

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Mismatch- Reparatur- Defekt, Chemotherapie und Überleben bei  
resektablem Magenkarzinom: Eine Beobachtungsstudie des deutschen staR-  
Projekts und eine Metaanalyse

## **D i s s e r t a t i o n**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

*(doctor medicinae)*

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Thilo Robert Stolze

aus Bad Frankenhausen/ Kyffhäuser

Magdeburg 2023

## **Dokumentationsblatt**

### **Bibliographische Beschreibung:**

Stolze, Thilo:

Mismatch- Reparatur- Defekt, Chemotherapie und Überleben bei resektablem Magenkarzinom: Eine Beobachtungsstudie des deutschen staR- Projekts und eine Metaanalyse. - 2023. - 85 Bl., 7 Abb., 4 Tab., 3 Anl.

### **Kurzreferat:**

Bei unselektierten Patienten mit kurativ- resektablem Magenkarzinom erhöht eine perioperative Chemotherapie das mediane Überleben. In der vorliegenden Arbeit untersuchen wir den Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Mismatch-Reparatur- (MMR) Defekts (MMRd) und Überleben von Patienten mit kurativ- resektablem Magenkarzinom, die entweder ausschließlich operativ oder mit perioperativer Chemotherapie behandelt wurden.

Zwischen 04/ 2013 und 12/ 2018 wurden deutschlandweit Magenkarzinompatienten für das staR- Projekt rekrutiert. Daraus wurden Patienten mit kurativ- resektablem Magenkarzinom und verfügbarem Tumorgewebe ausgewählt (n = 223). Die Tumorproben wurden immunhistochemisch auf die Expression der MMR- Proteine MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 untersucht, um das Vorliegen eines MMRd zu erkennen. Die eingeschlossenen Patienten wurden auf einen Zusammenhang zwischen MMR- Status, Therapie und Überleben untersucht. Die MEDLINE- Datenbank wurde nach vergleichbaren Publikationen bis 01/ 2021 durchsucht und eine Metaanalyse durchgeführt.

In Zusammenschau der Ergebnisse konnten wir zeigen, dass Patienten mit einem MMRd- Magenkarzinom ein signifikant schlechteres Überleben haben, wenn Sie neben der Tumorresektion eine perioperative Chemotherapie erhalten. Somit könnte die prätherapeutische Bestimmung des MMR- Status als prädiktiver Biomarker eingesetzt werden, um die Behandlung von Patienten mit kurativ- resektablem MMRd- Magenkarzinom zu verbessern.

### **Schlüsselwörter:**

Chemotherapie, Magenkarzinom, Mismatch- Reparatur- Defekt, Metaanalyse, Überleben

# Inhaltsverzeichnis

Dokumentationsblatt	II
Abkürzungsverzeichnis	V
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Das Adenokarzinom des Magens	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Einteilung und Klassifikation	2
1.1.3 Risikofaktoren	5
1.1.4 Symptome und Diagnostik	6
1.1.5 Therapie	7
1.2 DNA- Mismatch- Reparatur	9
1.2.1 Kolorektales Karzinom	11
1.2.2 Magenkarzinom	12
1.2.3 Chemoresistenz gegenüber Fluorpyrimidinen und Platinderivaten	14
1.2.4 <i>Helicobacter pylori</i> und Mismatch- Reparatur- Defekt	16
1.3 Ziel und Aufgabenstellung der Studie	17
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>19</b>
2.1 Auswahl des Studienkollektivs	19
2.2 Bestimmung des Mismatch- Reparatur- Status	20
2.3 Überlebensdaten	22
2.4 Statistische Auswertungen	22
2.5 Paarweise Zuordnungen	24
2.6 Systematische Literaturanalyse	24
2.7 Metaanalyse	25
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>27</b>
3.1 Klinische Merkmale des Studienkollektivs	27
3.2 Histopathologische Merkmale des Studienkollektivs	30
3.3 Überlebenszeitanalysen	30
3.4 Metaanalyse	32

<b>4 Diskussion</b>	<b>34</b>
4.1 Mismatch- Reparatur- Status, Chemotherapie und Überleben	35
4.1.1 Erklärung der Prognose nach perioperativer Chemotherapie	36
4.1.2 Therapiekonzepte bei Mismatch- Reparatur- Defekt	37
4.1.2.1 Adjuvante Therapie	38
4.1.2.2 Immuncheckpoint- Inhibitoren	39
4.2 Klinisch- epidemiologische Merkmale	43
4.3 Diskussion der Methodik und mögliche Fehlerquellen	45
4.4 Fazit und Ausblick	46
<b>5 Zusammenfassung</b>	<b>49</b>
Literaturverzeichnis	50
Danksagung	VIII
Ehrenerklärung	IX
Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung	X
Darstellung des Bildungswegs	XI
Anlagen	XIII

## Abkürzungsverzeichnis

- AEG Adenokarzinom des Ösophagogastralen Übergangs
- AJCC *American Joint Committee on Cancer*, Organisation zur Tumorklassifikation
- ATP Adenosintriphosphat, zellulärer Energieträger
- AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
- BRAF Protoonkogen B-Raf, in einigen malignen Tumoren mutiertes Protoonkogen
- CDH-1 Cadherin-1 Gen, Tumorsuppressorgen und Tumormarker
- CIN chromosomeninstabil
- CT Computertomographie
- CTLA-4 *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4*, immunsuppressives Oberflächenprotein von T-Lymphozyten
- DFS *disease-free survival*, krankheitsfreies Überleben, Zeit zwischen Therapieende und Rezidiv oder Tod
- DNA deoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure
- EBV Epstein-Barr-Virus
- ECF Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluoruracil, Chemotherapieschema
- EMA *European Medicines Agency*, Europäische Arzneimittel-Agentur
- ESMO *European Society for Medical Oncology*, Europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie
- FAP Familiäre adenomatöse Polyposis, autosomal-dominante Erkrankungen mit zahlreichen Kolonpolypen und hohem Entartungsrisiko
- FOLFOX Folinsäure (Leucovorin), 5-Fluoruracil und Oxaliplatin, Chemotherapieschema
- FISH Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, molekularbiologischer Nachweis von Genen mittels fluoreszenz-markierter Sonde
- FLOT 5-Fluoruracil, Folinsäure (Leucovorin), Oxaliplatin und Docetaxel (Taxan), Chemotherapieschema
- GIST gastrointestinale Stromatumore
- GS genomisch stabil
- G2 Zellzyklusphase zwischen DNA-Replikation und Zellteilung
- G2/M Zellzykluscheckpoint zwischen DNA-Replikation und Zellteilung
- hMutL $\alpha$  funktionelles Dimer aus MLH1 und PMS2

hMut $\alpha$  funktionelles Dimer aus MSH2 und MSH6

*H. pylori Helicobacter pylori*, gramnegatives Stäbchenbakterium und Risikofaktor für Gastritis und Magenkarzinom

HER2/neu, HER2 Wachstumsfaktor- Rezeptor und entsprechendes Gen, Tumormarker

HDGC *Hereditary diffuse gastric cancer*, hereditäres diffuses Magenkarzinom

HNPCC *Hereditary non-polyposis colorectal cancer*, hereditäres nicht- polypöses kolorektales Karzinom, auch Lynch- Syndrom

HR *Hazard Ratio*

ICI Immuncheckpoint- Inhibitor (analog zur internationalen Bezeichnung und der Verbreitung in der deutschsprachigen Fachliteratur wird in der vorliegenden Arbeit der Begriff Checkpoint verwendet)

IHC Immunhistochemie, molekularbiologische Färbemethode zur Gewebeuntersuchung

KI Konfidenzintervall

KRK Kolorektales Karzinom

MALT *mucosa-associated lymphoid tissue*, mukosa- assoziiertes lymphatisches Gewebe

MLH1 *mutL homologue 1*, Gen und entsprechendes Protein, Komponente des Mismatch- Reparatur- Systems

MMRd Mismatch- Reparatur defekt, Fehlpaarungsreparatur defekt (analog zur internationalen Bezeichnung und der Verbreitung in der deutschsprachigen Fachliteratur wird in der vorliegenden Arbeit der Begriff Mismatch- Reparatur verwendet)

MMRp Mismatch- Reparatur profizient, Fehlpaarungsreparatur profizient

MSH2 *mutS homologue 2*, Gen und entsprechendes Protein, Komponente des Mismatch- Reparatur- Systems

MSH6 *mutS homologue 6*, Gen und entsprechendes Protein, Komponente des Mismatch- Reparatur- Systems

MSI Mikrosatelliteninstabilität

MSI-H *high* MSI, hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität

MSI-L *low* MSI, niedrigfrequente Mikrosatelliteninstabilität

MSS Mikrosatellitenstabilität

NGS *next generation sequencing*, moderne Methode der DNA- Sequenzierung

ÖGD Ösophagogastroduodenoskopie

OS *overall survival*, Gesamtüberleben

PCR *polymerase chain reaction*, Polymerase- Kettenreaktion, molekularbiologische Methode zur Vervielfältigung von DNA

PD-1 *programmed cell death protein 1*, immunsuppressives lymphozytäres Rezeptorprotein

PD-L1 *programmed cell death 1 ligand 1*, immunsuppressives Oberflächenprotein

PD-L2 *programmed cell death 1 ligand 2*, immunsuppressives Oberflächenprotein

PFS *progression-free survival*, progressionsfreies Überleben, Zeit zwischen Studieneinschluss und Krankheitsfortschritt oder Tod

PI3K Phosphoinositid-3-Kinase, Enzym der zellulären Signaltransduktion

PMS2 *PMS1 homologue 2*, Gen und entsprechendes Protein, Komponente des Mismatch-Reparatur- Systems

PPI Protonenpumpen- Inhibitor

RNA *ribonucleic acid*, Ribonukleinsäure

staR *Gastric Cancer Research*

STR *Short Tandem Repeats*, kurze repetitive Basenpaarfolgen in nicht- codierender DNA

TCGA *The Cancer Genome Atlas Research Network*, Projekt zur Erfassung genetischer Tumormutationen

TNM Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen, Klassifikationssystem zur Stadieneinteilung maligner Tumore

UICC *Union internationale contre le cancer*, internationale Organisation zur Erforschung, Prävention und Behandlung von Krebserkrankungen

WHO *World Health Organization*, Weltgesundheitsorganisation

XELOX Capecitabin und Oxaliplatin, Chemotherapieschema

5-FU 5-Fluoruracil, Zytostatikum aus der Gruppe der Fluorpyrimidine

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Adenokarzinom des Magens

Als Magenkarzinom gelten bösartige Neubildungen zwischen ösophagogastralem Übergang und Pylorus. Den größten Anteil der Magenkarzinome nehmen mit etwa 95 % die Adenokarzinome des Magens ein, die epithelialen Ursprungs sind. Seltenerer Formen sind unter anderem Gastrointestinale Stromatumoren (GIST), Marginalzonen- Lymphome (MALT- Lymphome), Plattenepithelkarzinome oder adenosquamöse Karzinome des Magens.

### 1.1.1 Epidemiologie

Das Adenokarzinom des Magens steht weltweit an fünfter Stelle (5,7 %) der meistdiagnostizierten Tumorerkrankungen und ist nach Lungentumoren und kolorektalen Karzinomen die dritthäufigste Todesursache (8,2 %) unter den malignen Erkrankungen. Jährlich sterben weltweit etwa 780000 Menschen an Magenkarzinomen. Dabei sind Männer doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Es gibt große regionale Unterschiede der Epidemiologie. Besonders hohe Inzidenzen finden sich in Westasien, wo in Ländern wie dem Iran, Turkmenistan oder Kirgisistan das Magenkarzinom die häufigste maligne Erkrankung und Todesursache unter der männlichen Bevölkerung darstellt. Andere Regionen mit hoher Magenkarzinominzidenz finden sich in Ostasien mit Südkorea, der Mongolei und Japan und in Osteuropa mit den Balkanstaaten. Verhältnismäßig niedrige Inzidenzen des Magenkarzinoms werden in Nord- und Westeuropa, Nordamerika und Afrika registriert (1). In Deutschland erkranken jährlich etwa 5500 Frauen und 9000 Männer an Magenkarzinomen (2). Mit einer einem 5- Jahres- Überleben von ca. 31 – 33 % gehört das Magenkarzinom zu den Krebserkrankungen mit einer höheren Sterberate (3).

In Deutschland und anderen westlichen Ländern wird in den letzten Jahrzehnten ein Rückgang der Inzidenzwerte beobachtet (2). Besonders die distalen Abschnitte des Magens, wie Pylorus, Magenantrum und Corpus, sind fortwährend seltener vom Magenkarzinom betroffen. Diese Entwicklung wird insbesondere einem gesundheitsbewussteren Lebensstil und der fallenden *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) Prävalenz zugeschrieben (4). Gleichzeitig wird in den westlichen Ländern ein geringfügiger Anstieg der proximalen Adenokarzinome am ösophagogastralen Übergang beobachtet.



Ursache für diesen Trend könnten ein durch Adipositas hervorgerufener gastroösophagealer Reflux, sowie die genauere Erfassung durch eine bessere Kodierung und Einteilung der Tumorlokalisation sein (5).

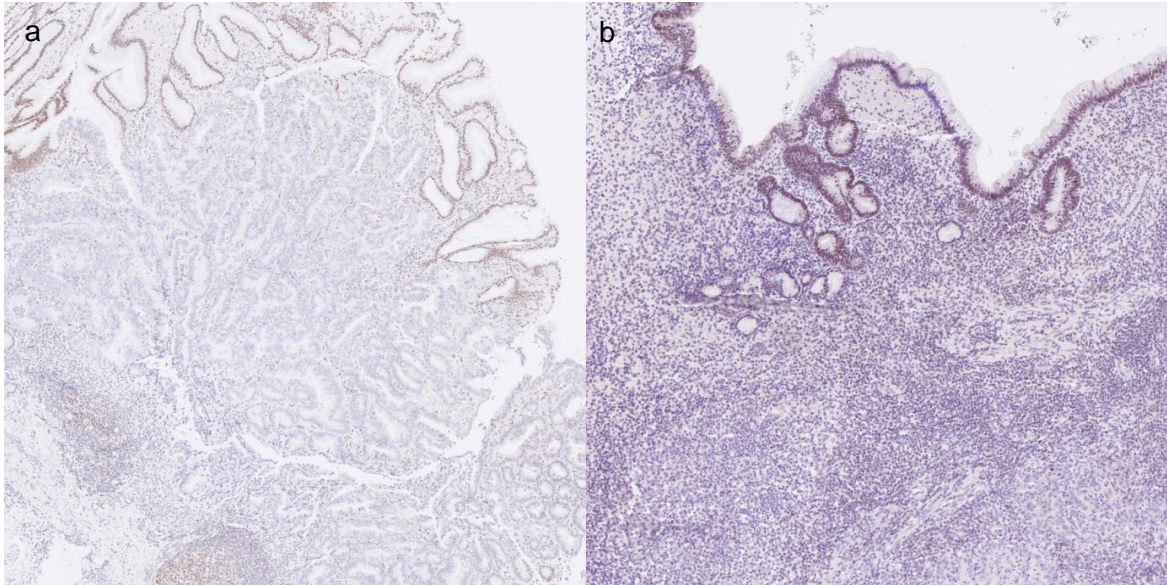
Die Prognose des Überlebens mit einem Magenkarzinom variiert stark und ist abhängig vom Stadium des Tumors. Werden frühe Stadien des Karzinoms rechtzeitig erkannt und behandelt, sind 5- Jahres- Überlebensraten von mehr als 95 % möglich. Die Prognose verschlechtert sich mit Fortschreiten der Erkrankung sukzessive. In der palliativen Situation bei metastasiertem oder inoperablem Karzinom ist selbst mit ECF-Chemotherapie die Überlebensrate nach einem Jahr noch etwa 10 % (39).

#### 1.1.2 Einteilung und Klassifikation

Histopathologisch werden Adenokarzinome des Magens mithilfe der Klassifikation der *World Health Organization* (WHO) und der Klassifikation nach Laurén eingeteilt. Nach der WHO wird entsprechend der prädominanten Histomorphologie in papilläre, tubuläre, muzinöse, gering- kohäsive (einschließlich Siegelringkarzinome) und seltene Tumorformen unterteilt (6). Nach Laurén wird Histomorphologie und Ausbreitungsmuster beurteilt und in drei Typen eingeteilt. Abbildung 1 zeigt zwei verschiedene histomorphologische Wachstumsformen von Magenkarzinomproben des Studienkollektivs. Der intestinale Typ (etwa 50 %) zeigt sich mit polypös- drüsenförmigem und eher lokal begrenztem Wachstum der Tumorverbände. Der diffuse Typ (etwa 40 %) liegt verstreut und diffus- infiltrativ wachsend im Stromagewebe, hierzu zählt auch die Gruppe der siegelringzelligen Karzinome. Eine Zuordnung zum Mischtyp (etwa 10 %) erfolgt, wenn der Tumor sowohl Kriterien des intestinalen, als auch des diffusen Typs erfüllt (7).

