

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Rheumatologie und Infektiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Evaluation von Prognoseparametern für das histopathologische  
Ansprechen von Adenokarzinomen des Magens und  
ösophagogastralen Überganges auf eine neoadjuvante (Radio-)  
Chemotherapie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Hannah Julika Harloff  
aus Berlin

Datum der Promotion: 03.12.2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>II</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>1. Abstrakt (Deutsch) .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Abstrakt (Englisch) .....</b>	<b>9</b>
<b>3. Einleitung.....</b>	<b>11</b>
3.1 Hintergrund	11
3.2 Der Becker-Score	14
3.3 Histopathologische Regression als Prognosefaktor	17
<b>4. Fragestellung.....</b>	<b>20</b>
<b>5. Materialien und Methoden .....</b>	<b>21</b>
5.1 Beschreibung der Studie	21
5.2 Kohorte	23
5.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	23
5.2.2 Follow up.....	23
5.3 Analyse von potenziellen Prognosefaktoren	23
5.3.1 Klinik.....	24
5.3.2 Computertomographie .....	24
5.3.3 Endosonographie .....	26
5.3.4 Tumormarker.....	28
5.3.5 Histologie: .....	29
5.4 Statistik	30
<b>6. Ergebnisse.....</b>	<b>31</b>
6.1 Baseline-Charakteristika	31
6.2 Überleben	33

6.3 Histopathologische Regression und Überleben	35
6.4 Prognosefaktoren	39
6.4.1 Klinik.....	39
6.4.2 Endosonographie .....	44
6.4.3 Computertomographie .....	47
6.4.4 Tumormarker.....	50
6.4.6 Tumorentität .....	55
<b>7. Diskussion .....</b>	<b>57</b>
7.1 Zusammenfassung	57
7.2 Untersuchte Parameter	58
7.2.1 Endosonographie .....	58
7.2.2 Computertomographie .....	60
7.2.3 Klinik.....	61
7.2.4 Tumormarker.....	63
7.3 Limitationen und Stärken der Studie	64
7.4 Schlussfolgerung	65
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>66</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>78</b>
Publikationen	80
Posterpräsentationen	80
<b>Danksagung.....</b>	<b>81</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Gesamtüberleben aller Patienten*innen .....	33
Abbildung 2:	Krankheitsspezifisches Überleben aller Patienten*innen.....	34
Abbildung 3:	Gesamtüberleben aller Patienten*innen abhängig vom Therapie- Protokoll (Radiochemotherapie, zweifach, dreifach).....	34
Abbildung 4:	Gesamtüberleben abhängig von der histopathologischen Regression (alle Patienten*innen) .....	35
Abbildung 5:	Krankheitsspezifisches Überleben abhängig von der histopathologischen Regression (alle Patienten*innen).....	36
Abbildung 6:	Korrelation der histopathologischen Regression und Chemotherapie- Protokollen.....	37
Abbildung 7:	Gesamtüberleben aller Patienten*innen mit zweifacher Chemotherapie abhängig von der histopathologischen Regression .....	37
Abbildung 8:	Gesamtüberleben aller Patienten*innen mit dreifacher Chemotherapie abhängig von der histopathologischen Regression .....	38
Abbildung 9:	Gesamtüberleben aller Patienten*innen mit Radiochemotherapie abhängig von der histopathologischen Regression .....	38
Abbildung 10:	Gesamtüberleben aller Patienten*innen abhängig vom klinischen Status .....	40
Abbildung 11:	Gesamtüberleben abhängig vom klinischen Status bei Patienten*innen mit Karzinom des ösophagogastralen Übergangs .....	40
Abbildung 12:	Gesamtüberleben abhängig vom klinischen Status bei Patienten*innen mit Magenkarzinom .....	41
Abbildung 13:	Korrelation der histopathologischen Regression und Dysphagie, alle Patienten*innen .....	42
Abbildung 14:	Korrelation der histopathologischen Regression und Dysphagie, Entität: Karzinom des ösophagogastralen Übergangs.....	43
Abbildung 15:	Korrelation der histopathologischen Regression und Dysphagie, Entität: Magenkarzinom .....	43
Abbildung 16:	Gesamtüberleben abhängig vom endosonographischen Ansprechen (alle Patienten*innen) .....	44
Abbildung 17:	Gesamtüberleben abhängig vom endosonographischen Ansprechen (Patienten*innen mit Magenkarzinom).....	45
Abbildung 18:	Gesamtüberleben abhängig vom endosonographischen Ansprechen (Patienten*innen mit Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs).....	45
Abbildung 19:	Korrelation der histopathologischen Regression und des endosonographischen Stagings.....	47
Abbildung 20:	Gesamtüberleben abhängig vom computertomographischen Ansprechen (alle Patienten*innen) .....	48

Abbildung 21: Gesamtüberleben abhängig vom computertomographischen Ansprechen (Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs).....	48
Abbildung 22: Gesamtüberleben abhängig vom computertomographischen Ansprechen (Magenkarzinom).....	49
Abbildung 23: Korrelation der histopathologischen Regression und des computertomographischen Stagings .....	50
Abbildung 24: Gesamtüberleben abhängig vom laborchemischen Ansprechen (alle Patienten*innen) .....	51
Abbildung 25: Gesamtüberleben abhängig vom laborchemischen Ansprechen (Magenkarzinom).....	51
Abbildung 26: Gesamtüberleben abhängig vom laborchemischen Ansprechen (Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs).....	52
Abbildung 27: Korrelation der histopathologischen Regression mit dem Ansprechen der Tumormarker .....	53
Abbildung 28: Überleben in Abhängigkeit vom histologischen Typ des Tumors.....	54
Abbildung 29: Korrelation des histologischen Typs mit der histopathologischen Regression.....	55
Abbildung 30: Korrelation der histopathologischen Regression und Tumorentität.....	56

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Der Becker-Score .....	17
Tabelle 2: Bewertung des Tumorsprechens nach RECIST .....	26
Tabelle 3: Baseline-Charakteristika .....	32
Tabelle 4: Klinischer Status (Dysphagie) nach neoadjuvanter Therapie .....	39
Tabelle 5: Korrelation der histopathologischen Regression und Dysphagie .....	42
Tabelle 6: Endosonographie - absolute und prozentuale Häufigkeiten.....	46
Tabelle 7: Korrelation der histopathologischen Regression und Endosonographie.....	46

# 1. Abstrakt (Deutsch)

## **Einleitung:**

Valide prognostische präoperative Standardparameter zum Überleben von Patienten\*innen mit Adenokarzinomen des Magens und ösophagogastralen Übergangs unter neoadjuvanter Therapie und konsekutiver Resektion fehlen. Zumeist erfolgte die Korrelation mit dem Gesamtüberleben, welches jedoch auch abhängig ist von Faktoren wie chirurgischer Qualität oder Komorbiditäten des einzelnen. Die Korrelation mit der histopathologischen Regression nach Becker als Surrogatmarker für das Überleben ist eher Behandler-unabhängig und könnte somit präzisere Daten ergeben. Daher wurden erstmalig klinische und bildgebende Ansprechparameter einer größeren Patienten\*innenzahl (Ansprechen der Klinik, Bildgebung mittels Computertomographie, Endosonographie) unter (Radio-)Chemotherapie mit der histopathologischen Regression verglichen.

## **Methodik:**

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse der Daten von insgesamt 221 Patienten\*innen mit primär operablem Adenokarzinom des Magens oder ösophagogastralen Übergangs, die von 2011-2016 an der Charité Berlin behandelt wurden. Betrachtet wurden die Parameter Computertomographie, Endosonographie, Besserung der Dysphagie unter Chemotherapie und Höhe der Tumormarker, welche vor und nach erfolgter neoadjuvanter (Radio-)Chemotherapie untersucht und statistisch mit dem Überleben und der histopathologischen Regression korreliert wurden.

## **Ergebnisse:**

Für die Parameter Computertomographie und Tumormarker konnte kein signifikanter Zusammenhang mit der histopathologischen Regression festgestellt werden ( $p=0,193$  und  $0,413$ ). Die endosonographisch erhobenen Befunde korrelierten signifikant mit der histopathologischen Regression ( $p=0,003$ ). Das klinische Kriterium „Besserung der Dysphagie unter neoadjuvanter (Radio-)Chemotherapie“ korrelierte in der Subgruppe der

Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs signifikant mit dem Überleben ( $p=0,048$ ), jedoch nicht mit der histopathologischen Regression.

**Schlussfolgerung:**

Die präoperative Endosonographie eignet sich eher als prognostischer Marker, um das histopathologische Ansprechen von Adenokarzinomen des Magens und gastroösophagealen Überganges vorherzusagen. Ebenso scheint die Verbesserung der Dysphagie bei Patienten\*innen mit Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs eine prognostische Relevanz zu haben. Computertomographie und Tumormarker korrelieren dagegen nicht. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen wären nötig, um die Ergebnisse zu validieren.

## 2. Abstrakt (Englisch)

### **Introduction:**

Valid prognostic preoperative standard parameters for the survival of patients with gastric adenocarcinoma and adenocarcinoma of the esophagogastric junction receiving neoadjuvant therapy and consecutive resection are missing. In most cases, the correlation was made with overall survival, which, however, also depends on factors such as surgical quality or individual comorbidities. The correlation with the histopathological regression according to Becker as a surrogate marker for survival is rather independent of the practitioner and could therefore result in more precise data. Therefore, for the first time, clinical and imaging response parameters of a larger number of patients who underwent (radio-) chemotherapy (clinical response, imaging using computed tomography, endosonography) were compared with histopathological regression.

### **Methods:**

This study is a retrospective analysis of the data from a total of 221 patients with primarily operable adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction who were treated at Charité Berlin from 2011-2016. The parameters computed tomography, endosonography, improvement of dysphagia and the level of tumor markers were examined, which were documented before and after neoadjuvant (radio-) chemotherapy and statistically correlated with survival and histopathological regression according to Becker.

### **Results:**

For the parameters computed tomography and tumor markers, no significant correlation with the histopathological regression could be determined ( $p = 0.193$  and  $0.413$ ). The endosonographic findings correlated significantly with the histopathological regression ( $p = 0.003$ ). The clinical criterion "improvement of dysphagia under neoadjuvant (radio-) chemotherapy" correlated significantly with survival in the subgroup of adenocarcinomas of the esophagogastric junction ( $p = 0.048$ ), but not with histopathological regression.

**Conclusion:**

The preoperative endosonography is more suitable as a prognostic marker to predict the histopathological response of adenocarcinomas of the stomach and gastroesophageal junction than the other parameters. The improvement in dysphagia in patients with adenocarcinoma of the esophagogastric junction also seems to have prognostic relevance. Computed tomography and tumor markers, however, do not correlate. Further studies with larger numbers of cases would be necessary to validate these results.

## 3. Einleitung

### 3.1 Hintergrund

Multimodale Therapiekonzepte im Sinne einer neoadjuvanten Radio- und/ oder Chemotherapie mit anschließender kurativ intendierter Resektion und adjuvanter Therapie sind heutzutage bei Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs und Magens im fortgeschrittenen Stadium in Europa Standard (<sup>1,2,3,4</sup>). Zugrunde liegende Studien sind vor allem die MAGIC-Studie, die nach vier Jahren eine Verbesserung des Gesamtüberlebens um 7,4 % und eine extrapolierte Verbesserung des Gesamtüberlebens nach fünf Jahren um 12,5 % (5-Jahres-Überleben 36% vs. 23%) nachweisen konnte sowie die FNCLCC/FFCD 9703-Studie, die auf ein 5-Jahres-Überleben von 38% vs. 24% zugunsten der perioperativen Therapie kam (<sup>2</sup>). Aktuell konnten die Ergebnisse der FLOT4-Studie mit der Dreierkombination FLOT (5-FU, Docetaxel, Oxaliplatin) beim lokalisierten Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs und Magens die Wirksamkeit des perioperativen Therapiekonzepts und Überlegenheit gegenüber des vorherigen Standards ECF in einer randomisierten Phase II/III-Studie klar bestätigen (<sup>5</sup>).

Die präoperative Therapie hat zum Ziel, den Primärtumor zu verkleinern, um eine bessere Ausgangssituation für eine Operation zu schaffen bzw. den Tumor überhaupt erst operabel zu machen. Jedoch profitiert ein Teil der Patienten\*innen nicht von der neoadjuvanten Therapie. So konnten beispielsweise ca. 18% der Patienten\*innen der MAGIC-Studie aufgrund von Progress bzw. Nicht-Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie keine adjuvante Therapie erhalten (<sup>1</sup>). Unter dem aktuellen Therapieregime FLOT erreichten immerhin ca. 40% der operierten Patienten\*innen histopathologisch eine (sub-)totale Regression, die Mehrheit von ca. 60% zeigte jedoch kaum bis gar kein histopathologisches Ansprechen. Ideal wären prädiktive Marker, die bereits vor Einleitung der neoadjuvanten Therapie vorliegen. Alternativ wurde bereits lange nach Parametern gesucht, die eine möglichst frühe Prädiktion ermöglichen, um dann entweder die potenziell nicht erfolgreiche neoadjuvante Therapie abubrechen oder auf die nebenwirkungsreiche Resektion zu verzichten.

Um das Ansprechen des Tumors auf die neoadjuvante (Radio-)Chemotherapie im Verlauf der Therapie zu beurteilen, existieren verschiedene Parameter. Es gibt

Untersuchungen zur Wertigkeit bildgebender Untersuchungen wie Computertomographie, Endosonographie und Positronen-Emissions-Computertomographie (18-FDG-PET) zur Verlaufsuntersuchung <sup>(6,7)</sup>, die sich bisher allerdings nicht durchgesetzt haben. Alternativ existieren erste Ergebnisse auf dem Gebiet der molekularen Marker und Biomarker, bislang jedoch ohne Anwendung in der klinischen Praxis <sup>(8)</sup>. Hier seien beispielsweise die Mikrosatelliteninstabilität und das „DNA excision repair protein“ ERCC als potenzielle Prädiktoren genannt. So konnte mehrfach gezeigt werden, dass Patienten\*innen mit Mikrosatelliten-instabilen Tumoren schlechter auf eine Chemotherapie ansprechen <sup>(1,9)</sup>, wobei in der zuletzt genannten Studie von Haag et al. trotz schlechtem histopathologischen Ansprechen ein besseres Gesamt-Überleben für MSI-H-Patienten\*innen gezeigt werden konnte. ERCC1 ist ein Reparaturgen, das vor DNA-Schäden durch Platin-haltige Chemotherapien schützt. Mehrere chinesische Studien ließen vermuten, dass Patienten\*innen mit einem metastasierten Magenkarzinom, die ein niedriges Level an ERCC1 mRNA exprimierten, signifikant länger überlebten bzw. bestimmte ERCC1-Polymorphismen mit einer Chemotherapie-Resistenz assoziiert waren <sup>(10,11)</sup>, die Ergebnisse waren jedoch inkonsistent und ließen sich in einer Meta-Analyse nicht betätigen <sup>(12)</sup>. Dies sind nur exemplarisch einige Marker, die eine Rolle spielen könnten, viele mehr werden in aktuellen Studien untersucht.

Neben der präoperativen Responsebeurteilung hat sich die oben bereits erwähnte histopathologische Response-Evaluation zur Erfassung der Regression des Tumors auf histologischer Ebene mithilfe verschiedener Regressionsgraduierungssysteme als Prognoseparameter etabliert. Laut S3-Leitlinie von 2019 für Magenkarzinome soll nach präoperativer Therapie eine histologische Bestimmung des Tumorregressionsgrades nach Becker erfolgen <sup>(13)</sup>.

Diese Empfehlung basiert auf den Ergebnissen aktueller Arbeiten, die darauf hinweisen, dass die therapieinduzierte Tumorregression bei Adenokarzinomen des Magens und ösophagogastralen Übergangs einen wesentlichen prognostischen Faktor neben dem Nachweis einer Lymphknotenmetastasierung für das Überleben der Patienten\*innen darstellt <sup>(14)</sup>. Aus diesem Grund wird das histopathologische Ansprechen des Tumors bereits als Endpunkt in Studien eingesetzt, die beispielsweise die Wirksamkeit neuer neoadjuvanter Therapie-Regime überprüfen <sup>(32)</sup>.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, präoperative Parameter zu identifizieren, die es vor (Histologie), während (klinisches Ansprechen) oder im Anschluss an die präoperative Therapie (Endosonographie, Computertomographie, Tumormarker) erlauben, das histopathologische Ansprechen des Tumors als Surrogatparameter für das Überleben vorherzusagen.

- 1) Ein während der Therapie erhobener Parameter kann helfen, so früh wie möglich Patienten\*innen, die nicht auf die präoperative Chemotherapie ansprechen, zu identifizieren, um diese entweder direkt der Resektion zuzuführen oder ggf. alternative Therapieschemata wie z.B. eine neoadjuvante kombinierte Radiochemotherapie nach Chemotherapie anzubieten.
- 2) Für die Therapieplanung wäre es ein ungemeiner Gewinn, das Ansprechen des Tumors vor der OP präzise einstufen zu können, da man daraus die Sinnhaftigkeit einer Tumorsektion (neu) einschätzen könnte. Gegebenenfalls ließe sich daraus ableiten, dass eine kurativ intendierte Resektion gar nicht mehr wahrscheinlich ist bzw. man könnte bereits vor der OP die Prognose des Patienten\*innen mit/ohne OP abschätzen und gegen die Morbidität und Mortalität der Resektion abwägen.

Konkret wurden folgende Parameter untersucht: Die Histologie im Sinne eines evtl. Vorhandenseins von Siegelringzellen, die Bildgebung vor und nach der präoperativen Therapie (Computertomographie und Endosonographie), Tumormarker vor und nach der präoperativen Therapie (CEA, CA72-4) sowie das klinische Ansprechen (Parameter Dysphagie). Jeder der genannten Parameter wurde dahingehend überprüft, ob er mit dem histopathologischen Ansprechen des Tumors nach dessen Resektion korreliert. Für die bildgebenden Verfahren gilt, dass sie bereits standardmäßig zur Therapiekontrolle eingesetzt werden, jedoch wurde in verschiedenen Arbeiten gezeigt, dass Defizite in der Sensitivität bestehen.

Bisher wurden die genannten Parameter zumeist nur mit dem Überleben der Patienten\*innen korreliert, jedoch nicht anhand größerer Patienten\*innengruppen unmittelbar mit dem histopathologischen Ansprechen des Tumors (15, 6, 16). Es fehlt also der direkte Rückschluss vom klinischen, laborchemischen und bildgebenden Ansprechen auf die histopathologische Tumorregrression. Diese weist im Vergleich zu anderen Parametern wie dem Krankheits-freien Überleben beziehungsweise dem Gesamtüberleben den Vorteil auf, dass die Tumorregrression nicht durch operative

Parameter oder Patienten\*innen-abhängige Parameter wie wesentliche Komorbiditäten beziehungsweise weitere Therapien beeinflusst wird.

Für die Einschätzung der histopathologischen Tumorregression existieren verschiedene Klassifikationssysteme, die jeweils verschiedene Regressionsgrade unterscheiden. Hierbei werden zwei unterschiedliche Herangehensweisen unterschieden. Die eine bezieht sich auf das Verhältnis von verbliebenem Tumor zu Fibrose, die andere orientiert sich am prozentualen Anteil des verbliebenen Tumors als Referenz für das Grading <sup>(17)</sup>. Bei den Magen- und Ösophagus-Karzinomen hat sich der Becker-Score etabliert <sup>(18)</sup>. Daneben gibt es für den Gastrointestinaltrakt unter anderem das Regressionsgraduierungssystem nach Mandard für Plattenepithelkarzinome des Ösophagus <sup>(19)</sup>, nach Mansour für Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs <sup>(20)</sup> sowie nach Rödel <sup>(21)</sup> und Dworak <sup>(22)</sup> für Rektum-Karzinome, die im europäischen Raum angewendet werden. Die vorliegende Arbeit verwendet den Becker-Score als Endpunkt, da er für Magen- und Ösophaguskarzinome am häufigsten angewendet wird.

### 3.2 Der Becker-Score

Der Becker-Score ist ein von der Pathologin Prof. Dr. Karen Becker, TU-München, im Jahr 2003 entwickeltes Regressionsgraduierungs-System für das histopathologische Ansprechen von Tumoren auf neoadjuvante Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie <sup>(18)</sup>. In seiner ursprünglichen Form entwickelte Becker den Score anhand von Beobachtungen bei Tumoren des Magens und ösophagogastralen Übergangs, die mit neoadjuvanter Chemotherapie behandelt wurden. Inzwischen kommt der Score auch bei Ösophagustumoren nach neoadjuvanter (Radio-)Chemotherapie zur Anwendung (Chemotherapie: Langer et al. <sup>(23)</sup>; Radiochemotherapie: Schneider, Baldus et al. <sup>(24)</sup>, Meredith, Weber, Turagah et al. <sup>(25)</sup>). Die Regressionsgraduierung nach Becker basiert auf einer Schätzung des prozentualen Anteils von vitalem Tumorgewebe in dem makroskopisch identifizierbaren Tumorbett, welches durch Narbengewebe gekennzeichnet ist und sich dadurch klar von dem umliegenden Gewebe abgrenzen lässt. Mithilfe verschiedener histologischer Färbungen (Hämatoxylin/Eosin, PAS, von Gieson) kann das Tumorbett relativ exakt gemessen werden und eine Unterscheidung der verschiedenen Zelltypen vorgenommen werden. Nach vielfältigen Analysen definierte

Becker drei verschiedene Regressionsgrade: Grad 1 bedeutet „komplette Remission“, das heißt es befinden sich keine residuellen Tumorzellen in dem ausgemachten Tumorbett. Dieser Status des vollständigen Ansprechens auf die neoadjuvante Chemotherapie wird auch als „pCR“ (pathologic complete response) bezeichnet, was in der TNM-Klassifikation nach UICC einem ypT0 entspricht. Becker unterteilte Grad 1 in zwei Abstufungen: Grad 1a, die eigentliche pCR und Grad 1b, die sogenannte „subtotale Regression“, bei der sich < 10% residuelle Tumorzellen in dem Tumorbett befinden. Grad 2, die „partielle Regression“ ist definiert als Verbleib von 10 – 50% residuellen Tumorzellen im initialen Tumorbett und Grad 3 ist gekennzeichnet durch > 50% Residualtumor, hier hat also nur eine minimale oder gar keine Regression stattgefunden. Die Becker Klassifikation wird in Tabelle 1 dargestellt. In der Erstbeschreibungsstudie von Becker et al. wurde auch ein Graduierungssystem mit fünf verschiedenen Graden getestet (komplette, subtotale, partielle, minimale und keine Regression), das jedoch keine signifikante Assoziation mit dem Überleben aufwies (18). Eine wesentliche Limitation der Becker-Klassifikation ist die fehlende Beurteilung der systemischen Manifestation der Erkrankung. Ebenso wird der Lymphknotenstatus hier nicht berücksichtigt, nur der Primärtumor wird hinsichtlich seiner Regression beurteilt. Neuere Daten zeigen, dass ein Lymphknotenbefall nach neoadjuvanter Therapie einen eigenständigen Risikofaktor darstellt, sodass dieser in die Prognoseevaluation in der klinischen Gesamteinschätzung mit einbezogen werden sollte (14). Auch werden natürlich eventuell neu aufgetretene Metastasen nicht mit abgebildet. Schmidt et al. konnten zeigen, dass auch bei Patienten\*innen mit einer (sub-)totalen Regression nach Becker et al. ein positiver Nodalstatus keine Seltenheit ist (Lymphknotenmetastasen bei 20,9% der Patienten\*innen mit Grad 1a und 41,6% der Patienten\*innen mit Grad 1b). Dies unterstreicht die unangefochtene Gültigkeit der traditionellen TNM-Klassifikation als etablierten Prognosefaktor. Die histopathologische Regression könne additiv als „in vivo-Test“ der Chemosensitivität des Tumors interpretiert werden (26). In einer Delphi-Befragung unter Pathologen\*innen von 2019 wird als Ergänzung zu der herkömmlichen Graduierung nach Becker et al. die Angabe der histopathologischen Lymphknoten-Regression (a=komplettes Ansprechen, b=partielles Ansprechen, c=keine Zeichen eines Tumoransprechens) vorgeschlagen (27). Hierbei muss jedoch bedacht werden, dass regressive Veränderungen in Lymphknoten auch unabhängig von einer zytotoxischen Therapie auftreten können und Tumormanifestationen in Lymphknoten auch ohne

Vernarbung abheilen können. Aus diesem Grund hat die Graduierung der Lymphknoten-Regression noch keinen Einzug in offizielle Graduierungssysteme erhalten.

