniger Chirurgie (HR 0.73 [95% CI 0.55–0.98]; log-rank p=0.038).

Durch die Erkenntnisse aus o.g. Studien mit Taxanen in der palliativen Konstellation war ein logischer Schritt die Substanzen in die perioperative Chemotherapie zu integrieren. Unsere Arbeitsgruppe war eine der ersten, die Taxane in der perioperativen Therapie einsetzten. Im Rahmen der Promotionsarbeit stelle ich diese Studie (DCX-Studie) unserer Arbeitsgruppe vor.

Um die Ergebnisse dieser Studie in die Therapie in der täglichen Praxis besser einordnen zu können und um die Bedeutung der erreichten pathologischen Remissionen besser zu verstehen, wurden in einer retrospektiven Analyse ausserhalb von Studien mit ECF (Epirubicinj, Cisplatin, 5-FU) und ECF-ähnlichen Regimen (Ersatz von Cisplatin durch Oxaliplatin, Ersatz von 5-FU durch orales Capecitabin) behandelte Patienten retrospektiv analysiert.

In einer dritten Arbeit, poolten wir unsere Daten von Patienten, die perioperativ mit einem Taxan-haltigen Regime behandelt worden zusammen mit Daten von anderen Arbeitsgruppen der AIO, um auch in Taxan-behandelten Patienten die Bedeutung der pathologischen kompletten Remission als Effektivitätsmarker der Chemotherapie zu analysieren.

## 2. Zielstellungen und Methodik

Die in dieser Arbeit vorgestellten klinischen Studien hatten das Ziel die aktuellen Standards zu evaluieren, zu vergleichen und neue versprechende Therapieansätze in der perioperativen Behandlung des Adenokarzinoms des Magen zu definieren.

Mit dem Ziel, die perioperative Therapie und damit langfristig die Möglichkeit einer Heilung zu optimieren, haben wir in einer klinischen Phase II Studie Docetaxel in die perioperative Therapie integriert. Im einarmigen Phase II Setting wurden 51 Patienten mit Docetaxel, Cisplatin und Capecitabin behandelt. Analog zur MAGIC-Studie wurden Patienten mit gesichertem lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des distalen Ösophagus, des ösophago-gastralen Überganges und des Magens multizentrisch eingeschlossen. Es handelte sich um lokal fortgeschrittene UICC Stadien II-III und TNM-Stadien T3-4, N0-3, M0 oder T2, N1-3, M0 oder T1, N2, M0 bzw. uT3-4 Nany M0 oder uTany N+ M0. Die Patienten sollten vor dem Studieneinschluß als operabel eingestuft worden.

In einer zweiten Arbeit haben wir retrospektive Daten von insgesamt 77 Patienten aus der Datenbank Charité Virchow-Klinikum und Benjamin-Franklin Klinikum evaluiert, die ECF und ECF-ähnliche perioperative Chemotherapie bei operablem lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des distalen Ösophagus, des ösophago-gastralen Überganges und des Magens im UICC Stadium II-III vom 09/2004 bis 09/2008 erhielten. Zu ECF-ähnlichen Regimen gehören Schemata mit Oxaliplatin anstatt Cisplatin und/oder Capecitabine anstatt 5-FU. Nicht-Unterlegenheit der Therapien wurde in REAL-2 Studie bestätigt (Cunningham et al., 2008).

In der dritten Arbeit haben wir ein neues perioperatives Docetaxel-haltiges Konzept evaluiert und mit historischen Daten aus der Standardtherapie verglichen. Die gepoolten Daten von insgesamt 120 Patienten aus drei Studien (Lorenzen et al., 2007, Homann et al., 2012, Thuss-Patience PC et al., 2012), die mit einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie perioperativ behandelt worden, wurden retrospektiv evaluiert.

In allen drei o.g. Studien wurde die Tumorregression semiquantitativ anhand des Becker-Score (Becker et al., 2003) abgeschätzt. Bei dieser Score wird die Proportion der residualen Tumorzellen in dem makroskopischen Tumorbett identifiziert. Alle Patienten ohne Residualtumor (Regression Grad 1a) wurden als pathologisch komplette Responder (pCR) bezeichnet. Alle anderen Patienten – als nicht-komplette Responder (non-pCR), einschließlich

Grad 1b (subtotale Remission) <10% residuellen Tumor, Grad II (partiale Remission), 10%–50% residuellen Tumor und Grad III (minor/keine Remission) >50% residuellen Tumor.

### **3. Zusammengefasste Ergebnisse der Originalarbeiten**

#### **3.1. Perioperative Chemotherapie mit Docetaxel, Cisplatin und Capecitabine (DCX) bei Adenokarzinom des gastro-oesophagealen Überganges: Phase II Studie Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)**

In dieser Investigator- initiierten Phase II Studie unserer Arbeitsgruppe haben wir bei 51 Patienten Machbarkeit und Effektivität der perioperativen Chemotherapie mit Docetaxel, Cisplatin und Capecitabine (DCX) prospektiv evaluiert. Es war nach unserem Wissen die erste prospektive Studie mit Docetaxel in perioperativer Chemotherapie bei Magenkarzinom. Analog zur MAGIC-Studie wurde Patienten mit gesichertem lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des distalen Ösophagus, des ösophago-gastralen Überganges und des Magens multizentrisch eingeschlossen. Es handelte sich um UICC Stadien II-III und TNM-Stadien T3-4, N0-3, M0 oder T2, N1-3, M0 oder T1, N2, M0 bzw. uT3-4 Nany M0 oder uTany N+ M0. Die Patienten waren vor dem Studieneinschluß als operabel eingestuft worden.