Zur Stadieneinteilung der Magenkarzinome ist die TNM- Klassifikation im klinischen Alltag unerlässlich, welche in Tabelle 1 dargestellt ist. Dabei wird nach der Ausdehnung des Primärtumors (T- Kategorie), der Anzahl befallener regionärer Lymphknoten (N- Kategorie) und dem Vorliegen von Fernmetastasen (M- Kategorie) unterteilt. Diese Einteilung erfolgt nach dem *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) und der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) (8, 9). Tumore, die in ihrer lokalen Ausdehnung die

Tela submucosa nicht überschreiten (T1), werden auch als Magenfrühkarzinome bezeichnet. Zusätzlich können Magenkarzinome gemäß der UICC in klinische Stadien 0 bis IV eingeteilt werden, die der Therapieplanung zugrunde gelegt werden oder bei der Prognoseabschätzung hilfreich sein können (9).



**Abbildung 1.** Einteilung der Histologie des Adenokarzinoms des Magens nach Lauren. Der intestinale Typ (a) wächst polypös- drüsenförmig, der diffuse Typ (b) diffus- infiltrativ.

**Tabelle 1.** UICC- TNM- Klassifikation des Magenkarzinom, nach UICC- 8. Auflage 2016 (9)

Kategorie	Tumor
<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
T1	Oberflächlich infiltrierender Tumor
T1a	Tumor infiltriert <i>Lamina propria</i> oder <i>Muscularis mucosae</i>
T1b	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert <i>Muscularis propria</i>
T3	Tumor infiltriert Subserosa ohne Invasion des viszeralen Peritoneums
T4a	Tumor perforiert Subserosa (viszerales Peritoneum)
T4b	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen
<b>N</b>	<b>Regionale Lymphknoten</b>
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in 1 – 2 Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 – 6 Lymphknoten
N3a	Metastasen in 7 – 15 Lymphknoten
N3b	Metastasen in 16 oder mehr Lymphknoten
<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen oder positive peritoneale Zytologie

Ergänzend zur TNM- Klassifikation teilt der Pathologe die vorliegende Tumorprobe abhängig von der Differenzierung der Tumorzellen in Grade von G1 (gut differenziert) bis G4 (undifferenziert/ anaplastisch) ein (9).

Nach dem Vorschlag des *Cancer Genome Atlas Network* (TCGA) können Magenkarzinome außerdem molekulargenetisch in vier Subtypen eingeteilt werden. Epstein-Barr Virus (EBV) positive Tumore entstehen im ätiologischen Kontext einer EBV- Infektion, die karzinogen auf epitheliale Zellen wirkt. Charakteristisch für EBV- assoziierte Karzinome ist neben einer DNA- Hypermethylation vor allem eine Mutation des Phosphoinositid-3-kinase (PI3K)- Gens, aus der sich neue Therapieoptionen der Immuncheckpoint- Blockade mit PI3K- Inhibitoren ergeben können. Genomisch- stabile (GS) Magenkarzinome bilden die nächste Subgruppe und sind charakterisiert durch Mutationen der Ras-homolog- Gen Familie. Chromosomal instabile (CIN) Tumore zeigen unter anderem numerische Chromosomenabberationen in Form von Aneuploidien. Die letzte Gruppe bilden Mikrosatelliteninstabile (MSI) Tumore, die mit erhöhten Mutationsraten aufgefallen sind (10). Die molekulargenetische Einteilung der TCGA bei EBV-, GS- und CIN- Magenkarzinomen bleibt bislang ohne Auswirkung auf das therapeutische Vorgehen und spielt daher in der klinischen Praxis eine untergeordnete Rolle. MSI- Magenkarzinome zeigten besonders gutes Ansprechen auf eine Therapie mit Immuncheckpoint- Inhibitoren (11, 12) und finden daher als eigene molekulargenetische Subgruppe zunehmend auch im klinischen Alltag Berücksichtigung (13).

Zuletzt erfolgt im klinischen Alltag häufig eine Einteilung hinsichtlich der Tumorlokalisation. Man klassifiziert insbesondere zwei Kategorien, kardial und nicht-kardial gelegene Tumore. Kardial gelegene Tumore des ösophagogastralen Übergangs (AEG) werden nach Siewert in drei Typen unterschieden, wobei Tumore AEG Typ I (distaler Ösophagus) und AEG II (Kardiatumore im engsten Sinne) zu den Ösophagustumoren gezählt werden und nur Tumore AEG Typ III (subkardial) zu den Magenkarzinomen gehören (9, 14). Die nicht- kardialen Magenkarzinome werden weiter als Tumore des Fundus, Corpus, Antrum oder Pylorus des Magens unterteilt (9).

### 1.1.3 Risikofaktoren

Die Entstehung des Magenkarzinoms ist multifaktoriell. Wichtigster Risikofaktor ist eine Infektion mit dem gramnegativen, stäbchenförmigen Bakterium *H. pylori*, welche besonders bei der Karzinogenese nicht- kardial lokalisierter Tumore eine bedeutende Rolle spielt (1, 15). Hier kann sie im Verlauf der sogenannten Correa- Kaskade schrittweise zu einer chronischen Gastritis, Atrophie, intestinalen Metaplasie, Dysplasie, bis zur Ausbildung eines Magenkarzinoms führen (16). Im Verlauf der Correa- Kaskade entstehen die Magentumore des intestinalen Typs nach Laurén. Bei etwa 80 % aller Fälle chronischer Gastritiden und bis zu 90 % der Magenkarzinompatienten wird eine *H. pylori*- Infektion nachgewiesen (17–19), in 89 % der Fälle kann die Entstehung des Magenkarzinoms der *H. pylori*- Infektion zugeschrieben werden (15).

Als chronisch- entzündliche Erkrankung des Magens gehört die Autoimmungastritis zu den Risikofaktoren für das Auftreten eines Magenkarzinoms. Sie geht mit einem Verlust der Parietalzellen im Corpus und Fundus des Magens einher. Betroffene Patienten fallen folglich mit einer perniziösen Anämie aufgrund eines Vitamin-B12- Mangels oder mit einem chronischen, nicht oral substituierbarem Eisenmangel aufgrund der verminderten Magensäureproduktion auf (20, 21).

Weiterhin haben Faktoren der Umwelt und des Lebensstils Auswirkung auf die Entstehung eines Magenkarzinoms. Übermäßiger Salzkonsum und eine erhöhte Aufnahme von Nitraten, die in Pökelsalzen Verwendung finden, können zu einer Gastritis beitragen und damit die Karzinogenese begünstigen. Auch ein ungünstiges Verhältnis von hoher Kohlenhydratzufuhr, geringer Proteinaufnahme und obst- und gemüsearmer Kost erhöhen das Risiko einer Magenkarzinomerkrankung. Genauso spielen ein fortgeschrittenes Alter, Nikotin- und Alkoholkonsum und niedriger sozioökonomischer Status eine begünstigende Rolle (22).

Während der Großteil der Magenkarzinome spontan entsteht, wird in etwa 10 % der Fälle eine familiäre Häufung beobachtet und in 1 – 3 % der Fälle eine erbliche Ursache nachgewiesen. Das häufigste erbliche Magenkarzinom ist das hereditäre diffuse Magenkarzinom (HDGC), welches mit inaktivierenden Mutationen des

tumorsupprimierenden E-Cadherin- Gens (CDH1) einhergeht. Weitere erbliche Syndrome sind das hereditäre nicht- polypöse Kolonkarzinom (HNPCC), die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), das Peutz-Jeghers- Syndrom oder das Li-Fraumeni- Syndrom. Weiterhin werden verschiedene, nicht identifizierte genetische Konstellationen, sowie ähnliche Umwelteinflüsse und Lebensgewohnheiten verwandter Magenkarzinompatienten diskutiert (22–24).

In der Gruppe der Magenkarzinome des ösophagogastralen Übergangs nimmt die *H. pylori*- Infektion eine untergeordnete Bedeutung ein. Diese Tumore sind ätiologisch vergleichbar mit Ösophaguskarzinomen und entstehen häufig auf Grundlage einer gastroösophagealen Refluxkrankheit. Risikofaktoren sind hier demnach Adipositas und psychischer Stress neben Nikotin- und Alkoholkonsum (1, 22).

#### 1.1.4 Symptome und Diagnostik

In den frühen Stadien sind bösartige Neubildungen des Magens selten symptomatisch und fallen in der Regel als Zufallsbefund bei einer Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) auf. Häufige Symptome fortgeschrittener Karzinome sind Dysphagie, Dyspepsie, rezidivierendes Erbrechen, Appetitverlust, frühes Sättigungsgefühl, ungewollte Gewichtsabnahme oder eine gastrointestinale Blutung (17). Die hochauflösende ÖGD stellt den Goldstandard bei der Diagnose von Magenkarzinomen dar. Sie sollte durchgeführt werden, wenn eines oder mehrere der folgenden Alarmsymptome vorliegen: Dysphagie, rezidivierendes Erbrechen, Appetitverlust, unklarer Gewichtsverlust, gastrointestinale Blutung, unklare Eisenmangelanämie, sowie in Form einer regelmäßigen endoskopischen Überwachung bei bekannter Atrophie oder Metaplasie der Magenschleimhaut. Patienten mit gesicherter erblicher CDH1- Mutation sollte ab dem 20. Lebensjahr regelmäßig eine ÖGD angeboten werden, sofern keine prophylaktische Gastrektomie erfolgt ist. Auch Risikopersonen mit HNPCC sollten ab dem 35. Lebensjahr zusätzlich zur regelmäßigen Koloskopie eine ÖGD erhalten. Im Zuge der ÖGD werden aus auffälligen Schleimhautarealen Biopsien entnommen (25). Die Gabe von Protonenpumpen- Inhibitoren (PPI) vor einer geplanten ÖGD kann die Erstdiagnose eines Magenkarzinoms verzögern (26).

Nach Erstdiagnose eines Magenkarzinoms erfolgt vor Therapiebeginn die Stadienbestimmung (*Staging*) zur Einteilung in die Kategorien der TNM- Klassifikation. Zur Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung (T- Kategorie), sowie zur Suche nach regionären Lymphknotenmetastasen (N- Kategorie) und Fernmetastasen (M- Kategorie) sollte eine Computertomografie (CT) des Thorax und Abdomens und eine Oberbauchsonografie zum Ausschluss von Lebermetastasen und Aszites erfolgen. Weiterhin ist bei kurativer Therapieintention die sensitivere Einschätzung der lokalen Tumorinvasion mittels Endosonografie und bei lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen eine diagnostische *Staging*- Laparoskopie empfohlen (25).

#### 1.1.5 Therapie

Die Therapie des Magenkarzinoms wird zunehmend individuell auf den einzelnen Patienten abgestimmt. In interdisziplinären Tumorkonferenzen werden in Zusammenschau von Tumorstadium, prädiktiver tumorgenetischer Biomarker, individueller Krankheitsfaktoren, der Patientenwünsche sowie den aktuellen evidenzbasierten Leitlinien Therapievor schläge erstellt (25, 27).

Die wichtigste und einzige kurative Therapie des Magenkarzinoms ist die vollständige chirurgische Resektion (R0), welche entsprechend der Tumorlokalisierung, des Laurén-Typs, sowie der TNM- Kategorie erfolgt. Die Lokalisation des Tumors hat Einfluss auf die Wahl des Operationsverfahrens und die Rekonstruktion der Magen- Darm- Passage. Der Laurén- Typ bestimmt den Sicherheitsabstand bei der Schnittführung, Tumore des intestinalen Typs sollten mindestens 5 cm im Gesunden reseziert werden, für Tumore des diffusen Typs nach Laurén gilt ein Sicherheitsabstand von 8 cm. Die Tumorfreiheit der Resektionsränder wird per Schnellschnitt durch den Pathologen festgestellt. Teil der kurativen Behandlung ist außerdem die Entfernung der Lymphknoten aus den regionären Kompartimenten I und II, die histopathologische Beurteilung der Lymphknotenresektate ermöglicht die Einteilung in die N- Kategorien. Bei Magenfrühkarzinomen genügt mitunter eine endoskopische Resektion in einem Stück (*en-bloc*) (25).

Eine Chemotherapie kommt sowohl bei kurativer als auch bei palliativer Therapie von Magenkarzinomen zum Einsatz. Bei Tumoren der Kategorie T2 kann, bei Kategorie T3 und

resektablen Tumoren der Kategorie T4 sollte eine perioperative Chemotherapie begonnen werden. Standard bildet hier aktuell das FLOT- Schema, bestehend aus jeweils 4 Zyklen prä- und postoperativ mit 5-Fluoruracil, Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel (25, 28). Der frühere Standard für die perioperative Chemotherapie war das ECF- Schema, bestehend aus jeweils 3 prä- und postoperativen Zyklen mit 5-Fluoruracil, Cisplatin und Epirubicin (25, 29). Beide Schemata enthalten 5-Fluoruracil und ein Platinderivat Oxaliplatin oder Cisplatin. Eine Therapie mittels Immuncheckpoint- Inhibitoren (ICI) wie Pembrolizumab oder Nivolumab ist aktuell nur bei MSI-H/ MMRd- Magenkarzinomen und im Rahmen klinischer Studien empfohlen (25).

Die tumorgerichtete palliative Chemotherapie wird abhängig von Allgemeinzustand und Patientenpräferenz angeboten, vorrangig werden aktuell Therapien mit einem Fluorpyrimidin (5-Fluoruracil, Capecitabin oder S-1) und einem Platinderivat (Oxaliplatin oder Cisplatin) eingesetzt. Bei älteren und gebrechlichen Patienten ist eine Dosisanpassung sinnvoll (30). Zusätzlich sollten vor Beginn einer palliativen Chemotherapie der Her2- Status und der PD-L1- *combined positive score* (CPS) in der Tumorprobe mittels Immunhistochemie (IHC) bestimmt werden. Bei Patienten mit Her2-positiven Tumoren wird die Chemotherapie zusätzlich mit Trastuzumab ergänzt, einem gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor Her2/neu gerichteten Antikörper (25, 31). Bei einem PD-L1- CPS  $\geq 5$  kann die Chemotherapie um einen Immuncheckpoint-Inhibitor erweitert werden (13, 32, 33). Weitere palliative Therapieoptionen sind die Implantation von Stents bei symptomatischen Stenosen, die Anlage von Ernährungsfisteln oder eine palliative Strahlentherapie und bei Tumorblutungen eine endoskopische oder angiografische Blutstillung, sowie eine Radiotherapie (25).

Zu den „sehr häufigen“ unerwünschten Arzneimittelwirkungen, welche mehr als 1 von 10 der Behandelten betreffen können, gehören bei 5-Fluoruracil, den Platinderivaten Cisplatin und Oxaliplatin aber auch bei Immuncheckpoint- Inhibitoren Nivolumab oder Pembrolizumab Veränderungen des Blutbilds mit Leukopenie, Neutropenie, Thrombopenie und Anämie, gastrointestinale Beschwerden mit Diarrhoe, Stomatitis und Mukositis, Obstipation, Appetitmangel, Elektrolytverschiebungen, kutane Manifestationen mit Pruritus, Ausschlag oder Haarausfall und Asthenie. Darüber hinaus

wird bei 5-Fluoruracil sehr häufig das Hand- Fuß- Syndrom mit schmerzhaften, erythematösen Veränderungen palmar und plantar beobachtet (34). Bei den Platinderivaten steht zudem die Neurotoxizität als unerwünschte Arzneimittelwirkung im Vordergrund, mit Ototoxizität, Sehstörungen und Schäden peripherer Nerven. Außerdem ist bei Platinderivaten die Nephrotoxizität eine häufige dosislimitierende Nebenwirkung (35–37). Bei den Immuncheckpoint- Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab treten häufiger immunvermittelte Nebenwirkungen auf, wie immunvermittelte Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis oder immunvermittelte Endokrinopathien (38).

## 1.2 DNA- Mismatch- Reparatur

Das DNA- Mismatch- Reparatur (MMR)- System ist ein wichtiger Reparaturmechanismus der Zelle. Die Proteine des MMR- Systems erkennen Fehlpaarungen, Verlust, Strangbrüche, sowie physikalische und chemische Schäden der Desoxyribonukleotid-Basen innerhalb der DNA. Sie initiieren die Rekrutierung von DNA- Reparaturfaktoren, koordinieren die DNA- Reparatur und den weiteren Zellzyklus und können die Zellapoptose initiieren (39).

Ein Ausfall der MMR- Gene (am häufigsten hMSH2, hMSH6, hMLH1, und hPMS2) durch Mutation oder epigenetische Unterdrückung (*Silencing*) auf beiden Allelen führt zu einem Ausfall des jeweiligen MMR- Proteins und zum funktionellen Defekt des MMR- Systems (MMRd) (40). Durch einen MMR- Defekt werden entstehende Mutationen nicht erkannt und repariert, was unter anderem zu einer Längenänderung der Mikrosatelliten führt. Dieser Zustand wird als Mikrosatelliteninstabilität (MSI) bezeichnet (41). Mikrosatelliten, auch *Short- Tandem- Repeats* (STR), kommen ubiquitär in den Chromosomen vor und sind kurze, repetitive Basensequenzen, wodurch sie besonders anfällig für DNA- Fehlpaarungen sind (42, 43).