Als weiterer Nachteil wird international die zu hohe Komplexität der Regressionsgraduierung nach Becker et al. angesehen. Teilweise wird insbesondere im angloamerikanischen Sprachraum ein vereinfachtes, dreistufiges Regressionsgrading nach Ryan et al. an gastrointestinalen Tumoren bevorzugt, das jedoch hauptsächlich bei Rektumkarzinomen angewendet wird. Hier wird der Anteil von Fibrose und Tumorzellen zueinander in Beziehung gesetzt und zwischen vollständiger Regression (keine oder wenige vitalen Tumorzellen) und mehr oder weniger Tumorzellen im Vergleich zu Fibrose/Desmoplasie unterschieden <sup>(28)</sup>.

Um herauszufinden, welche histopathologischen Charakteristika mit einem Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie assoziiert oder Indikatoren für das Ansprechen waren, wurden die resezierten Tumorproben der mit neoadjuvanter Chemotherapie behandelten Patienten\*innen mit Proben von Patienten\*innen verglichen, die sich nur einer Operation ohne vorherige Therapie unterzogen hatten. Dabei fielen einige histopathologische Veränderungen auf, die deutlich häufiger bei Tumorproben von Patienten\*innen vorkamen, die mit neoadjuvanter Chemotherapie behandelt worden waren. Beispielsweise gab es im Falle eines Ansprechens in den lumennahen Arealen häufig tumorfreie, narbige Verödung im zentralen, oberflächlichen Bereich des Tumorbetts mit gleichzeitig vorhandenen, teilweise diskontinuierlich wachsenden Inseln aus residuellen Tumorzellen in tieferen, peripheren Abschnitten des Tumoralagers. Dieser zonale Aufbau mit zentraler, tumorzellfreier Narbenzone und Residualtumor in der Peripherie konnte im Rahmen von Beckers Studie in keinem einzigen Resektat eines\*r Patienten\*in entdeckt werden, der nur mit einer Operation behandelt wurde und spricht deshalb für einen Chemotherapie-induzierten zentrifugalen Verlauf der Tumorregression <sup>(18, 29)</sup>.

Dieses letzte Beispiel zeigt auch den Unterschied zur UICC pTNM-Klassifikation, mit der die Ausdehnung des Tumors nach Resektion (pT) angegeben wird: Der pT-Status beschreibt die tiefste Infiltration des Tumors, d.h. die Einteilung richtet sich nach der tiefsten Wandschicht, in der sich noch Tumorzellen befinden <sup>(30)</sup>. Wenn also in tiefen Wandschichten noch Tumorzellen vorhanden sind, wie oben beschrieben, wird der Tumor automatisch in ein höheres pT-Stadium eingeordnet, obwohl er möglicherweise

nach Becker et al. ein gutes histopathologisches Ansprechen zeigt, weil der prozentuale Anteil verbliebener Tumorzellen gering ist. Dies ist vor allem deshalb interessant, weil sich daraus die Frage ergibt, welches der beiden Klassifikationssysteme die größere prognostische Sicherheit bietet.

Tabelle 1: Der Becker-Score

<b>Regressions-Grad</b>	<b>Beschreibung</b>
Complete Response (CR) Becker 1a	keine Tumorzellen mehr sichtbar
Subtotal Response (SR) Becker 1b	< 10 % residuelle Tumorzellen / Tumorbett
Partial Response (PR) Becker 2	10-50% residuelle Tumorzellen / Tumorbett
Minor Response (MR) Becker 3	> 50% residuelle Tumorzellen / Tumorbett

### 3.3 Histopathologische Regression als Prognosefaktor

Der histopathologische Regressionsgrad wird bereits als Endpunkt in Studien eingesetzt, die das Ansprechen von Tumoren des Gastrointestinaltrakts auf die neoadjuvante Chemotherapie untersuchen (<sup>31,32</sup>). Dieses Vorgehen beruht auf aktuellen Studien, die zeigen konnten, dass der histopathologische Regressionsgrad als morphologisches Korrelat des Ansprechens oder Nicht-Ansprechens auf die neoadjuvante Therapie mit dem Überleben der Patienten\*innen assoziiert war (<sup>33,34,1,3</sup>). Das Maß der prognostischen Vorhersagekraft der histopathologischen Regression war in den unterschiedlichen betrachteten Studien jedoch nicht einheitlich. So berichteten einige Gruppen, dass die histopathologische Tumorregression in der multivariaten Analyse signifikant mit dem Überleben der Patienten\*innen korrelierte (<sup>35, 36, 23, 37, 34</sup>), davon teilweise mit der Einschränkung, dass sie nur in Bezug auf das Gesamtüberleben das Signifikanzlevel erreichte, nicht aber bezüglich des krankheitsfreien Überlebens (<sup>36</sup>). Die Gruppe um Lorenzen et al. zeigte zum Beispiel in einer retrospektiven Analyse, dass in ihrer Gruppe nur eine pCR prognostisch relevant war, nicht aber die anderen

Regressionsgrade <sup>(34)</sup>. Insgesamt zeigte sich die histopathologische Regression auf Basis dieser sechs Studien jedoch als unabhängiger prognostischer Faktor. Kritisch positionierte sich hierzu unter anderen die aufgrund ihrer hohen Patientenzahl als valide eingeschätzte Studie von Schmidt et al.: Diese attestierte der histopathologischen Tumorregression im Gegensatz dazu nicht den Status als unabhängiger prognostischer Faktor, da sie in der multivariaten Analyse nicht das Signifikanzlevel erreichte <sup>(26)</sup>. Jedoch wurde in der Arbeit der genaue Zeitraum des Studieneinschlusses nur als „over this long time period“ angegeben, jedoch nicht genauer spezifiziert, was auf Grund doch deutlich verbesserter operativer und perioperativer Techniken, Einfluss gehabt haben dürfte <sup>(26)</sup>.

Betrachtet man die verschiedenen Tumorentitäten, ergeben sich ebenfalls Unterschiede in Bezug auf die prognostische Aussagekraft des Regressionsgraduierungssystems. Für Plattenepithelkarzinome hat sich die Graduierung nach Mandard, welche die Kategorien „komplette“, „partielle“ (1 – 10% Resttumor) und „keine Antwort“ beinhaltet, etabliert <sup>(36, 23)</sup>. Die Autoren\*innen verwiesen darüber hinaus auf andere Studien, die bestätigen, dass bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus nach neoadjuvanter Therapie auch ein partielles Ansprechen prognostisch relevant ist <sup>(38)</sup>.

Bei den Adenokarzinomen des Magens und gastroösophagealen Übergangs stellt sich das Bild nicht ganz so homogen dar. Einige Autoren plädieren für die Einteilung in „Responder“ (Grad 1a und 1b) und „Non-Responder“ (Grad 2 und 3) <sup>(37)</sup>, andere kommen zu dem Schluss, dass nur eine pCR mit einer signifikant besseren Prognose verbunden sei <sup>(34, 39)</sup>.

Vergleicht man die verschiedenen Tumorsubtypen des Adenokarzinoms, konnten keine Unterschiede in Bezug auf den Stellenwert der histopathologischen Tumorregression als prognostischer Faktor festgestellt werden. Siegelringzellkarzinome sprachen zwar in manchen Studien weniger häufig auf die Therapie an <sup>(37, 40)</sup>, taten sie dies jedoch, hatten die Patienten\*innen ebenso einen Überlebensvorteil wie Patienten\*innen mit anderen Tumorsubtypen <sup>(41)</sup>.

Im Vergleich zu anderen prognostischen Faktoren identifizierte die Arbeitsgruppe um Prof. Becker die histopathologische Tumorregression als einzigen unabhängigen prognostischen Parameter <sup>(23)</sup>. Diese Studie mit 92 Resektaten demonstrierte auch deren Überlegenheit im Vergleich zur TNM-Klassifikation, die sich in der multivariaten Analyse nicht als unabhängiger prognostischer Faktor herausstellte. Dies könnte dadurch

erklärbar sein, dass residuelle Tumorzellen oft in der Peripherie des Tumors verbleiben, was zur Folge hat, dass sich der T-Status nach neoadjuvanter Therapie trotz eines Ansprechens des Tumors nicht zwangsläufig verändert (<sup>18</sup>). Dies unterstreicht auch eine Studie von Ott et al., in der mehr als 40% der Responder ein hohes ypT-Stadium von 3 oder 4 aufwiesen (<sup>40</sup>).

Zudem konnten Becker et al. zeigen, dass ypT3-Patienten\*innen mit einer HPR Grad 2 signifikant länger überlebten, als ypT3-Patienten\*innen mit einer HPR von 3, was wiederum die Bedeutung eines partiellen Ansprechens bei Ösophagus-Tumoren unterstreicht (<sup>23</sup>).

## 4. Fragestellung

Die vorliegende retrospektive Arbeit widmet sich primär der Fragestellung, ob und welche prognostischen klinischen, pathohistologischen, serologischen und bildgebenden Parameter ein histopathologisches Ansprechen von Adenokarzinomen des Magens- und ösophagogastralen Übergangs auf eine neoadjuvante Therapie vorhersagen. Hierfür wurde der histopathologische Regressionsgrad nach Becker als Parameter für das Ansprechen gewählt. Sekundär wurde auch das Gesamtüberleben der Patienten\*innen als bisheriger Standard-Endpunkt betrachtet.

## 5. Materialien und Methoden

### 5.1 Beschreibung der Studie

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse der Daten von insgesamt 221 Patienten\*innen mit einem histologisch gesicherten Magenkarzinom oder einem Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs, die von 2011 bis 2016 an der Charité Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden. Die Patienten\*innen befanden sich in einem kurativ behandelbaren Tumorstadium (keine Fernmetastasen, funktionell operabel) mit Indikation für eine neoadjuvante (Radio-)Chemotherapie. Laut S3-Leitlinie „sollte/soll“ bei lokalisierten Magenkarzinomen der Kategorien uT3 und resektablen uT4a Tumoren eine perioperative Chemotherapie durchgeführt, d.h. präoperativ begonnen und postoperativ fortgesetzt werden, bei uT2-Tumoren „kann“ diese erfolgen (Leitlinie 2019).

Zur Identifizierung geeigneter Patienten\*innen erfolgte zunächst über das Archiv der Pathologie eine systematische Suche aller Patienten\*innen, die seit 2011 mit einem Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs und Magens an der Charité behandelt wurden. Anhand dieser Auswahl wurden nun diejenigen Patienten\*innen selektiert, bei denen eine neoadjuvante (Radio-)Chemotherapie indiziert war und durchgeführt wurde.

Die Einsicht in die Patientenakten erfolgte über das SAP-Klinikdokumentationssystem der Charité. Fehlende Daten wurden den im SAP archivierten Arztbriefen oder dem Krebsregister Berlin Brandenburg entnommen. Darüber hinaus wurde bei fehlender Dokumentation des histologischen Regressionsgrades nach Becker dieser nachträglich durch Pathologen\*innen der Charité Universitätsmedizin Berlin bestimmt. Es wurden folgende Patientencharakteristika erfasst: Alter, Geschlecht, Zeitpunkt der Diagnosestellung, Art/Lokalisation des Tumors (Magen, AEG I/II/III), Entität nach Laurén-Klassifikation, Staging-Befunde (CT, EUS) initial und nach abgeschlossener neoadjuvanter (Radio-)Chemotherapie, Tumormarker vor und nach neoadjuvanter (Radio-)Chemotherapie, Art des Chemotherapie-Regimes, TNM-Stadium initial und abschließend anhand des Tumorpräparates, OP-Technik, Regressionsgrad nach Becker des Tumorpräparates (nach abgeschlossener neoadjuvanter (Radio-)Chemotherapie), adjuvante Chemotherapie (ja/nein), Dauer des Follow ups, Tod innerhalb des Follow-Ups und Tumortod.

Verschiedene Therapieregime kamen zum Einsatz, welche sich an den aktuellen Empfehlungen orientierten. Unterschieden wurden 2- und 3-fache, Taxan-haltige und nicht-Taxan-haltige Chemotherapie-Schemata sowie Radio-Chemotherapie. Der bisherige Standard bestand in einer Cisplatin/5-FU-basierten Chemotherapie (1,2), jüngst konnte jedoch gezeigt werden, dass ein Oxaliplatin/Docetaxel-haltiges Schema diesem überlegen ist (5). Im Anschluss an die präoperative Behandlung erhielten die Patienten\*innen eine kurativ intendierte Resektion ihres Befundes, wobei bei Karzinomen des Magens eine Magenresektion mit Roux-Y-Anastomose und bei Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs (AEG I) eine Ösophagusresektion mit Magenhochzug, bei AEG II eine transhiatale Ösophagusresektion mit Magenhochzug durchgeführt wurde, sofern nicht individuell die Indikation für ein abweichendes Verfahren bestand. Angestrebt wurde entsprechend eine R0-Resektion. Postoperativ wurden die Patienten\*innen leitliniengemäß bei begonnener präoperativer Chemotherapie der Komplettierung mittels postoperativer Chemotherapie zugeführt, sofern keine Kontraindikation bestand. Die Tumorpräparate wurden histologisch aufbereitet und der Regressionsgrad nach Becker bestimmt. Für die vorliegende Arbeit wurde der finale Regressionsgrad (nach stattgehabter neoadjuvanter (Radio-)Chemotherapie) als primärer Endpunkt festgelegt. In einem zweiten Schritt wurden die bei den Patienten\*innen durchgeführten Staging-Untersuchungen Computertomographie des Abdomens mit Kontrastmittel, Endosonographie und die laborchemische Bestimmung der Tumormarker CEA und CA72-4 hinsichtlich ihrer Aussagekraft bezüglich des Ansprechens des Tumors auf die neoadjuvante (Radio-)Chemotherapie in Form des finalen Becker-Grades untersucht. Bei der Bestimmung der Tumormarker wurde der Wert als Vielfaches der Norm beim initialen Staging und nach der neoadjuvanten (Radio-)Chemotherapie angegeben. In einem zweiten Schritt wurde die Differenz dieser beiden Werte errechnet und entsprechend als normal, Ansprechen (Response) bei  $\geq 50\%$ igem Abfall, stabiler Erkrankung (SD) und Fortschreiten der Erkrankung (PD) bei  $\geq 50\%$ igem Anstieg eingeteilt. Ursprünglich geplant war es, die Modalitäten Bildgebung und Tumormarker im Intervall zu betrachten (vor Therapie, während der Therapie, nach der Therapie), dafür waren jedoch nicht genügend Daten vorhanden, sodass lediglich der Status quo vor und nach der Therapie in die Auswertung miteinbezogen wurde.

## 5.2 Kohorte

### 5.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten\*innen in einem Tumorstadium mit kurativ intendierter Therapie und Empfehlung einer perioperativen Therapie. Dabei handelt es sich um Patienten\*innen mit einem bildgebendem oder klinischem Tumorstadium nach TNM uT2-uT4, jedem N und M0, d.h. ohne Fernmetastasen. Abwandlungen/Dosisreduzierungen des Therapieregimes wurden toleriert, wenn diese beispielsweise aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen erforderlich waren. Des Weiteren wurden nur Patienten\*innen eingeschlossen, die vor und nach der neoadjuvanten Therapie ein dokumentiertes Staging erhielten, das eine Bildgebung (Endosonographie und/oder Computertomographie), einen klinischen Status und gegebenenfalls die Bestimmung von Tumormarkern enthielt.

### 5.2.2 Follow up

Der Beobachtungszeitraum der Patienten\*innen nach Abschluss der Therapie erstreckte sich bis einschließlich Dezember 2018. Die Sterbedaten einschließlich der Todesursache wurden mithilfe des Krebsregisters des Charité Comprehensive Cancer Centers erhoben, ebenso der Zeitpunkt des letzten Kontaktes.

## 5.3 Analyse von potenziellen Prognosefaktoren

Für die Evaluation des Ansprechens auf die neoadjuvante Therapie wurden vier verschiedene Faktoren aus den Bereichen Klinik, bildgebende Verfahren und Laborparameter gewählt. Diese wurden je einmal vor Beginn der neoadjuvanten Therapie und nach deren Abschluss, also vor der OP, erhoben beziehungsweise durchgeführt. Sofern vorhanden, wurden etablierte Scores benutzt, um das Ansprechen beziehungsweise den Progress im Vergleich mit dem Ausgangsbefund zu beurteilen.

### 5.3.1 Klinik

Aus dem Bereich Klinik wurde das Symptom der Dysphagie als möglicher prädiktiver Faktor gewählt. Dysphagie ist insbesondere bei Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs ein häufiges (Früh-) Symptom. Als klinisches Ansprechen wurde gewertet, wenn der Patient im Vergleich zur Situation vor der Therapie besser schlucken konnte. Das Symptom wurde bei jeder ärztlichen Konsultation im Rahmen der Fortführung der neoadjuvanten (Radio-)Chemotherapie abgefragt, gewertet wurde die Angabe bei der letztmaligen präoperativen Vorstellung.

### 5.3.2 Computertomographie

Die Computertomographie des Thorax und Abdomens mit Kontrastmittel kommt ebenso wie der EUS routinemäßig beim initialen Staging sowie beim Restaging nach erfolgter neoadjuvanter Therapie zum Einsatz. Hierbei wird nicht nur das Vorhandensein von Fernmetastasen beurteilt, sondern auch der lokoregionäre Befund, beispielsweise anhand von Wandverdickung und Lymphknotenbefall. Wie auch die Endosonographie, ist die Computertomographie ungenau bei der Detektion von malignen Lymphknoten<sup>(42)</sup>. Die Computertomographien wurden wie auch die endosonographischen Untersuchungen an der Charité durchgeführt und von erfahrenen Radiologen\*innen befundet. Anhand deren Einschätzung unter Einbeziehung des Ausgangsbefundes erfolgte eine Klassifizierung anhand von bildmorphologischen Gesichtspunkten. Diese wurden im schriftlichen Befund festgehalten und für die vorliegende Studie übernommen. Als Referenz galten die Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, abgekürzt „RECIST“<sup>(43)</sup>. Hier werden grundsätzlich „Target Lesions“ von „Non-Target Lesions“ unterschieden. Target-Lesions (Zielläsionen) sind definiert als alle messbaren Tumormanifestationen >10 mm (inklusive Lymphknoten >15 mm), bis zum Maximum von zwei Läsionen pro Organ und fünf Läsionen insgesamt, repräsentativ für alle befallenen Organe. Sie werden zu Behandlungsbeginn gemessen und die Summe ihrer längsten Durchmesser als Referenz für die Quantifizierung der Tumormasse errechnet (LD-Summe). Alle anderen, nicht messbaren, Läsionen werden (falls vorhanden) als Non-Target-Läsionen bezeichnet. Die verschiedenen Kategorien nach RECIST waren „Komplettes Ansprechen“ (CR), „Partielles Ansprechen“ (PR), „Stabile Erkrankung“ (SD), und „Fortschreitende Erkrankung“ (PD), entsprechend der Kategorien bei der

Endosonographie. Hier wird in einem ersten Schritt wiederum zwischen Target-Läsionen und Non-target-Läsionen nach folgendem Schema unterschieden:

#### 1) Target-Läsionen

- *Komplette Remission* (engl. *complete response/remission*, CR): Alle Zielläsionen sind verschwunden.
- *Partielle Remission* (PR): Die LD-Summe der Zielläsionen ist um mindestens 30 % gesunken, verglichen mit dem Basiswert.
- *Stabile Erkrankung* (*stable disease*, SD): Weder PR noch PD
- *Progression* (*progressive disease*, PD): Die LD-Summe ist um mindestens 20 % gestiegen bei absoluter Zunahme von mindestens 5 mm, verglichen mit dem niedrigsten erreichten Wert, oder es haben sich neue Läsionen gebildet.

#### 2) Non-Target-Läsionen

- *Komplette Remission* (CR): Alle Non-Target-Läsionen sind verschwunden, alle Tumormarker-Konzentrationen sind wieder im Normbereich.
- *Inkomplette Remission / Stable-Disease* (SD): Eine oder mehrere Non-Target-Läsionen sind verblieben, und/oder Tumormarkerkonzentrationen bleiben erhöht.
- *Progression* (PD): eine oder mehrere neue Läsionen, und/oder eindeutige Größenzunahme von bestehenden Non-Target-Läsionen

In einem zweiten Schritt wird das Gesamtansprechen anhand der Target lesions und Non-target lesions ermittelt (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Bewertung des Tumoransprechens nach RECIST

<b>Target lesions</b>	<b>Non-target lesions</b>	<b>New lesions</b>	<b>Overall response</b>
CR	CR	No	CR
CR	Non-CR/non-PD	No	PR
CR	Not evaluated	No	PR
PR	Non-PD or not all evaluated	No	PR
SD	Non-PD or not all evaluated	No	SD
Not all evaluated	Non-PD	No	NE
PD	Any	Yes or No	PD
Any	PD	Yes or No	PD
Any	Any	Yes	PD

*CR = complete response, PR = partial response, SD = stable disease, PD = progressive disease, and NE = inevaluable*

### 5.3.3 Endosonographie

Die Endosonographie kommt bei Erstdiagnose eines Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs oder Magens zum Einsatz, um das initiale T- und N-Stadium zu bestimmen. Mittels Endosonographie kann die Eindringtiefe sehr sensitiv erkannt werden. Die aktuelle S3-Leitlinie für Magenkarzinome stützt sich hierbei im Rahmen ihrer Empfehlung auf eine koreanische Übersichtsarbeit von Kwee et al., die eine diagnostische Genauigkeit des T-Stagings zwischen 65% und 92% beschrieb<sup>(42)</sup>. Ferner wird eine 22 Studien umfassende Meta-Analyse von Puli et al.<sup>(44)</sup> genannt, die auf eine gepoolte Sensitivität bzw. Spezifität für das endosonographische T-Staging von 88,1% bzw. 100% (T1), 82,3% bzw. 95,6% (T2), 89,7% beziehungsweise 94,7% (T3) und 99,2% bzw. 96,7% (T4) kamen. Als Einschränkungen der Treffsicherheit für das endosonographische T-Staging werden die Beurteilung der Serosabeteiligung, Siewert

Typ III-Tumoren, nicht passierbare Stenosen, ulzerierende Tumoren, undifferenzierte Karzinome beziehungsweise der diffuse Tumortyp nach Laurén sowie ein zunehmender Tumordurchmesser genannt. Die T-Kategorie wird mittels Endosonographie ähnlich wie bei der Computertomographie etwas häufiger (median Endosonographie 10,6%; Computertomographie 9,4%) überschätzt als unterschätzt (median EUS 7,6%; CT 6,7%)<sup>(42)</sup>. Dies ist auch im Restaging der Fall.

Laut aktueller S3-Leitlinie (Version 2, 2019) ist die Sensitivität des endosonographischen Stagings für die Bestimmung des N-Stadiums unbefriedigend<sup>(13)</sup>. Die Leitlinie stützt sich wiederum auf die Arbeit von Puli et al., die für die endosonographische Diagnose eines N1-Stadiums eine gepoolte Sensitivität von 58,2% bei einer Spezifität von 87,2% und für die endosonographische Diagnose eines N2-Stadiums von 64,9% bzw. 92,4% fanden. Um die diagnostische Genauigkeit zu verbessern, kann eine endosonographisch gestützte Feinnadelpunktion von malignitätssuspekten Lymphknoten durchgeführt werden. Bei Magenkarzinomen wird dies trotz hoher Bedeutung einer Metastasierung in regionale Lymphknoten jedoch nicht empfohlen, da daraus keine Konsequenz auf Therapieentscheidungen hervorgeht und durch Nadelpassage des Primärtumors oder Tumorzellkontamination der intraluminalen Flüssigkeit falsch positive Befunde verursacht werden können (S2k-Leitlinie für Qualitätskriterien in der Endoskopie<sup>(45)</sup>). Zusammenfassend kommen die Autoren der S3-Leitlinie zu dem Schluss, dass die Endosonographie komplementär zur Computertomographie für die Selektion von Patienten\*innen, für die eine perioperative Therapie infrage kommt, eingesetzt werden sollte (Empfehlungsgrad B). Trotz der eingeschränkten Genauigkeit der Endosonographie, die insbesondere ein Overstaging von T2-Karzinomen und somit Schwierigkeiten in der Differenzierung zwischen T2- und T3-Tumoren sowie ein ungenaues Lymphknotenstaging zur Folge hat, ist eine Stratifizierung in Risikogruppen möglich, die in der Zusammenschau mit den anderen Staginguntersuchungen eine Entscheidung für oder gegen die perioperative Therapie erlaubt.