Die Patienten erhielten Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> und Cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 sowie Capecitabin 1875 mg/m<sup>2</sup> per os aufgeteilt auf 2 Dosen (Tag 1 – 14), Wiederholung alle 3 Wochen. 3 Zyklen wurden präoperativ und 3 Zyklen postoperativ appliziert. Der primäre Endpunkt der Studie war die R0-Resektionsrate. Bei 94,1 % der Patienten wurden alle 3 geplanten präoperativen Zyklen und 52,9% die geplanten 3 postoperativen Zyklen appliziert. Die R0-Resektionsrate betrug 90,2 %. 13,7 % der Patienten zeigten eine komplette pathologische Remission (pCR). Die Toxizität der Therapie war tolerabel. Während der präoperativen Therapie kam es bei 21,5 % der Patienten zu neutropenem Fieber (Grad III oder IV) und bei 11,1 % während der postoperativen Therapie. Die Patienten erhielten keine prophylaktische Gabe von Granulozyten-stimulierenden Faktoren. Ein Patient starb unter neoadjuvanter Therapie an Lungenembolie und ein Patient von 49 operierten Patienten starb postoperativ (Tag 47 = in-hospital Mortalität).

### **3.2. Hoher Einfluss der histopathologischen Remission für Prognose nach Perioperativen Chemotherapie mit Epirubicin, Cisplatin, 5-FU (ECF), und ECF – ähnlichen Regimen bei Adenokarzinom des Magens und des Gastro-oesophagealen Überganges**

In dieser retrospektiven, unizentrischen Analyse wurden insgesamt 77 Patienten aus der Datenbank Charité Virchow-Klinikum und Benjamin-Franklin Klinikum evaluiert, die ECF und ECF-ähnliche perioperative Chemotherapie bei operablem Adenokarzinom des distalen Ösophagus, des ösophago-gastralen Überganges und des Magens im UICC Stadium II-III erhielten. Zu ECF-ähnlichen Regimen gehören Schemata mit Oxaliplatin anstatt Cisplatin und/oder Capecitabine anstatt 5-FU. Nicht-Unterlegenheit der Therapien wurde in REAL-2 Studie bestätigt (Cunningham et al., 2008).

Bei 88,3 % der Patienten wurden alle 3 geplanten präoperativen Zyklen und 32,4 % die geplanten 3 postoperativen Zyklen appliziert. Von 68 operierten wurden 53 Patienten R0 reseziert 77,9 %. 13,0 % (10 Pat.) der Patienten zeigten eine komplette pathologische Remission (pCR). Die Proben wurden von einem zweiten unabhängigen Pathologen bzgl. Remissionstatus untersucht. Die Toxizität der Therapie war ebenfalls tolerabel. Zwei Patienten sind unter neoadjuvanter Therapie verstorben (Tumorprogreß und Sepsis). Zwei Patienten starben postoperativ an Anastomoseninsuffizienz mit Sepsis. Das 5-Jahres Überleben lag in der Intention-to-treat Population (ITT) bei 36,3 % (tumorspezifisch - 42,2 %). Von 10 Patienten mit pCR starb nur ein an einem Tumorrezidiv. Zwei weitere Patienten sind an Lungenembolie und akute Appendizitis verstorben. 24 Patienten waren bei der Analyse weiterhin am Leben und tumorfrei.

Zu weiteren signifikanten Faktoren, die das 5-Jahres Überleben beeinflussten, gehörten Lymphknotenbefall (ypN0: 72.7% vs ypN+ 7.6%;  $p < 0.0001$ ), Lymphgefäßeninvasion (yL0: 58.6%, yLx: 54.5%, yL1 13.4%;  $p < 0.0001$ ), R1 und R2 Resektion mit Medianüberleben 9,8 vs. 63.5 Monate im Vergleich mit der Subgruppe mit R0 Resektion ( $p < 0.0001$ ) und die Histologie nach Lauren (intestinaler Typ - 48.2%, diffuser Typ - 26.7%, Mischtyp - 25%;  $p = 0.037$ ). Das 5-Jahres Überleben bei der Siegelringzell-Histologie (27 Patienten) lag an der Grenze der Signifikanz: (25.9% vs. 39.5%;  $p = 0.07$ ).

### **3.3. Bedeutung der pathologisch kompletten Remission für das krankheitsfreie Überleben (DFS) bei Patienten mit oesophagogastralem Adenokarzinom, die eine präoperative Docetaxel-basierte Chemotherapie erhielten.**

In dieser retrospektiven Studie analysierten wir gepoolte Daten von insgesamt 120 Patienten aus drei Studien (Lorenzen et al., 2007, Homann et al., 2012, Thuss-Patience PC et al., 2012), die eine kurative Resektion des Adenokarzinoms des Magens oder ösophago-gastralen Überganges erhalten haben. In den Studien wurde die Zugabe des Docetaxel im Rahmen der neoadjuvanten bzw. perioperativen Therapie untersucht. Die Nachsorge erfolgte alle 3 Monate im 1. bis 3. Jahr und alle 6 Monate in weiteren Beobachtungsjahren. Die Patienten erhielten CT Thorax und Abdomen. Krankheitsfreies Überleben DFS wurde von Resektion bis Progress oder Tod ausgerechnet. Das Gesamtüberleben OS – von Resektion bis Tod.