Die bedeutendsten MMR- Proteine sind *mutL homologue 1* (MLH1), *mutS homologue 2* (MSH2), *mutS homologue 6* (MSH6) und *postmeiotic segregation increased 2* (PMS2). Sie formen paarweise funktionelle Dimere, nämlich hMutL $\alpha$  (MLH1 und PMS2) und hMutS $\alpha$  (MSH2 und MSH6), welche eine zentrale Rolle im MMR- System spielen. Das dimere Protein hMutS $\alpha$  erkennt Schäden der DNA und bindet an die schadhafte Stelle der DNA.



Durch diese Bindung kommt es zur ATP- abhängigen Konformationsänderung des hMutS $\alpha$ , welche zur Rekrutierung von hMutL $\alpha$  führt. Der resultierende Komplex der Heterodimere durchläuft eine weitere Konformationsänderung, wodurch sich hMutS $\alpha$  und hMutL $\alpha$  von der DNA lösen und weitere Komponenten des MMR- Systems rekrutieren und aktivieren (44).

Mit verschiedenen pathologischen Testverfahren können das Vorhandensein der MMR- Proteine und die Stabilität der Mikrosatelliten untersucht werden. Bei der MMR- Testung werden standardmäßig die vier oben genannten MMR- Proteine mittels Immunhistochemie (IHC) gefärbt. Bei diesem Verfahren werden Proteine mithilfe von Antikörpern farblich markiert (45). Die einzelnen Schritte der MMR- Testung mittels IHC wird im Teil Material und Methoden erläutert. Die MSI- Testung basiert auf der Polymerase- Kettenreaktion (PCR) oder auf den neueren Verfahren des *Next Generation Sequencing* (NGS). Bei der PCR werden in einem Substrat aus der zu untersuchenden DNA, Desoxyribonukleosidtriphosphaten und Enzymen die DNA in mehreren Zyklen repliziert, um die Menge der zu untersuchenden DNA- Probe exponentiell zu vergrößern. Das entstandene Produkt wird mittels Elektrophorese getrennt und der Pathologe stellt den MSI- Status anhand eines Elektropherogramms fest. Dabei werden in der Regel die Mikrosatelliten an fünf verschiedenen Lokalisationen untersucht. Der Nachweis einer Fragmentlängenänderung in mindestens zwei der fünf Mikrosatellitenmarker kennzeichnet eine Probe mit hochfrequenter Mikrosatelliteninstabilität (*high* MSI oder MSI-H) aus. Tritt in lediglich einem oder keinem der markierten genomischen Loci eine Fragmentlängenänderung auf, liegt eine niedrigfrequente Mikrosatelliteninstabilität (*low* MSI oder MSI-L) respektive Mikrosatellitenstabilität (MSS) vor (40, 45). *Next Generation Sequencing* bietet die Möglichkeit, weitere potentielle MSI- Abschnitte zu untersuchen, und wird im Rahmen von Studien, sowie zunehmend im klinischen Alltag eingesetzt (40).

Das Verfahren der MMR- Testung gilt als weniger standardisiert, weniger reproduzierbar und erfordert mehr Erfahrung auf der Seite des Pathologen, ist jedoch kostengünstiger und weniger zeitintensiv als die MSI- Testung per PCR (46). Für die klinische Anwendung sind die MMR- Testung mittels IHC und die Bestimmung des MSI- Status mittels PCR gleichwertig bei der Erkennung von MSI-H/ MMRd in Tumorproben (46–48).

### 1.2.1 Kolorektales Karzinom

Als kolorektales Karzinom (KRK) bezeichnet man maligne Tumore des Kolons und Rektums. Wie beim Magenkarzinom bilden Adenokarzinome den weitaus größten Teil der KRK. Etwa 3 % der KRK werden durch das hereditäre nicht- polypöse kolorektale Karzinom (HNPCC), auch Lynch- Syndrom, verursacht (49). Es ist gekennzeichnet durch einen MMR- Defekt und eine MSI, verursacht durch eine pathogene Keimbahnmutation der MMR- Gene MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 (50). MSI-H/ MMRd- KRK ist assoziiert mit einer proximalen Lokalisation des Primärtumors, *high grade*, muzinöser Histopathologie, dem Vorhandensein einer BRAF- Mutation, frühem Tumorstadium, weiblichem Geschlecht, einer Raucheranamnese und höherem Patientenalter (51, 52). Patienten mit HNPCC haben neben einem hohen Darmkrebsrisiko auch ein erhöhtes Risiko für andere Karzinome, unter anderem Endometriumkarzinome, Magenkarzinome, Ovarialkarzinome und Urothelkarzinome (49).

Zur klinischen Diagnose eines hereditären MMR- Defekts werden die revidierten Bethesda- Kriterien zu Hilfe genommen. Liegt eines der fünf Kriterien vor, soll der Tumor des Patienten auf das Vorliegen eines MMR- Defekts/ einer MSI untersucht werden und bei Nachweis des MMR- Defekts im Tumor eine humangenetische Beratung erfolgen. Tabelle 2 zeigt die revidierten Bethesda- Kriterien (53).

Die Behandlung mit adjuvanter, fluorpyrimidinhaltiger Chemotherapie verschlechtert die Überlebensprognose der Patienten mit MSI-H/ MMRd- KRK (54). Daher ist die Empfehlung zur Stratifizierung von KRK- Patienten nach MSI/ MMR- Status für alle KRK UICC Stadium II bereits fester Bestandteil der Leitlinien und soll postoperativ erfolgen. Patienten mit MSI-H/ MMRd- KRK im UICC Stadium II sollen keine adjuvante Chemotherapie erhalten (55, 56). Aktuell fokussiert sich die Forschung auf alternative Therapiemöglichkeiten bei MSI-H/ MMRd- KRK, wie die Therapie mit Immuncheckpoint- Inhibitoren (57). In der prospektiven, randomisierten Phase-III KEYNOTE-177- Studie wurde die Erstlinientherapie mit dem PD-1- Inhibitor Pembrolizumab mit einer fluorpyrimidinhaltigen Standardtherapie an einer Gruppe von 852 Patienten verglichen und ergab ein besseres krankheitsfreies Überleben (DFS) für MSI-H/ MMRd- KRK unter Checkpoint- Blockade (58). Die prospektive NICHE-2- Studie untersuchte eine

neoadjuvante Therapie mit Ipilimumab plus Nivolumab an 112 Patienten mit MMRd- KRK, darunter zeigten beinahe alle Patienten eine histopathologische Tumorregression um mehr als 90 % der Tumormasse, davon zwei Drittel eine histopathologisch komplette Tumorregression (59). Die Behandlung mit Immuncheckpoint- Inhibitoren ist damit eine vielversprechende Therapiemöglichkeit für Patienten mit MSI-H/ MMRd- KRK.

**Tabelle 2.** Die revidierten Bethesda- Kriterien zum Testen kolorektaler Karzinome auf einen hereditären MMR- Defekt. Wenn der Patient eines der fünf Kriterien erfüllt, sollte eine molekulargenetische Diagnostik für einen MMR- Defekt des Tumors erfolgen.

<b>Bethesda- Kriterien</b>	
1	Kolorektales Karzinom vor dem 50. Lebensjahr
2	Synchrone oder metachrone KRK oder andere HNPCC- assoziierte Tumoren, wie Tumore des Kolorektums, Endometriums, der Ovarien, des Magens, Dünndarms, Pankreas, Ureters, Nierenbeckens, Gallengangs, Gehirns (meist Glioblastome wie bei Turcot- Syndrom) sowie Talgdrüsenadenome und Keratoakanthome (bei <i>Muir-Torre-Syndrom</i> ), unabhängig vom Alter
3	KRK mit MSI-H Histologie (Vorliegen von Tumor- infiltrierenden Lymphozyten, Crohn- ähnlicher lymphozytärer Reaktion, muzinöser/ Siegelring- Differenzierung, oder medullärem Wachstumsmuster) vor dem 60. Lebensjahr
4	Patient mit KRK (unabhängig vom Alter), der einen Verwandten 1. Grades mit einem KRK oder einem HNPCC- assoziierten Tumor vor dem 50. Lebensjahr hat
5	Patient mit KRK (unabhängig vom Alter), der mindestens zwei Verwandte 1. oder 2. Grades hat, bei denen ein KRK oder ein HNPCC-assoziierter Tumor (unabhängig vom Alter) diagnostiziert wurde

### 1.2.2 Magenkarzinom

Eine sporadische Mutation innerhalb der Tumorkaskade führt bei einem Teil der Magenkarzinome zu einem MMR- Defekt und zur Instabilität der Mikrosatelliten (MSI). In der Literatur wird dieser Anteil auf etwa 9 % beziffert (60–63), wobei er in einzelnen Studien auch von 5,6 % (64) bis 33,3 % (65) der Magenkarzinomfälle reicht. Insbesondere berichten Studien nach molekularbiologischer Genomanalyse von Magenkarzinomen über Anteile des mikrosatelliten- instabilen Subtyps von 21,7 % und 22,7 % (10, 66).

Der MMR- Defekt von Magenkarzinomen ist nur selten auf eine pathogene Keimbahnmutation im Rahmen eines Lynch- Syndromes (HNPCC) zurückzuführen (67). Häufiger liegt eine sporadische Veränderung durch Epimutationen, wie

Hypermethylierung oder Veränderungen der Promotorgene der MMR- Genregionen im Rahmen der Tumorkaskade zugrunde (68).

Eine Metaanalyse anderer früherer Studien mit insgesamt 18612 Patienten zeigt, dass MSI als positiver prognostischer Faktor für das Überleben mit Magenkarzinom gilt und mit niedrigeren T- und N- Kategorien, mit dem intestinalen Typ nach Lauren, aber auch mit einem höheren Patientenalter assoziiert ist (62). Die Gründe für die bessere Prognose von MSI-H/ MMRd- Magenkarzinomen sind nicht ausreichend erforscht. MSI-H/ MMRd- Magenkarzinome zeigen eine verstärkte lymphozytäre Infiltration im Tumorgewebe (69, 70), welche die Absiedelung von postoperativen Mikrometastasen supprimieren könnte (71) und eine Erklärung für die bessere Überlebensprognose der MSI-H/ MMRd- Tumore bieten kann (72, 73).

Frühere Studien befassen sich mit dem Einfluss von MSI- Status und perioperativer Chemotherapie auf das Überleben der Magenkarzinompatienten. Eine große Metaanalyse an einer Kohorte von 1556 Magenkarzinompatienten aus den Studien MAGIC, CLASSIC, ARTIST und ITACA-S zeigt, dass Patienten mit MSI- Magenkarzinomen ein schlechteres Überleben haben, nachdem sie mit einer Tumorresektion und Chemotherapie behandelt wurden, statt mit einer Tumorresektion ohne Chemotherapie. Patienten mit MSS- Magenkarzinomen profitieren jedoch von der zusätzlichen Chemotherapie. Die Autoren der Studie empfehlen daher den MSI- Status als prädiktiven Marker bei der Patientenstratifizierung für eine Chemotherapie (60).

Die MAGIC- Studie verglich prospektiv den Effekt einer perioperativen Chemotherapie nach dem ECF- Schema mit einer ausschließlich operativen Therapie bei resektablem Magenkarzinom an Patienten, die zunächst hinsichtlich ihres MMR- Status unselektiert waren. Sie war damit eine richtungsweisende Studie und führte zur Aktualisierung der Leitlinien und zur Einführung der perioperativen Chemotherapie bei resektablem Magenkarzinom (29). In einer post-hoc- Analyse der MAGIC- Studie mit 254 Patienten wurde die prädiktive Bedeutung des MSI- und des MMR- Status in Bezug auf die Wirksamkeit der perioperativen Chemotherapie genauer untersucht. Einerseits konnte gezeigt werden, dass MSI- Status und MMR- Status eng zusammenhängen. Andererseits

wurde festgestellt, dass Patienten mit MSI-H/ MMRd- Magenkarzinomen nach perioperativer Chemotherapie ein schlechteres Gesamtüberleben als die MSS/ MMR-profiziente (MMRp)- Kontrollgruppen haben. Die Magenkarzinompatienten der MAGIC-Studie mit MSI-H/ MMRd- Magenkarzinomen hatten jedoch ein längeres Gesamtüberleben, wenn sie keine Chemotherapie neben der Tumorresektion erhielten (61).

In einer retrospektiven Studie aus Südkorea mit 1276 Patienten wurde gezeigt, dass eine Radiochemotherapie mit 5-Fluoruracil/ Leucovorin das krankheitsfreie Überleben (DFS) von Patienten mit MSI-H- Magenkarzinomen verschlechtert und dass diese Radiochemotherapie den eigentlich positiven prognostischen Effekt der MSI-H auf das Überleben verringert (74).

Eine retrospektive japanische Studie mit 285 Patienten zeigt, dass der Ausfall des MMR-Proteins MLH1 mit einer erhöhten Expression des Zelloberflächenproteins *Programmed death 1 ligand 1* (PD-L1) und einer guten Prognose nach ausschließlich operativer Therapie einhergeht. Jedoch zeigten Patienten mit MLH1- defekten Magenkarzinomen anders als die Kontrollgruppe ohne MLH1- Ausfall eine Chemotherapieresistenz und keine Verbesserung der Überlebenszeit nach neoadjuvanter, fluorpyrimidin- und platinhaltiger Chemotherapie (75).

### 1.2.3 Chemoresistenz gegenüber Fluorpyrimidinen und Platinderivaten

Zur Gruppe der Fluorpyrimidine gehören Chemotherapeutika wie 5-Fluoruracil (5-FU) oder Capecitabin, eine Vorstufe von 5-FU. Als Uracil- Analogon sind sie aus einem Pyrimidingerüst mit einer Fluorverbindung aufgebaut. Die Wirkweise von Fluorpyrimidinen ist komplex und nicht vollständig verstanden. Sicher ist, dass 5-FU in menschlichen Zellen das MMR- System abhängig von den MMR- Protein- Dimeren MutS $\alpha$  und MutL $\alpha$  aktiviert. Teil der zytotoxischen Aktivität der Fluorpyrimidine entsteht durch einen Metabolit des 5-FU, 5-Fluoro-2'-Deoxyuridin-Monophosphat. Es inhibiert die Thymidylat- Synthase, ein wichtiges Enzym der Pyrimidin- Biosynthese, sodass sich Missverhältnisse innerhalb des Pools an Nukleotid- Vorläufern ergeben. Dies führt zu einer erhöhten Fehlerrate der DNA- Polymerase und zum Einbau von Uracil und

Fluoruracil in die DNA während der Replikationsphase des Zellzyklus in Paarung mit Adenin oder Guanin. Ein intaktes MMR- System erkennt mithilfe von Uracil- Glykosylasen diese Fehler und entfernt die fehlerhaften Basen, sodass eine abasische Lücke in der DNA entsteht, die später durch die DNA- Ligase repariert wird (76). Als eine Uracil- Glykosylase wirkt MutS $\alpha$ , es erkennt und entfernt falsche Paarungen von Fluoruracil mit Guanin. Fluoruracil stimuliert so den Checkpoint in der G2- Phase des Zellzyklus und führt zum Zelltod durch Apoptose (76–78). Die bei der Basen- Exzisions- Reparatur des Fluoruracils akkumulierenden Produkte wirken zusätzlich zytotoxisch (76).

Insgesamt ist die zytotoxische Wirkung des Fluoruracils nach derzeitigem Wissen zumindest teilweise dem Erkennen von Fluoruracil- Guanin- Paarungen durch das MMR- System und der folgenden Verzögerung und Stimulation des Checkpoints in G2, die den Zelltod auslöst, zuzuschreiben (77, 79). Ein Teil der zytotoxischen Wirkung von Fluoruracil ist jedoch scheinbar MMR- unabhängig (76). Im *in-vitro* Modell konnte gezeigt werden, dass 5-FU bei MMRd- Kolonkarzinomzellreihen signifikant weniger zytotoxisch wirkt, als bei MMRp- Zellen (80). Für das kolorektale Karzinom wurde bereits in großen klinischen Studien die klinische 5-FU Chemoresistenz und der fehlende Nutzen einer 5-FU- haltigen Chemotherapie für MMRd- KRK gezeigt (54, 81).