Die Patienten\*innen der untersuchten Kohorte wurden von erfahrenen Gastroenterologen der Charité vor und nach der neoadjuvanten Therapie entsprechend der gültigen Qualitätskriterien für das endosonographische Staging bei gastrointestinalen Tumoren untersucht, die in der S2k-Leitlinie „Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie“ festgehalten sind<sup>(45)</sup>. Diese sieht vor, dass folgende Parameter dokumentiert und bewertet werden müssen: die maximale Wanddicke, die Zuordnung der

malignen Infiltration zu den Wandschichten, der Abstand zur Trachealbifurkation (Ösophaguskarzinom) bzw. dem ösophagoastralen Übergang (Karzinome des Ösophagus, Magens und ösophagoastralen Übergangs), die Anzahl malignitätstypischer lokoregionärer Lymphknoten und die Detektion malignitätstypischer nicht regionaler Lymphknoten und Leberaumentumoren. Das Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie wurde dann in die Kategorien „Komplettes Ansprechen“ (CR), „Partielles Ansprechen“ (PR), „Stabile Erkrankung“ (SD), und „Fortschreitende Erkrankung“ (PD) eingeteilt. Als Maßstab galten die RECIST-Kriterien. Eine mindestens 50%ige Wandstärkenreduktion und keine Größenzunahme der Lymphknoten waren Kriterien für ein Ansprechen. Für die Kategorie „Komplettes Ansprechen“ durfte keine Wandverdickung mehr vorhanden sein. Als Progress wurde eine Wandstärkenzunahme von mindestens 25% gewertet.

#### 5.3.4 Tumormarker

Bei den Patienten\*innen der untersuchten Kohorte wurden verschiedene Tumormarker laborchemisch bestimmt. Bislang hat sich in der Diagnostik des Magenkarzinoms noch kein Tumormarker etabliert, der standardmäßig gemessen wird und prognostisch relevant ist. Verschiedene Studien bei kolorektalen, Brust-, Pankreas- und Ovarialkarzinomen konnten jedoch zeigen, dass Tumormarker Prädiktoren für das Ansprechen auf eine Chemotherapie sein können<sup>(46,47)</sup>. Die Evidenz von Tumormarkern bei Adenokarzinomen des ösophagoastralen Übergangs und Magens war Gegenstand zahlreicher Studien, die u.a. CA72-4, CEA und CA19-9 untersuchten. Es gibt Hinweise, dass die Tumormarker CA19-9, CEA und CA72-4 bei Patienten\*innen mit Adenokarzinom des ösophagoastralen Übergangs erhöht sein können, wobei die Assoziation mit CA72-4 am sensitivsten und spezifischsten zu sein scheint und mit einem höheren Tumorstadium, Lymphknoteninvasion und Fernmetastasen korreliert<sup>(48,49)</sup>. Dennoch fehlt es jedem der genannten Tumormarker an einer ausreichenden Sensitivität und Spezifität, wobei eine kombinierte Messung aller drei Tumormarker diese zu erhöhen scheint<sup>(50)</sup>. Zudem sind die Marker oft nicht an großen Kollektiven prospektiv validiert, sondern nur retrospektiv an Fall-Kontroll-Studien untersucht worden. Die klinische Anwendbarkeit ist somit limitiert.

Für die Analyse innerhalb dieser Studie wurden pragmatisch die Tumormarker CA72-4 und CEA gewählt, da sie bei den untersuchten Patienten\*innen am häufigsten bestimmt wurden. Der jeweilige Wert des Tumormarkers im Rahmen der initialen Diagnosestellung wurde mit dem Wert nach der neoadjuvanten Therapie verglichen. Hierzu wurde jeweils das Vielfache der Norm bestimmt. Sofern der Tumormarker initial um mehr als das Doppelte des Normalwertes erhöht war, wurde sein Abfallen um mehr als 50% als Ansprechen gewertet, ein Gleichbleiben als stabile Erkrankung und ein Anstieg um mehr als 50% als fortschreitende Erkrankung. Hierbei wurde sich an einer Arbeit von Yamao et al. orientiert, die eine signifikante Korrelation mit dem bildgebendem Ansprechen sowie dem Gesamtüberleben bei einem Grenzwert von >50% Abfall der Tumormarker CEA, CA19-9 und CA125 berichtete (<sup>51</sup>).

#### 5.3.5 Histologie:

Mehrere Studien deuten darauf hin, dass Magenkarzinome mit Siegelringzellhistologie schlechter auf eine Chemotherapie ansprechen (<sup>52,53</sup>). Die Daten einer großen, retrospektiven multizentrischen Studie aus Frankreich von 2011 zeigen, dass unter allen Magenkarzinomen die Siegelringkarzinome signifikant schlechter auf eine perioperative Therapie ansprechen und die perioperative Therapie sogar einen unabhängigen Faktor für ein schlechteres Gesamtüberleben darstellt (<sup>54</sup>). Basierend auf aktuellen Daten wird die perioperative Chemotherapie jedoch auch für Patienten\*innen mit Siegelringzellkarzinomen empfohlen. Die Ergebnisse der prospektiven, multizentrischen „Prodige“-Studie, die das Konzept einer perioperativen Chemotherapie mit dem einer primären Operation und adjuvanter Chemotherapie bei Patienten\*innen mit Siegelringzellkarzinomen miteinander verglich, zeigen einen Vorteil für die perioperative Chemotherapie sowohl beim Gesamtüberleben als auch beim krankheitsfreien Überleben (<sup>55</sup>). Die Daten aus der FLOT4-Studie zeigen, dass auch Patienten\*innen mit Siegelringzellkarzinomen von FLOT im Vergleich zu ECF profitieren.

## 5.4 Statistik

Für die statistische Analyse wurde das Programm „SPSS Statistics“ der Firma IBM, Version 25 verwendet. Für die Überlebenszeitanalyse wurde die Produkt-Limit-Schätzung nach Kaplan-Meier angewendet. Fälle, die den Endpunkt Tod bis zum Ende des Follow ups nicht erreichten, wurden zensiert. Eine multivariate Analyse wurde nicht durchgeführt, da nicht genügend auswertbare Daten vorlagen, um valide Ergebnisse zu erzielen.

Für Vergleiche zwischen mehreren Gruppen hinsichtlich des Überlebens kam der Log-Rank-Test zu Anwendung.

Für den Vergleich von Häufigkeitsunterschieden wurde der Chi-Quadrat-Test gewählt.

Als Signifikanzniveau setzten wir  $p = < 0,05$  fest. Aufgrund des explorativen Ansatzes wurde keine Bonferroni-Korrektur vorgenommen.

## 6. Ergebnisse

### 6.1 Baseline-Charakteristika

Die Baseline-Charakteristika der untersuchten Patienten\*innen sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Die Geschlechterverteilung liegt mit etwas mehr als 70% zu Gunsten der Männer. Bei den Patienten\*innen mit einem Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs dominieren die Männer deutlich mit 85%, bei den Magenkarzinomen sind es 56,3% männliche Patienten.

Dies entspricht betreffs der Häufigkeitsverteilung bei beiden Tumorentitäten den in der Literatur angegebenen Zahlen.

Bezogen auf die Tumorentität dominieren in der untersuchten Population mit 60,6% die Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs. Dies spiegelt die weltweit zunehmende Inzidenz der Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs wider, bei insgesamt abnehmender Inzidenz für das Magenkarzinom in der westlichen Welt.

Bezüglich der histologischen Einteilung nach Laurén liegt die Verteilung in der hier untersuchten Population bei den Magenkarzinomen mit 51,7% zugunsten der Siegelringkarzinome, in 32,2% der Fälle handelt es sich um den intestinalen Typ und in 4,6% um einen gemischten Typ. In 11,4% der Fälle wurde keine Angabe gemacht.

In der Gesamtbevölkerung tritt das aggressivere Siegelringzellkarzinom mit etwa 40% seltener auf. Der intestinale Typ nach Laurén dominiert mit 50% und Mischtypen treten in 10% der Fälle auf. Angesichts der in der untersuchten Population relativen Dominanz der Siegelringzellkarzinome ist bei der Beurteilung der Überlebenszeiten und Ansprechraten ein möglicher Bias zu berücksichtigen.

Hinsichtlich der Altersverteilung waren in der untersuchten Population etwa gleich viele Patienten\*innen bei Erstdiagnose 65 oder jünger wie über 65, wobei bei den Magenkarzinom-Patienten\*innen der Anteil der über 65-jährigen mit 55,2% höher lag als bei den Patienten\*innen mit einem Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs (51,5%). Bei Magenkarzinomen liegt das mittlere Erkrankungsalter in der Allgemeinbevölkerung bei 70-75 Jahren, Patienten\*innen mit einem Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs erkranken oft früher mit einem Häufigkeitsgipfel um das 60.-70. Lebensjahr.

Die gewählten (Radio-)Chemotherapie-Protokolle unterscheiden sich in ihrer Konstellation. Hier wurde eine Einteilung in Radio-Chemotherapie, zweifacher Chemotherapie und dreifacher Chemotherapie vorgenommen, wobei die dreifachen Protokolle noch weiter in Taxan-haltig und Nicht-Taxan-haltig unterteilt wurden. Eine dreifache Therapie mit mutmaßlich höherer Potenz erhielten 67,4% der Patienten\*innen, darunter knapp die Hälfte (47%) inklusive eines Taxans. Die meisten Patienten\*innen (24%) erhielten das FLOT-Schema mit 5-FU, Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel. Eine Radiochemotherapie wurde mit 11,8% am seltensten angewendet, entsprechend des bis zum Erscheinen der Studie von Van Hagen et al. 2012 nicht gesicherten Stellenwerts bei Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs <sup>(56)</sup> und immer noch fehlender nachgewiesener Effektivität beim Magenkarzinom.

Tabelle 3: Baseline-Charakteristika

	<b>ösophagogastraler Übergang</b>	<b>Magen</b>
Anzahl	134 (60,6%)	87 (39,4%)
<u>Geschlecht</u>		
männlich	114 (85%)	49 (56,3%)
weiblich	20 (15%)	38 (43,7%)
<u>Alter</u>		
> 65	69 (51,5%)	48 (55,2%)
≤ 65	65 (48,5%)	39 (44,8%)
<u>Histologie (nach Laurén)</u>		
intestinal		28 (32,2%)
muzinös/Siegelring		45 (51,7%)
Mischtyp		4 (4,6%)
unbekannt		10 (11,4%)
<u>Therapie</u>		
Radiochemotherapie	25 (18,7%)	1 (1,1%)
reine Chemotherapie	109 (81,3%)	86 (98,9%)
2-fach	29 (26,6%)	17 (19,8%)
3-fach	80 (73,4%)	69 (80,2%)
taxanhaltig	41 (37,6%)	29 (33,7%)
nicht taxanhaltig	68 (62,4%)	57 (66,3%)

## 6.2 Überleben

Die Überlebenszeiten der untersuchten Patienten\*innen stimmten mit den allgemein in der Literatur beschriebenen Daten für das Gesamtüberleben unter perioperativer Therapie überein. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug für die gesamte Population etwas mehr als 40% (Abbildung 1). Das krankheitsspezifische Überleben lag bei 60% nach 5 Jahren (Abbildung 2).

Bei den untersuchten Patienten\*innen kamen leitliniengerecht verschiedene Chemotherapie-Protokolle zur Anwendung (wie oben beschrieben). Tabelle 3 ist zu entnehmen, wie viele Patienten\*innen welche Therapie bekamen. Bezogen auf das Gesamtüberleben zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit vom Chemotherapie-Protokoll (Abbildung 3,  $p=0,305$ ), wobei sich für die Gruppe mit einer 3-fach Chemotherapie zumindest ein längeres Gesamtüberleben abzeichnete.

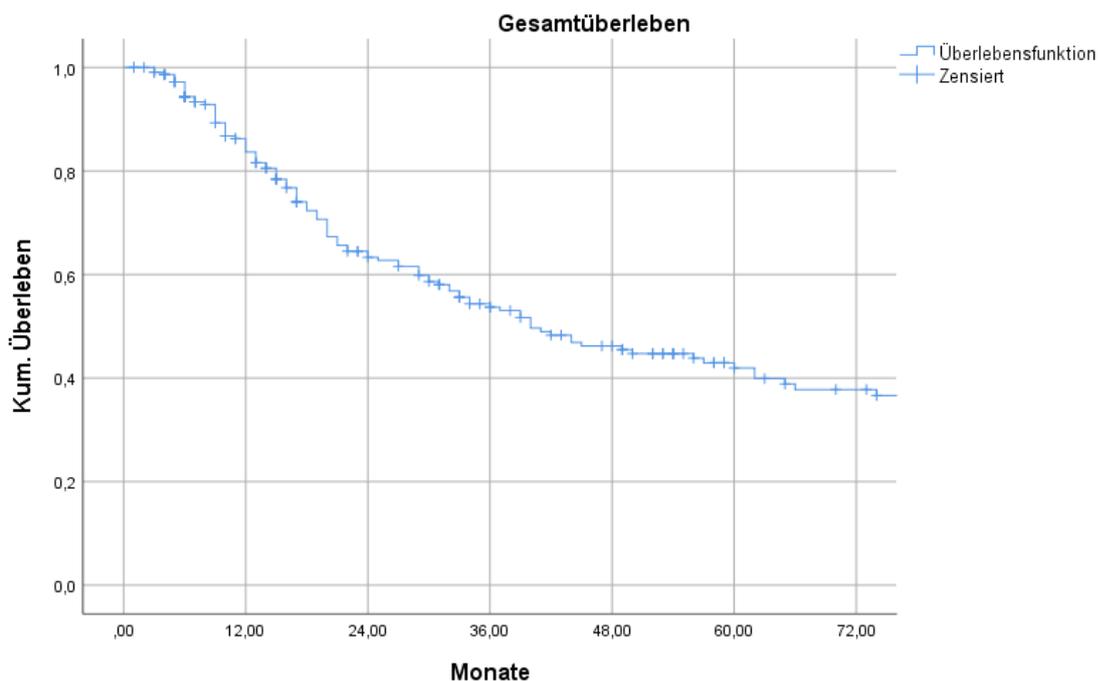


Abbildung 1: Gesamtüberleben aller Patienten\*innen

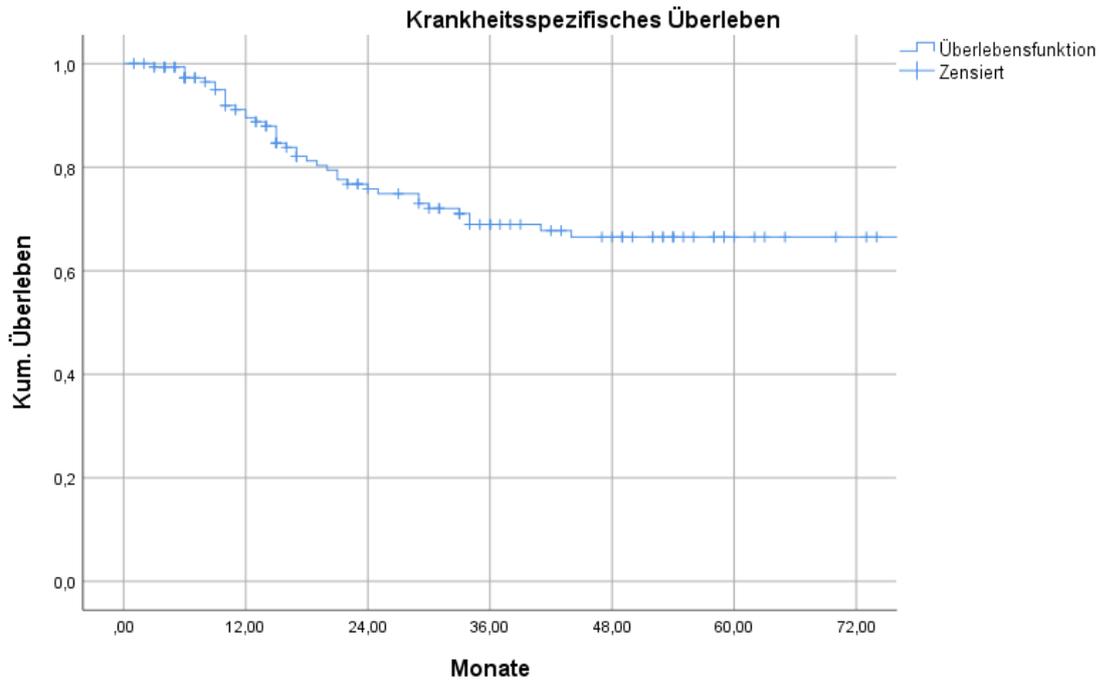


Abbildung 2: Krankheitsspezifisches Überleben aller Patienten\*innen

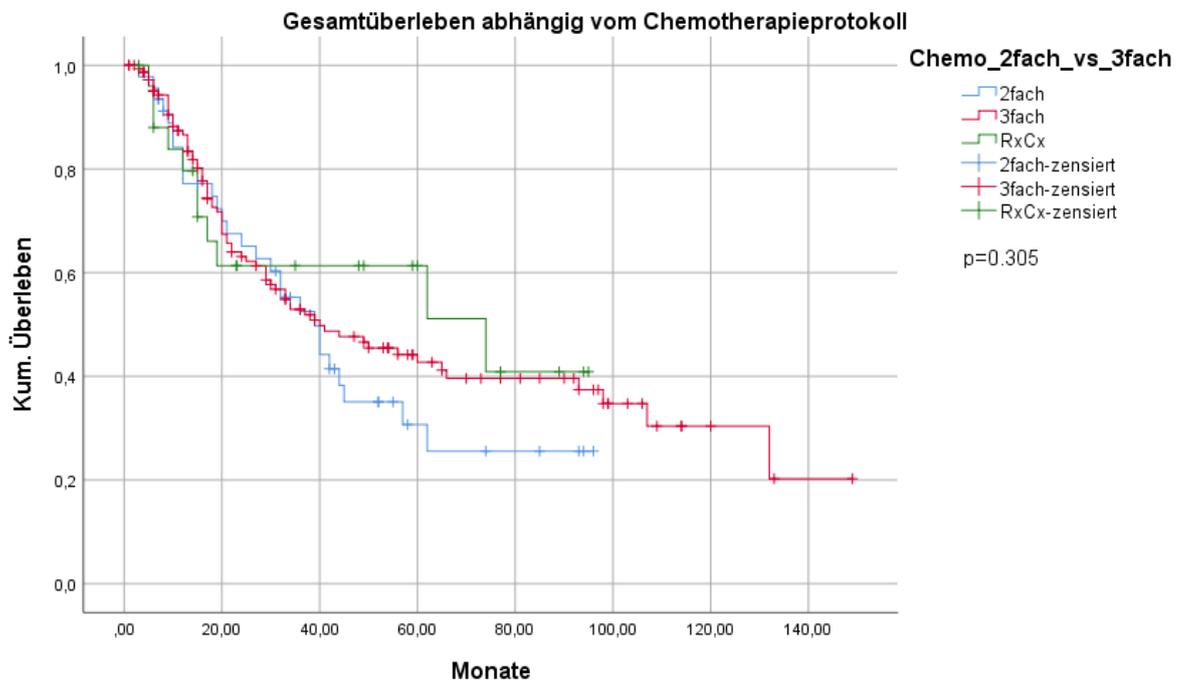


Abbildung 3: Gesamtüberleben aller Patienten\*innen abhängig vom Therapie-Protokoll (Radiochemotherapie, zweifach, dreifach)

### 6.3 Histopathologische Regression und Überleben

Auf Basis der vorliegenden Daten konnte erneut bestätigt werden, dass es sich bei dem histopathologischen Regressionsgrad nach Becker um einen geeigneten prognostischen Marker für das Langzeitüberleben handelt. Das Beckerstadium korrelierte in hohem Maße signifikant mit dem Gesamtüberleben ( $p < 0.0001$ ). Abbildung 4 zeigt, dass Patienten\*innen, die histologisch ein komplettes Ansprechen erreichten (Grad 1a des Becker Scores) ein 5-Jahres-Überleben von 80% aufwiesen, wohingegen Patienten\*innen mit geringem oder keinem Ansprechen (Grade 2 und 3 des Becker Scores) ungünstige Überlebensraten nach 5 Jahren zeigten (45%, 25%,  $p = 0,002$ ). Auch bezogen auf das krankheitsspezifische Überleben erreichte die histopathologische Regression Signifikanzniveau ( $p = 0,01$ ). Abbildung 5 ist zu entnehmen, dass Patienten\*innen mit einem histopathologischen Ansprechen (Grad 1a und 1b nach Becker) nach 5 Jahren zu einem signifikant höheren Prozentsatz nicht an ihrer Erkrankung verstorben waren als histopathologische Nonresponder (Grad 2 und 3 nach Becker).

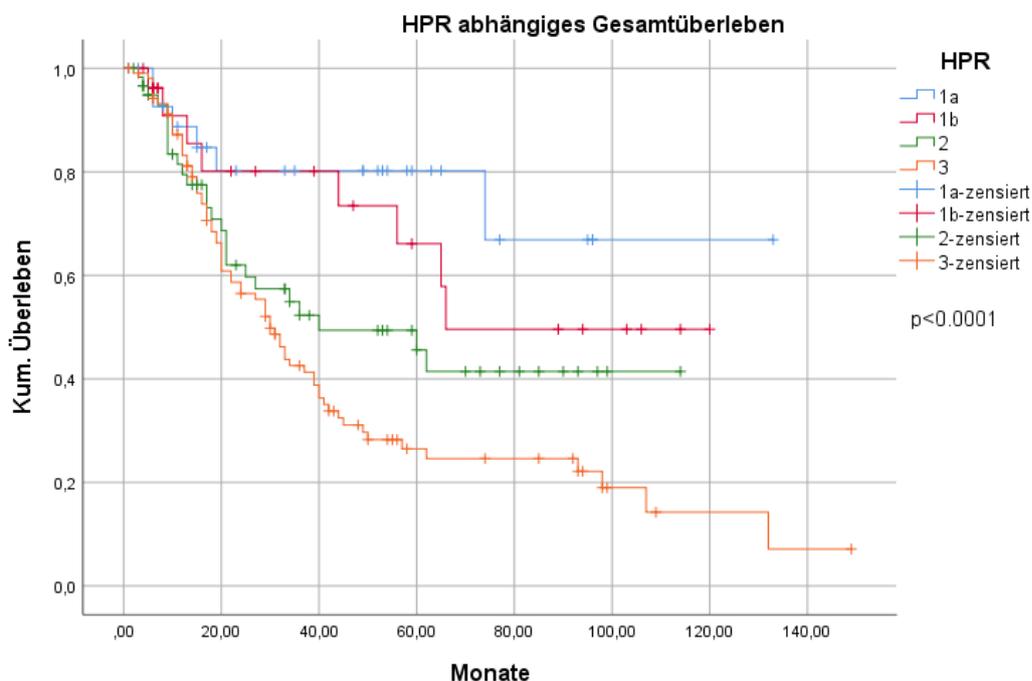


Abbildung 4: Gesamtüberleben abhängig von der histopathologischen Regression (alle Patienten\*innen)

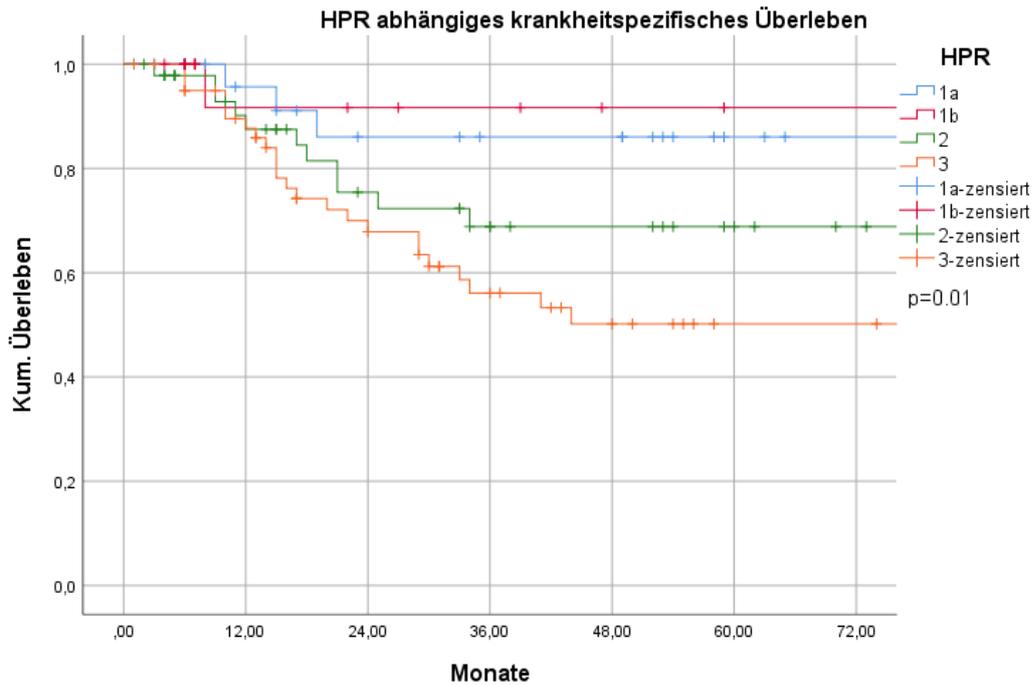


Abbildung 5: Krankheitsspezifisches Überleben abhängig von der histopathologischen Regression (alle Patienten\*innen)

Abbildung 6 zeigt die Raten der histopathologischen Regressionsgrade für die einzelnen Therapieregime (zweifach, dreifach, Radiochemotherapie). Gesondert betrachtet konnte bei einer zweifachen Therapie keine signifikante Korrelation gezeigt werden (Abbildung 7,  $p=0,21$ ;  $n= 46$ ), bei jedoch bestehender Tendenz für ein besseres Überleben bei Patienten\*innen mit einer pCR. Gleiches gilt für die Patienten\*innen mit einer Radiochemotherapie, wie Abbildung 9 zeigt ( $p=0,713$ ) bei jedoch geringer Patienten\*innenzahl von  $n= 26$ . Dahingegen korrelierte bei Patienten\*innen mit einer dreifachen Therapie das Gesamtüberleben hoch signifikant mit der histopathologischen Regression (Abbildung 8,  $p<0,0001$ ).