Tumorregression wurde semiquantitativ anhand des Becker-Score (Becker et al., 2003) abgeschätzt. Bei diesem Score wird die Proportion der residualen Tumorzellen in dem makroskopischen Tumorbett identifiziert. Alle Patienten ohne Residualtumor (Regression Grad 1a) wurden als pathologisch komplette Responder (pCR) bezeichnet. Alle anderen Patienten – als nicht-komplette Responder (non-pCR), einschließlich Grad 1b (subtotale Remission) <10% residualen Tumor, Grad II (partiale Remission), 10%–50% residualen Tumor und Grad III (minor/keine Remission) >50% residualen Tumor.

18 (15%) von 120 Patienten hatten eine pCR. Das postoperative mediane Follow-up betrug 41,1 Monate (range 0,4–90,0) in der non-pCR Gruppe und 53,4 Monate (range 17–90 Monate) in der pCR-Gruppe. In dem Zeitraum starben 49 (41%) Patienten am Rezidiv und 8 (7%) Patienten starben aus anderen Gründen. In der Analyse fanden wir keine signifikante Korrelation zwischen pCR und Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand und Stadium der Erkrankung. Die Lokalisation der Adenokarzinome im ösophago-gastralen Übergang und ein intestinaler Tumor-Typ des Adenokarzinoms wurden jedoch mit dem Erreichen einer pCR korreliert.

Medianes DFS und OS der Gesamtpopulation der Studie betrug 24,1 bzw. 48,6 Monate. Bei Patienten mit pCR wurde das mediane DFS nicht erreicht und bei Patienten mit non-pCR lag es bei 22,1 Monaten (HR 0.38; 95% CI 0.16–0.87). Der Unterschied im Gesamtüberleben war leider nicht signifikant ( $p = 0,131$ ). Aber das Risiko tumorbedingt zu sterben, war bei pCR-Patienten signifikant niedriger als bei non-pCR-Patienten: 3-jahres Überleben 45.4% versus 6.4%,  $P = 0.009$ ).

## 4. Diskussion

Das Ziel der vorgestellten Arbeiten war die Therapie der potentiell kurativen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens und des ösophago-gastralen Überganges zu verbessern.

In der ersten Phase II Studie zur perioperativen Chemotherapie mit Docetaxel, Cisplatin und Capecitabine (DCX) bei Adenokarzinom des Magens oder gastro-oesophagealen Überganges haben wir gezeigt, dass die Therapie machbar und effektiv erscheint: 94,1 % der Patienten konnten alle 3 geplanten präoperativen Zyklen erhalten und 52,9 % erhielten alle 3 postoperativen Zyklen. Die pCR-Rate war in der Studie im Vergleich zu anderen Taxan-freien Studien 0% (Cunningham et al., 2006), 5,9% (Cunningham et al., 2009) and 3% (Ychou et al., 2011) besonders hoch: 13,7%.

Keiner von 7 Patienten in pCR ist tumorbedingt gestorben (zwei starben nicht tumorbedingt).

In der zweiten Studie haben wir retrospektiv perioperative Standardtherapie bei lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom und Adenokarzinom des ösophago-gastralen Überganges untersucht. In der evaluierten Patientenpopulation zwischen Jahr 2004 und 2008 konnten wir pCR 13% (10 Patienten) beobachten. Von diesen Patienten starb nur ein Patient an Rezidiv des Magenkarzinoms. Zwei weitere Patienten sind an Lungenkarzinom und akuter Appendizitis gestorben. Die anderen Ergebnisse (Verträglichkeit, Toxizität, Überleben) waren mit den zwei wichtigsten neoadjuvanten Studien (MAGIC- und FFCD-Studie) vergleichbar. Alle geplanten präoperativen Chemotherapiezyklen wurden bei 82.3% der ITT-Patienten appliziert. Zum Vergleich - bei 86.0% in der MAGIC Studie und 87.0% in der französischen FFCD-Studie. Komplette postoperative Chemotherapie konnte in 26.6% Fälle appliziert werden. Bei 41.6% Patienten in der MAGIC- und bei 22.1% Patienten in der französischen Studie.

Vergleichbar mit der MAGIC- und FFCD-Studie lag die R0 Resektion bei 68.8% (ITT) versus 69.3% in der MAGIC- und 84.0% in der FFCD-Studie. Die pN0 Rate waren in unserer Analyse höher - 48.5% versus 31.1% / 33.0% (MAGIC/ FFCD Studie). Wir erreichten 5-jähriges Überleben 36.3%. Das war mit 36% in der MAGIC- und 38% in der FFCD-Studie vergleichbar. Zusammenfassend sind die Daten zur Standardtherapie gut reproduzierbar in der praktischen Routine.