Platinderivate sind sehr häufig verwendete Chemotherapeutika in der Tumorthherapie, mit einem Platin- Ion in Komplexbindung. Auch ihre Wirkweise ist nicht endgültig verstanden. Der Hauptwirkmechanismus der Platinderivate ist die Bildung von Querbrücken durch eine Reaktion mit den DNA- Nukleinbasen Guanin oder Adenin, welche die MMR- System- abhängige DNA- Reparatur und Replikation verhindern. Außerdem scheinen Platinderivate auch Punktmutationen, Querbindungen zu RNA und Bindungen von Zellproteinen wie Bestandteilen des Zytoskeletts auslösen zu können. Durch diese irreparablen Eingriffe in den Zellzyklus und die Integrität der DNA aktivieren Platinderivate den apoptotischen Zelltod. Auch eine immunsystemvermittelte zytotoxische Wirkung wird diskutiert, indem Platinderivate indirekt die Expression von *Programmed cell death 1 ligand 2* (PD-L2) vermindern und so die Aktivität zytotoxischer T- Zellen stimulieren. (82–84).

Die Wirksamkeit von Cisplatin ist abhängig von einem intakten MMR- System, das die entstandenen Querbrücken zwischen DNA- Strängen erkennt und so den Zelltod stimuliert. Im *in-vitro* Modell konnte gezeigt werden, dass sowohl MutS $\alpha$ , das Heterodimer aus MSH2 und MSH6, als auch MLH1 für die Chemosensitivität des Cisplatin essentiell sind (85).

In klinischen Studien wurde die Sensitivität von MSH2- defekten MMRd- Karzinomen für platinbasierte Chemotherapien untersucht. Sowohl Patienten mit MMRd- Lungenkarzinomen (86) und Ovarialkarzinomen (87) zeigen eine Platinderivat- Resistenz und scheinen eine schlechtere Prognose mit dieser Chemotherapie zu haben. Auch Patienten mit lokal fortgeschrittenen, resektablen MSI-H/ MMRd- kolorektalen Karzinomen werden von einer adjuvanten platinhaltigen Chemotherapie ausgenommen (55).

Während zunächst das ECF- Schema mit Cisplatin den Standard für die perioperative Chemotherapie bei Magenkarzinomen bildete, wird aktuell standardmäßig das FLOT- Schema mit Oxaliplatin eingesetzt. Frühere Studien zeigen für Cisplatin bei MMRd- Karzinomzellen eine verringerte Wirksamkeit, jedoch für Oxaliplatin eine nahezu unveränderte Wirkung auf MMRd- Zelllinien. Als Erklärung gilt am ehesten eine andere Deformation der DNA- Stränge nach Querverbindung durch Oxaliplatin. Das Erkennen dieser Deformationen und die Aktivierung der Apoptose scheinen unabhängig von den Proteinen des MMR- Systems zu sein, die bei einem MMR- Defekt betroffen sind (88, 89). Es gibt keine aktuellen Studien, die diese Zusammenhänge genauer untersuchen.

#### 1.2.4 *Helicobacter pylori* und Mismatch- Reparatur- Defekt

Etwa 3 % der KRK zeigen einen Mismatch- Reparatur- Defekt, davon entsteht der größte Teil durch erbliche Mutationen des MMR- Systems im Rahmen eines HNPCC (49). Nur etwa 4 % der MMRd- KRK entstehen durch sporadische Epimutationen der MMR- Gene (50, 68). Beim Magenkarzinom ist das Verhältnis umgekehrt. Von den etwa 8 % bis 9 % (60–62) der Magenkarzinome mit MMRd scheint nur der kleinste Anteil durch ein HNPCC verursacht zu sein. Dem weitaus größeren Teil liegt ein sporadischer Defekt des MMR- Systems zugrunde. Die Ursache dieser Diskrepanz ist bislang nicht vollständig verstanden.

Die Infektion mit *H. pylori*, welche in 89 % der Magenkarzinomfälle als ausschlaggebender Faktor der Karzinogenese angesehen wird (15), und bei der Mehrheit der Magenkarzinompatienten nachgewiesen werden kann (19), konnte mit einem Defekt des Mismatch- Reparatur- Systems in Verbindung gebracht werden. Die *H. pylori*- Infektion scheint, unter anderem microRNA- vermittelt, durch Epimutationen und Hypermethylierung zu einer verminderten Expression der MMR- Proteine beizutragen. Dieser Effekt scheint nach erfolgreicher *H. pylori*- Eradikation teilweise umkehrbar zu sein (90–92).

### **1.3 Ziel und Aufgabenstellung der Studie**

In den vergangenen Jahren zeigt sich ein Trend hin zur personalisierten Tumorthherapie, bei der eine möglichst individuelle, patientengerechte aber auch evidenzbasierte Behandlung angestrebt wird. Diese Präzisionsonkologie basiert auf der Integration molekulargenetischer Biomarker in die klinische Entscheidungsfindung. Die Biomarker lassen Aussagen zum Krankheitsverlauf (prognostisch), zum Ansprechen auf verschiedene Therapien (prädiktiv) und zum Auftreten möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu.

Im Fall der KRK UICC Stadium II wird bereits im klinischen Alltag die Entscheidung zur adjuvanten fluoruracilhaltigen Chemotherapie vom MSI/ MMR- Status abhängig gemacht (55). Für das Magenkarzinom findet die Biomarker- gesteuerte Therapie bislang nur im metastasierten Stadium (UICC Stadium IV) anhand des Her2/neu- Status und des PD-L1- CPS statt (25, 93).

Anhand der Pharmakodynamik fluorpyrimidin- und platinhaltiger Chemotherapeutika ist deren Wirksamkeit bei MMRd- Magenkarzinomen fraglich und bislang in klinischen Studien nicht ausreichend untersucht. Diese Chemotherapie wird standardmäßig perioperativ bei lokal fortgeschrittenen resektablen Magenkarzinomen angeboten.

Das Ziel der vorliegenden multizentrischen Beobachtungsstudie ist die Untersuchung des Einflusses einer ausschließlich operativen Tumorthherapie verglichen mit einer operativen



Therapie mit neoadjuvanter/ perioperativer Chemotherapie auf das Überleben von Magenkarzinompatienten, abhängig vom MMR- Status des Tumors.

Dazu soll ein entsprechendes Patientenkollektiv aus der Kohorte des staR- Projekts rekrutiert werden und deren klinische Patientendaten im Zusammenhang mit dem zu bestimmenden MMR- Status der Tumorproben und aktuellen Vitaldaten untersucht werden.

Weiterhin soll eine systematische Suche nach vergleichbaren relevanten Studien mit anschließender Metaanalyse durchgeführt werden, um die bestmögliche Evidenz bezüglich des Zusammenhangs von MMR- Status, perioperativer Chemotherapie und Überleben von Magenkarzinompatienten anhand der aktuellen Literatur zu generieren.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Auswahl des Studienkollektivs

Das staR- Projekt (*Gastric Cancer Research*) ist eine Initiative von Ärzten und Wissenschaftlern verschiedener europäischer Länder mit dem originären Ziel, die genetischen Ursachen des Magenkarzinoms zu erforschen. Einschlusskriterien bei der Rekrutierung von Patienten sind ein Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs AEG Typ II und III nach Siewert. Zwischen April 2013 und Dezember 2018 wurden 816 Patienten von den deutschen Zentren in die Datenbank des staR- Projekts aufgenommen. Von den teilnehmenden Patienten wurden ärztliche Epikrisen, das Ergebnis der Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD), der histopathologische Befund und auch Blutproben für genetische Analysen eingeholt. Die erhobenen Daten umfassen damit unter anderem das Datum der Erstdiagnose, die TNM- Kategorie bei Erstdiagnose und gegebenenfalls zum Zeitpunkt einer operativen Resektion, den Laurén-Typ, die Lokalisation des Magenkarzinoms, ob eine operative Resektion durchgeführt wurde oder eine Chemotherapie, sowie das Schema der verabreichten Chemotherapie.

Für die vorliegende Arbeit wurden aus dieser Datenbank der deutschen staR- Zentren Patienten ausgewählt, deren Magenkarzinom operativ reseziert wurde und die entweder keine Chemotherapie oder eine neoadjuvante oder perioperative Chemotherapie durchlaufen haben. Ausschlusskriterien waren Metastasen des Magenkarzinoms zum Zeitpunkt der Erstdiagnose oder der Operation, eine nicht- kurative Therapie, sowie synchrone Karzinome anderer Entität. Auf diese Weise wurden 458 Patienten ausgewählt.

Um Tumormaterial für die MMR- Testung zu erhalten, wurden die jeweiligen Institute für Pathologie dieser 458 Patienten kontaktiert und um die Leihgabe einer Paraffin- eingebetteten Tumorprobe vom Zeitpunkt der operativen Intervention, ersatzweise vom Zeitpunkt der Erstdiagnose per Gastroskopie, aus ihrem Archiv gebeten. Auf diese Weise wurden deutschlandweit 86 verschiedene Institute für Pathologie kontaktiert. Für 210 Studienpatienten waren aus den Instituten für Pathologie keine Proben zur Testung verfügbar.

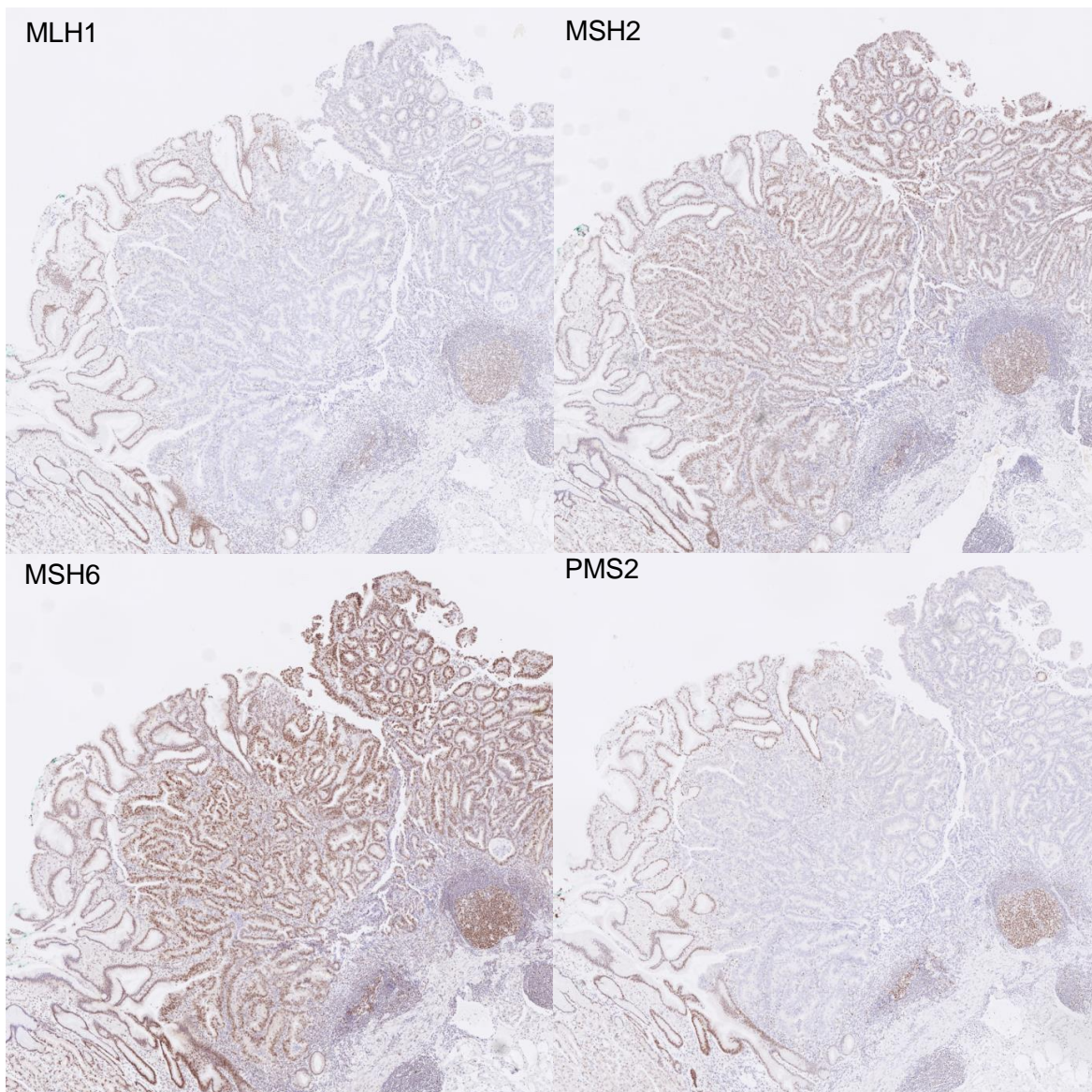
Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg am 15. November 2019 (Nummer 151/19) genehmigt, wie auch das staR-Projekt am 29. Januar 2013 (Nummer 170/12). Für alle Patienten liegt eine schriftliche Einwilligungserklärung vor, sowie die Erlaubnis zur Datenerhebung über einen Arzt, der in ihre Tumorbehandlung eingebunden ist.

## **2.2 Bestimmung des Mismatch- Reparatur- Status**

Die MMR- Testung erfolgte an Karzinomproben von 248 Studienpatienten. Dafür wurden jeweils 4 Schnitte in 2 µm Dicke angefertigt und immunhistochemisch für *mutL homologue 1* (MLH1), *mutS homologue 2* (MSH2), *mutS homologue 6* (MSH6) und *postmeiotic segregation increased 2* (PMS2) eingefärbt. Abbildung 2 zeigt die vier immunhistochemischen Färbungen einer Magenkarzinomprobe aus dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit.

Die einzelnen gefärbten Schnitte wurden mikroskopisch hinsichtlich der MMR- Protein-Expression ausgewertet. Wenn die malignen epithelialen Zellen des Adenokarzinoms ungefärbt blieben, während Lymphozyten oder Stromazellen der unmittelbaren Umgebung Färbung, unabhängig welcher Intensität, zeigten, wurde dem jeweiligen Schnitt der Verlust des getesteten MMR- Proteins zugeschrieben. Eine Färbung der karzinösen Zellen, unabhängig welcher Intensität, war Ausdruck einer ausreichenden Ausbildung des jeweiligen MMR- Proteins. Die Färbung eines Schnittes war für eine Auswertung nicht hinreichend, wenn weder die Zellen des Karzinoms, noch die umgebenden Zellen des Stromas gefärbt waren.

Der Verlust mindestens eines einzelnen MMR- Proteins einer Tumorprobe wurde als Ausdruck eines MMR- Defekts gewertet. Nur das gleichzeitige Vorliegen aller vier MMR- Proteine einer Tumorprobe wurde als MMR- Profizienz gewertet.

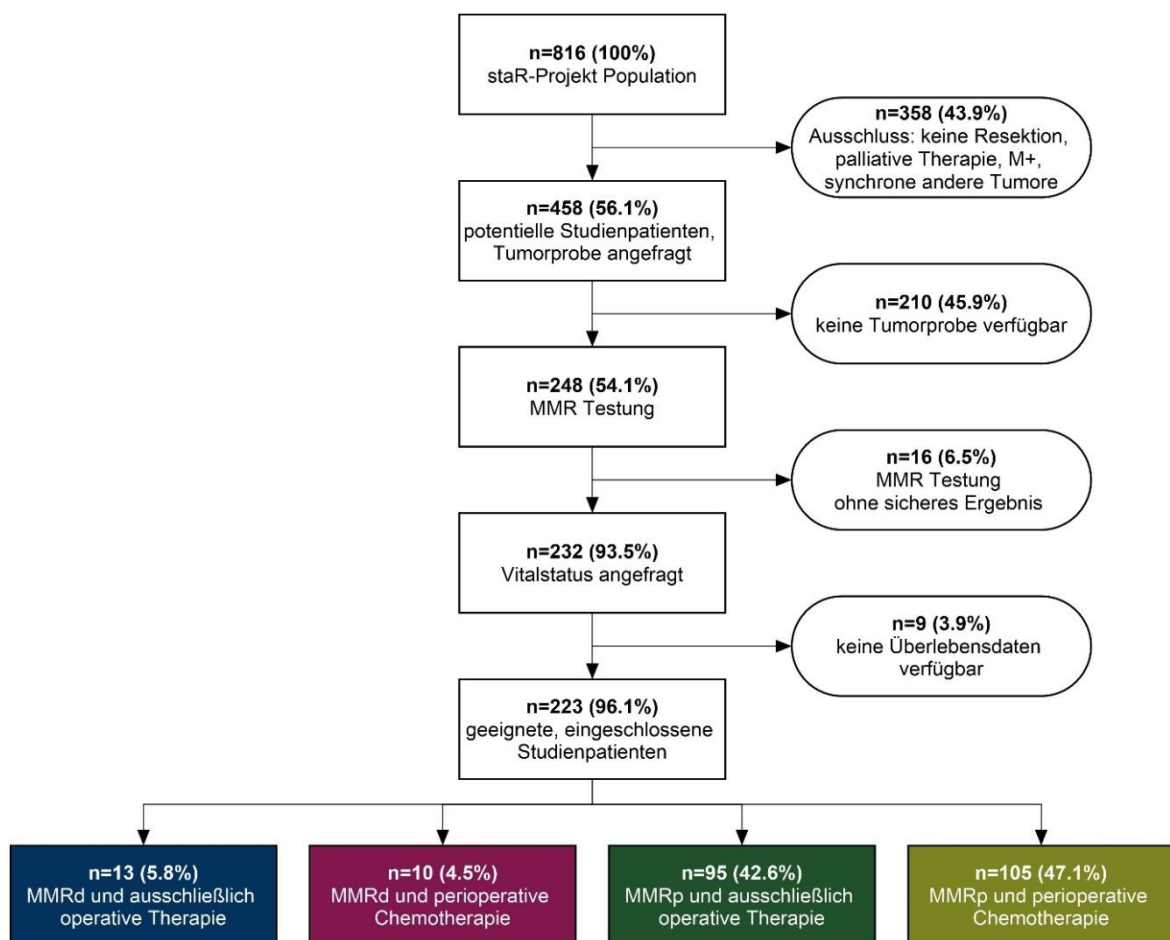


**Abbildung 2.** Bei der immunhistochemischen Färbung einer Tumorprobe für MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 werden Lymphozyten, Stromazellen und das physiologische Magenepithel in allen Schnitten gefärbt, während die karzinösen Zellen einen Verlust von MLH1 und PMS2 zeigen. Das vorliegende Magenkarzinom ist damit MMR- defekt.