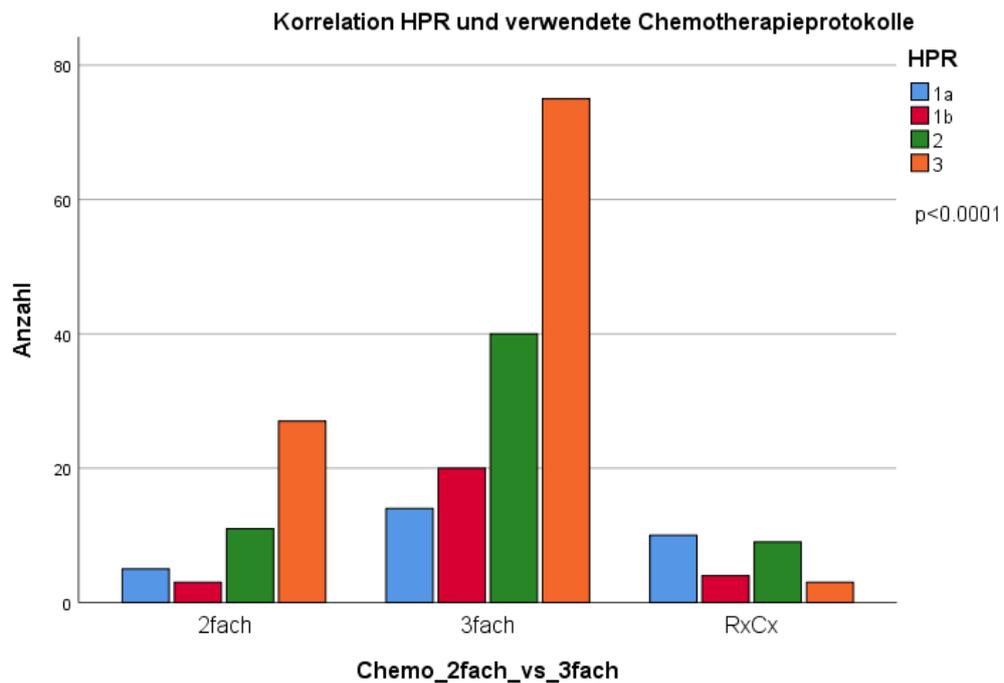


Abbildung 6: Korrelation der histopathologischen Regression und Chemotherapie-Protokollen

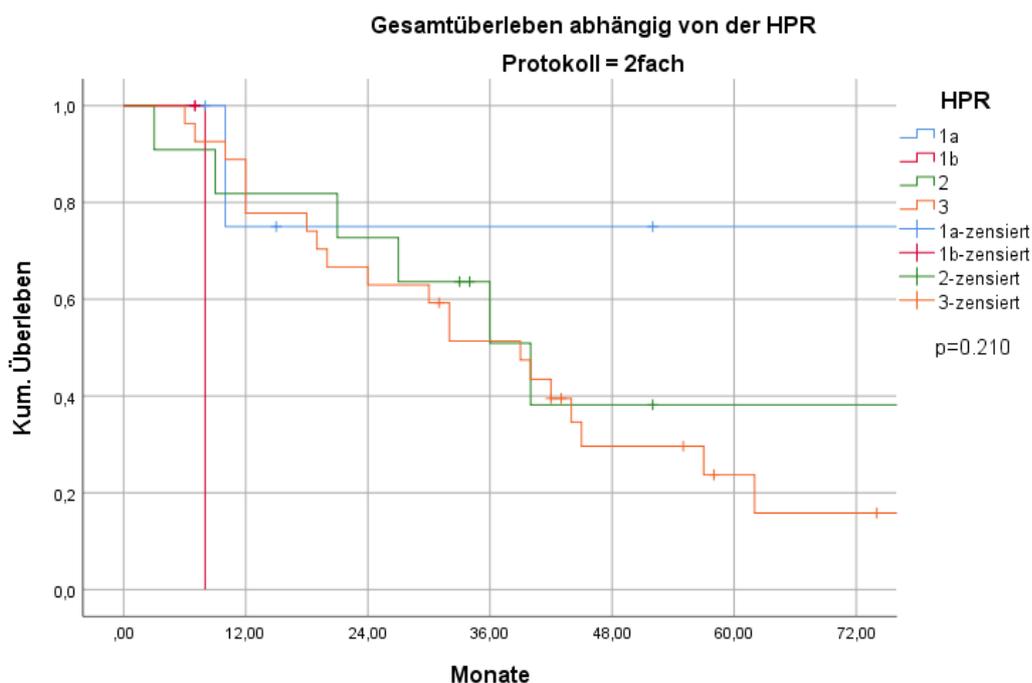


Abbildung 7: Gesamtüberleben aller Patient\*innen mit zweifacher Chemotherapie abhängig von der histopathologischen Regression

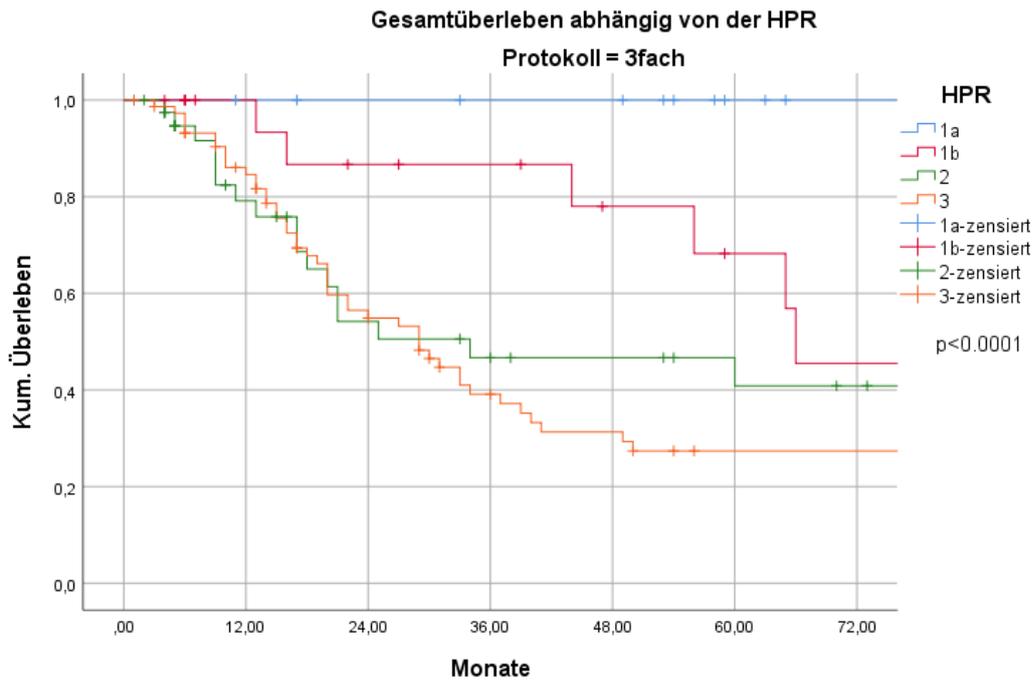


Abbildung 8: Gesamtüberleben aller Patient\*innen mit dreifacher Chemotherapie abhängig von der histopathologischen Regression

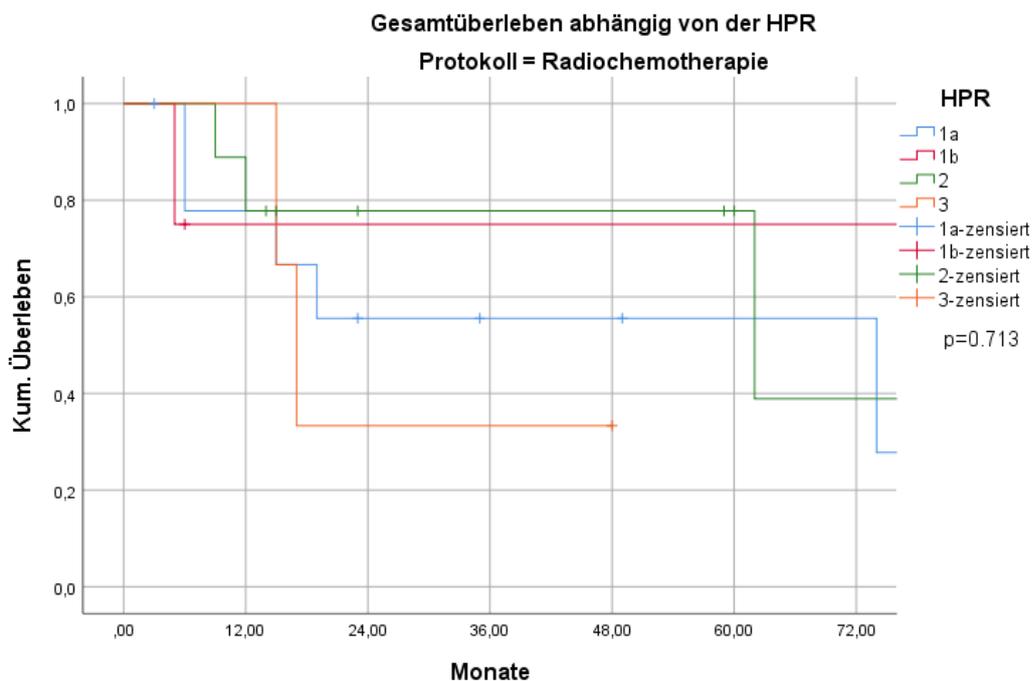


Abbildung 9: Gesamtüberleben aller Patient\*innen mit Radiochemotherapie abhängig von der histopathologischen Regression

## 6.4 Prognosefaktoren

### 6.4.1 Klinik

Zur einfachen Einschätzung des klinischen Status vor und nach der neoadjuvanten Therapie wurde das Vorhandensein oder Fehlen einer Verbesserung der Dysphagie-Symptomatik gewählt. Dysphagie ist vor allem bei Tumoren des ösophagogastralen Übergangs ein häufiges Frühsymptom. Tabelle 4 ist zu entnehmen, dass bei einer Mehrzahl der Patienten\*innen (62%) das Schlucken durch die neoadjuvante Therapie verbessert werden konnte. Das klinische Ansprechen war jedoch nicht signifikant mit dem Gesamtüberleben korreliert, allerdings zeigte sich ein Trend hin zu einem besseren Überleben bei Betrachtung aller Patienten\*innen (Abbildung 10,  $p=0,063$ ). Betrachtet man die Patienten\*innen mit Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs isoliert, so korreliert das Überleben mit dem klinischen Ansprechen (Abbildung 11,  $p=0,048$ ), wohingegen bei Magenkarzinom-Patienten\*innen keine signifikante Korrelation zu verzeichnen ist (Abbildung 12,  $p=0,638$ ).

Tabelle 4: Klinischer Status (Dysphagie) nach neoadjuvanter Therapie

	<b>Verbesserung der Dysphagie</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>	<b>Gültige Prozente</b>
Gültig	ja	137	62,0	85,6
	nein	23	10,4	14,4
	Gesamt	160	72,4	100,0
Fehlend		61	27,6	
Gesamt		221	100,0	

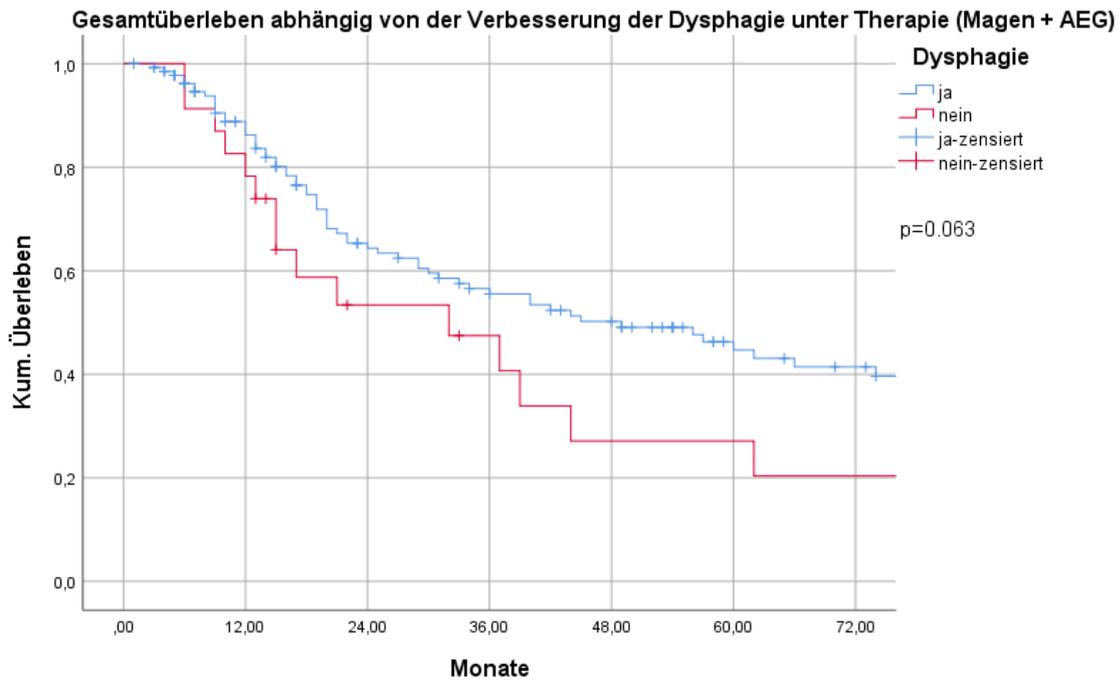


Abbildung 10: Gesamtüberleben aller Patienten\*innen abhängig vom klinischen Status

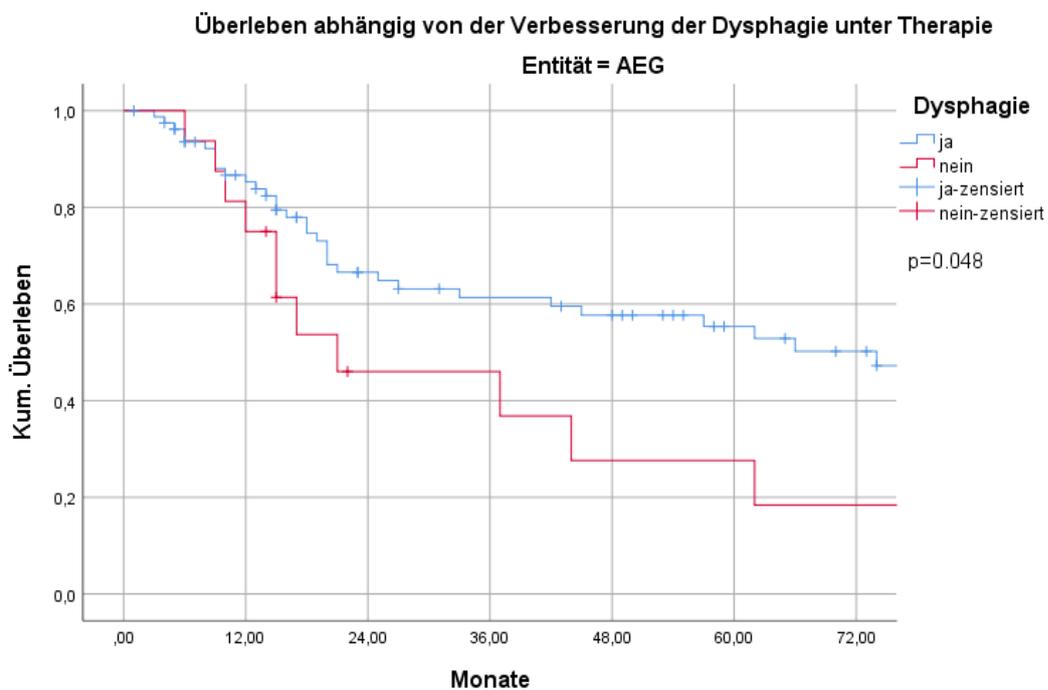


Abbildung 11: Gesamtüberleben abhängig vom klinischen Status bei Patienten\*innen mit Karzinom des ösophagogastralen Übergangs

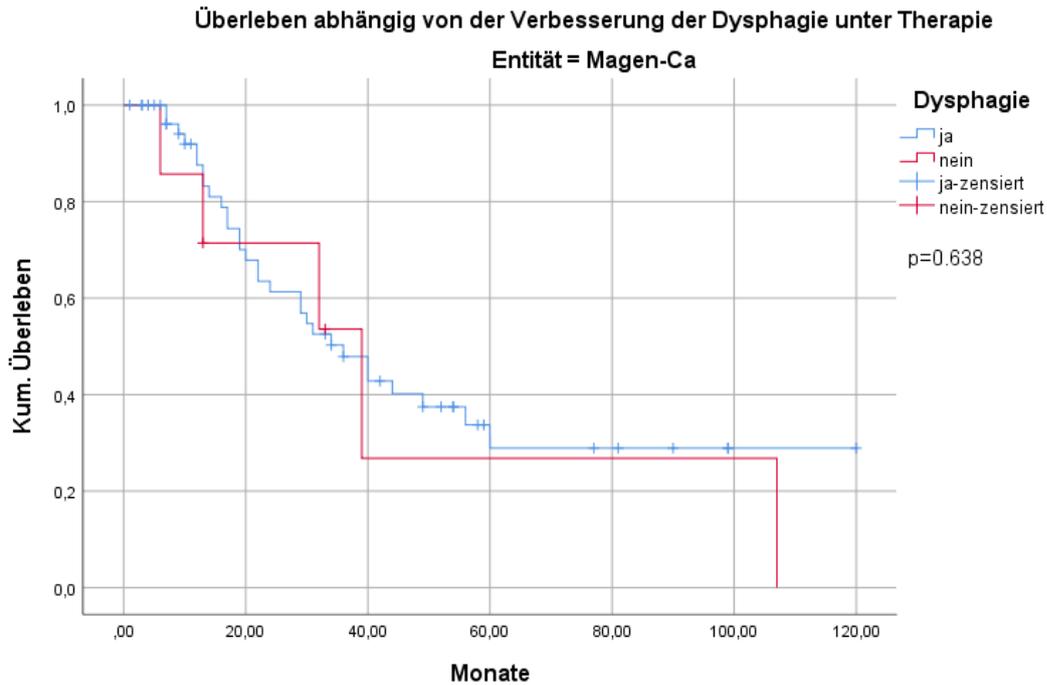


Abbildung 12: Gesamtüberleben abhängig vom klinischen Status bei Patienten\*innen mit Magenkarzinom

Insgesamt konnte die Dysphagie-Symptomatik bei einem Großteil der Patienten\*innen unter neoadjuvanter Therapie verbessert werden. Das so definierte klinische Ansprechen zeigte jedoch keine signifikante Korrelation mit der histopathologischen Regression, wie Abbildung 13 zeigt ( $p=0,403$ ). Auch in den Subgruppen-Analysen für Patienten\*innen mit Magenkarzinom und Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs ließ sich keine signifikante Korrelation nachweisen (siehe Abbildungen 14 und 15). Jedoch zeigte sich, dass bei fehlender klinischer Besserung nur in 13% auch ein histologisches Ansprechen erreicht wurde (siehe Tabelle 5). Dahingegen lässt sich aus einer Verbesserung der klinischen Symptomatik kein histopathologisches Ansprechen ableiten.