Diese Analyse bestätigte, dass in der täglichen Praxis die Ergebnisse internationaler Phase III

Studien reproduzierbar sind und zeigte, dass das Erreichen einer pathologisch kompletten Remission, von prognostischer Relevanz ist.

In der dritten Studie mit gepoolter Analyse von drei Studien (Lorenzen et al., 2007, Homann et al., 2012 und Thuss-Patience et al., 2012) wurde der Stellenwert von pCR bei Docetaxel-haltigen Chemotherapien gezeigt. Wir beobachteten ein signifikant höheres krankheitsfreies Überleben (DFS) 22,1 Monate in der non-pCR Gruppe versus nicht erreichtem DFS in der pCR Gruppe bei medianem Follow up 41,1 Monaten. Die Daten zum Gesamtüberleben waren nicht signifikant bei der geringen Patientenzahl. Aber der Unterschied tumorbedingt zu sterben 45.4% versus 6.4% zugunsten der pCR-Gruppe war signifikant. Sicherlich ist eine größere Studie mit längerem Follow up notwendig, um den Unterschied zu beweisen. In einer größeren Patientenpopulation gelang zwar Nachweis einer signifikanten Verbesserung des OS bei Erreichen einer pCR. (Spoerl S et al., 2017).

Als logischer Schritt wurde von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) eine randomisierte Studie mit direktem Vergleich der perioperativen Standardtherapie (ECF) und Docetaxel-basierter Therapie durchgeführt (FLOT, 5-FU, Leukovorin, Oxaliplatin und Docetaxel) (Al-Batran, Salah-Eddin et al., 2016). Im FLOT-Arm beobachteten die Kollegen 16% pCR im Vergleich zu Standard-Arm – 6% pCR. Die Toxizität war vergleichbar im beiden Armen. Die hohe Effektivität in Bezug auf die R0-Resektionsrate und das Erreichen einer pathologisch kompletten Remission war sehr vielversprechend. Diese randomisierte Studie bestätigte also unsere Hypothese, dass eine Taxanhaltige Therapie zu einer höheren pCR Rate führen kann.

Inzwischen liegen die finalen Daten der randomisierten FLOT Studie vor. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 50 Monaten im experimentellem FLOT-Arm und bei 35 Monaten im Standard ECF-Arm. Daher ist FLOT-Schema nun neuer Therapiestandard in der perioperativen Chemotherapie des lokal fortgeschrittenen Magenkarzinoms.

Die palliative Therapie des metastasierten Magenkarzinoms entwickelt sich weiter. Seit 2010 ist ein monoklonaler Antikörper Trastuzumab bei metastasiertem Her2 neu – positivem Magenkarzinom in Deutschland zugelassen. Aktuell werden endgültige Ergebnisse von der HER-FLOT Studie erwartet. Hier wurde die Effektivität und die Toxizität des Trastuzumab-FLOT-Schemas untersucht. Die vorläufigen Daten zeigten die pCR- und „fast“pCR-Rate (Grad 1b nach Becker-Score) nah bei jedem zweiten Studienpatienten (davon 22,2% pCR). Aktuell

rekrutiert die Innovation Studie der EORTC Patienten. In der dreiarmligen randomisierten Studie wird Stellenwert einer anti-HER2-gerichteten Therapie mit den Antikörpern Trastuzumab und Pertuzumab in der perioperativen Indikation untersucht. Seit 2015 ist ein monoklonaler Antikörper Ramucirumab, der spezifisch am Rezeptor des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor vom Typ 2 (VEGF-2) bindet, ebenfalls bei metastasiertem Magenkarzinom zugelassen. Die hohe Effektivität und sehr gute Tolerabilität der Substanz wurde in der RAINBOW-Studie (Wilke et al., 2014) bewiesen. Eine Studie im perioperativen Konzept ist wird derzeit von der AIO durchgeführt (NCT Nummer NCT02661971).

Durch das Ramucirumab konnte ein bewiesener Effektivitätszugewinn in der antiangiogenetischen Therapie bei Magenkarzinom erreicht werden. Die bisherigen Untersuchungen anderen Antiangiogenetika Pazopanib (Thuss-Patience et al., 2015) und Bevacicumab (Cunningham et al., 2017) zeigten keine Wirksamkeit in der first-line bzw. in der perioperativen Therapie.

Aktuell werden neue Checkpoint-Inhibitoren bei Magenkarzinom untersucht. Bei einigen Tumorentitäten haben die Substanzen ihre (zum Teil sehr hohe) Wirksamkeit gezeigt und sind dadurch bereits zugelassen (z.B. M. Hodgkin, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom usw.).

Beim Magenkarzinom in der letzten Therapielinie wurde der Antikörper Nivolumab in der randomisierten Phase III Studie (ATTRACTION-2) untersucht (Kang et al., 2017). In dieser Studie konnte eine signifikante Verbesserung durch die Therapie mit Nivolumab gegenüber Placebo bei schwer vorbehandelten asiatischen Patienten gezeigt werden. Dabei zeigte sich eine Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens von 4,14 Monate auf 5,32 Monate (HR 0,63 ( $p < 0,001$ )). Auch hier sind Studien zur Integration von Immuncheckpointhemmern in die perioperative Therapie mit FLOT in Vorbereitung.