Bei diesem Schritt konnten dem Tumormaterial von 16 Studienpatienten kein abschließendes Ergebnis zugeordnet werden, weil entweder das übersandte Gewebe nicht ausreichend maligne Zellen enthielt oder die Färbung nicht aussagekräftig beurteilt werden konnte.

## 2.3 Überlebensdaten

Um aktuelle Informationen zum Überleben der 232 Patienten einzuholen, wurden abhängig von der Patienteneinwilligung entweder die Patienten selbst, ihre Hausärzte, die behandelnden Onkologen oder die Krebsregister der jeweiligen Bundesländer kontaktiert. Die Überlebensdaten wurden bis Juni 2020 erhoben, für 9 Patienten blieb die Recherche nach dem Vitalstatus ergebnislos. Abbildung 3 zeigt die Rekrutierung der in die Studie eingeschlossenen Patienten.



**Abbildung 3.** Flussdiagramm zum Einschluss der Studienpatienten. M+: Metastasiertes Stadium, MMRd: Mismatch- Reparatur defekt, MMRp: Mismatch- Reparatur profizient.

## 2.4 Statistische Auswertungen

Die statistische Auswertung wurde an den vollständigen Datensätzen der verbliebenen 223 Studienpatienten durchgeführt. Dazu wurden die Patienten in vier Subgruppen eingeteilt, anhand des MMR- Status ihres Magenkarzinoms und der Therapie aus

Tumorresektion mit oder ohne perioperative Chemotherapie. Dabei ergaben sich folgende Subgruppen: Patienten mit MMRd- Magenkarzinom, welche eine ausschließlich operative Therapie erhielten (n = 13), Patienten mit MMRd- Magenkarzinom, welche ein perioperative Chemotherapie erhielten (n = 10), Patienten mit MMRp- Magenkarzinom, welche eine ausschließlich operative Therapie erhielten (n = 95), sowie Patienten mit MMRp- Magenkarzinom, welche eine perioperative Chemotherapie erhielten (n = 105).

Diese vier Subgruppen wurden mittels statistischer Methoden paarweise auf Unterschiede in der Verteilung ihrer klinischen Eigenschaften untersucht. Dabei wurden die Daten der Geschlechterverteilung, des Alters bei Erstdiagnose, von T- Kategorie (T1-2 und T3-4) und N- Kategorie (N0 und N+) zum Zeitpunkt der operativen Resektion, sowie der Lokalisation des Tumors (kardial und nicht- kardial) und des Laurén- Typs (intestinal und diffus) verglichen. Median, Range und Mittelwerte wurden mit Microsoft Excel (Version 14.0) bestimmt. Zur Ermittlung der Signifikanzwerte wurden exakte Chi-Quadrat- Tests mithilfe einer Internetanwendung durchgeführt (94), dabei sollten Werte von  $p < 0,05$  als statistisch signifikant gelten.

Als Überlebenszeit wurde die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose des Magenkarzinoms und dem Datum der aktuellsten Information zum Vitalstatus oder dem Sterbedatum des Patienten ermittelt. Die Patienten unter Risiko (*number at risk*) und die Anzahl an Ereignissen (*number of events*) wurden in 12- Monats- Intervallen dokumentiert. Die Zahl der Patienten unter Risiko gibt an, wie viele Patienten im jeweiligen Zeitintervall gemessen ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose als lebend registriert sind. Die Anzahl an Ereignissen gibt an, wie viele Patienten im jeweiligen Zeitintervall verstorben sind. Die Zahl der Patienten unter Risiko reduziert sich zum nächsten Zeitintervall nicht ausschließlich um die Anzahl an Ereignissen des betrachteten Zeitintervalls, da Patienten auch ohne zu versterben aus der Beobachtung ausscheiden können.

Die statistischen Analysen der Überlebenszeiten, einschließlich der Cox- Regression und des Logrank- Tests, sowie die Kaplan-Meier- Überlebenskurven wurden mittels SPSS (Version 28.0) erstellt. Das mediane Überleben wurde nicht ermittelt, es wurde in keiner Subgruppe erreicht.

## 2.5 Paarweise Zuordnungen

Beim paarweisen Vergleich der klinischen Eigenschaften beider Patientensubgruppen mit MMRp- Magenkarzinomen zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede in der Verteilung der T- und N- Kategorien. Zur Durchführung der Überlebenszeitanalyse zwischen Patienten mit MMRp- Magenkarzinom nach ausschließlich operativer Therapie und Patienten mit MMRp- Magenkarzinom nach perioperativer Chemotherapie wurden Patienten dieser Subgruppen einander paarweise zugeordnet, die in ihren klinischen Merkmalen vergleichbar waren. Dabei wurden die Patienten paarweise nach den Kriterien Geschlecht (männlich und weiblich), Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (Altersdifferenz bis 5 Jahre, in Ausnahmen bis zu 10 Jahre), T- Kategorie (T1, T2, T3 und T4, in Ausnahmen T1-2 und T3-4) und N- Kategorie (N0 und N+) ausgewählt. Nach diesem Verfahren der paarweisen Zuordnung verblieben in den Subgruppen mit MMRp- Magenkarzinom jeweils 49 Patienten. Alle weiteren statistischen Tests, einschließlich der Überlebenszeitanalysen, erfolgten für die Patienten mit MMRp- Magenkarzinom an diesem Patientenkollektiv mit vergleichbaren klinischen Eigenschaften.

## 2.6 Systematische Literaturanalyse

Für eine Metaanalyse wurde die *Medline*- Datenbank PubMed nach weiteren, geeigneten Studien durchsucht. Die Suchbegriffe waren „*gastric cancer*“ UND „*chemotherapy*“ UND „*mismatch repair*“, wobei der Boolesche Operator UND die Suchergebnisse einschränkt. Mit dem Enddatum 2. Februar 2021 erzielt die beschriebene Suche 73 Ergebnisse. Um die Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Studie in einer Metaanalyse zu gewährleisten, wurden Einschlusskriterien festgelegt. Die Patienten sollten mit einem Magenkarzinom diagnostiziert worden sein, welches operativ entfernt wurde, die Patientenkohorte sollte hinsichtlich ihres MMR- Status und ihres Chemotherapie- Status (Resektion ohne Chemotherapie gegenüber neoadjuvanter/ perioperativer Chemotherapie) charakterisiert sein und an den einzelnen Patientengruppen sollte eine Überlebenszeitanalyse durchgeführt worden sein. Zunächst wurden die 73 Publikationen der Datenbanksuche aufgrund des Studientitels und ihrer Inhaltsübersicht (*Abstract*) vorselektiert, im nächsten Schritt wurden die restlichen Studien detailliert auf die Erfüllung der Einschlusskriterien geprüft. Eine Studie aus der Datenbanksuche war für die Metaanalyse geeignet (61).

Bei der Bewertung des Biasrisikos (*risk of bias*) der Studie wurden die Sammlung der klinischen Daten, die histopathologischen Methoden, die Methodik der Überlebensanalyse, eine mögliche Selektivität der Ergebnisse, sowie ein mögliches Finanzierungsbias bewertet. Die Daten für die Durchführung der Metaanalyse wurden der Publikation entnommen.

## **2.7 Metaanalyse**

In die Metaanalyse flossen die Daten aus zwei Studien ein. Aus der vorliegenden Studie am Kollektiv des staR- Projekts wurden die individuellen Patientendaten von 121 Magenkarzinompatienten in der Metaanalyse verwendet, davon 23 Patienten mit MMRd- Magenkarzinom, sowie 98 Patienten mit MMRp- Magenkarzinom, welche nach klinischen Merkmalen paarweise zugeordnet wurden.

Der Publikation von Smyth et al. mit Patienten aus dem Kollektiv der britischen MAGIC- Studie (61) wurden die Überlebensdaten aus den publizierten Zahlen der Patienten unter Risiko in 12- Monats- Intervallen und aus den vier Kaplan-Meier- Überlebenskurven der Patientensubgruppen entnommen. Aus der MAGIC- Studie wurden Daten von 264 Magenkarzinompatienten verwendet, davon 21 Patienten mit MMRd- Magenkarzinom und 243 Patienten mit MMRp- Magenkarzinom.

Um aus den von Smyth et al. publizierten Kaplan-Meier- Graphen Überlebensdaten für die Metaanalyse zu gewinnen, wurde die Software „Digitizelt“ (Version 2.5) verwendet. Diese ermöglicht es, Zahlenwerte aus Graphen zu extrahieren. Auf diese Weise konnte aus den Kaplan-Meier- Kurven in Korrelation mit den publizierten Zahlen der Patienten unter Risiko auch die Anzahl an Ereignissen fundiert geschätzt werden.

Durch die niedrige Anzahl der Patienten mit MMRd- Magenkarzinom konnten für diese Subgruppen die zugrundeliegenden Zahlen der Patienten unter Risiko und die Anzahl an Ereignissen in 6- Monats- Intervallen geschätzt werden. Für die größere Gruppe der Patienten mit MMRp- Magenkarzinom wurden die Anzahl an Ereignissen in 12- Monats- Intervallen mithilfe der digitalisierten Kaplan-Meier- Kurven und den publizierten Zahlen der Patienten unter Risiko nach der Methode von Tierney (95) geschätzt. Aus den so



gewonnenen Überlebensdaten der Studie von Smyth et al. wurden die *Hazard Ratios* (HR) für die Patientensubgruppen mithilfe einer Internetanwendung berechnet (96).

Die Überlebensdaten der Patientenkollektive beider Studien wurden in zwei Metaanalysen jeweils für MMRp- und MMRd- Magenkarzinome zusammengeführt. Die Teststatistik und die *Forest- Plots* wurden mithilfe des Programms Stata/IC (Version 17.0) erstellt. Um Unterschiede zwischen den Studien abzuschätzen, wurde die Heterogenität mittels Cochran's Q berechnet. Zur weiteren Quantifizierung der Heterogenität zwischen den Studien wurden  $I^2$ - Statistiken nach Higgins und Thompson berechnet (97). Werte von  $p < 0,05$  galten als statistisch signifikant.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Klinische Merkmale des Studienkollektivs

Insgesamt waren von 223 Studienpatienten des staR- Kollektivs Daten zum MMR- Status und zum Überleben verfügbar und konnten in die Auswertung eingehen. Darunter waren 23 Patienten (10,3 %) mit einem MMRd- Magenkarzinom und 200 Patienten (89,7 %) mit einem MMRp- Magenkarzinom. Unter den Patienten waren 140 (62,8 %) männlich und 83 (37,2 %) weiblich. Das mediane Alter bei Erstdiagnose betrug 66 Jahre, wobei in der Studie Patienten zwischen 31 und 89 Jahren eingeschlossen waren.

Tabelle 3 zeigt die klinischen Merkmale der Studienpatienten nach Subgruppen, einschließlich Median und Range des Alters bei Erstdiagnose, die Verteilung des Geschlechts, die Einteilung nach T- und N- Kategorien, die Lokalisation des Karzinoms und den Laurén- Typ, sowie die entsprechenden P- Werte.

Beim Vergleich der Patientensubgruppen fielen zwischen den Patienten mit MMRp- Magenkarzinom signifikante Unterschiede in der Verteilung von T- und N- Kategorie, sowie hinsichtlich der Tumorlokalisation auf. Patienten mit MMRp- Magenkarzinom, welche eine ausschließlich operative Therapie erhielten, hatten signifikant weniger lokal fortgeschrittene Magenkarzinome (T3-4) und weniger häufig eine Lymphknotenbeteiligung (N+), als Patienten mit MMRp- Magenkarzinom, die eine perioperative Chemotherapie erhielten. Aufgrund dieser Unterschiede wurden die Patienten mit MMRp- Magenkarzinomen zur weiteren Überlebenszeitanalyse einander paarweise auf die eingangs beschriebene Weise zugeordnet. Tabelle 4 zeigt die klinischen Merkmale der Patienten mit MMRp- Magenkarzinom nach paarweiser Zuordnung.

Auch hinsichtlich der Tumorlokalisation zeigten sich über die Patientengruppen hinweg statistisch signifikante Unterschiede. MMRp- Magenkarzinome fanden sich bei Patienten, welche ausschließlich operativ behandelt wurden, in 11 von 92 (12,0 %) Fällen in kardialer Lokalisation und damit weniger häufig als bei Patienten, welche mit perioperativer Chemotherapie behandelt wurde, wo sie in 32 von 97 (33,0 %) Fällen kardial lokalisiert waren ( $P < 0,001^{***}$ ). Auch MMRd- Magenkarzinome waren bei Patienten, welche ausschließlich operativ behandelt waren, in keinem von 11 (0,0 %) Fällen kardial

lokalisiert, im Gegensatz zu Patienten, welche zusätzlich eine Chemotherapie erhielten, wo 6 von 10 (60,0 %) MMRd- Magenkarzinome kardial lokalisiert waren (P = 0,04\*).

**Tabelle 3.** Klinische Merkmale der Studienpatienten nach Subgruppen. S: ausschließlich operative Therapie, S+C: perioperative Chemotherapie.

		gesamt (%)	MMRd und S (%)	MMRd und S+C (%)	P-Wert MMRd	MMRp und S (%)	MMRp und S+C (%)	P-Wert MMRp
<b>Geschlecht</b>	n	223 (100.0)	13	10	0.67	95	105	0.38
	weiblich	83 (37.2)	6 (46.2)	3 (30.0)		32 (33.7)	42 (40.0)	
	männlich	140 (62.8)	7 (53.8)	7 (70.0)		63 (66.3)	63 (60.0)	
<b>Alter</b>	Median (a)	66	74	65		69	63	
	Range (a)	31-89	50-89	46-75		31-87	31-80	
<b>T-Kategorie</b>	pT1	80 (35.9)	5 (38.5)	3 (30.0)	1.00	53 (55.8)	19 (18.1)	0.0001***
	pT2	42 (18.8)	3 (23.1)	4 (40.0)		15 (15.8)	20 (19.0)	
	pT3	69 (30.7)	4 (26.7)	2 (20.0)		17 (17.9)	46 (43.8)	
	pT4	25 (11.1)	0 (0.0)	1 (10.0)		7 (7.4)	17 (16.2)	
	pT1-2	122 (54.7)	8 (61.5)	7 (70.0)		68 (71.6)	39 (37.1)	
	pT3-4	94 (41.8)	4 (26.7)	3 (30.0)		24 (25.3)	63 (60.0)	
	fehlt	7	1	0		3	3	
<b>N-Kategorie</b>	pN0	122 (54.7)	11 (84.6)	6 (60.0)	0.34	63 (66.3)	42 (40.0)	0.0001***
	pN+	90 (40.4)	2 (15.4)	4 (40.0)		25 (26.3)	59 (56.2)	
	fehlt	11	0	0		7	4	
<b>Lokalisation</b>	kardial	47 (20.9)	0 (0.0)	4 (40.0)	0.04*	11 (11.6)	32 (30.5)	0.0008***
	non-kardial	163 (73.1)	11 (84.6)	6 (60.0)		81 (85.3)	65 (61.9)	
	fehlt	13	2	0		3	8	
<b>Laurén-Typ</b>	intestinal	128 (56.9)	10 (76.9)	8 (80.0)	1.00	56 (58.9)	54 (51.4)	0.23
	diffus	75 (33.6)	1 (7.7)	1 (10.0)		30 (31.6)	43 (41.0)	
	Mischtyp	16 (7.2)	1 (7.7)	0 (0.0)		8 (8.4)	7 (6.7)	
	fehlt	4	1	1		1	1	

Vergleicht man die T- und N- Kategorien und die Tumorlokalisierung zwischen den nach MMR- Status eingeteilten Kohorten, zeigen sich in der Patientengruppe mit MMRd- Magenkarzinom lokal fortgeschrittene Tumore (T3-4) in 7 von 22 (31,8 %) Fällen, in der Patientengruppe mit MMRp- Magenkarzinom etwas häufiger, in 87 von 194 (44,8 %) Fällen (P = 0,27). Unter den Patienten mit MMRd- Magenkarzinom wurde in 6 von 23 (26,1 %) Fällen ein Lymphknotenbefall (N+) festgestellt, unter den Patienten mit MMRp-

Magenkarzinom häufiger, nämlich in 84 von 189 (44,4 %) Fällen (P = 0,12). Die MMRd-Magenkarzinome fanden sich in 4 von 21 (19,0 %) Fällen kardial lokalisiert, MMRp-Magenkarzinome waren in 43 von 189 (22,8 %) Fällen kardial lokalisiert (P = 1,00).