Tabelle 5: Korrelation der histopathologischen Regression und Dysphagie

<b>Histopathologische Regression</b>						
Becker-Grad		1a	1b	2	3	Gesamt
Verbesserung der Dysphagie	ja	23	15	40	59	137
	nein	1	2	7	13	23
Gesamt		24	17	47	72	160

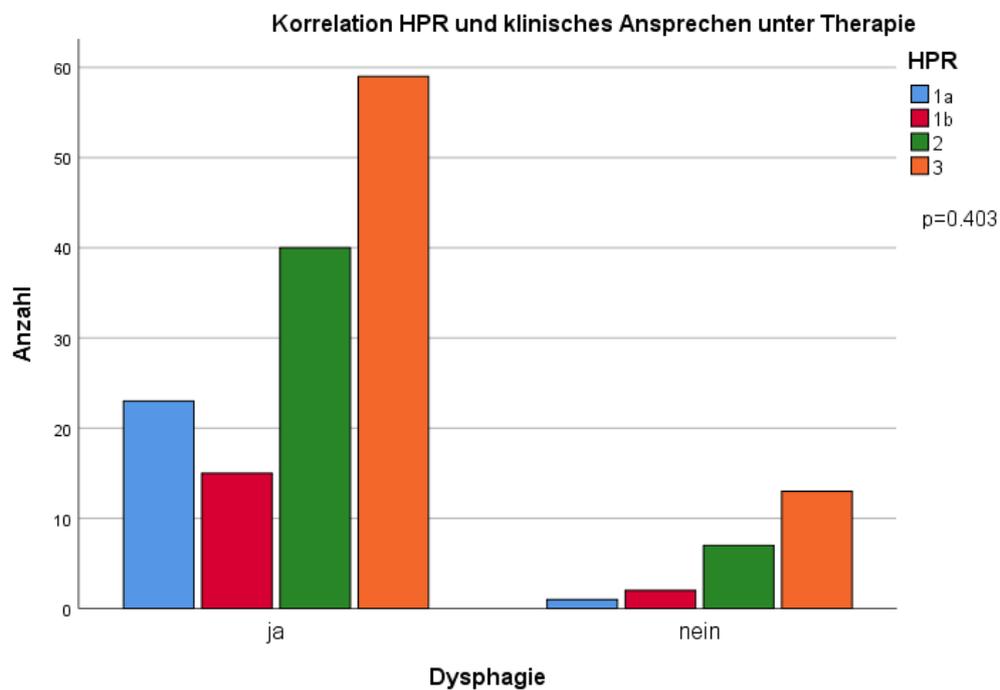


Abbildung 13: Korrelation der histopathologischen Regression und Dysphagie, alle Patienten\*innen

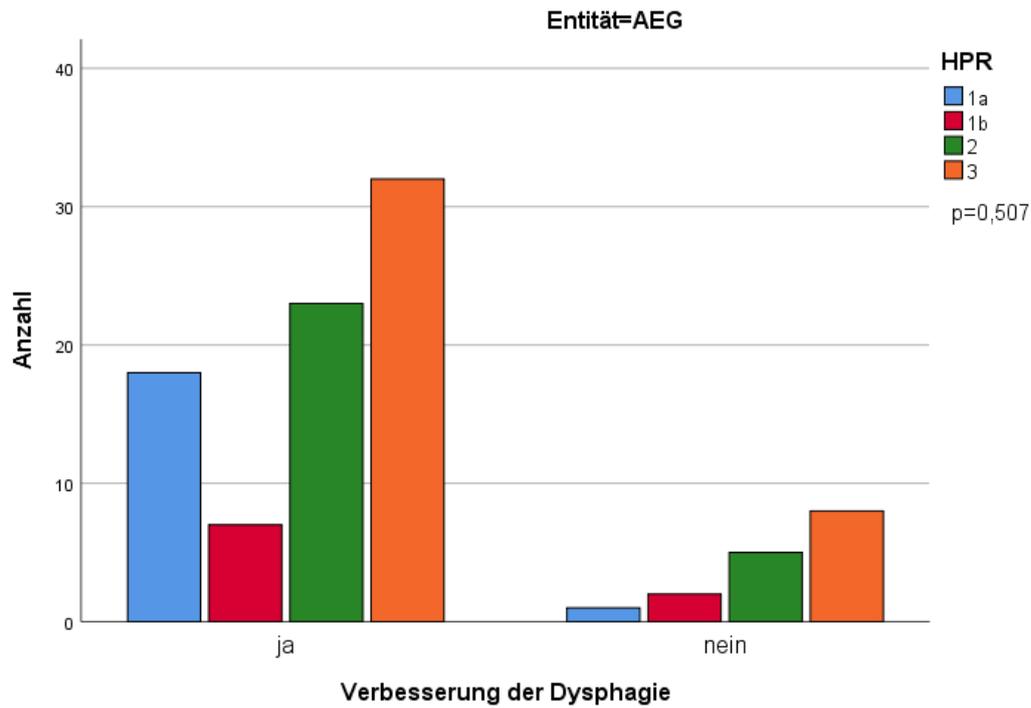


Abbildung 14: Korrelation der histopathologischen Regression und Dysphagie, Entität: Karzinom des ösophagogastralen Übergangs

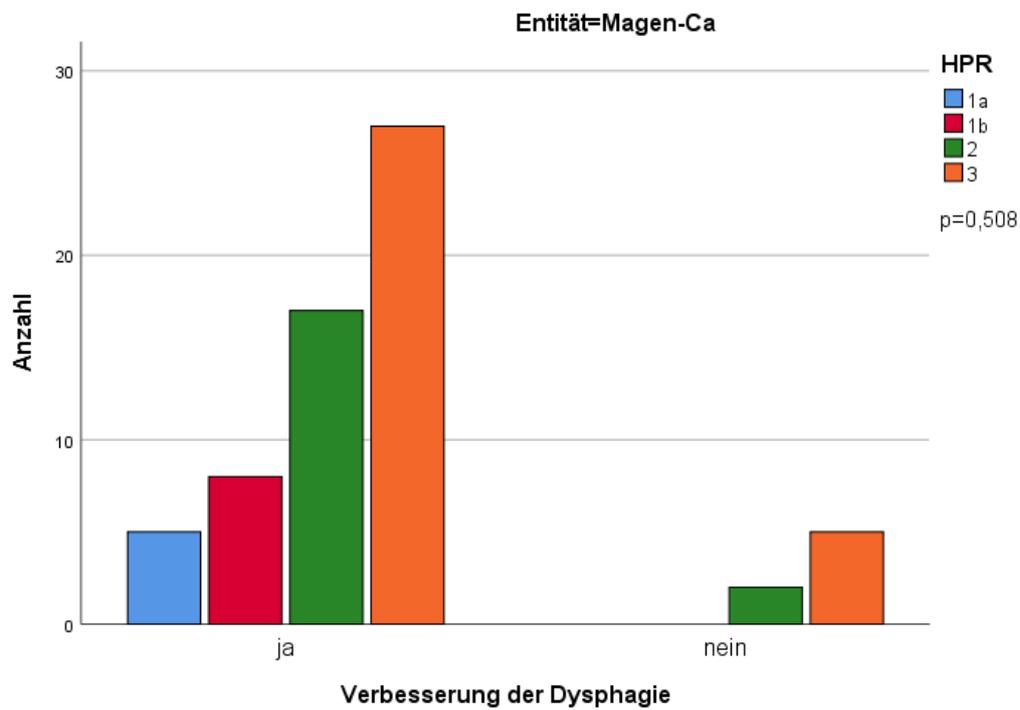


Abbildung 15: Korrelation der histopathologischen Regression und Dysphagie, Entität: Magenkarzinom

## 6.4.2 Endosonographie

Hinsichtlich des endosonographisch detektierten Ansprechens auf die neoadjuvante Therapie zeigte sich für die als Responder klassifizierten Patienten\*innen kein signifikanter Überlebensvorteil. Abbildung 16 zeigt die Überlebenskurven für alle Patienten\*innen ( $p=0,492$ ). In der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass dies sowohl für die Patienten\*innen mit Magenkarzinom (Abbildung 17,  $p=0,37$ ) als auch für jene mit einem Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs (Abbildung 18,  $p=0,389$ ) gilt.

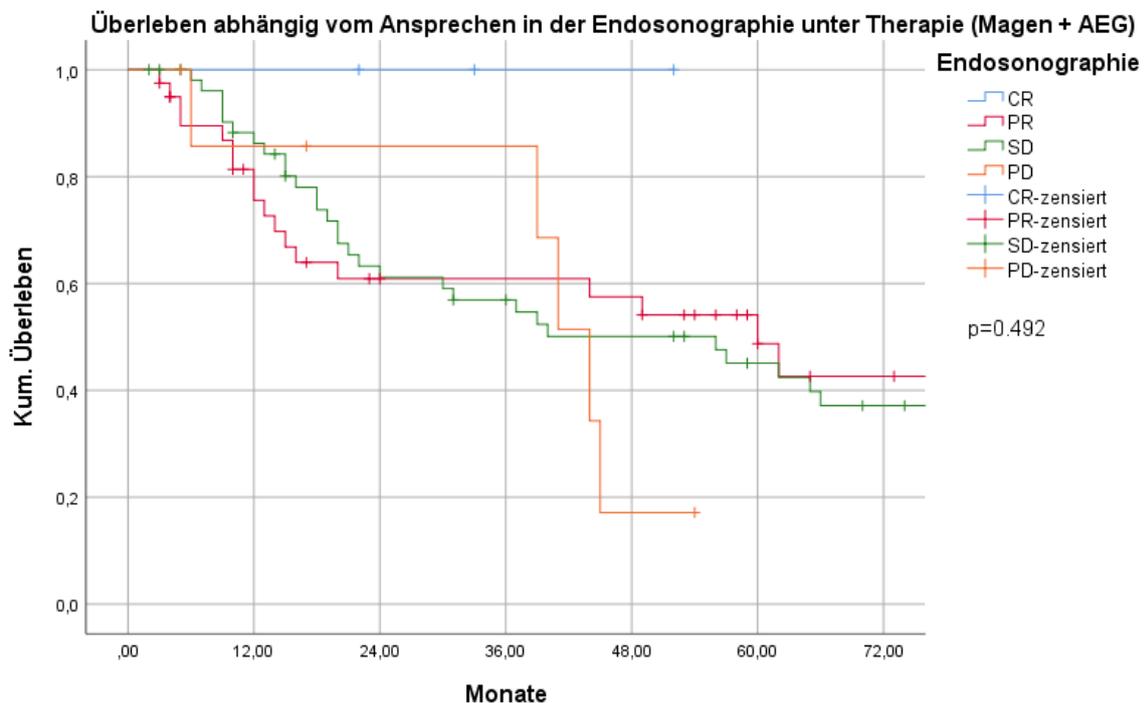


Abbildung 16: Gesamtüberleben abhängig vom endosonographischen Ansprechen (alle Patienten\*innen)

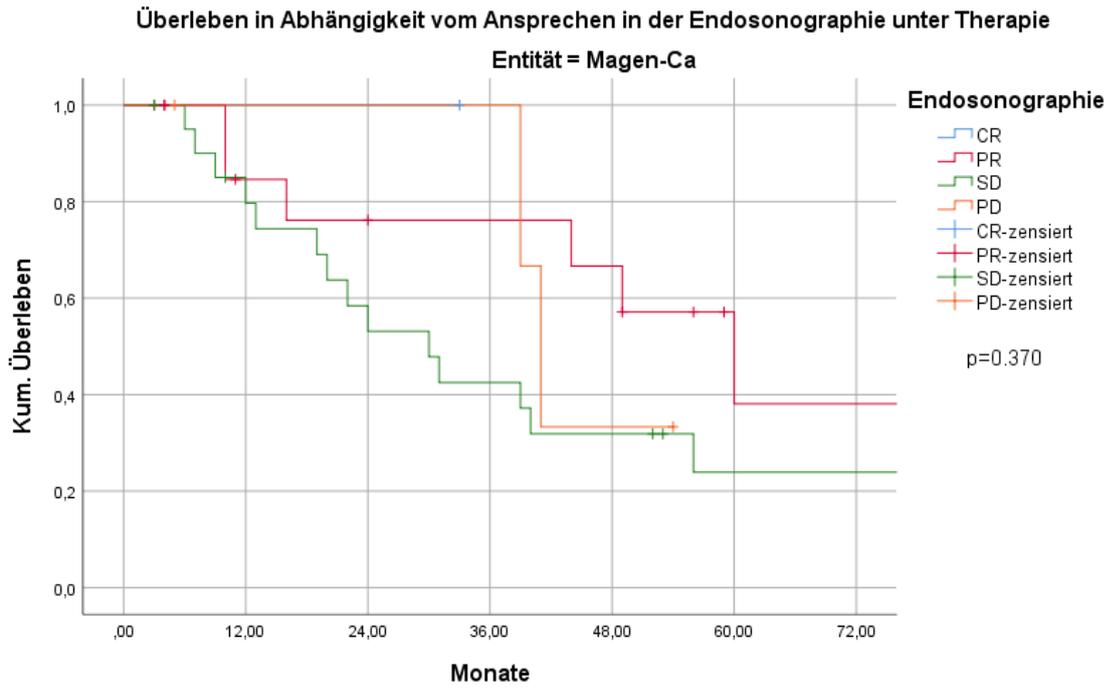


Abbildung 17: Gesamtüberleben abhängig vom endosonographischen Ansprechen (Patienten\*innen mit Magenkarzinom)

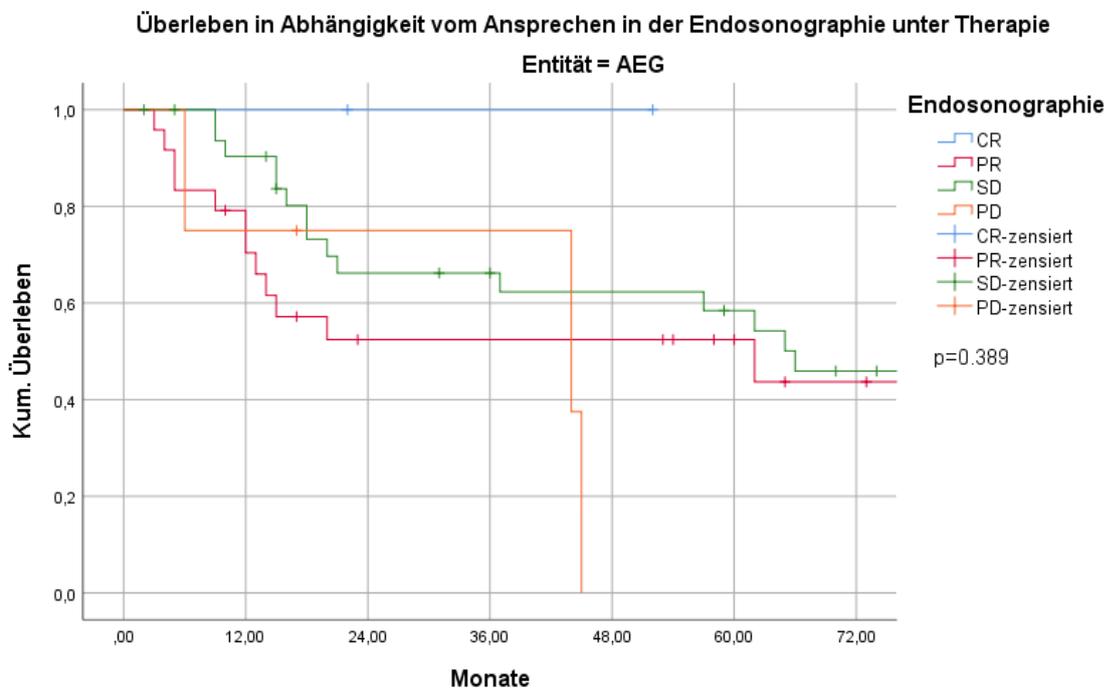


Abbildung 18: Gesamtüberleben abhängig vom endosonographischen Ansprechen (Patienten\*innen mit Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs)

Der endosonographische Befund nach neoadjuvanter Therapie korrelierte signifikant mit der histopathologischen Regression. Dies ist in Abbildung 19 dargestellt ( $p=0,003$ ). Ein Großteil der untersuchten Patienten\*innen (50,9%) wurde endosonographisch als „stabile Erkrankung“ (SD) klassifiziert, unter ihnen fanden sich mehrheitlich Patienten\*innen mit einem Becker-Grad 3 (kein Ansprechen). Ferner waren unter den Patienten\*innen, denen endosonographisch ein komplettes Ansprechen (CR) attestiert wurde, ausschließlich Responder nach Becker (Grad 1a und 1b). Wesentlich variabler zeigte sich das Bild bei Patienten\*innen mit einem endosonographisch partiellen Ansprechen. Hier gab es annähernd gleich viele Patienten\*innen mit einem histopathologischen Ansprechen nach Becker (Grad 1a und 1b) wie mit einem Nichtansprechen (Grad 2 und 3 nach Becker). Dies ist Tabelle 7 zu entnehmen. Tabelle 6 zeigt die absoluten Werte und prozentualen Häufigkeiten.

Tabelle 6: Endosonographie - absolute und prozentuale Häufigkeiten

<b>Endosonographie</b>					
	Ansprechen	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	CR	3	1,4	2,8	3,8
	PR	40	18,1	37,7	41,5
	SD	54	24,4	50,9	92,5
	PD	8	3,6	7,5	100,0
	Gesamt	105	48,0	100,0	
Fehlend		115	52,0		
Gesamt		220	100,0		

Tabelle 7: Korrelation der histopathologischen Regression und Endosonographie

<b>Histopathologische Regression</b>						
Becker-Grad		1a	1b	2	3	Gesamt
Endosonographie	CR	2	1	0	0	3
	PR	11	7	10	12	40
	SD	3	6	15	30	54
	PD	0	0	1	7	8
Gesamt		16	14	26	49	105

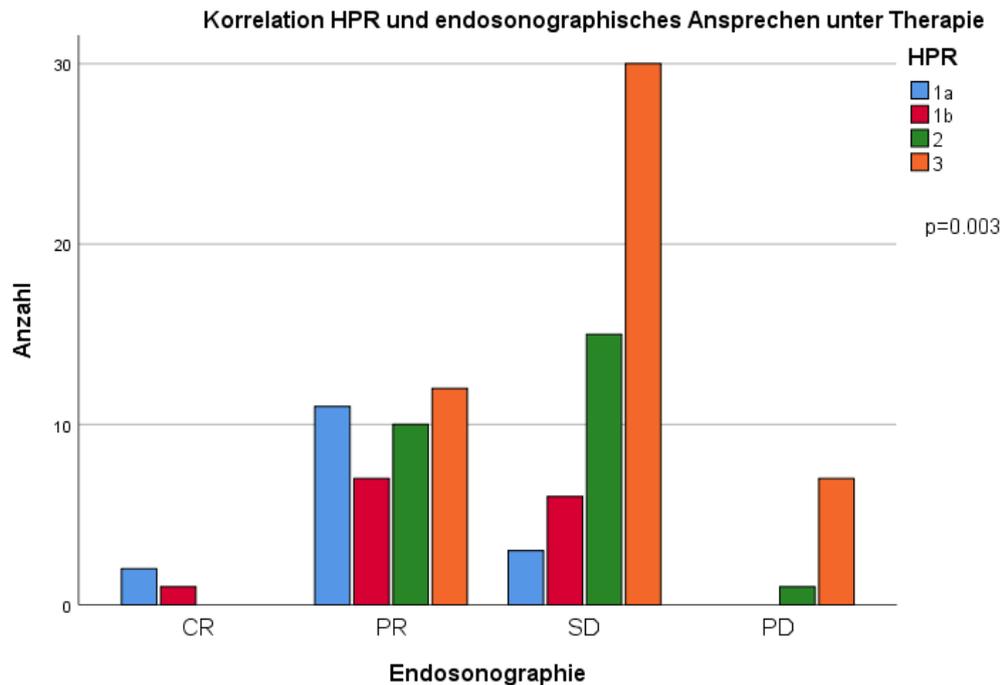


Abbildung 19: Korrelation der histopathologischen Regression und des endosonographischen Stagings

#### 6.4.3 Computertomographie

Das computertomographisch detektierte Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie korrelierte bei Betrachtung beider Tumorentitäten nicht signifikant mit dem Gesamtüberleben der Patienten\*innen. Dies zeigt Abbildung 20 ( $p=0,642$ ). Auch für die Subgruppen Patienten\*innen mit Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs (Abbildung 21,  $p=0,383$ ) und Magenkarzinom-Patienten\*innen (Abbildung 22,  $p=0,781$ ) zeigte sich keine Korrelation mit dem Gesamtüberleben.

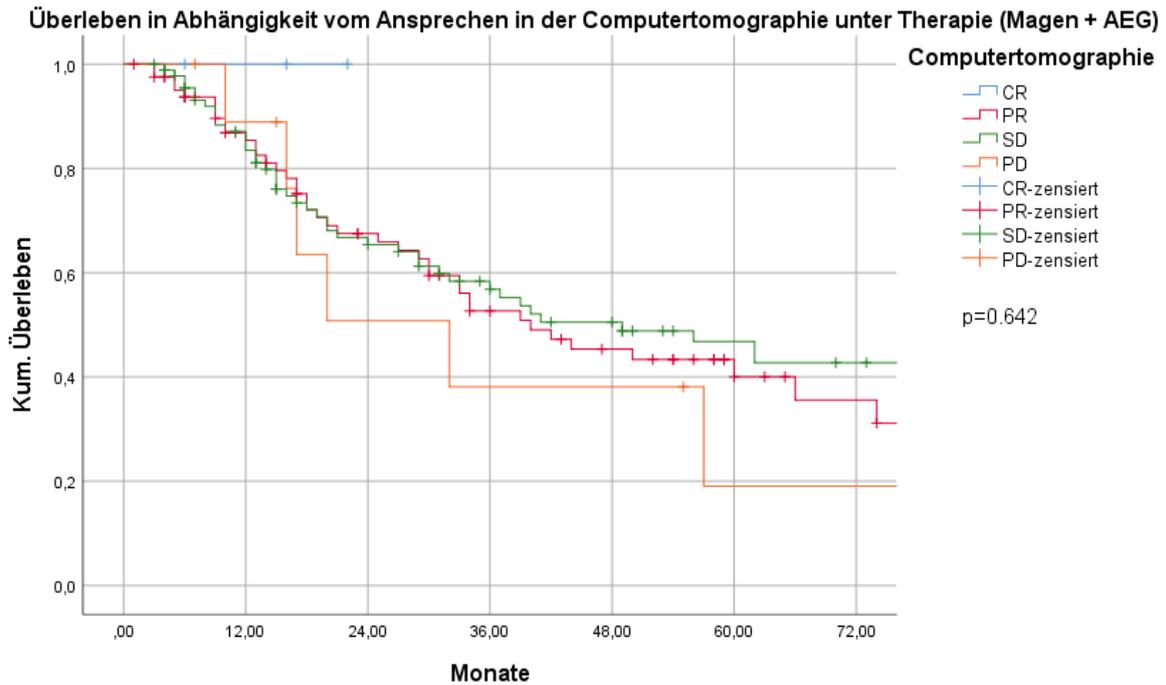


Abbildung 20: Gesamtüberleben abhängig vom computertomographischen Ansprechen (alle Patienten\*innen)

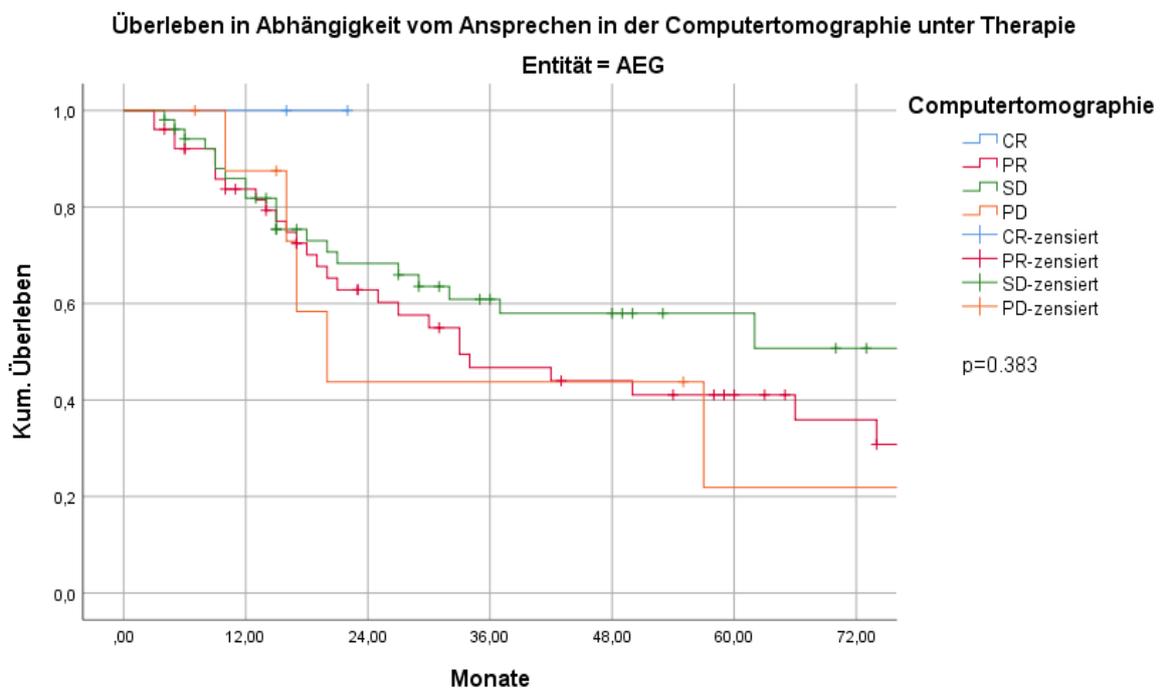


Abbildung 21: Gesamtüberleben abhängig vom computertomographischen Ansprechen (Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs)

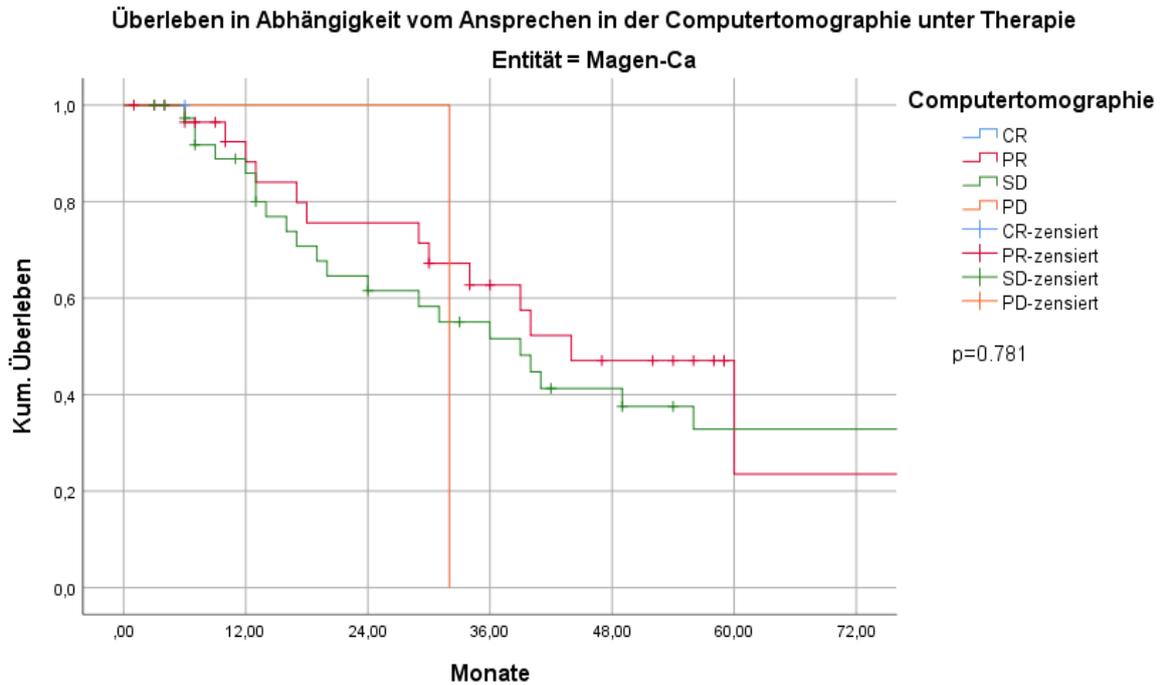


Abbildung 22: Gesamtüberleben abhängig vom computertomographischen Ansprechen (Magenkarzinom)

Die computertomographisch basierte Stratifizierung des lokoregionären Erkrankungsstatus war nicht signifikant mit der histopathologischen Regression korreliert. Dies ist in Abbildung 23 dargestellt ( $p=0,193$ ). Für die untersuchte Population lässt sich daraus ableiten, dass das computertomographische Restaging nach neoadjuvanter Therapie im Gegensatz zur Endosonographie kein valider prognostischer Marker für das histopathologische Ansprechen war.