Hoffentlich haben wir durch unsere Arbeit einen Beitrag in die Behandlung des Magenkarzinoms geleistet.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Bollschweiler E, Leers J, Hölscher AH. Epidemiologie des Ösophagus- und Magenkarzinoms, *Gastroenterologie* 2009;4:193–201
2. Behrens A; Pech O; Graupe F; May A; Lorenz D; Ell C. Barrett's Adenocarcinoma of the Esophagus. Better Outcomes Through New Methods of Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(18): 313-9
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. (Zugriff am 16.05.2015 auf <http://globocan.iarc.fr>).
4. Krebs in Deutschland für 2013/2014, Robert Koch Institut (Zugriff am 10.04.2018 auf [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_inhalt.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html))
5. Wagner AD, Grothe W, Behl S, Kleber G, Grothey A, Haerting J, Fleig WE. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD004064.
6. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, Hughes M, Mansi J, Findlay M, Hill A, Oates J, Nicolson M, Hickish T, O'Brien M, Iveson T, Watson M, Underhill C, Wardley A, Meehan M. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer, *J Clin Oncol* 1997; 15: 261-267.
7. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, Price T, Anderson H, Iveson T, Hickish T, Lofts F, Norman A. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Apr 15;20(8):1996-2004.
8. Einzig AI, Neuberg D, Remick SC, Karp DD, O'Dwyer PJ, Stewart JA, Benson AB. 3rd. Phase II trial of docetaxel (Taxotere) in patients with adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract previously untreated with cytotoxic chemotherapy: The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) results of protocol E1293. *Med Oncol* 1996; 13:87-93.
9. Chun JH, Kim HK, Lee JS, Choi JY, Hwangbo B, Lee HG, Park SR, Choi IJ, Kim CG, Ryu KW, Kim YW, Lee JS, Bae JM. Weekly docetaxel in combination with capecitabine

- in patients with metastatic gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 188–194.
10. Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, Homann N, Rethwisch V, Probst S, Stoecklacher J, Clemens MR, Mahlberg R, Fritz M, Seipelt G, Sievert M, Pauligk C, Atmaca A, Jäger E. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol*. 2008 Nov;19(11):1882-7.
  11. Van Cutsem E, Boni C, Taberero J, Massuti B, Middleton G, Dane F, Reichardt P, Pimentel FL, Cohn A, Follana P, Clemens M, Zaniboni A, Moiseyenko V, Harrison M, Richards DA, Prenen H, Pernet S, Ecstein-Fraisse E, Hitier S, Rougier P. Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer: a randomized phase II study. *Ann Oncol*. 2015 Jan;26(1):149-56.
  12. Cunningham D, Starling N, Rao S, T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008;358:36-46.
  13. Thuss-Patience P, Kretschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, Dogan Y, Gebauer B, Schumacher G, Reichardt P. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as 2nd-line chemotherapy in gastric cancer - a randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*. 2011 Oct;47(15):2306-14
  14. Kang JH, Lee SI, Lim do H, Park KW, Oh SY, Kwon HC, Hwang IG, Lee SC, Nam E, Shin DB, Lee J, Park JO, Park YS, Lim HY, Kang WK, Park SH. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol*. 2012 May 1;30(13):1513-8.
  15. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK. ToGA Trial Investigators. 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 Aug 28;376(9742):687-97. Epub 2010 Aug 19. Erratum in: *Lancet*. 2010 Oct 16;376(9749):1302.
  16. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Lipatov O, Kim TY, Cunningham D, Rougier P, Komatsu Y, Ajani J, Emig M, Carlesi

- R, Ferry D, Chandrawansa K, Schwartz JD, Ohtsu A; RAINBOW Study Group  
 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: 1224–1235.
17. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, Eder JP, Golan T, Le DT, Burtness B, McRee AJ, Lin CC, Pathiraja K, Lunceford J, Emancipator K, Juco J, Koshiji M, Bang YJ. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *The Lancet. Oncology*, 2016; 17(6): p. 717-26.
  18. Dung T. Le, Jennifer N. Uram, Hao Wang, Holly Kemberling, Aleksandra Eyring, Bjarne Bartlett, Richard M. Goldberg, Todd S. Crocenzi, George A. Fisher, James J. Lee, Tim F. Greten, Dan Laheru, Nilofer Saba Azad, Ross C. Donehower, Brandon Luber, Minori Koshiji, James R. Eshleman, Robert A Anders, Bert Vogelstein, Luis A. Diaz. PD-1 blockade in mismatch repair deficient non-colorectal gastrointestinal cancers. *J Clin Oncol*, 2016;(34:abstr 195).
  19. Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, Chung HC, Chen JS, Muro K, Kang WK, Yeh KH, Yoshikawa T, Oh SC, Bai LY, Tamura T, Lee KW, Hamamoto Y, Kim JG, Chin K, Oh DY, Minashi K, Cho JY, Tsuda M, Chen LT. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Dec 2;390(10111):2461-2471.
  20. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ. MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006 Jul 6;355(1):11-20.
  21. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre JM, Saint-Aubert B, Genève J, Lasser P, Rougier P. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011 May 1;29(13):1715-21.
  22. Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, Anthuber M, Arends J, Arnold D, Aust D, Baier P, Baretton G, Bernhardt J, Boeing H, Böhle E, Bokemeyer C, Bornschein J, Budach W, Burmester E, Caca K, Diemer WA, Dietrich CF, Ebert M, Eickhoff A, Ell C, Fahlke J,