**Tabelle 4.** Klinische Merkmale der paarweise zugeordneten Studienpatienten der MMRp-Subgruppen. S: ausschließlich operative Therapie, S+C: perioperative Chemotherapie.

		gesamt (%)	MMRp und S (%)	MMRp und S+C (%)	P-Wert
	n	98 (100.0)	49	49	
<b>Geschlecht</b>	weiblich	40 (40.8)	20 (40.8)	20 (40.8)	1.00
	männlich	48 (49.0)	29 (59.2)	29 (59.2)	
<b>Alter</b>	Median (a)	70	70	68	
	Range (a)	44-87	44-87	46-80	
<b>T-Kategorie</b>	pT1	39 (39.8)	21 (42.9)	18 (36.7)	0.59
	pT2	21 (21.4)	9 (18.4)	12 (24.5)	
	pT3	27 (27.6)	13 (26.5)	14 (28.6)	1.00
	pT4	11 (11.2)	6 (12.2)	5 (10.2)	
	pT1-2	60 (63.2)	30 (61.2)	30 (61.2)	1.00
	pT3-4	28 (28.6)	19 (38.8)	19 (38.8)	
	fehlt	0	0	0	
<b>N-Kategorie</b>	pN0	54 (55.1)	27 (55.1)	27 (55.1)	1.00
	pN+	44 (44.9)	22 (44.9)	22 (44.9)	
	fehlt	0	0	0	

Von den 10 Patienten mit MMRd- Magenkarzinom, die mit einer perioperativen Chemotherapie behandelt wurden, erhielten 3 Patienten eine Dublette (5-FU und Cis- oder Oxaliplatin), 5 Patienten eine Triplette (zusätzlich Docetaxel oder Epirubicin) und von 2 Patienten blieb das Chemotherapieschema unbekannt. Von den 49 Patienten mit MMRp- Magenkarzinom, welche mit einer perioperativen Chemotherapie behandelt wurden, erhielten 9 Patienten eine Dublette, 34 Patienten eine Triplette und bei 6 Patienten blieb das verabreichte Chemotherapieschema unbekannt.

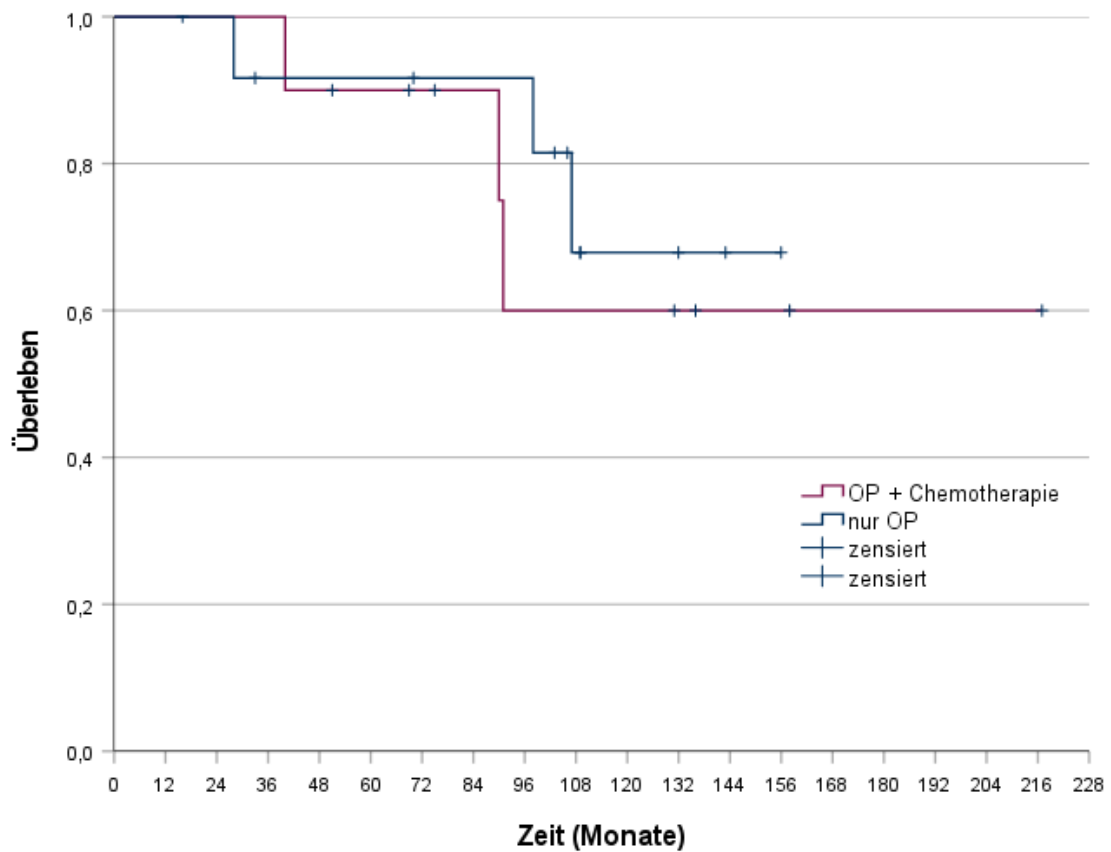
### **3.2 Histopathologische Merkmale des Studienkollektivs**

In 23 (10,3 %) der 223 untersuchten Tumorproben wurde ein MMR- Defekt nachgewiesen. Davon war in 20 Fällen (87,0 %) ein paarweiser Ausfall der MMR- Proteine zu beobachten, in 17 Fällen waren ausschließlich MLH1 und PMS2 defekt, in 3 Fällen waren ausschließlich MSH2 und MSH6 defekt. Bei insgesamt 20 Patienten zeigte sich ein Ausfall von entweder MSH6 oder PMS2.

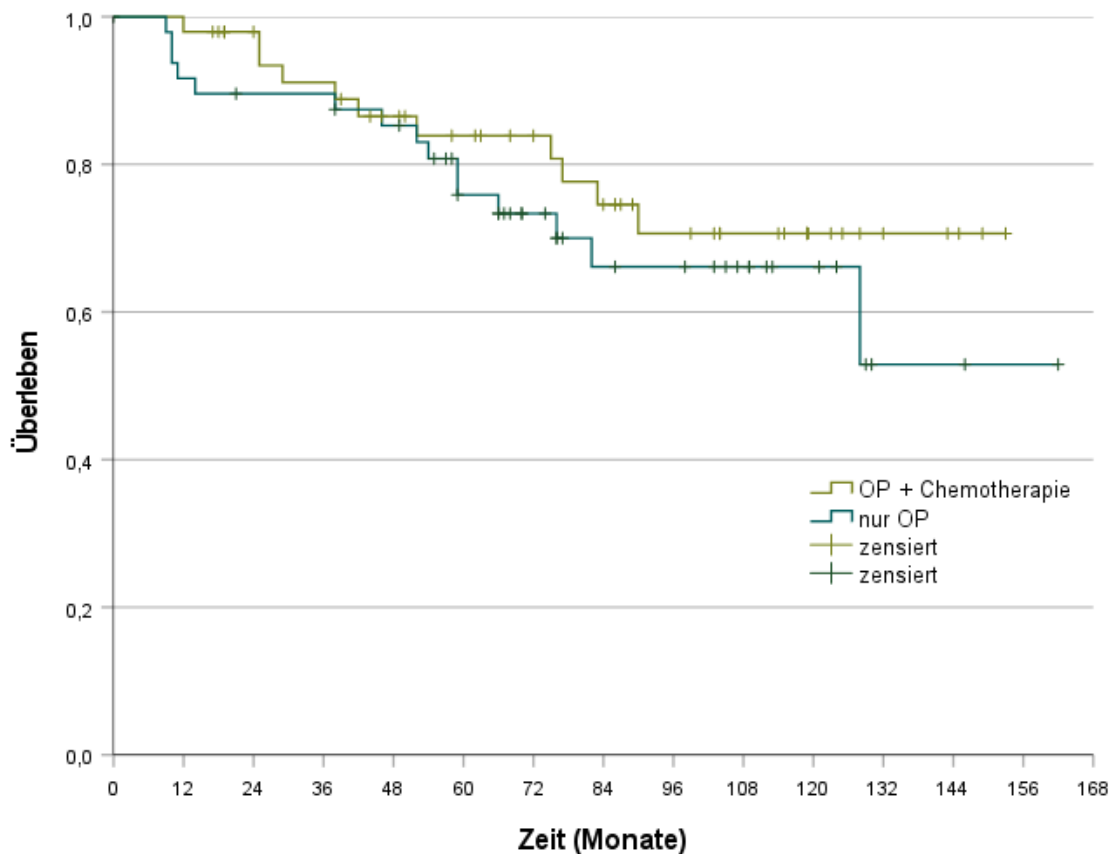
Der intestinale Typ nach Laurén war unter den MMRd- Tumorproben signifikant häufiger vertreten, als der diffuse oder Mischtyp nach Laurén. In der Patientengruppe mit MMRd- Magenkarzinom wurde der intestinale Typ nach Laurén in 18 von 21 (85,7 %) Fällen, in der Patientengruppe mit MMRp- Magenkarzinom in 110 von 198 (55,6 %) der Fälle nachgewiesen ( $P = 0,009^{**}$ ).

### **3.3 Überlebenszeitanalysen**

Zur Überlebenszeitanalyse wurden die erhobenen Daten paarweise verglichen. Patienten mit MMRd- Magenkarzinom zeigten nach ausschließlich operativer Therapie gegenüber der Behandlung mit perioperativer Chemotherapie ein besseres Überleben ( $HR = 0,67$ ; 95 % KI: 0,13 - 3,37;  $P = 0,63$ ). Für die Überlebenszeitanalyse der Patienten mit MMRp- Magenkarzinom wurden die Daten der paarweise zugeordneten Studienpatienten verwendet. Hier zeigten die Patienten nach ausschließlich operativer Therapie im Vergleich zur Behandlung mit perioperativer Chemotherapie ein schlechteres Überleben ( $HR = 1,44$ ; 95 % KI: 0,66 - 3,13;  $P = 0,36$ ). Keine der Überlebenszeitanalysen zeigte statistisch signifikante Unterschiede. Abbildungen 4 und 5 zeigen die Kaplan-Meier-Graphen der Patientensubgruppen mit MMRd- und MMRp- Magenkarzinom.



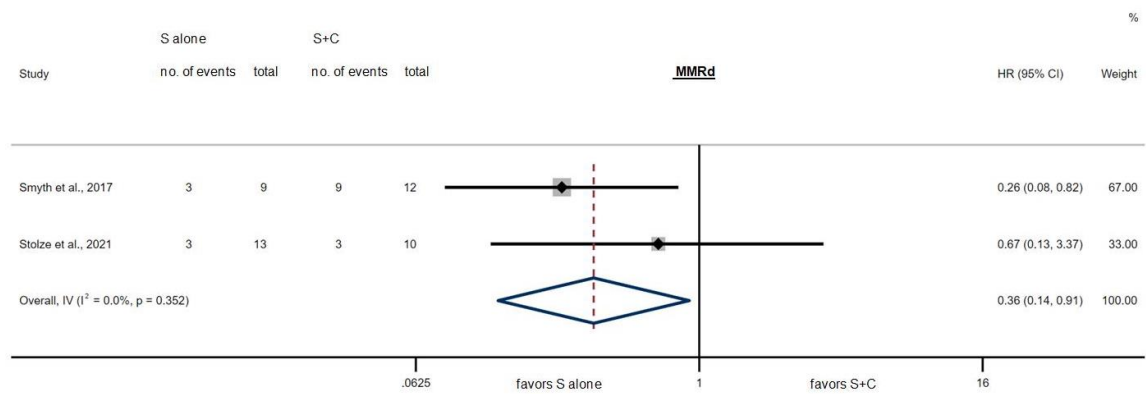
**Abbildung 4.** Kaplan-Meier- Überlebenskurven der Patientensubgruppen mit MMRd-Magenkarzinom. HR = 0,67 (95 % KI: 0,13 - 3,37; P = 0,63), Anzahl der Verstorbenen: 3 von 13 (23,1 %) nach ausschließlich operativer Therapie, 3 von 10 (30,0 %) nach perioperativer Chemotherapie.



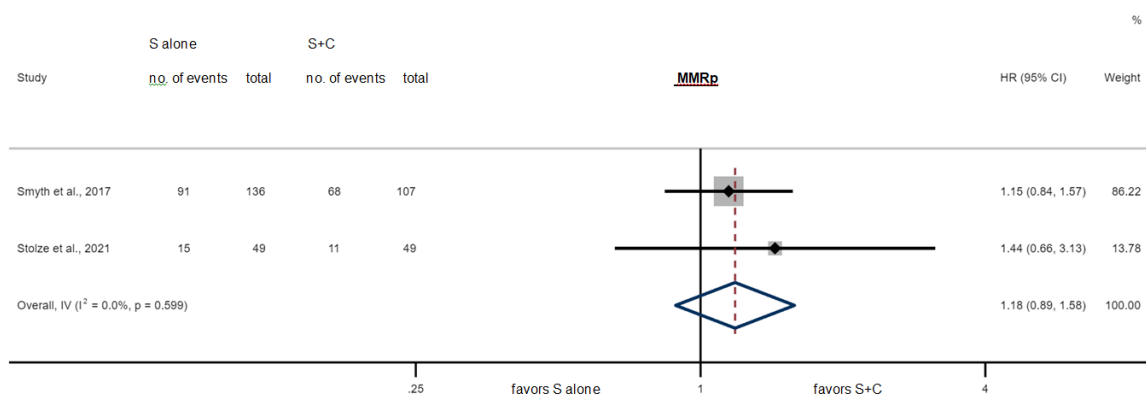
**Abbildung 5.** Kaplan-Meier- Überlebenskurven der Patientensubgruppen mit MMRp-Magenkarzinom. HR = 1,44 (95 % KI: 0,66 - 3,13; P = 0,36), Anzahl der Verstorbenen: 15 von 49 (30,6 %) nach ausschließlich operativer Therapie, 11 von 49 (22,4 %) nach perioperativer Chemotherapie.

### 3.4 Metaanalyse

Die Ergebnisse der Metaanalyse sind in Abbildungen 6 und 7 dargestellt. Insgesamt wurden Überlebensdaten von 44 Patienten mit MMRd- Magenkarzinom und 341 Patienten mit MMRp- Magenkarzinom ausgewertet. Für die Gruppe der Patienten mit MMRd- Magenkarzinom ergibt sich eine HR von 0,36 (95 % KI: 0,14 - 0,91; P = 0,03\*) für die ausschließlich operative Therapie verglichen mit der zusätzlichen perioperativen Chemotherapie. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. In der Patientengruppe mit MMRp- Magenkarzinom ergibt sich eine HR von 1,18 (95 % KI: 0,89 - 1,58; P = 0,26) für die ausschließlich operative Therapie verglichen mit der zusätzlichen perioperativen Chemotherapie. Die Überlebensanalysen der Subgruppen zeigten im Cochran's Q- Test einen hohen Grad an Non- Heterogenität (Cochran's Q = 0,87 bei MMRd, Cochran's Q = 0,28 bei MMRp und  $I^2 = 0,0$  % in beiden Gruppen).



**Abbildung 6.** Forest- Plot einer Metaanalyse aus Daten der MAGIC- Studie (Smyth et al.) und der staR- Studie (Stolze et al.) zum Überleben mit MMRd- Magenkarzinom nach ausschließlich operativer Therapie oder perioperativer Chemotherapie. Datenpunkte links der Nulleffektlinie unterstützen die ausschließlich operative Therapie des MMRd- Magenkarzinoms. HR = 0,36 (95 % KI: 0,14 - 0,91; P = 0,03\*), Cochran's Q = 0,87 (P = 0,35),  $I^2 = 0,0$  %. S alone: ausschließlich operative Therapie, S+C: perioperative Chemotherapie, no. of events: Anzahl der Verstorbenen, total: Gesamtzahl der Patientengruppe.