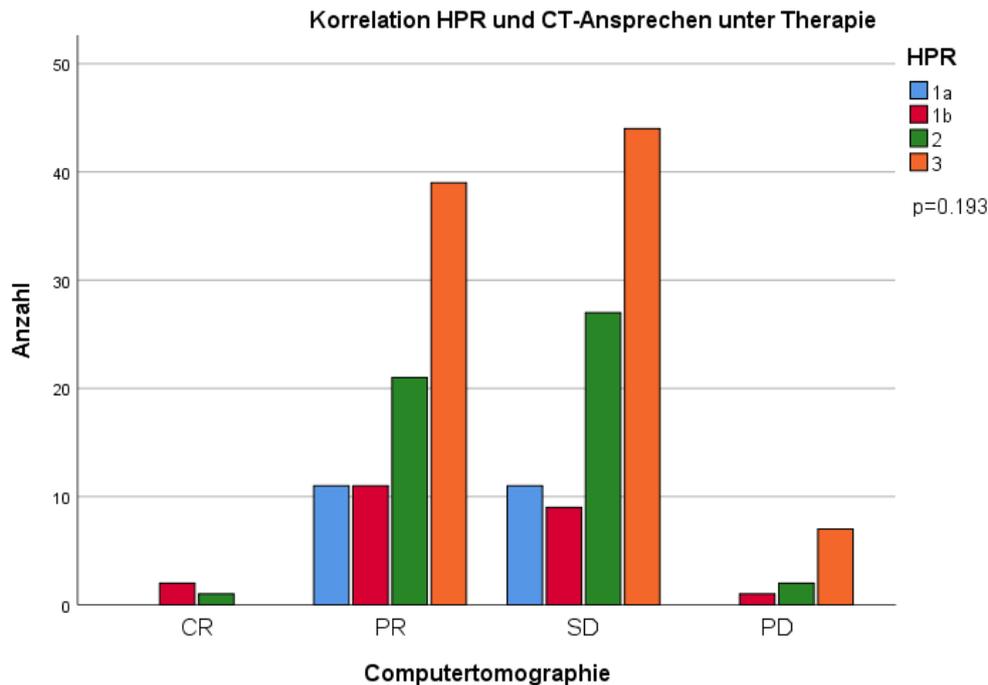


Abbildung 23: Korrelation der histopathologischen Regression und des computertomographischen Stagings

#### 6.4.4 Tumormarker

Bei insgesamt nur bei 104 Patienten\*innen bestimmten Tumormarkern, von denen 72 ein normales Serumlevel hatten, zeigte sich in der Analyse keine signifikante Korrelation mit dem Gesamtüberleben. Dies ist Abbildung 24 zu entnehmen ( $p=0,709$ ). Auch in der Subgruppenanalyse zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mit dem Überleben. Für Magenkarzinom-Patienten\*innen zeigt dies Abbildung 25 ( $p=0,797$ ) und für Patienten\*innen mit Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs Abbildung 26 ( $p=0,454$ ).

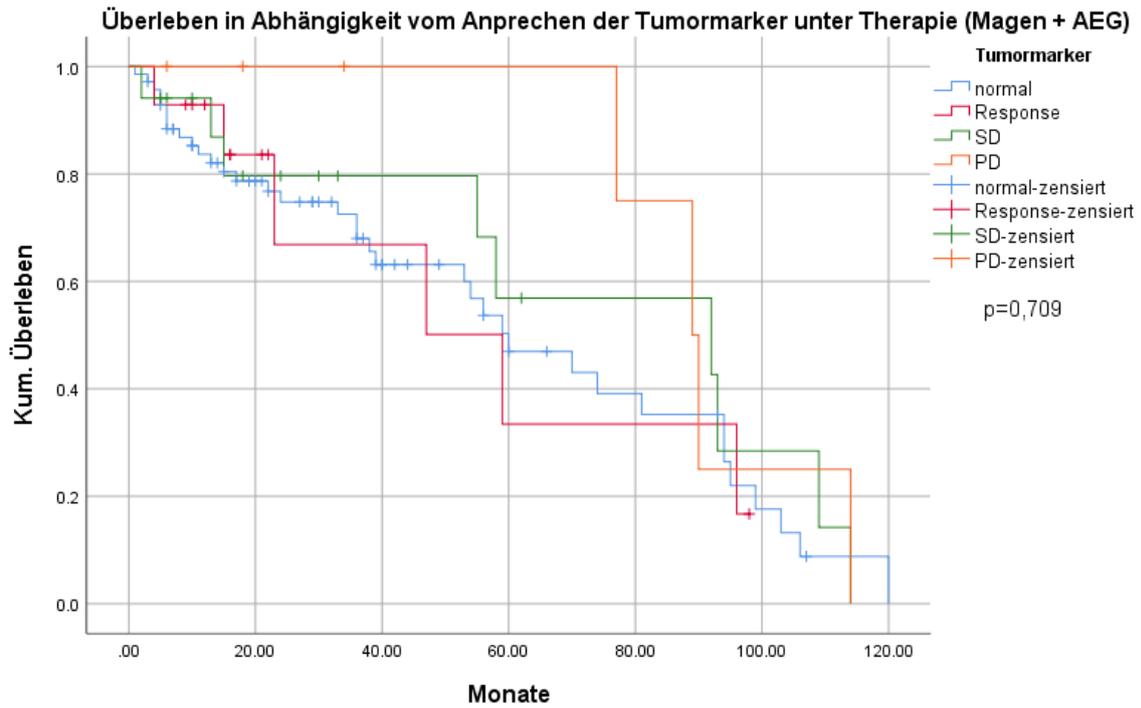


Abbildung 24: Gesamtüberleben abhängig vom laborchemischen Ansprechen (alle Patienten\*innen)

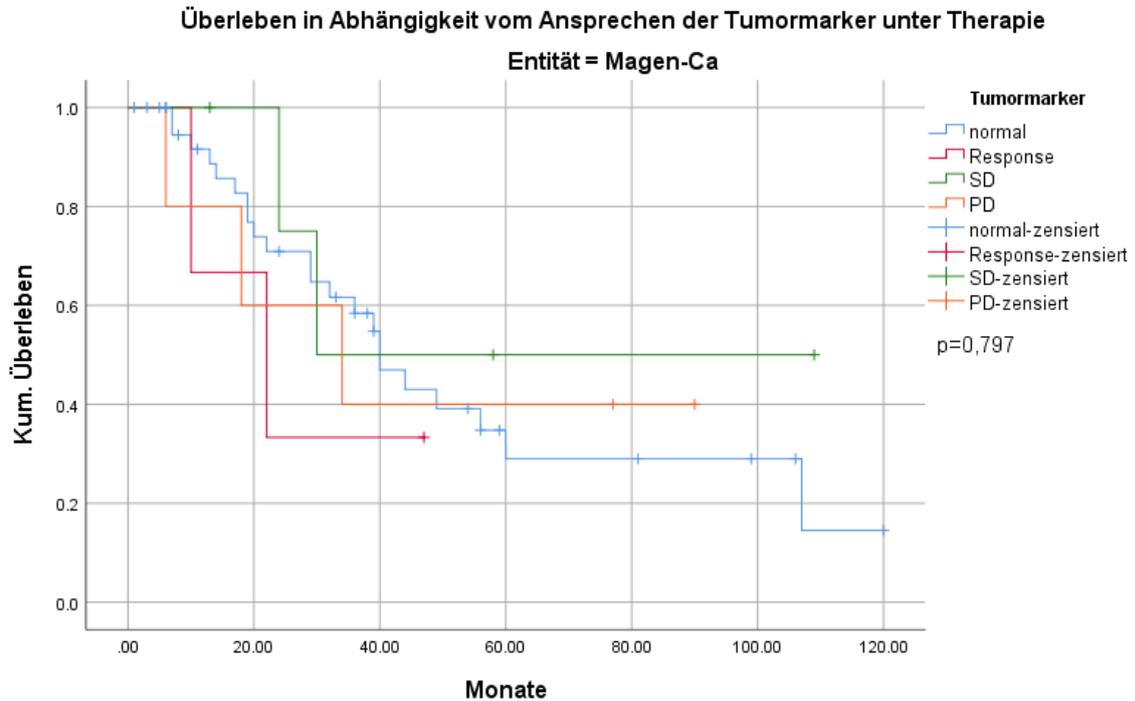


Abbildung 25: Gesamtüberleben abhängig vom laborchemischen Ansprechen (Magenkarzinom)

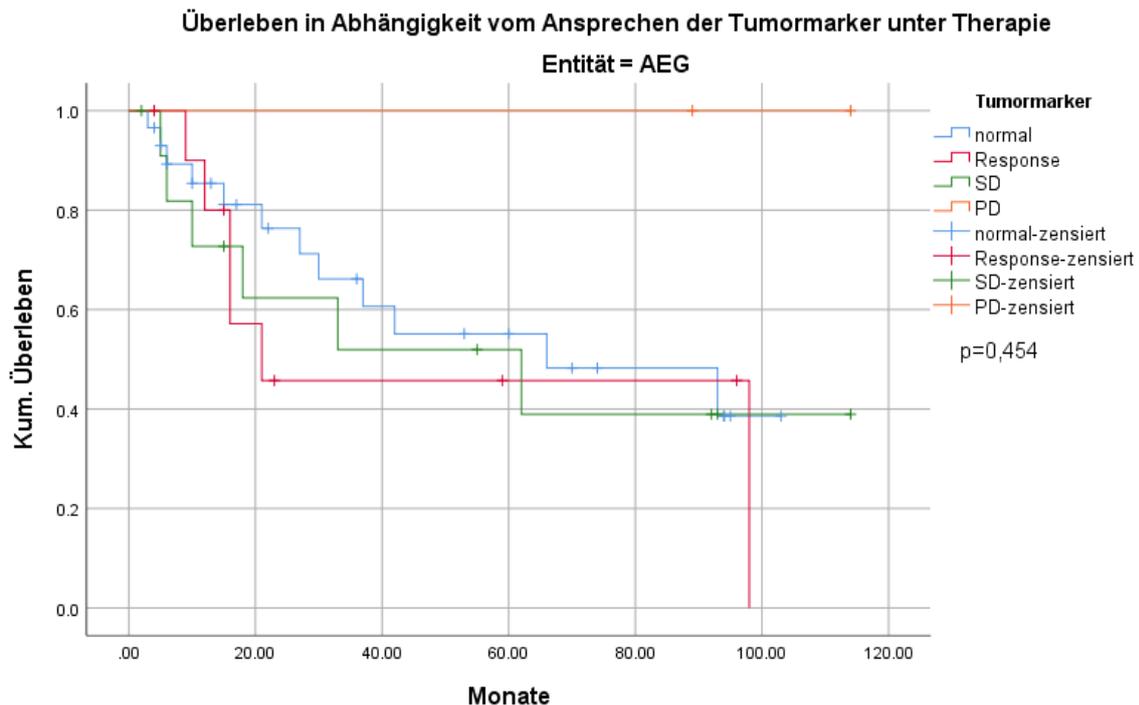


Abbildung 26: Gesamtüberleben abhängig vom laborchemischen Ansprechen (Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs)

Bezogen auf die histopathologische Regression ergab sich beim serochemischen Ansprechen oder Nicht-Ansprechen ebenfalls keine signifikante Korrelation. Dies wird in Abbildung 27 deutlich: Diejenigen Patienten\*innen, die laborchemisch im Sinne eines definierten Abfalls der Tumormarker ansprachen, waren größtenteils histopathologische Non-Responder, der p-Wert liegt bei 0,413. Es konnte also bei begrenzter Aussagekraft bestätigt werden, dass sich die untersuchten Tumormarker CEA und CA72-4 nicht als valide Parameter für ein Therapieansprechen zu eignen scheinen.

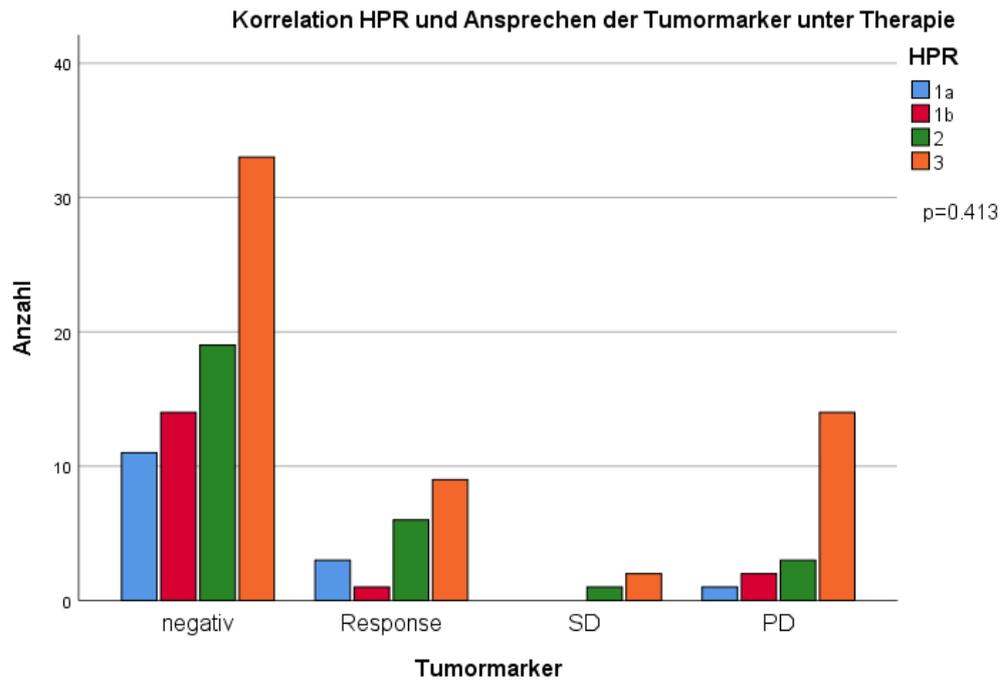


Abbildung 27: Korrelation der histopathologischen Regression mit dem Ansprechen der Tumormarker

### 6.4.5 Histologie

In der vorliegenden Studie befanden sich 45 Patienten\*innen mit Siegelringzellkarzinomen des Magens. Verglichen mit der intestinalen Tumorhistologie gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der histopathologischen Regression (siehe Abbildung 29). Auch für das Gesamtüberleben konnten keine signifikanten Unterschiede abhängig vom histologischen Typ des Tumors gezeigt werden (siehe Abbildung 28). Somit werden die aktuellen Daten bestätigt, dass Siegelringzellkarzinome ebenso auf eine neoadjuvante Chemotherapie ansprechen wie diejenigen mit einem intestinalen Typ nach Laurén.

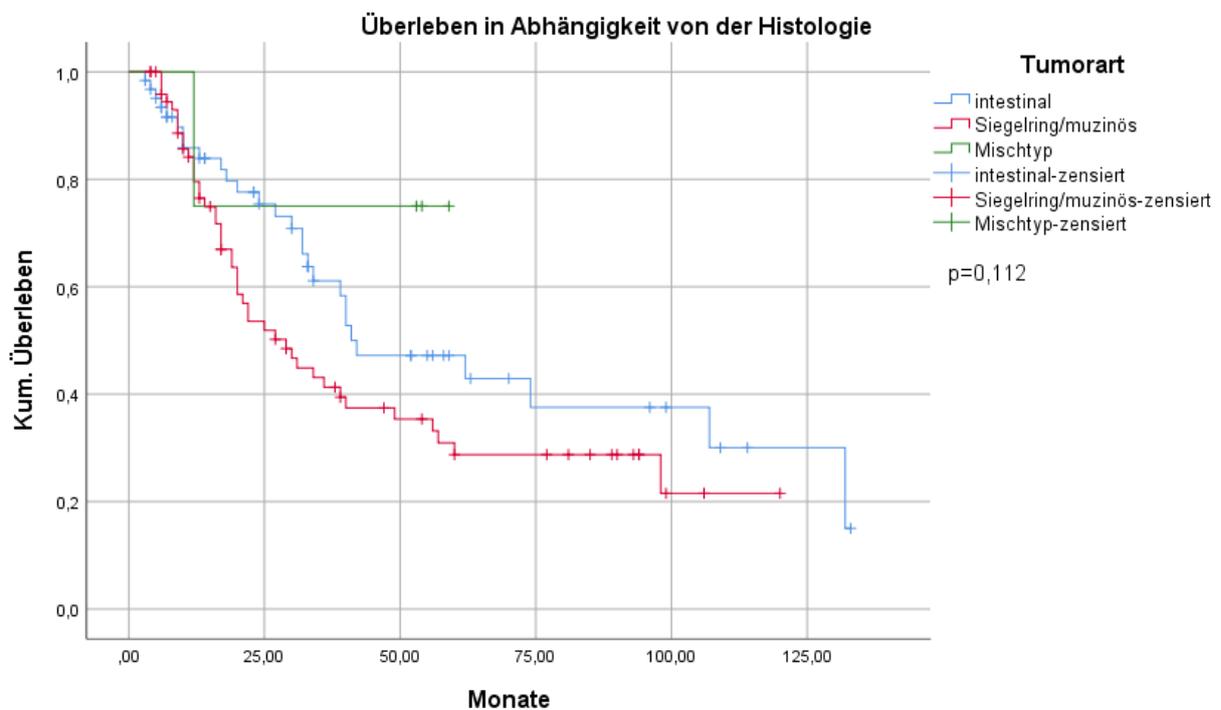


Abbildung 28: Überleben in Abhängigkeit vom histologischen Typ des Tumors

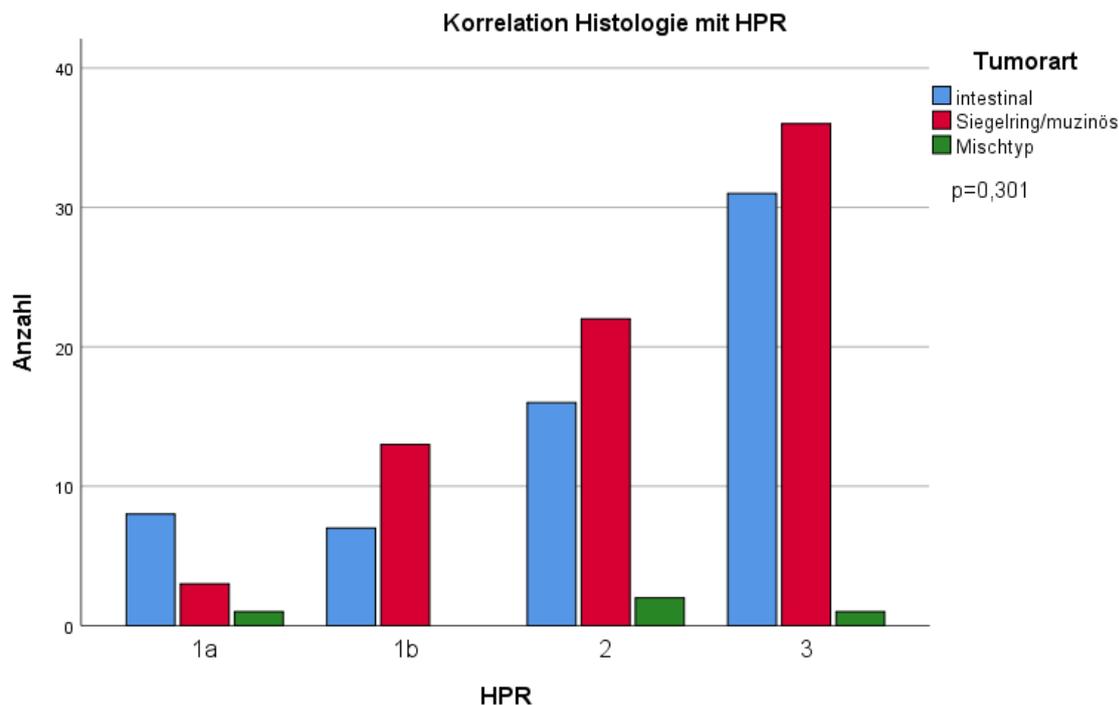


Abbildung 29: Korrelation des histologischen Typs mit der histopathologischen Regression

#### 6.4.6 Tumorentität

Hinsichtlich der Tumorentität gab es keinen signifikanten Zusammenhang mit der histopathologischen Regression. Dies zeigt Abbildung 30 ( $p=0,194$ ). Histopathologisch sprachen also Patienten\*innen mit Magenkarzinom und Patienten\*innen mit Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs gleich gut auf die neoadjuvante Therapie an. Die Ansprechraten lagen bei 16,4% pCR-Patienten\*innen und 26,1% Respondern (Becker Grad 1a und 1b) in der Gruppe der Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs und 8% pCR-Patienten\*innen von insgesamt 24,1% Respondern in der Gruppe der Magenkarzinom-Patienten\*innen. Patienten\*innen mit Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs hatten also prozentual eine höhere pCR-Rate, diese war jedoch nicht signifikant. Die Responder-Raten entsprechen ungefähr denen der zwei größten retrospektiven Studien bezüglich der histopathologischen Regression nach neoadjuvanter Therapie mit 21% und 24%<sup>(37, 26)</sup>. Im Vergleich erreichten etwas mehr Patienten\*innen in der vorliegenden Studie ein histopathologisch komplettes Ansprechen – die pCR-Raten betragen im Vergleich nur 3,3% und 5,6%<sup>(37, 26)</sup>.