Feussner H, Fietkau R, Fischbach W, Fleig W, Flentje M, Gabbert HE, Galle PR, Geissler M, Gockel I, Graeven U, Grenacher L, Gross S, Hartmann JT, Heike M, Heinemann V, Herbst B, Herrmann T, Höcht S, Hofheinz RD, Höfler H, Höhler T, Hölscher AH, Horneber M, Hübner J, Izbicki JR, Jakobs R, Jenssen C, Kanzler S, Keller M, Kiesslich R, Klautke G, Körber J, Krause BJ, Kuhn C, Kullmann F, Lang H, Link H, Lordick F, Ludwig K, Lutz M, Mahlberg R, Malfertheiner P, Merkel S, Messmann H, Meyer HJ, Mönig S, Piso P, Pistorius S, Porschen R, Rabenstein T, Reichardt P, Ridwelski K, Röcken C, Roetzer I, Rohr P, Schepp W, Schlag PM, Schmid RM, Schmidberger H, Schmiegel WH, Schmoll HJ, Schuch G, Schuhmacher C, Schütte K, Schwenk W, Selgrad M, Sandler A, Seraphin J, Seufferlein T, Stahl M, Stein H, Stoll C, Stuschke M, Tannapfel A, Tholen R, Thuss-Patience P, Treml K, Vanhoefer U, Vieth M, Vogelsang H, Wagner D, Wedding U, Weimann A, Wilke H, Wittekind C. AWMF; AWMF. German S3-guideline "Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer. *Z Gastroenterol.* 2011 Apr;49(4):461-531.

23. Van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, Richel DJ, Nieuwenhuijzen GA, Hospers GA, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJ, Busch OR, ten Kate FJ, Creemers GJ, Punt CJ, Plukker JT, Verheul HM, Spillenaar Bilgen EJ, van Dekken H, van der Slangen MJ, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AH, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, van der Gaast A; CROSS Group. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012 May 31;366(22):2074-84.
24. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, van Laarhoven HWM, Nieuwenhuijzen GAP, Hospers GAP, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJB, Busch ORC, Ten Kate FJW, Creemers GM, Punt CJA, Plukker JTM, Verheul HMW, Bilgen EJS, van Dekken H, van der Slangen MJC, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AHM, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, Steyerberg EW, van der Gaast A; CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2015; 16 (9):1090 - 1098
25. Lorenzen S1, Hentrich M, Haberl C, Heinemann V, Schuster T, Seroneit T, Roethling N, Peschel C, Lordick F. Split-dose docetaxel, cisplatin and leucovorin/fluorouracil as first-line therapy in advanced gastric cancer and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: results of a phase II trial. *Ann Oncol* 2007; 18: 1673–1679.

26. Homann N1, Pauligk C, Luley K, Werner Kraus T, Bruch HP, Atmaca A, Noack F, Altmannsberger HM, Jäger E, Al-Batran SE. Pathological complete remission in patients with oesophagogastric cancer receiving preoperative 5-fluorouracil, oxaliplatin and docetaxel. *Int J Cancer* 2012; 130: 1706–1713.
27. Thuss-Patience PC, Hofheinz RD, Arnold D, Florschütz A, Daum S, Kretzschmar A, Mantovani-Löffler L, Bichev D, Breithaupt K, Kneba M, Schumacher G, Glanemann M, Schlattmann P, Reichardt P, Gahn B. Perioperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and capecitabine (DCX) in gastro-oesophageal adenocarcinoma: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Ann Oncol* 2012; 23: 2827–2834.
28. Becker K1, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, Böttcher K, Siewert JR, Höfler H. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2003; 98: 1521–1530.
29. Spoerl S, Novotny A, Al-Batran SE, Lordick F, Thuss-Patience P, Pauligk C, Haller B, Feith M, Lorenzen S. Histopathological regression predicts treatment outcome in locally advanced esophagogastric adenocarcinoma. *Eur J Cancer*. 2018 Feb;90:26-33.
30. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, Meiler J, Homann N, Lorenzen S, Schmalenberg H, Probst S, Koenigsmann M, Egger M, Prasnikař N, Caca K, Trojan J, Martens UM, Block A, Fischbach W, Mahlberg R, Clemens M, Illerhaus G, Zirlik K, Behringer DM, Schmiegel W, Pohl M, Heike M, Ronellenfitch U, Schuler M, Bechstein WO, Königsrainer A, Gaiser T, Schirmacher P, Hozaeel W, Reichart A, Goetze TO, Sievert M, Jäger E, Mönig S, Tannapfel A. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *The Lancet Oncology* 2016; 17 (12): 1697 – 1708.
31. Thuss-Patience PC, Al-Batran SE, Siveke JT, Homann N, Malfertheiner P, Glaeser D, Stein A, Tamm I, Daum S, Potenberg J, Florschütz A, Vogel A, Ridwelski K, Ritgen M, Geissler M, Schmalenberg H, Schlattmann P, Lorenz M, Breithaupt K, Pichlmeier U. Pazopanib and 5-FU/oxaliplatin as first-line treatment in advanced gastric cancer: PaFLO, a randomized phase II study from the AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie). *J Clin Oncol*. 2015;33:4033.
32. Cunningham D, Stenning SP, Smyth EC, Okines AF, Allum WH, Rowley S, Stevenson

L, Grabsch HI, Alderson D, Crosby T, Griffin SM, Mansoor W, Coxon FY, Falk SJ, Darby S, Sumpter KA, Blazeby JM, Langley RE. Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2–3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(3):357-370.