**Abbildung 7.** Forest- Plot einer Metaanalyse aus Daten der MAGIC- Studie (Smyth et al.) und der staR- Studie (Stolze et al.) zum Überleben mit MMRp- Magenkarzinom nach ausschließlich operativer Therapie oder perioperativer Chemotherapie. Datenpunkte rechts der Nulleffektlinie unterstützen die perioperative Chemotherapie des MMRp- Magenkarzinoms. HR = 1,18 (95 % KI: 0,89 - 1,58; P = 0,26), Cochran's Q = 0,28 (P = 0,60),  $I^2 = 0,0$  %. S alone: ausschließlich operative Therapie, S+C: perioperative Chemotherapie, no. of events: Anzahl der Verstorbenen, total: Gesamtzahl der Patientengruppe.



## 4 Diskussion

Etwa 9 % der Magenkarzinome zeigen ein defektes MMR- System (60–62), was in früheren Untersuchungen als positiver prognostischer Biomarker identifiziert werden konnte (60, 98).

Lokal fortgeschrittene, kurativ- resektable Magenkarzinome sollen aktuell leitliniengerecht eine perioperative Chemotherapie erhalten. Der MMR- Status spielt bei der Auswahl der Therapie noch keine Rolle und wird nur bei Verdacht auf ein Lynch-Syndrom getestet (25). Die eingesetzten Schemata der perioperativen Chemotherapie enthalten 5-FU und ein Platinderivat. Die Wirksamkeit dieser Chemotherapie ist abhängig von einem intakten MMR- System, welches die verursachten DNA- Schäden erkennt und den Zelltod initiiert. Aufgrund dessen ist fraglich, ob Patienten mit einem MMR- defekten, kurativ- resektablen Magenkarzinom in gleicher Weise von der perioperativen Chemotherapie profitieren, wie der große Teil der Patienten mit MMRp- Magenkarzinom.

Beim kolorektalen Karzinom UICC Stadium II ist die postoperative MMR- Testung bereits in den Leitlinien empfohlen. Patienten mit MSI-H/ MMRd- KRK UICC Stadium II sollen keine adjuvante Chemotherapie erhalten (55, 56).

Eine retrospektive Analyse der britischen MAGIC- Studie ist bislang die einzige klinische Forschungsarbeit, die diesen Zusammenhang für das Magenkarzinom untersucht. Dort wurde gezeigt, dass Patienten mit MMRd- Magenkarzinom im Vergleich zu Patienten mit MMRp- Magenkarzinom nach ausschließlich operativer Therapie ein besseres Überleben hatten. Dieses Verhältnis kehrt sich jedoch nach einer perioperativen Chemotherapie, dann hatten Patienten mit MMRd- Magenkarzinomen ein schlechteres Überleben als die Kontrollgruppe mit MMRp- Magenkarzinomen (61).

Daneben liegen weitere Arbeiten und eine Metaanalyse vor, in denen ein Zusammenhang zwischen MSI- Status, Chemotherapie und Überleben untersucht und MSI-H als prädiktiver Biomarker für die Auslassung der konventionellen Chemotherapie empfohlen wird (60, 61, 99).

#### **4.1 Mismatch- Reparatur- Status, Chemotherapie und Überleben**

Die Überlebenszeitanalyse der untersuchten Patientenkohorte aus den deutschen Zentren des staR- Projekts in Abhängigkeit von MMR- Status und Tumorthherapie war der zentrale Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Patienten mit MMRd- Magenkarzinomen zeigten ein besseres Gesamtüberleben nach ausschließlich operativer Therapie im Vergleich zur fluorpyrimidin- und platinhaltigen perioperativen Chemotherapie. Bei Patienten mit MMRp- Magenkarzinomen zeichnete sich ein gegensätzliches Bild, sie hatten ein schlechteres Gesamtüberleben nach ausschließlich operativer Therapie verglichen mit der zusätzlichen perioperativen Chemotherapie.

Die Metaanalyse aus den Ergebnissen der post-hoc- Analyse der MAGIC- Studie (61) und den Patientendaten der staR- Kohorte untersuchte ebenfalls die Überlebensprognose von Patienten mit kurativ- resektablem Magenkarzinom in Abhängigkeit von MMR- Status und der Tumorthherapie mit oder ohne perioperative Chemotherapie. Patienten mit MMRd- Magenkarzinom hatten in der Metaanalyse ein signifikant besseres Gesamtüberleben nach ausschließlich operativer Behandlung verglichen mit der perioperativen Chemotherapie. Eine vergleichbare Beobachtung machte eine andere Metaanalyse an Daten von 1556 Patienten mit MSI-H- Magenkarzinomen, welche ein besseres Überleben nach ausschließlich operativer Behandlung als nach zusätzlicher Chemotherapie zeigten (60).

Für Patienten mit MMRp- Magenkarzinomen zeigte unsere Metaanalyse ein besseres Gesamtüberleben nach perioperativer Chemotherapie im Vergleich zur ausschließlich operativen Behandlung. Der Unterschied des Gesamtüberlebens zwischen beiden Patientengruppen blieb jedoch statistisch nicht signifikant. Die MAGIC- Studie demonstrierte im Jahr 2006 die Überlegenheit der perioperativen Chemotherapie (ECF- Schema) und war damit richtungsweisend für die aktuelle Behandlung kurativ- resektabler Magenkarzinome mittels perioperativer Chemotherapie. Eine Untersuchung und Vergleich der Therapiewirksamkeit in Abhängigkeit des MMR- Status fand jedoch nicht statt (29).

Ein bemerkenswertes Ergebnis der Metaanalyse ist der statistisch signifikante Unterschied im Gesamtüberleben der vergleichsweise kleinen Patientengruppe (n = 44) mit MMRd- Magenkarzinomen. Für die deutlich größere Patientengruppe (n = 341) mit MMRp- Magenkarzinomen konnte zwar ein besseres Gesamtüberleben nach perioperativer Chemotherapie gezeigt werden, der Unterschied blieb jedoch nicht statistisch signifikant. Dass sich die statistisch signifikanten Unterschiede des Gesamtüberlebens bei der kleineren Patientengruppe mit MMRd- Magenkarzinomen ergaben, deutet auf den Schweregrad des nachteiligen Effekts durch die zusätzliche Chemotherapie in dieser Patientengruppe hin.

#### 4.1.1 Erklärung der Prognose nach perioperativer Chemotherapie

Während MSI-H/ MMRd als positiver prognostischer Faktor für das Überleben mit Magenkarzinom gilt (62), zeigen unsere und andere Studien MSI-H/ MMRd als negativen prognostischen Marker bei kurativ- resektablen Magenkarzinomen nach einer perioperativen Chemotherapie (60, 61). Die Gründe für diese Diskrepanz der Überlebensprognose von MMRd- Magenkarzinomen unter perioperativer Chemotherapie sind nicht vollständig verstanden.

Ein wesentlicher Teil der Wirksamkeit der empfohlenen Schemata der perioperativen Chemotherapie beruht auf einem intakten, profizienten MMR- System. Wie eingangs erläutert erzeugt 5-Fluoruracil bei der DNA- Replikation Fehlpaarungen von Fluoruracil und Guanin, die von einem intakten MMR- System erkannt werden. In der Folge verzögert das MMR- System den Zellzykluscheckpoint G2/M und der apoptotische Zelltod wird eingeleitet (76–79). Die Wirksamkeit der Platinderivate ist ebenfalls MMR- abhängig. Sie erzeugen Querverknüpfungen zwischen den DNA- Strängen, die vom MMR- System erkannt werden, welches wiederum die Einleitung des apoptotischen Zelltods stimuliert (82–84).

Es ist anzunehmen, dass der größte Teil der MSI-H/ MMRd- Fälle unter den Magenkarzinomen aufgrund einer sporadischen Mutation entsteht, die nur im Tumorgewebe eine Rolle spielt und folglich nur dort die Chemosensitivität für die fluorpyrimidin- und platinhaltige Chemotherapie mindert. Im Gegensatz dazu stehen

Magenkarzinome, die im Rahmen eines Lynch- Syndroms entstehen. Hier betrifft der Ausfall der MMR- Proteine ubiquitär alle Zellen des Individuums (100). Daher kann davon ausgegangen werden, dass bei einem sporadischen MMR- Defekt die systemische Chemotherapie unvermindert zytostatisch auf die gesunden, MMRp- Körperzellen des Patienten wirkt, während das Tumorgewebe mit MMR- Defekt eine verminderte Chemosensitivität zeigt. So könnte die Prognoseverschlechterung der Patienten mit MMRd- Magenkarzinomen nach perioperativer Chemotherapie mit einem ungünstigen Verhältnis aus unveränderter unerwünschter Arzneimittelwirkung zu verminderter zytostatischer Wirkung auf das maligne Gewebe, also einem ungünstigen Nutzen- Risiko- Verhältnis, erklärt werden.

#### 4.1.2 Therapiekonzepte bei Mismatch- Reparatur- Defekt

Bei Patienten mit Magenkarzinom im lokal fortgeschrittenen Stadium ist eine routinemäßige Untersuchung auf den MMR- Status oder das Vorliegen einer MSI noch kein Standard, außer wenn sich bei einzelnen Patienten unter Zuhilfenahme der revidierten Bethesda- Kriterien der Verdacht auf ein Lynch- Syndrom ergibt. Damit werden im Regelfall Patienten mit MSI-H/ MMRd- Magenkarzinomen nicht von anderen Magenkarzinompatienten selektiert und erhalten die gleiche Therapie nach Leitlinienempfehlungen (25). Die aktuellen Ergebnisse unserer Metaanalyse zusammen mit anderen klinischen Forschungsarbeiten (60, 99) unterstreichen übereinstimmend, dass die perioperative Chemotherapie für Patienten mit kurativ- resektablen MSI-H/ MMRd- Magenkarzinomen zu einer Verkürzung ihres Gesamtüberlebens führt und deshalb in Zweifel gezogen werden sollte. Zudem sollten prospektive Forschungsstudien unterstützt werden, die alternative Therapien bei MMRd- Magenkarzinomen untersuchen.

In den aktuellsten Leitlinien internationaler Fachgesellschaften zur Behandlung von Magenkarzinomen findet die Stratifizierung der Patienten nach MSI/ MMR- Status zunehmend Berücksichtigung. Die *European Society of Medical Oncology* (ESMO) hat ihre Behandlungsempfehlung für Magenkarzinome zuletzt 2022 aktualisiert, sie empfiehlt die MSI/ MMR- Testung bei allen lokal fortgeschrittenen, unresektablen oder metastasierten Magenkarzinomen. Eine neoadjuvante Chemotherapie (FLOT- Schema) soll bei MSI-H/

MMRd- Magenkarzinomen nur erfolgen, wenn es für ein präoperatives Downstaging erforderlich ist. Eine adjuvante Chemotherapie soll nach radikaler Resektion eines MSI-H/ MMRd- Magenkarzinoms nicht erfolgen. Bei unresektablen MSI-H/ MMRd- Magenkarzinomen, lokal fortgeschritten oder metastasiert, soll als Erstlinientherapie eine Chemotherapie als Dublette verabreicht werden, als Zweitlinientherapie wird die Monotherapie mit Pembrolizumab empfohlen (13). Die deutsche Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) hat ihre Leitlinie zur Behandlung von Magenkarzinomen zuletzt 2019 überarbeitet, darin wird die MSI/ MMR- Testung nur bei Verdacht auf ein Lynch- Syndrom und die Therapie von MSI-H/ MMRd- Magenkarzinomen mit Immuncheckpoint- Inhibitoren nur im Rahmen klinischer Studien empfohlen (25). Diese Leitlinie wird gegenwärtig aktualisiert.

#### 4.1.2.1 Adjuvante Therapie

Die geringe Gesamtzahl von Patienten mit MMRd- Magenkarzinom (n = 23) unserer Studie erlaubt keine sinnvolle Stratifikation der Überlebenszeitanalyse hinsichtlich der N- Kategorie (60, 61). Im klinischen Kontext kann die Entscheidung zur Gabe einer perioperativen Chemotherapie jedoch ohnehin nicht von der N- Kategorie abhängig gemacht werden, da die N- Kategorie nicht zuverlässig präoperativ bestimmt werden kann (25, 101). Hingegen ist bei MSI-H- kolorektalem Karzinom die unmittelbar postoperativ bestimmte N- Kategorie ausschlaggebend für die Auswahl der Patienten für eine adjuvante Chemotherapie mit Oxaliplatin und einem Fluorpyrimidin (56, 102). In Bezug auf Patienten mit MMRd- Magenkarzinom könnte deshalb diskutiert werden, die neoadjuvante Chemotherapie zugunsten einer zeitnahen chirurgischen Versorgung auszulassen, und dann anhand der postoperativ ermittelten N- Kategorie Patienten für eine adjuvante Therapie auszuwählen. Für eine statistisch aussagekräftige Stratifizierung der Magenkarzinompatienten nach den genannten Gesichtspunkten wäre eine multizentrische Studie mit großer Patientenkohorte erforderlich. Die beste Wahl für eine adjuvante Therapie von MMRd- Magenkarzinomen könnten Immuncheckpoint- Inhibitoren darstellen, welche im neoadjuvanten und palliativen Kontext bei MMR- Tumoren eine gute Wirksamkeit und ein günstigeres Sicherheitsprofil zeigten (12, 103, 104).

Eine Metaanalyse von sieben prospektiven und retrospektiven klinischen Studien aus dem asiatischen Raum verglich die Therapie aus Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie mit der alleinigen Tumorresektion ohne Chemotherapie für MSI-H/ MMRd- Magenkarzinome (105). Sie zeigte auch bei MSI-H/ MMRd- Magenkarzinomen eine statistisch signifikante Überlegenheit der adjuvanten Chemotherapie. Hinsichtlich TNM- oder UICC- Kategorien wurde im Rahmen dieser Metaanalyse nicht unterschieden, sondern der Nutzen der adjuvanten Chemotherapie bei MSI-H/ MMRd- Magenkarzinomen pauschal bestätigt. Dies steht im Gegensatz zu europäischen Studien, die nach Auslassung der Chemotherapie ein besseres Überleben bei MSI-H/ MMRd- Magenkarzinomen beobachteten (60). Eine Studie mit größerer, nach Tumorstadium gruppierter Patientenkohorte könnte in dieser Frage nach dem Nutzen adjuvanter Chemotherapie bei MSI-H/ MMRd- Magenkarzinom Aufschluss geben.

#### 4.1.2.2 Immuncheckpoint- Inhibitoren

In MSI-H/ MMRd- Magenkarzinomen wurde eine verstärkte lymphozytäre Infiltration des Tumorgewebes gezeigt (69, 70). Diese wurde mit einer besseren Überlebensprognose der MSI-H/ MMRd- Tumore in Verbindung gebracht (72, 73), indem die lymphozytären Infiltrate wahrscheinlich die Absiedelung postoperativer Mikrometastasen supprimieren (71). Dieser Mechanismus wurde besonders bei lokal fortgeschrittenen, chirurgisch radikal resezierten Tumoren beobachtet und wird als Grund für die positive Prognose von MSI-H/ MMRd- Magenkarzinomen diskutiert (72, 73).

Gleichzeitig sind die lymphozytären, T-Zell- reichen Infiltrate assoziiert mit einer Überexpression des immunsuppressiv wirkenden Transmembranproteins und Rezeptors *Programmed cell death 1* (PD-1), sodass sie gemeinsam mit dem ebenfalls immunsuppressiv wirkenden Oberflächenprotein und Liganden *Programmed cell death 1 ligand 1* (PD-L1) die Immunreaktion hemmen (106, 107). Es handelt sich also um einen Resistenzmechanismus, welcher bei Tumoren mit lymphozytären Infiltraten die gegen das Karzinom gerichtete Immunantwort schwächt.

Eine Checkpoint- Inhibition mit Antikörpern gegen PD-1/ PD-L1 könnte diesem Resistenzmechanismus entgegenwirken. Die Blockade des PD-1- Rezeptors zytotoxischer

T-Zellen, beziehungsweise des entsprechenden Rezeptorliganden PD-L1, steigert deren immunologische Aktivität gegenüber benignen und malignen körpereigenen Zellen. PD-1-Inhibitoren wie Nivolumab und Pembrolizumab oder PD-L1-Inhibitoren wie Atezolizumab könnten also insbesondere die Therapie von MSI-H / MMRd- Karzinomen verbessern.

Immuncheckpoint- Inhibitoren werden bereits für die Therapie von MSI-H/ MMRd- kolorektalen Karzinomen eingesetzt. In der randomisierten Phase-III KEYNOTE-177- Studie zeigten Patienten mit metastasiertem MMRd- KRK unter Erstlinientherapie mit dem PD-1- Inhibitor Pembrolizumab ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben (PFS) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit fluoruracilhaltiger Chemotherapie (103). Die Phase-II KEYNOTE-158- Studie untersuchte die Wirkung des PD-1- Inhibitors Pembrolizumab als Zweitlinientherapie bei unresektablen, metastasierten nicht- kolorektalen Karzinomen und zeigte die klinische Wirksamkeit der Immuncheckpoint- Blockade, jedoch ohne Kontrollgruppe (108).