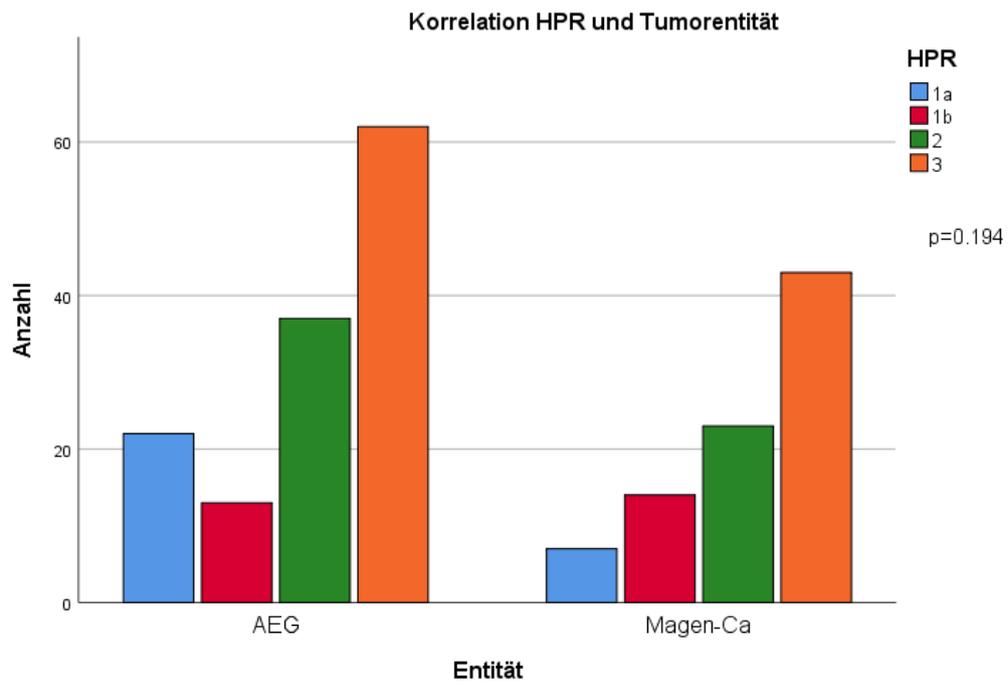


Abbildung 30: Korrelation der histopathologischen Regression und Tumorentität

## 7. Diskussion

### 7.1 Zusammenfassung

Anhand der hier retrospektiv untersuchten Kohorte von 221 Patienten\*innen mit Adenokarzinom des Magens- und ösophagogastralen Übergangs konnte ein Ausblick geschaffen werden, welche prognostischen Parameter für die zuverlässige Detektion des histopathologischen Ansprechens auf eine neoadjuvante (Radio-)Chemotherapie eine Rolle spielen. Erstmals wurden die einzelnen Parameter an einer größeren Patient\*innenkohorte mit dem histopathologischen Ansprechen korreliert. Wenige Studien mit kleineren Kohorten, die einzelne Parameter untersuchten, stellten bereits eine Korrelation zu der histopathologischen Regression her. Hier seien beispielsweise die Arbeiten von Lordick et al. („Municon Trial“), Willis et al. 2002 und das systematische Review von Westertep et al. 2005 genannt (<sup>6, 15, 57</sup>). Im Rahmen des „Municon Trials“ wurde die Modalität 18F-FDG-Positronenemissions-Computertomographie in Bezug auf die Erkennung metabolischer Responder in einer Gruppe von 119 Patienten mit Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs nach Erhalt einer zweiwöchigen neoadjuvanten Chemotherapie untersucht (<sup>6</sup>). Sowohl metabolische Responder als auch Non-Responder wurden mehrheitlich der Tumoresektion zugeführt. Nachfolgend wurden die Präparate hinsichtlich des histopathologischen Regressionsgrades nach Becker untersucht und es fand sich ein histopathologisches Ansprechen in 29 von 50 metabolischen Respondern (58% [95% CI 48–67]), wohingegen in der Gruppe der Nonresponder niemand ein histopathologisches Ansprechen erreichte. Dies lässt einen Rückschluss auf die Bedeutsamkeit der Positronenemissionscomputertomographie als weiteres prognostisches Tool zu, welche in der vorliegenden Studie nicht untersucht wurde. Willis et al. untersuchten an einer Kohorte von 41 Patienten mit Ösophaguskarzinomen (sowohl Plattenepithel- als auch Adenokarzinome) die Korrelation der mittels EUS gemessenen Tumorgöße mit dem histopathologischen Ansprechen nach Mandard nach erfolgter neoadjuvanter Radiochemotherapie (<sup>15</sup>). Es konnte gezeigt werden, dass der EUS einen positiven prognostischen Wert von 80% für das histopathologische Ansprechen hatte. Dies deckt sich mit den Ergebnissen dieser Studie, welche dem EUS unter den untersuchten Modalitäten die beste prognostische Vorhersagekraft in Bezug auf das histopathologische Ansprechen attestiert. In einem systematischen Review von Westertep et al. wurden ebenfalls zwei Studien identifiziert,

die das histopathologische Ansprechen als Referenz aufführten, in diesem Fall in Korrelation mit der Modalität Computertomographie <sup>(57)</sup>. Auch hier handelte es sich jedoch um wesentlich kleinere Kohorten als in der vorliegenden Studie. Nichtsdestotrotz offenbarten sich Parallelen zu den Resultaten unserer Studie hinsichtlich eines eher schlechten Abschneidens bei der Differenzierung histopathologischer Responder von Non-Respondern.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass der Klinik, hier repräsentiert durch die Dysphagie, durchaus eine größere Bedeutung beigemessen werden könnte, als bislang angenommen, zumindest was Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs betrifft. Unter den untersuchten bildgebenden Verfahren scheint die Endosonographie das beste diagnostische Tool zu sein, um das histopathologische Ansprechen vorherzusagen, wohingegen die Computertomographie zu ungenau zu sein schien. Die Tumormarker CEA und CA72-4 besaßen bei allerdings nur wenig auswertbaren Daten auch nur eine geringe beziehungsweise keine signifikante Aussagekraft. Größere n-Zahlen wären hier notwendig, um eine genauere Beurteilung treffen zu können. Zweifelsfrei konnte erneut gezeigt werden, dass die histopathologische Regression mit dem Gesamtüberleben korreliert und somit die Patienten\*innen, deren Tumoren histopathologisch ansprechen, auf ein signifikant längeres Überleben hoffen können.

## 7.2 Untersuchte Parameter

### 7.2.1 Endosonographie

Anhand der Daten der hier untersuchten Population konnte gezeigt werden, dass ein endosonographisches Restaging nach neoadjuvanter (Radio-)Chemotherapie geeignet ist, das histopathologische Ansprechen vorauszusagen. Dieses Ergebnis steht im Kontrast zu den Ergebnissen diverser Studien, die die Sensitivität der Endosonographie im Kontext dieser Fragestellung untersuchten. Die Studien kommen mehrheitlich zu dem Fazit, dass es mittels eines endosonographischen Stagings nach der Neoadjuvanz nicht bzw. nur schwer möglich sei, residualen Tumor von Chemo- bzw. Radiotherapie-assoziiertes postinflammatorisches Fibrose zu unterscheiden <sup>(58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 24, 65, 66)</sup>. Dies ist einer Wandverdickung infolge der entzündlichen Veränderungen und damit einhergehenden Fibrose geschuldet, die dazu führt, dass die fünf Wandschichten

schlechter voneinander abgegrenzt werden können. Insbesondere bei niedrigen T-Stadien komme es häufig zu einem Overstaging (<sup>62,65</sup>).

Agarwal et al. betonten, dass insbesondere die endosonographische Unterscheidung eines operablen und nicht-operablen Befundes von essentieller Bedeutung sei (<sup>58</sup>). So gesehen sei eine genaue Differenzierung der niedrigen Stadien im Vergleich weniger wichtig angesichts der therapeutischen Konsequenz. Die Endosonographie müsse demzufolge in der Lage sein, eine Invasion umliegender Organe (= T4-Stadium) zweifelsfrei zu erkennen, da dies eine R0-Resektion von Vorneherein ausschließen würde. Clements et al. (<sup>66</sup>) konnten dies in ihrer Studie nicht zeigen: Nur 15 von 55 inoperablen Befunden bei Patienten\*innen mit Ösophagus-Ca und drei von 30 Patienten\*innen mit Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs konnten mithilfe der Endosonographie erkannt werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sprechen eher dafür, dass die Endosonographie eine gewisse Aussagekraft besitzt um histopathologische Responder von Non-Respondern zu unterscheiden und somit auch eine potenzielle Inoperabilität zu erkennen.

Mehrere Autoren untersuchten angesichts dieser Problematik ein anderes Maß, nämlich den maximalen Durchmesser des Tumors anstatt das T-Stadium. Ein Ansprechen wurde definiert als >50%ige Reduktion des maximalen Tumordurchmessers (<sup>59, 62, 63</sup>). Chak et al fanden heraus, dass Patienten\*innen mit Ösophagus-Ca, die endosonographisch ein so definiertes Ansprechen erreichten, eine signifikant bessere Prognose hatten, als Patienten\*innen, die nicht ansprachen ( $p < 0,005$ ). Auch Isenberg et al. (<sup>62</sup>) kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. Laut dieser Studien waren die Standard-Kriterien der Endosonographie nicht akkurat genug, um das histopathologische Ansprechen nach neoadjuvanter Chemotherapie zu beurteilen (nur 43% Sensitivität), wohingegen eine  $\geq 50\%$ ige Reduktion der maximalen Tumordicke signifikant mit histopathologischem Downstaging korrelierte ( $p = 0,001$ ). Jost et al. (<sup>63</sup>), die 40 Ösophaguskarzinom-Patienten\*innen einschlossen, kamen äquivalent zu dem Ergebnis, dass eine >50%ige Reduktion der maximalen Tumordicke mit dem histopathologischen Ansprechen sowie mit dem Langzeit-Überleben korreliert. Zusätzlich war die absolute Tumordicke  $< 6$  mm nach neoadjuvanter Radiochemotherapie prognostisch relevant und korrelierte ebenso mit beiden Parametern. Die Autoren schlagen vor, den yMTT-Wert („maximale Tumordicke nach neoadjuvanter Therapie“) in der Praxis einzusetzen, um Nonresponder,

die eine „Notfall-OP“ benötigen zu identifizieren beziehungsweise die operative Therapie bei Patienten\*innen, die sich klinisch verschlechtern, zu reevaluieren.

Wang et al. konnten an 119 Magenkarzinom-Patienten\*innen zeigen, dass mittels Endosonographie in 70% eine akkurate Prognose des T-Stadiums erzielt werden konnte<sup>(67)</sup>. Auch hier zeigte sich ein Overstaging häufiger als ein Understaging. In 87% der Fälle konnte ein operables Stadium von einem inoperablen unterschieden werden.

### 7.2.2 Computertomographie

Ein systematisches Review von Westertep et al.<sup>(57)</sup>, das Endosonographie, Positronen-Emissions-Computertomographie und Computertomographie in ihrer Vorhersagegenauigkeit hinsichtlich des Ansprechens auf eine neoadjuvante Therapie verglich, kam zu dem Ergebnis, dass eine computertomographische Untersuchung deutlich ungenauer ist als Endosonographie und Positronen-Emissions-Computertomographie ( $p < 0,006$  im Vergleich zur Positronen-Emissions-Computertomographie und  $p < 0,003\%$  für die Endosonographie). Dies deckt sich mit den Ergebnissen dieser Studie: Ein computertomographisches Ansprechen war weder mit dem Gesamtüberleben noch mit der histopathologischen Regression signifikant korreliert. Die Autoren des Reviews mutmaßen, dass die Ungenauigkeit der Computertomographie, ähnlich der Problematik bezüglich der Endosonographie, an der schwierigen Unterscheidung von vitalem Tumorgewebe von reaktiven Veränderungen einschließlich Ödemen und Narbenbildung liegen könnte. Ein anderer Grund, den die Autoren diskutieren, ist die eingeschränkte Reliabilität der Computertomographie beim Primär-Staging. Hier ist eine Differenzierung der Stadien T1-T3 nur unzureichend möglich. Im Vergleich dazu hat die Endosonographie eine deutlich höhere Auflösung und ermöglicht somit eine weitaus genauere Bestimmung der Invasionstiefe des Tumors. Die Autoren prognostizieren eine höhere diagnostische Genauigkeit der Computertomographie in der Zukunft, da durch dünnere Schichtung und dreidimensionale Messmethoden eine präzisere Berechnung des Tumolvolumens möglich sein wird.

Eine weitere Einschränkung liegt darin, dass für die bei der Response-Evaluation bei der Computertomographie verwendeten RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in

Solid Tumors) messbare Läsionen vorausgesetzt sind, die bei kurativ behandelbaren Magenkarzinomen nicht notwendigerweise vorliegen <sup>(43)</sup>.

### 7.2.3 Klinik

Es gibt bisher wenige Studien, die die Veränderung der klinischen Symptomatik unter der Therapie als unabhängigen prognostischen Faktor untersuchten. Hervorzuheben ist an dieser Stelle eine prospektive, multizentrische Studie von Ribí et al., die als bisher einzige dieser Art den prognostischen Wert des Symptoms Dysphagie bei Patienten\*innen mit Karzinomen des Ösophagus und ösophagogastralen Übergangs in Korrelation mit dem histopathologischen Ansprechen untersuchte <sup>(68)</sup>. Es wurden hier 66 Patienten\*innen mit lokal operablen Karzinomen des Ösophagus und ösophagogastralen Übergangs eingeschlossen. Das Symptom Dysphagie sowie weitere tumorassoziierte Symptome wurden anhand standardisierter Fragebögen vor Beginn der neoadjuvanten Radiochemotherapie, jeweils nach dem ersten und zweiten Radiochemotherapie-Zyklus sowie drei, sechs, neun und zwölf Monate nach Ösophagektomie erfasst. Die histopathologische Regression wurde nach den Mandard-Kriterien klassifiziert. Als primäres Ergebnis kam heraus, dass das histopathologische Ansprechen nicht signifikant mit einer Verbesserung des Symptoms „Dysphagie“ korreliert war, auch wenn viele Patienten\*innen eine subjektive Verbesserung der Dysphagie nach zwei Zyklen Radiochemotherapie dokumentierten. Die Autoren mutmaßen, dass die Symptomverbesserung auch mit der zusätzlichen Gabe von Steroiden im Rahmen der Radiochemotherapie zusammenhängen könnte. Einschränkend ist zu sagen, dass bereits vor Beginn der Radiochemotherapie ein Großteil der Patienten\*innen nur geringfügig oder gar nicht unter Dysphagie litt (68%). Die meisten Patienten\*innen waren zu Beginn der Behandlung in der Lage, normal zu essen. Angesichts des vergleichsweise guten Ausgangsstatus vieler Patienten\*innen sind die Verbesserungen möglicherweise nur minimal, was die Korrelation mit der histopathologischen Regression nicht unerheblich erschweren dürfte.

Eine retrospektive Studie von Forshaw et al. untersuchte ebenfalls den Zusammenhang einer klinischen Symptomverbesserung (in diesem Fall Dysphagie und Körpergewicht) mit dem histopathologischen Ansprechen nach Mandard sowie mit dem radiologischen Ansprechen in der Computertomographie <sup>(69)</sup>. Anhand einer Population von 78 Patienten\*innen mit Karzinom des distalen Ösophagus oder ösophagogastralen

Übergangs, welche sich einer neoadjuvanten Chemotherapie nach dem MAGIC-Protokoll unterzogen, wurden die Effekte der Veränderungen der Dysphagie-Symptomatik sowie des Gewichtverhaltens unter der neoadjuvanten Chemotherapie auf das radiologische und histopathologische Ansprechen bewertet. Radiologische Responder berichteten signifikant häufiger über eine Verbesserung der Dysphagie, wohingegen ein stabiles Körpergewicht beziehungsweise die Gewichtszunahme nicht signifikant mit einer radiologischen Response korreliert war. Jedoch hatten die radiologischen Non-Responder signifikant häufiger nicht an Gewicht zugenommen. In Bezug auf den Endpunkt der histopathologischen Regression zeigte sich, wie auch bei der Studie von Ribí et al., weder hinsichtlich der Änderungen des Symptoms Dysphagie noch des Körpergewichts eine signifikante Korrelation<sup>(68)</sup>. Die Autoren schlussfolgern, dass die Faktoren Dysphagie und Körpergewicht gute, aber nicht absolut zuverlässige Indikatoren für das radiologische Ansprechen sein können, insbesondere bei der Identifikation von Patienten\*innen mit einer fortschreitenden Erkrankung sowie bei der Selektion der Patienten\*innen, die einer Operation zugeführt werden. Nichtsdestotrotz schließt eine Verschlechterung der genannten Faktoren ein gutes chirurgisches Outcome keinesfalls aus, zumal diese ja auch auf andere Ursachen wie Toxizität der Chemotherapie zurückgeführt werden könnten. Als mögliche Ursache für die fehlende Korrelation der untersuchten klinischen Faktoren mit dem histopathologischen Ansprechen diskutieren die Autoren einen Ausgangsbias, der darin bestehe, dass die Patienten\*innen mit der schlechtesten histopathologischen Regression schon von vornherein nicht für eine Operation infrage kommen und demzufolge aussortiert werden. Ebenso merken sie an, dass bei einem großen, stenosierenden Tumor bereits eine kleine Veränderung einen großen Effekt auf die Fähigkeit zu schlucken haben kann, wohingegen ein vergleichbares Ausmaß an Veränderung bei einem kleineren Tumor möglicherweise kaum einen Effekt auf die klinische Performance hat.

Im Gegensatz zu den zuvor diskutierten Studien von Ribí et al. und Forshaw et al.<sup>(68, 69)</sup> konnten wir in der vorliegenden Studie erstmalig zeigen, dass eine Verbesserung der Dysphagie bei Patienten\*innen mit einem Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs signifikant mit der histopathologischen Regression und dem Überleben korreliert war. Dies traf für die Gruppe der Patienten\*innen mit einem Magenkarzinom nicht zu. Gemessen an anatomischen Gesichtspunkten ist dies ein durchaus nachvollziehbares Ergebnis.

Es existieren einige Studien, die tumorassoziierte Symptome mit dem Überleben beziehungsweise dem rezidivfreien Überleben korrelieren (<sup>70</sup>, <sup>71</sup>, <sup>72</sup>). Exemplarisch sei hier eine Single-Center-Studie von Djärv et al. genannt, die den Zusammenhang einer Änderung des Performance-Status unter der Therapie bei Patient\*innen mit Magen- und Ösophagus-Karzinomen, gemessen mit Fragebögen zur Lebensqualität und bestimmten tumorspezifischen Symptomen wie Fatigue und Schmerz mit dem Überleben untersuchte. Es konnte gezeigt werden, dass Baseline-Dyspnoe sowie eine 10-Punkte-Verschlechterung in den Items „Allgemeiner körperlicher Status“, „Schmerz“ und „Fatigue“ signifikant mit einem schlechteren Überleben assoziiert waren. „Dysphagie“ als spezifisches Symptom für Ösophagus-Karzinome wurde nicht untersucht. Andere gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Erbrechen korrelierten nicht signifikant (<sup>71</sup>).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass subjektive als auch objektive klinische Symptome eine wesentliche Rolle in Bezug auf das histopathologische Ansprechen sowie auch das Überleben spielen können, deren Zuverlässigkeit jedoch aufgrund individueller und biologischer Faktoren sowie auf Basis kontroverser Daten eingeschränkt ist und weiterer Forschung bedarf.

#### 7.2.4 Tumormarker

Tumormarker spielen aktuell in der klinischen Praxis als Prognosefaktoren für das Überleben oder das histopathologische Ansprechen keine Rolle. Die in der vorliegenden Studie herangezogenen Tumormarker CEA und CA72-4 waren auch hier nicht signifikant mit den oben genannten Endpunkten assoziiert. Dies könnte auch an dem aufgrund fehlender allgemeingültiger Kriterien/ standardisierter Cutoffs mehr oder weniger willkürlich gewählten Cut off von 50% als positiv definiertem Abfall beziehungsweise Anstieg liegen. Eine chinesische retrospektive Studie mit 184 Magenkarzinom-Patient\*innen, bei denen vor und nach neoadjuvanter Chemotherapie die Serumkonzentration von CA19-9, CA72-4 und CA125 gemessen wurde, kam zu dem Ergebnis, dass hohe prätherapeutische Serumkonzentrationen von CA19-9 (>50 ng/ml) mit einer Progression der Erkrankung unter neoadjuvanter Therapie assoziiert waren, außerdem war ein >70%iger Abfall von CA72-4 unter der neoadjuvanter Therapie mit einem besseren histopathologischen Ansprechen korreliert (<sup>73</sup>). Weitere Studien mit größeren Fallzahlen sind hier sicherlich notwendig, um valide Ergebnisse zu erzielen.

### 7.3 Limitationen und Stärken der Studie

Die folgenden Limitationen sollten bei möglichen Schlussfolgerungen berücksichtigt werden.

In diese retrospektive Studie sind Daten von insgesamt 221 Patienten\*innen eingeflossen, es handelt sich also um eine vergleichsweise kleine Kohorte. Zudem sind die Daten teilweise unvollständig, da nicht bei allen Patienten\*innen alle untersuchten Parameter erhoben bzw. dokumentiert wurden. Bei einzelnen Auswertungen ist die n-Zahl demzufolge deutlich kleiner. Die Patienten\*innendaten stammen aus einem einzigen Zentrum, der Charité Berlin, was durchaus auch einen Vorteil bietet, als dass die Anzahl der Operateure\*innen relativ beschränkt blieb.

Bei der vorliegenden Studie werden erstmalig potenzielle Prognosefaktoren einer größeren Patientenzahl unter Therapie unmittelbar mit dem histopathologischen Ansprechen und nicht nur mit dem Gesamtüberleben korreliert. Eine weitere Besonderheit ist die erstmalige Betrachtung des klinischen Prognosefaktors „Dysphagie“.

Als weitere Stärke ist die Aktualität der Daten zu nennen, es wurden Patienten\*innen ausgewertet, die von 2011-2016 an der Charité behandelt wurden, das Follow up wurde bis Dezember 2018 gewählt.

Die Daten wurden manuell aus dem SAP-System der Charité herausgesucht und akribisch zusammengeführt, selektiert und auf Vollständigkeit überprüft. Aufgrund der individuellen Auswertung ist von einer hohen Qualität der Daten auszugehen, sodass hier Daten aus der Alltagswirklichkeit dargestellt werden können.

Aktuell werden weitere prognostische Faktoren bzw. Parameter untersucht, um das Ansprechen auf die neoadjuvante (Radio-)Chemotherapie vorherzusagen. Hier sind beispielsweise molekulare Marker und die Mikrosatelliteninstabilität zu nennen. Des Weiteren hat sich ein klinisches Ansprechen in Form eines kombinierten Ansprechens in der endoskopischen und computertomographischen Diagnostik als vielversprechend erwiesen. Heger et al. konnten zeigen, dass ein gastrokopisches Ansprechen nach sechs Wochen neoadjuvanter Chemotherapie signifikant mit dem histopathologischen Ansprechen und dem Überleben korreliert war. Gleiches galt für das computertomographische Ansprechen nach sechs Wochen neoadjuvanter

Chemotherapie sowie die Kombination aus beiden Modalitäten, definiert als „klinisches Ansprechen“ (74).

## 7.4 Schlussfolgerung

In dieser retrospektiven Studie wurden potenzielle Prognosefaktoren für das histopathologische Ansprechen von Adenokarzinomen des Magens und gastroösophagealen Übergangs auf die neoadjuvante Chemotherapie untersucht. Ziel war es, mithilfe dieser Erkenntnisse eine bessere Ausgangslage bezüglich der individuellen Prognose und somit auch Therapieentscheidungen zu schaffen.

Die untersuchten Parameter Computertomographie, Tumormarker und Histologie korrelierten nicht signifikant mit dem histopathologischen Ansprechen.

Für den Parameter präoperative Endosonographie konnte eine positive Korrelation mit dem histopathologischen Ansprechen gezeigt werden. Gleichzeitig konnte in der Kategorie Klinik (Verbesserung der Dysphagie) in der Subgruppe der Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs eine signifikante Korrelation mit dem Gesamtüberleben gezeigt werden.

Die Ergebnisse sind vor dem Hintergrund der oben genannten Limitationen und Stärken zu bewerten. Eigentlich wären weitere Studien mit größeren Fallzahlen notwendig, um unsere Ergebnisse zu bekräftigen. Jedoch dürften molekulare Marker als Prädiktionsmarker für ein Ansprechen in Zukunft mehr Raum gewinnen und die Standarduntersuchungen wie Endoskopie und Computertomographie ablösen.