## **6. Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Dmitry Bichev, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: " Perioperative Therapieansätze in der Behandlung des Adenokarzinoms des Magens und des ösophago-gastralen Überganges" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)" des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst."

Datum Unterschrift

## **7. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen**

### **Publikation 1**

Perioperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and capecitabine (DCX) in gastro-oesophageal adenocarcinoma: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO){dagger}.

Thuss-Patience PC, Hofheinz RD, Arnold D, Florschütz A, Daum S, Kretzschmar A, Mantovani-Löffler L, Bichev D, Breithaupt K, Kneba M, Schumacher G, Glanemann M, Schlattmann P, Reichardt P, Gahn B.

Ann Oncol. 2012 Nov;23(11):2827-34. doi: 10.1093/annonc/mds129. Epub 2012 Jun 24.

Herr D. Bichev hat Studienpatienten in unserem Zentrum von Diagnosestellung und Aufklärung bis einschließlich Follow up betreut, die Daten erhoben, ins Statistikprogramm (SPSS) teilweise eingetragen und ausgewertet, die Daten interpretiert, in der Planung des Manuskripts, beim Verfassen und Korrektur des Manuskripts teilgenommen.

### **Publikation 2**

High Impact of Histopathological Remission for Prognosis after Perioperative Chemotherapy with ECF and ECF-Like Regimens for Gastric and Gastroesophageal Adenocarcinoma.

Bichev D\*, Treese C\*, von Winterfeld M, Breithaupt K, Dogan Y, Schmidt SC, Daum S, Thuss-Patience PC.

Oncology. 2015;89(2):95-102. doi: 10.1159/000376550. Epub 2015 Mar 21.

Geteilte Autorenschaften sind mit \* markiert.

Die Idee und Fragestellung zu oben genannter Analyse entstand aus Zusammenarbeit von PD Dr. Thuß-Patience, Oberarzt der medizinischen Klinik mit Hämatologie und Onkologie, und D. Bichev. Herr D. Bichev hat die Erhebungsbögen verfasst, die Ein- und Ausschlußkriterien der Analyse definiert, den Primärdatensatz aus der Datenbank und aus dem Archiv der Charité Virchow-Klinikum rekrutiert sowie die Daten schriftlich und digital zusammengefasst (55 von 77 Patienten), Follow up von Patienten aus Virchow-Klinikum telefonisch und persönlich (bei der Magensprechstunde in der Hochschulambulanz) durchgeführt. Später schlug Dr. Treese aus

Charité Benjamin-Franklin-Klinikum die Patientenzahl zu erhöhen. Damit die retrospektive Analyse einen höheren wissenschaftlichen Wert hat, haben wir später moderne Erkenntnisse zur pathologischen kompletten Remission bei Magenkarzinom in die Arbeit implementiert. Um fehlende pathologische Diagnosen bei mehreren Patienten aus Virchow-Klinikum festzustellen, hat Herr Bichev die Zusammenarbeit mit Pathologe Dr. Moritz von Winterfeld eingeleitet. Die Auswertung der Daten und statistische Analyse erfolgten durch D. Bichev und Dr. Treese parallel, um die Sicherheit und die Qualität der Auswertung zu gewährleisten. Herr Bichev hat das Manuskript initial geschrieben und dann bei der Weiterentwicklung und Anpassung des Manuskripts unmittelbar beteiligt war. Während der Zusammenarbeit wurde vereinbart, dass die Publikation mit geteilter Autorenschaft eingereicht wird.

### **Publikation 3**

Impact of pathologic complete response on disease-free survival in patients with esophagogastric adenocarcinoma receiving preoperative docetaxel-based chemotherapy.

Lorenzen S, Thuss-Patience P, Al-Batran SE, Lordick F, Haller B, Schuster T, Pauligk C, Luley K, Bichev D, Schumacher G, Homann N.

Ann Oncol. 2013 Aug;24(8):2068-73. doi: 10.1093/annonc/mdt141. Epub 2013 Apr 16.

Herr D. Bichev hat an Planung und Design der Studie mitgewirkt, die klinischen Daten aus unserer Klinik erhoben und ausgewertet, bei der Interpretation der Daten beteiligt war und beim Schreiben des Manuskripts mitgewirkt.

Unterschrift, Datum und Stempel

Unterschrift des Doktoranden

des betreuenden Hochschullehrers

## **8. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen**

Die ausgewählten Publikationen sind aus rechtlichen Gründen in der elektronischen Version der Dissertation nicht in Kopie enthalten. Geteilte Autorenschaften sind mit \* markiert.

### **Publikation 1**

Perioperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and capecitabine (DCX) in gastro-oesophageal adenocarcinoma: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO){dagger}.