## Literaturverzeichnis

1. Iveson TJ, Cunningham D, Stenning SP, Smith DB, Nicolson M, Langley RE, Falk SJ, Van de Velde C, Scarffe JH, Verma M, Thompson J, Weeden S, Chua YJ, Allum WH, Loftus FJ. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med*. Published online 2006. doi:10.1056/nejmoa055531
2. Ychou M, Boige V, Pignon J-P, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre J-M, 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;29(13):1715-1721. doi:10.1200/JCO.2010.33.0597
3. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Riera-Knorrenschild J, Langer P, Engenhart-Cabilic R, Bitzer M, Königsrainer A, Budach W, Wilke H. Phase III Comparison of Preoperative Chemotherapy Compared With Chemoradiotherapy in Patients With Locally Advanced Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. *J Clin Oncol*. 2009;27(6):851-856. doi:10.1200/JCO.2008.17.0506
4. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, GebSKI V. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2011;12(7):681-692. doi:10.1016/S1470-2045(11)70142-5
5. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, Kopp H-G, Mayer F, Haag GM, Luley K, Lindig U, Schmiegel W, Pohl M, Stoehlmacher J, Folprecht G, Probst S, Prasnikar N, Fischbach W, Mahlberg R, Trojan J, Koenigsmann M, Martens UM, Thuss-Patience P, Egger M, Block A, Heinemann V, Illerhaus G, Moehler M, Schenk M, Kullmann F, Behringer DM, Heike M, Pink D, Teschendorf C, Löhr C, Bernhard H, Schuch G, Rethwisch V, Fischer von Weikersthal L, Hartmann JT, Kneba M, Daum S, Schulmann K, Weniger J, Belle S, Gaiser T, Oduncu FS, Güntner M, Hozaeel W, Reichart A, Jäger E, Kraus T, Mönig S, Bechstein WO, Schuler M, Schmalenberg H, Hofheinz RD. 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. *The Lancet*. 2019;393(10184):1948-1957. doi:10.1016/S0140-6736(18)32557-1

6. Lordick F, Ott K, Krause B-J, Weber WA, Becker K, Stein HJ, Lorenzen S, Schuster T, Wieder H, Hermann K, Bredenkamp R, Höfler H, Fink U, Peschel C, Schwaiger M, Siewert J-R. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol*. 2007;8(9):797-805. doi:10.1016/S1470-2045(07)70244-9
7. Ott K, Herrmann K, Lordick F, Wieder H, Weber WA, Becker K, Buch AK, Dobritz M, Fink U, Ulm K, Schuster T, Schwaiger M, Siewert J-R, Krause BJ. Early Metabolic Response Evaluation by Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Allows In vivo Testing of Chemosensitivity in Gastric Cancer: Long-term Results of a Prospective Study. *Clin Cancer Res*. 2008;14(7):2012-2018. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-0934
8. Fareed KR, Kaye P, Soomro IN, Ilyas M, Martin S, Parsons SL, Madhusudan S. Biomarkers of response to therapy in oesophago-gastric cancer. *Gut*. 2009;58(1):127-143. doi:10.1136/gut.2008.155861
9. Haag GM, Czink E, Ahadova A, Schmidt T, Sisic L, Blank S, Heger U, Apostolidis L, Berger AK, Springfield C, Lasitschka F, Jäger D, von Knebel Doeberitz M, Kloor M. Prognostic significance of microsatellite-instability in gastric and gastroesophageal junction cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Int J Cancer*. 2019;144(7):1697-1703. doi:10.1002/ijc.32030
10. Zheng DL, Tang GD, Chen YN, Zhang T, Qin MB.. *Genet Mol Res*. 2016;15(2). doi:10.4238/gmr.15027384
11. Yu WH, Wang YX, Guo JQ, Wang YL, Zheng JS, Zhu KX. Genetic variability of ERCC1 and ERCC2 influences treatment outcomes in gastric cancer. *Genet Mol Res*. 2015;14(4):17529-17535. doi:10.4238/2015.December.21.25

12. Tang W, Wang H, Wang Y, Wang X. ERCC1 rs3212986 A/C polymorphism is not associated with chemotherapy treatment outcomes in gastric cancer patients: evidence from 11 publications in Chinese populations. *OncoTargets Ther.* 2017;Volume 11:1-8. doi:10.2147/OTT.S148214
13. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF):S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.0, 2019 AWMF Registernummer: 032/009OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/> Accessed on 15 March 2020.
14. Okines AFC, Braconi C, Valeri N, Grabsch HI, Ghidini M, Smyth E, Fassan M, Ruge M, Peckitt C, Lampis A, Nankivell M, Langley R, Cunningham D, Allum WH, Wotherspoon A, Hahne JC. Effect of Pathologic Tumor Response and Nodal Status on Survival in the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy Trial. *J Clin Oncol.* Published online 2016. doi:10.1200/jco.2015.65.7692
15. Willis J, Cooper GS, Isenberg G, Sivak MV, Levitan N, Clayman J, Chak A. Correlation of EUS measurement with pathologic assessment of neoadjuvant therapy response in esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc.* 2002;55(6):655-661. doi:10.1067/mge.2002.123273
16. zum Büschenfelde CM, Herrmann K, Schuster T, Geinitz H, Langer R, Becker K, Ott K, Ebert M, Zimmermann F, Friess H, Schwaiger M, Peschel C, Lordick F, Krause BJ. (18)F-FDG PET-guided salvage neoadjuvant radiochemotherapy of adenocarcinoma of the esophagogastric junction: the MUNICON II trial. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2011;52(8):1189-1196. doi:10.2967/jnumed.110.085803
17. Langer R, Becker K. Tumor regression grading of gastrointestinal cancers after neoadjuvant therapy. *Virchows Arch.* 2018;472(2):175-186. doi:10.1007/s00428-017-2232-x
18. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, Böttcher K, Siewert J-R, Höfler H. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy: Response of Gastric Carcinoma to Chemotherapy. *Cancer.* 2003;98(7):1521-1530. doi:10.1002/cncr.11660

19. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, Roussel A, Jacob JH, Segol P, Samama G. Pathologic Assessment of Tumor Regression after Preoperative Chemoradiotherapy of Esophageal Carcinoma. *Cancer*. 1994;73(11):2680-6. doi: 10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680::aid-cncr2820731105>3.0.co;2-c.
20. Mansour JC, Tang L, Shah M, Bentrem D, Klimstra DS, Gonen M, Kelsen DP, Brennan MF, Coit DG. Does Graded Histologic Response After Neoadjuvant Chemotherapy Predict Survival for Completely Resected Gastric Cancer? *Ann Surg Oncol*. 2007;14(12):3412-3418. doi:10.1245/s10434-007-9574-6
21. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, Füzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, Liersch T, Hohenberger W, Raab R, Sauer R, Wittekind C. Prognostic Significance of Tumor Regression After Preoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8688-8696. doi:10.1200/JCO.2005.02.1329
22. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis*. 1997;12(1):19-23. doi:10.1007/s003840050072
23. Langer R, Ott K, Feith M, Lordick F, Siewert J-R, Becker K. Prognostic significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in esophageal adenocarcinomas. *Mod Pathol*. 2009;22(12):1555-1563. doi:10.1038/modpathol.2009.123
24. Schneider PM, Metzger R, Schaefer H, Baumgarten F, Valbohmer D, Brabender J, Wolfgarten E, Bollschweiler E, Baldus S, Dienes HP, Hoelscher A. Response evaluation by endoscopy, rebiopsy, and endoscopic ultrasound does not accurately predict histopathologic regression after neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer. *Ann Surg*. 2008;248(6):902-908. doi:10.1097/SLA.0b013e31818f3afb
25. Meredith KL, Weber JM, Turaga KK, Siegel EM, McLoughlin J, Hoffe S, Marcovalerio M, Shah N, Kelley S, Karl R. Pathologic Response after Neoadjuvant Therapy is the Major Determinant of Survival in Patients with Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(4):1159-1167. doi:10.1245/s10434-009-0862-1

26. Schmidt T, Sicic L, Blank S, Becker K, Weichert W, Bruckner T, Parakonthun T, Langer R, Büchler MW, Siewert J-R, Lordick F, Ott K. Prognostic value of histopathological regression in 850 neoadjuvantly treated oesophagogastric adenocarcinomas. *Br J Cancer*. 2014;110(7):1712-20. doi: 10.1038/bjc.2014.94
27. Tsekrekos A, Detlefsen S, Riddell R, Conner J, Mastracci L, Sheahan K, Shetye J, Lundell L, Vieth M. Histopathologic tumor regression grading in patients with gastric carcinoma submitted to neoadjuvant treatment: results of a Delphi survey. *Hum Pathol*. 2019;84:26-34. doi:10.1016/j.humpath.2018.08.028
28. Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, Treanor D, White A, Mulcahy HE, O`Donoghue DP, Moriarty M, Fennelly D, Sheahan K. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology*. 2005;47(2):141-146. doi:10.1111/j.1365-2559.2005.02176.x
29. Becker K. How can the effectiveness of multimodality therapy concepts be evaluated? From the viewpoint of the pathologist. *Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr*. Published online 2001:58-62.
30. Brierley JD, Gospodarowicz M, Wittekind Ch, ed. *TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition*. John Wiley & Sons; 2019.
31. Jary M, Ghiringhelli F, Jacquin M, Fein F, Nguyen T, Cleau D, Nerich V, El Gani M, Mathieu P, Valmary-Degano S, Arnould L, Lassabe C, Lamfichekh N, Fratté S, Paget-Bailly S, Bonnetain F, Borg C, Kim S. Phase II multicentre study of efficacy and feasibility of dose-intensified preoperative weekly cisplatin, epirubicin, and paclitaxel (PET) in resectable gastroesophageal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;74(1):141-150. doi:10.1007/s00280-014-2482-0
32. Al-Batran S-E. FLOT vs. FLOT/Herceptin/Pertuzumab for Perioperative Therapy of HER-2 Expressing Gastric or GEJ Cancer (PETRARCA). Published online August 11, 2020. Accessed on November 2020 at <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02581462?term=petrarca&draw=2&rank=1>
33. Spoerl S, Novotny A, Al-Batran S-E, 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 Oxf Engl* 1990. 2018;90:26-33. doi:10.1016/j.ejca.2017.11.020
34. Lorenzen S, Thuss-Patience P, Al-Batran S-E, 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*. Published online 2013. doi:10.1093/annonc/mdt141
  35. Schneider PM, Baldus SE, Metzger R, Kocher M, Bongartz R, Bollschweiler E, Schaefer H, Thiele J, Dienes HP, Mueller RP, Hoelscher AH. Histomorphologic Tumor Regression and Lymph Node Metastases Determine Prognosis Following Neoadjuvant Radiochemotherapy for Esophageal Cancer: Implications for Response Classification. *Ann Surg*. 2005;242(5):684-692. doi:10.1097/01.sla.0000186170.38348.7b
  36. Chirieac LR, Swisher SG, Ajani JA, Komaki RR, Correa AM, Morris JS, Roth JA, Rashid A, Hamilton SR, Wu, T-T. Posttherapy pathologic stage predicts survival in patients with esophageal carcinoma receiving preoperative chemoradiation. *Cancer*. 2005;103(7):1347-1355. doi:10.1002/cncr.20916
  37. Becker K, Langer R, Reim D, Novotny A, Meyer zum Buschenfelde C, Engel J, Friess H, Hofler H. Significance of Histopathological Tumor Regression After Neoadjuvant Chemotherapy in Gastric Adenocarcinomas: A Summary of 480 Cases. *Ann Surg*. 2011;253(5):934-939. doi:10.1097/SLA.0b013e318216f449
  38. Chao Y-K, Chang C-B, Chuang W-Y, Chang H-K, Tseng C-K, Yeh C-J, Liu Y-H. Correlation Between Tumor Regression Grade and Clinicopathological Parameters in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus Who Received Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(34):e1407. doi:10.1097/MD.0000000000001407
  39. Mingol F, Gallego J, Orduña A, Martinez-Blasco A, Sola-Vera J, Moya P, Morcillo MA, Ruiz JA, Calpena R, Lacueva F-J. Tumor regression and survival after perioperative MAGIC-style chemotherapy in carcinoma of the stomach and

- gastroesophageal junction. *BMC Surg.* 2015;15(1):66. doi:10.1186/s12893-015-0054-9
40. Ott K, Blank S, Becker K, Langer R, Weichert W, Roth W, Sisic L, Stange A, Jäger D, Büchler M, Siewert J-R, Lordick F. Factors predicting prognosis and recurrence in patients with esophago-gastric adenocarcinoma and histopathological response with less than 10 % residual tumor. *Langenbecks Arch Surg.* 2013;398(2):239-249. doi:10.1007/s00423-012-1039-0
  41. 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. doi:10.1159/000376550
  42. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in Local Staging of Gastric Cancer: A Systematic Review. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):2107-2116. doi:10.1200/JCO.2006.09.5224
  43. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026
  44. Puli SR, Reddy JBK, 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. doi:10.3748/wjg.14.4011
  45. Denzer U, Beilenhoff U, Eickhoff A, Faiss S, Hüttl P, In der Smitten S, Jakobs R, Jenssen C, Keuchel M, Langer F, Lerch MM, Lynen Jansen P, May A, Menningen R, Moog G, Rösch T, Rosien U, Vowinkel T, Wehrmann T, Weickert U. Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie. Published online 2015;53: E1-E227. Accessed on 23 December 2017 at [https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2016/11/S2k-Leitlinie\\_Qualitätsanforderungen\\_in\\_der\\_gastrointestinalen\\_Endoskopie\\_\\_Langversion\\_.pdf](https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2016/11/S2k-Leitlinie_Qualitätsanforderungen_in_der_gastrointestinalen_Endoskopie__Langversion_.pdf)

46. Precht LM, Lowe KA, Atwood M, Beatty JD. Neoadjuvant Chemotherapy of Breast Cancer: Tumor Markers as Predictors of Pathologic Response, Recurrence, and Survival: Neoadjuvant Chemotherapy: Tumor Markers Predict Response. *Breast J*. 2010;16(4):362-8. doi: 10.1111/j.1524-4741.2010.00935.x
47. Diaz CL, Cinar P, Hwang J, Ko AH, Tempero MA. CA 19-9 Response: A Surrogate to Predict Survival in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2019;42(12):898-902. doi: 10.1097/COC.0000000000000620
48. Safi F, Kuhns V, Beger HG. Comparison of CA 72-4, CA 19-9 and CEA in the diagnosis and monitoring of gastric cancer. *Int J Biol Markers*. 1995;10(2):100-106. doi:10.1177/172460089501000206
49. Chen X-Z, Zhang W-K, Yang K, Wang L-L, Liu J, Wang L, Hu J-K, Zhang B, Chen Z-X, Chen J-P, Zhou Z-G, Mo X-M. Correlation between serum CA724 and gastric cancer: multiple analyses based on Chinese population. *Mol Biol Rep*. 2012;39(9):9031-9039. doi:10.1007/s11033-012-1774-x
50. Kotzev AI, Draganov PV. Carbohydrate Antigen 19-9, Carcinoembryonic Antigen, and Carbohydrate Antigen 72-4 in Gastric Cancer: Is the Old Band Still Playing? *Gastrointest Tumors*. 2018;5(1-2):1-13. doi:10.1159/000488240
51. Yamao T, Kai S, Kazami A, Koizumi K, Handa T, Takemoto N, Maruyama M. Tumor Markers CEA, CA19-9 and CA125 in Monitoring of Response to Systemic Chemotherapy in Patients with Advanced Gastric Cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 1999;29(11):550-555. doi:10.1093/jjco/29.11.550
52. Piessen G, Messager M, Leteurtre E, Jean-Pierre T, Mariette C. Signet Ring Cell Histology is an Independent Predictor of Poor Prognosis in Gastric Adenocarcinoma Regardless of Tumoral Clinical Presentation: *Ann Surg*. 2009;250(6):878-887. doi:10.1097/SLA.0b013e3181b21c7b
53. Li C, Kim S, Lai JF, Hyung WJ, Choi WH, Choi SH, Noh SH. Advanced Gastric Carcinoma with Signet Ring Cell Histology. *Oncology*. 2007;72(1-2):64-68. doi:10.1159/000111096

54. Messenger M, Lefevre JH, Pichot-Delahaye V, Souadka A, Piessen G, Mariette C. The Impact of Perioperative Chemotherapy on Survival in Patients With Gastric Signet Ring Cell Adenocarcinoma: A Multicenter Comparative Study. *Ann Surg*. 2011;254(5):684-693. doi:10.1097/SLA.0b013e3182352647
55. Eveno C, Adenis A, Bouche O, Le Malicot K, Hautefeuille V, Faroux R, Thiroit Bidault A, Egreteau J, Meunier B, Mabro M, Carrere N, Barriere N, Abdelghani MB, Mauvais F, Di Fiori F, Malka D, Manfredi S, Piessen G. Adjuvant chemotherapy versus perioperative chemotherapy (CTx) for resectable gastric signet ring cell (SRC) gastric cancer: A multicenter, randomized phase II study (PRODIGE 19). *J Clin Oncol*. 2019;37(15\_suppl):4019-4019. doi:10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.4019
56. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, Richel DJ, Nieuwenhuijzen GaP, Hospers GaP, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJB, Busch ORC, ten Kate FJW, Creemers G-J, Punt CJA, Plukker JTM, Verheul HMW, Spillenaar Bilgen EJ, van Dekken H, van der Sangen MJC, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AHM, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, van der Gaast A. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(22):2074-2084. doi:10.1056/NEJMoa1112088
57. Westerterp M, van Westreenen HL, Reitsma JB, Hoekstra OS, Stoker J, Fockens P, Jager PL, Van Eck-Smit BLF, Plukke JT, van Lanschot JL, Sloof GW. Esophageal cancer: CT, endoscopic US, and FDG PET for assessment of response to neoadjuvant therapy--systematic review. *Radiology*. 2005;236(3):841-851. doi:10.1148/radiol.2363041042
58. Agarwal B, Swisher S, Ajani J, Kelly K, Fanning C, Komaki R, Putnam JB, Abu-Hamda E, Molke KL, Walsh GL, Correa AM, Ho L, Liao Z, Lynch PM, Rice DC, Smythe WR, Stevens CW, Vaporciyan A, Yao J, Roth JA. Endoscopic ultrasound after preoperative chemoradiation can help identify patients who benefit maximally after surgical esophageal resection. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(7):1258-1266. doi:10.1111/j.1572-0241.2004.30692.x

59. Chak A, Canto MI, Cooper GS, Isenberg G, Willis J, Levitan N, Clayman J, Forastiere A, Heath E, Sivak MV. Endosonographic assessment of multimodality therapy predicts survival of esophageal carcinoma patients. *Cancer*. 2000;88(8):1788-1795. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(20000415)88:8<1788::AID-CNCR5>3.0.CO;2-6
60. DeWitt J, Kesler K, Brooks JA, LeBlanc J, McHenry L, McGreevy K, Sherman S. Endoscopic ultrasound for esophageal and gastroesophageal junction cancer: Impact of increased use of primary neoadjuvant therapy on preoperative locoregional staging accuracy. *Dis Esophagus*. 2005;18(1):21-27. doi:10.1111/j.1442-2050.2005.00444.x
61. Habermann CR, Weiss F, Riecken R, Honarpisheh H, Bohnacker S, Staedtler C, Dieckmann C, Schoder V, Adam G. Preoperative staging of gastric adenocarcinoma: comparison of helical CT and endoscopic US. *Radiology*. 2004;230(2):465-471. doi:10.1148/radiol.2302020828
62. Isenberg G, Chak A, Canto MI, Levitan N, Clayman J, Pollack BJ, Sivak Jr. MV. Endoscopic ultrasound in restaging of esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiation. *Gastrointest Endosc*. 1998;48(2):158-163. doi:S0016510798002168 [pii]
63. Jost C, Binek J, Schuller JC, Bauerfeind P, Metzger U, Werth B, Knuchel J, Frossard JL, Bertschinger P, Brauchli P, Meyenberger C, Ruhstaller T. Endosonographic radial tumor thickness after neoadjuvant chemoradiation therapy to predict response and survival in patients with locally advanced esophageal cancer: a prospective multicenter phase II study by the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(7):1114-1121. doi:10.1016/j.gie.2009.12.015
64. Ngamruengphong S, Sharma VK, Nguyen B, Das A. Assessment of response to neoadjuvant therapy in esophageal cancer: An updated systematic review of diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography and fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Dis Esophagus*. 2010;23(3):216-231. doi:10.1111/j.1442-2050.2009.00989.x

65. Zuccaro G, Rice TW, Goldblum J, Medendorp S, Becker M, Pimentel R, Gitlin L, Adelstein DJ. Endoscopic ultrasound cannot determine suitability for esophagectomy after aggressive chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(4):906-912. doi:10.1016/S0002-9270(99)00040-4
66. Clements DM, Bowrey DJ, Havard TJ. The role of staging investigations for oesophago-gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30(3):309-312. doi:10.1016/j.ejso.2003.11.013
67. Wang J, Hsieh J, Huang Y, Huang C. Preoperative locoregional staging and assessment of resectability in gastric cancer. *Clin IMAGING*. 1998;7071(22):355-359.
68. Ribi K, Koeberle D, Schuller JC, Honegger H, Roth A, Hess V, Moosmann P, von Moos R, Borner M, Lombriser N, Pestalozzi B, Ruhstaller T. Is a change in patient-reported dysphagia after induction chemotherapy in locally advanced esophageal cancer a predictive factor for pathological response to neoadjuvant chemoradiation? *Support Care Cancer*. 2009;17(8):1109-1116. doi:10.1007/s00520-008-0570-6
69. Forshaw MJ, Gossage JA, Chrystal K, Cheong K, Harper PG, Mason RC. Symptomatic responses to neoadjuvant chemotherapy for carcinoma of the oesophagus and oesophagogastric junction: are they worth measuring? *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2006;18(4):345-350. doi:10.1016/j.clon.2006.02.008
70. Blazeby JM, Metcalfe C, Nicklin J, Barham CP, Donovan J, Alderson D. Association between quality of life scores and short-term outcome after surgery for cancer of the oesophagus or gastric cardia. *Br J Surg*. 2005;92(12):1502-1507. doi:10.1002/bjs.5175
71. Djärv T, Metcalfe C, Avery KNL, Lagergren P, Blazeby JM. Prognostic value of changes in health-related quality of life scores during curative treatment for esophagogastric cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1666-1670. doi:10.1200/JCO.2009.23.5143
72. Kogo M, Suzuki A, Sunaga T, Kaneko K, Imawari M, Kiuchi Y. Scoring system for predicting recurrence after chemoradiotherapy including 5-fluorouracil and platinum

for patients with esophageal cancer. *Hepatogastroenterology*. 2013;60(128):1979-1984. doi:10.5754/hge13131

73. Sun Z, Zhang N. Clinical evaluation of CEA, CA19-9, CA72-4 and CA125 in gastric cancer patients with neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg Oncol*. 2014;12(1):397. doi:10.1186/1477-7819-12-397
74. Heger U, Bader F, Lordick F, Burian M, Langer R, Dobritz M, Blank S, Bruckner T, Becker K, Herrmann K, Siewert J-R, Ott K. Interim endoscopy results during neoadjuvant therapy for gastric cancer correlate with histopathological response and prognosis. *Gastric Cancer*. 2014;17(3):478-488. doi:10.1007/s10120-013-0296-0

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Hannah Julika Harloff, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **Evaluation von Prognoseparametern für das histopathologische Ansprechen von Adenokarzinomen des Magens und ösophagogastralen Überganges auf eine neoadjuvante (Radio-) Chemotherapie** 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

## Publikationen

Keine

## Posterpräsentationen

**H. Harloff**, C. Treese, H. Tröger, S. Sander, S. Daum. Evaluation of the significance of different markers as predictors for the response to neoadjuvant chemotherapy of adenocarcinoma of the stomach and esophagogastric junction. 13th International Gastric Cancer Congress – IGCC 2019, 7. Mai 2019 – 11. Mai 2019.

## Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater, PD Dr. med. Severin Daum, für die geduldige, inspirierende und auch persönlich bereichernde Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit. Des Weiteren danke ich dem Zweitbetreuer meiner Arbeit, Dr. med. Christoph Treese, v.a. für die hilfreichen Hinweise in Bezug auf den statistischen Teil. Des Weiteren danke ich Dr. med. Sebastian Nagel für die fachkundige Unterstützung bei der Bewertung des radiologischen Tumoransprechens und Steffen Sander für die Bereitstellung fehlender Daten aus dem Klinischen Krebsregister der Charité.