Thuss-Patience PC, Hofheinz RD, Arnold D, Florschütz A, Daum S, Kretzschmar A, Mantovani-Löffler L, Bichev D, Breithaupt K, Kneba M, Schumacher G, Glanemann M, Schlattmann P, Reichardt P, Gahn B.

Ann Oncol. 2012 Nov;23(11):2827-34. doi: 10.1093/annonc/mds129. Epub 2012 Jun 24.

Impact faktor 2012: 7,384

<https://doi.org/10.1093/annonc/mds129>

















## **Publikation 2**

High Impact of Histopathological Remission for Prognosis after Perioperative Chemotherapy with ECF and ECF-Like Regimens for Gastric and Gastroesophageal Adenocarcinoma.

Bichev D\*, Treese C\*, von Winterfeld M, Breithaupt K, Dogan Y, Schmidt SC, Daum S, Thuss-Patience PC.

Oncology. 2015; 89(2):95-102. doi: 10.1159/000376550. Epub 2015 Mar 21.

Impact factor 2015: 1,93

<https://doi.org/10.1159/000376550>

















### **Publikation 3**

Impact of pathologic complete response on disease-free survival in patients with esophagogastric adenocarcinoma receiving preoperative docetaxel-based chemotherapy.

Lorenzen S, Thuss-Patience P, Al-Batran SE, Lordick F, Haller B, Schuster T, Pauligk C, Luley K, Bichev D, Schumacher G, Homann N.

Ann Oncol. 2013 Aug;24(8):2068-73. doi: 10.1093/annonc/mdt141. Epub 2013 Apr 16.

Impact factor 2013: 6,578

<https://doi.org/10.1093/annonc/mdt141>













## **9. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.







## 10. Komplette Publikationsliste

1. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Dogan Y, Rothmann F, Blau I, Schwaner I, Breithaupt K, Bichev D, Grothoff M, Grieser C, Reichardt P. Docetaxel and capecitabine for advanced gastric cancer: investigating dose-dependent efficacy in two patient cohorts. *Br J Cancer* 2011; Aug 9;105(4):505-12.
2. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, Dogan Y, Gebauer B, Schumacher G, Reichardt P. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011; Oct;47(15):2306-14.
3. Flörcken A, Schaefer C, Bichev D, Breithaupt K, Dogan Y, Schumacher G, Gebauer B, Riess H, Dörken B, Thuss-Patience PC. Hepatic arterial infusion chemotherapy for liver metastases from gastric cancer: an analysis in Western patients. *Tumori* 2011 Jan-Feb;97(1):19-24.
4. Bichev D\*, Treese C\*, von Winterfeld M, Breithaupt K, Dogan Y, Schmidt SC, Daum S, Thuss-Patience PC. High Impact of Histopathological Remission for Prognosis after Perioperative Chemotherapy with ECF and ECF-Like Regimens for Gastric and Gastroesophageal Adenocarcinoma. *Oncology* 2015;89(2):95-102.
5. Lorenzen S, Thuss-Patience P, Al-Batran SE, Lordick F, Haller B, Schuster T, Pauligk C, Luley K, Bichev D, Schumacher G, Homann N. Impact of pathologic complete response on disease-free survival in patients with esophagogastric adenocarcinoma receiving preoperative docetaxel-based chemotherapy. *Ann Oncol.* 2013 Aug;24(8):2068-73
6. Thuss-Patience PC, Hofheinz RD, Arnold D, Florschütz A, Daum S, Kretzschmar A, Mantovani-Löffler L, Bichev D, Breithaupt K, Kneba M, Schumacher G, Glanemann M, Schlattmann P, Reichardt P, Gahn B. Perioperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and capecitabine (DCX) in gastro-oesophageal adenocarcinoma: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Ann Oncol.* 2012 Nov;23(11):2827-34.

Geteilte Autorenschaften sind mit \* markiert.

## **11.Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich all den Leuten danken, die durch Ihre Unterstützung das Gelingen dieser Arbeit erst möglich gemacht haben.

Zuerst möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. Peter C. Thuß-Patience für das hochinteressante Thema herzlich danken. Sein kompetenter Rat, seine Unterstützung und seine Hilfe kamen mir in zahlreichen Angelegenheiten und im täglichen Arbeitsalltag in der Klinik sehr zugute. Peter, ohne Dich wäre diese Arbeit niemals entstanden.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Ludmila Zhutschenko und an meine Alma Mater, die Staatliche Medizinische Universität zu Woronesch (Russland), die mir die wissenschaftliche Tätigkeit in Berlin und damit den Weg zur Promotion ermöglichte. Ich bedauere zutiefst, dass Frau Zhutschenko uns zu früh verlassen hat.

Bei der Charité International und Medizinischen Klinik m.S. Hämatologie, Onkologie und Tumormimmunologie, Charité Virchow-Klinikum, bedanke ich mich für die finanzielle Unterstützung in meiner initialen gastärztlichen Tätigkeit.

Ich danke meine Eltern, meine Familie sowie meine Freunde, die mir mit Ratschlägen, Geduld und Ermutigungen zur Seite gestanden haben.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Kolleginnen und Kollegen sowie alle Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen des Klinikums für die außerordentlich gute Zusammenarbeit.