Die perioperative Therapie mit Immuncheckpoint- Inhibitoren bei MSI-H/ MMRd- Magenkarzinomen ist Gegenstand aktueller klinischer Forschung. In der französischen Phase-II GERCOR NEONIPIGA- Studie erhielten 32 Patienten mit resektablem MSI-H/ MMRd- Magenkarzinom eine neoadjuvante Therapie mit Nivolumab und Ipilimumab. Drei Patienten lehnten die Tumorresektion ab, nachdem Endoskopie und Computertomographie eine vollständige Tumorregression zeigten. Die weiteren 29 Patienten zeigten im Zuge der R0- Tumorresektion eine histopathologisch komplette Tumorregression in 58,6 % der Fälle (104). Diese Studie unterstreicht die Wirksamkeit der Immuncheckpoint- Blockade für die Patientengruppe mit resektablem MSI-H/ MMRd- Magenkarzinom und stellt die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention nach einer derart effektiven, neoadjuvant intendierten Therapie mit kompletter Tumorregression infrage. Ähnliche Daten zeigt die italienische Phase-II INFINITY- Studie, wo Patienten mit resektablem MSI-H- Magenkarzinom eine neoadjuvante Therapie mit den Immuncheckpoint- Inhibitoren Trelimumab (Anti- CTLA-4) und Durvalumab (Anti- PD-L1) erhalten, in den Zwischenergebnissen zeigten 12 von 15 Patienten zum Zeitpunkt der Resektion eine histopathologische Tumorregression von mehr als 90 %. Die Studie wird weitergeführt, insgesamt sollen 310 Patienten eingeschlossen werden (109). Die

Subgruppenanalyse der deutschen Phase-II DANTE- Studie wird weiterhin Hinweise geben, ob die Erweiterung der perioperativen Chemotherapie nach dem FLOT- Schema um Atezolizumab (Anti- PD-L1) für Patienten mit MSI-H/ MMRd- Magenkarzinom ein sinnvolles Konzept darstellt (110).

In einer retrospektiven japanischen Studie wurden 80 Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom im Rahmen einer Drittlinientherapie mit dem PD-1- Inhibitor Nivolumab behandelt, dabei zeigten Patienten mit MMRd- Magenkarzinom ein besseres Ansprechen auf die Checkpoint- Blockade als die MMRp- Kontrollgruppe (111). Eine andere retrospektive japanische Studie untersuchte das progressionsfreie Überleben (PFS) von 410 Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom nach Erstlinientherapie (Fluorpyrimidin, Platinderivat,  $\pm$  Trastuzumab) und nach Drittlinientherapie mit einer Anti-PD-1- Immuncheckpointtherapie. Dabei hatten Patienten mit MMRd- Magenkarzinomen ein kürzeres PFS nach Erstlinientherapie und ein deutlich längeres PFS nach Checkpoint-Blockade im Vergleich zur MMRp- Kontrollgruppe. Die Autoren der Studie unterstützen einen frühzeitigeren Einsatz der Immuncheckpoint- Inhibitoren bei MMRd- Magenkarzinomen (112).

Neben der MMR- Testung hat sich insbesondere die Bestimmung der PD-L1- Expression etabliert, um Patienten für eine PD-1/ PD-L1- Therapie auszuwählen. Eine hohe PD-L1- Expression des Tumors ist wie oben erwähnt therapieunabhängig ein positiver prognostischer Biomarker und außerdem ein prädiktiver Biomarker für das Ansprechen einer PD-1/ PD-L1- Immuncheckpoint- Blockade (113). Zur Quantifizierung der PD-L1- Expression kann der PD-L1- *combined positive score* (CPS) bestimmt werden, wobei die immunhistochemisch gefärbten Tumorzellen und Immunzellen in Bezug zu vitalen Tumorzellen gesetzt werden (114, 115). MSI-H/ MMRd- Magenkarzinome zeigen wie oben beschrieben besonders häufig eine erhöhte PD-L1- Expression, die Korrelation beider Biomarker ist noch nicht ausreichend untersucht (43, 116).

In der CheckMate-649- Studie wurden Magenkarzinompatienten erstmals in einer Phase-III- Studie mit einer Erstlinien- Immuncheckpointtherapie behandelt. Dabei erhielten 1581 Patienten mit nicht- resektablen, HER2- negativen Adenokarzinomen des Ösophagus oder



Magens entweder den PD-1- Inhibitor Nivolumab und eine Chemotherapie (XELOX- oder FOLFOX- Schema) oder die Chemotherapie allein. Patienten, deren Tumor einen PD-L1- CPS  $\geq 5$  aufwies, hatten mit der zusätzlichen Immuncheckpoint- Blockade ein signifikant besseres Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben (11, 33).

Seit September 2021 ist Nivolumab (Opdivo) von der Europäischen Arzneimittel- Agentur (EMA) als Erstlinientherapie in Kombination mit einer fluorpyrimidin- und platinhaltigen Chemotherapie bei der Behandlung von HER2- negativen, fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens oder Ösophagus mit einem PD-L1- CPS  $\geq 5$  zugelassen (93).

Eine post-hoc- Analyse der Studien KEYNOTE-059, KEYNOTE-061 und KEYNOTE-062 mit insgesamt 1614 Patienten mit lokal- fortgeschrittenem oder metastasiertem Magenkarzinom zeigte ein besseres Gesamtüberleben und Therapieansprechen von Patienten mit MSI-H- Magenkarzinom nach Pembrolizumab- Monotherapie oder Chemotherapie plus Pembrolizumab im Vergleich zur Standard- Chemotherapie. Dabei wurde die Gruppe der 84 Patienten mit MSI-H- Magenkarzinom jedoch weder nach Tumorstadium, noch nach dem genauen Therapieregime der jeweiligen KEYNOTE- Studie unterteilt (117). Eine ähnliche Metaanalyse an der Kohorte von insgesamt 2545 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom der Phase- III- Studien KEYNOTE-062, CheckMate-649, JAVELIN Gastric 100 und KEYNOTE-061 zeigte ein signifikant besseres Gesamtüberleben der MSI-H- Gruppe gegenüber der MSS- Gruppe nach anti- PD-1- haltiger Therapie. Dieser Unterschied im Gesamtüberleben blieb bestehen, als nur die zwei Studien mit anti- PD-1- Erstlinientherapie, KEYNOTE-062 und CheckMate-649, analysiert wurden. Beim Vergleich von anti- PD-1- Monotherapie und anti- PD-1- haltiger Immunchemotherapie ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der anti- PD-1- Monotherapie und der anti- PD-1- haltigen Immunchemotherapie (12). Beide Metaanalysen rücken die Monotherapie mit Immuncheckpoint- Inhibitoren als Erstlinientherapie bei MSI-H/ MMRd- Magenkarzinomen in den Vordergrund. Weitere prospektive Studien sind erforderlich.

## 4.2 Klinisch- epidemiologische Merkmale

In der Patientenkohorte unserer Studie lag das mediane Alter bei Erstdiagnose des Magenkarzinoms bei 66 Jahren und damit unterhalb des Bundesdurchschnitts von 72 Jahren für Männer und 76 Jahren für Frauen (4). Weltweit variiert das mediane Erkrankungsalter stark, liegt jedoch in der Regel in einer Spanne zwischen 60 bis 80 Jahren (118).

Es konnte sowohl gezeigt werden, dass die Inzidenz von MSI-H/ MMRd- Magenkarzinomen mit fortschreitendem Lebensalter steigt (119, 120), als auch dass insbesondere bei Patienten älter als 70 Jahre die MSI als positiver prognostischer Faktor an Bedeutung gewinnt (120). Gleichzeitig steigt mit dem Alter das Morbiditätsrisiko nach einer Gastrektomie (121, 122). Aus diesen Gründen könnte älteren Patienten mit MSI-H/ MMRd- Magenkarzinomen bei kompletter Regression in Endoskopie, Histologie und Bildgebung nach initial neoadjuvant intendierter Therapie eine Strategie des beobachtenden Abwartens (*watch and wait*) im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung (*shared decision making*) angeboten werden (104).

Innerhalb unseres Patientenkollektivs waren etwa doppelt so viele Männer wie Frauen an Magenkarzinom erkrankt, dieses Geschlechterverhältnis ist übereinstimmend mit nationalen und internationalen epidemiologischen Erhebungen (1, 4). Auch in der Gruppe der Patienten mit MMRd- Magenkarzinomen war das männliche Geschlecht überrepräsentiert, vergleichbar mit früheren Untersuchungen an Patienten mit MSI-H- Magenkarzinomen (60).

Die klinisch- pathologischen Merkmale der untersuchten Patientengruppe vergleichend, waren MMRd- Magenkarzinome weniger häufig als MMRp- Magenkarzinome mit lokal fortgeschrittenen Tumorkategorien (T3-4) oder einem Lymphknotenbefall (N+) assoziiert. Eine ähnliche Beobachtung wurde in einer großen Metaanalyse mit 18600 Magenkarzinompatienten gemacht, MSI-H- Magenkarzinome waren signifikant häufiger den TNM- Kategorien T1-2 und N0 zugeordnet (62).

Im Kollektiv der eingeschlossenen Magenkarzinompatienten aus dem staR- Projekt unterscheiden sich MMRd- und MMRp- Magenkarzinome nicht hinsichtlich ihrer Lokalisation, aufgeteilt nach kardialer und nicht- kardialer Tumorlokalisation. In Studien mit größeren Patientenkohorten wurden MSI-H- Magenkarzinomen häufiger in nicht- kardialer Tumorlokalisation beobachtet (60, 123). Die *H. pylori*- Infektion scheint auch bei MMRd- Magenkarzinomen ein wichtiger Faktor der Karzinogenese zu sein (92). Gleichzeitig sind *H. pylori*- bedingte Magenkarzinome häufiger nicht- kardial lokalisiert (1, 15). Auf diese Weise könnte man die beobachtete Häufung von nicht- kardialer Lokalisation unter den MSI-H/ MMRd- Magenkarzinomen erklären.

Hinsichtlich der Verteilung der Tumorlokalisationen zwischen den einzelnen Patientengruppen fiel auf, dass Patienten häufiger zur Tumorresektion eine perioperative Chemotherapie erhielten, wenn die Magenkarzinome kardial lokalisiert waren. Kardial lokalisierte Magenkarzinome sind häufiger mit einer Lymphknotenbeteiligung (N+) und einem invasiveren Tumorwachstum assoziiert. Die kardiale Lokalisation eines Magenkarzinoms ist ein negativer prognostischer Faktor (124).

Bei der Einteilung nach der Laurén- Klassifikation zeigten 55 % der untersuchten Magenkarzinome den intestinalen Typ. In früheren Studien mit größeren Fallzahlen bildeten Magenkarzinome mit dem intestinalen Typ nach Laurén einen Anteil von 45,1 – 46,3 % (60, 125). Unter den untersuchten MMRd- Magenkarzinomen war der intestinale Typ nach Laurén mit 18 von 21 (85,7 %) der Proben hingegen deutlich häufiger vertreten. Eine Metaanalyse zum MSI- Status bei Magenkarzinomen zeigt ein ähnliches Verhältnis, hier sind 79 von 121 (67,5 %) MSI-H- Magenkarzinomen vom intestinalen Typ nach Laurén (60). Zudem konnte gezeigt werden, dass der intestinale Typ nach Laurén ein positiver prognostischer Marker für das 5- Jahres- Überleben von Magenkarzinompatienten ist (125).

Da die Patientengruppen mit MMRd- und MMRp- Magenkarzinomen, mit entsprechend vergleichbarer Verteilung innerhalb der Laurén- Klassifikation und der Tumorlokalisation, jeweils untereinander gegenübergestellt wurden, kann der Einfluss dieser klinischen Merkmale auf die Überlebenszeitanalysen der vorliegenden Arbeit vernachlässigt werden.

### **4.3 Diskussion der Methodik und mögliche Fehlerquellen**

Einige methodische Einschränkungen der vorliegenden Arbeit fanden bereits im Rahmen der Ergebnisdiskussion Erwähnung.

Das retrospektive Studiendesign mit einer MMR- Testung an archivierten Tumorproben erforderte die leihweise Übersendung der Tumorproben durch die jeweiligen Institute für Pathologie zur immunhistochemischen Färbung und Auswertung. Einhergehend mit der deutschlandweiten Rekrutierung der Magenkarzinompatienten des staR- Kollektivs verteilten sich die Tumorproben der 458 infrage kommenden Patienten auf 86 verschiedene Institute für Pathologie. Auch nach wiederholter Anfrage konnten die Tumorproben von lediglich 248 Patienten untersucht werden, was die Anzahl der letztlich eingeschlossenen Magenkarzinompatienten erheblich dezimierte. Die mangelnde Kapazität zur Teilnahme an akademischen Studien kann übereinstimmend mit der Rückmeldung einiger Institute für Pathologie am ehesten einer zunehmenden Ökonomisierung und fehlenden personellen Ressourcen im Gesundheitswesen zugeschrieben werden. Zusammen mit der niedrigen Prävalenz von MMRd- Magenkarzinomen ( $n = 23, 10,3 \%$ ) ist so die statistische Teststärke dieser Arbeit limitiert.

Durch das retrospektive Studiendesign verbunden mit der deutschlandweiten Verteilung des staR- Kollektivs konnten für die eingeschlossenen Studienpatienten keine verlässlichen Daten zum krankheitsfreien Überleben (DFS) gewonnen werden. Aus diesem Grund ist das Gesamtüberleben (OS) der einzige Endpunkt der vorliegenden Studie. Das mediane Gesamtüberleben wurde in keiner der einzelnen Patientengruppen erreicht und deshalb nicht ermittelt.

Für die Metaanalyse konnte lediglich eine weitere Publikation gewonnen werden, welche Daten zum MMR- Status, zur chirurgischen Resektion mit oder ohne perioperative Chemotherapie und zum Überleben der Magenkarzinompatienten enthält (61). Diese Publikation lieferte jedoch keine weitere Aufschlüsselung der klinischen Eigenschaften zwischen Patienten mit und ohne perioperative Chemotherapie innerhalb der Patientengruppen mit MMRd- und MMRp- Magenkarzinomen. Die Daten zum Gesamtüberleben der Studienpatienten wurde wie beschrieben aus den publizierten

Kaplan-Meier- Überlebenskurven und den Zahlen der Patienten unter Risiko geschätzt. Die Genauigkeit der in die Metaanalyse eingeflossenen Daten ist daher eingeschränkt. Um diese Fehlerquelle zu kontrollieren, erfolgte die Extraktion der Überlebensdaten aus der Publikation streng nach den entsprechenden wissenschaftlichen Methoden (95).

Die Patienten des staR- Kollektivs wurden über einen Zeitraum von 2013 bis 2018 rekrutiert. Daher waren die zum jeweiligen Zeitpunkt leitliniengerecht verabreichten Chemotherapien unter den Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, heterogen. Die eingeschlossenen Patienten erhielten in der Regel eine Chemotherapie- Dublette oder Triplette mit Fluoruracil und Oxaliplatin/ Cisplatin. Die Patienten der MAGIC- Studie wurden ausschließlich mit einer Chemotherapie nach dem ECF- Schema behandelt. Bei einem *in-vitro* Versuch an einer humanen kolorektalen Karzinomzelllinie war MMRd mit einer Resistenz gegenüber Cisplatin aber einer unveränderten Sensitivität für Oxaliplatin assoziiert (88). Die Bedeutung dieser Untersuchungsergebnisse für den klinischen Kontext bleibt unklar.

In der vorliegenden Arbeit wurde die MMR- Testung vorrangig an Tumorproben vorgenommen, die im Rahmen der chirurgischen Resektion gewonnen wurden. Um eine Empfehlung zur perioperativen Chemotherapie abhängig vom MMR- Status des Magenkarzinoms auszusprechen, wäre jedoch die MMR- Testung an Gewebeproben notwendig, die zeitnah zur Erstdiagnose, beispielsweise im Rahmen einer Gastroskopie, gewonnen wurden. In einer Studie mit 48 Magenkarzinompatienten konnte bei 9 Patienten die initial festgestellte Mikrosatelliteninstabilität nach neoadjuvanter, fluoruracilhaltiger Chemotherapie nicht länger nachgewiesen werden (126). Weitere Untersuchungen sind erforderlich.

#### **4.4 Fazit und Ausblick**

Das Adenokarzinom des Magens ist die weltweit fünfthäufigste Tumorerkrankung und dritthäufigste Todesursache unter den malignen Erkrankungen. Jährlich treten mehr als eine Million neue Magenkarzinomfälle auf (1). Bei etwa einem Zehntel der Magenkarzinome besteht ein Defekt des Mismatch- Reparatur- Systems, somit bilden MSI-H/ MMRd- Magenkarzinome eine erhebliche Patientenzahl ab (62).

In einer retrospektiven Analyse und Metaanalyse untersuchten wir den Zusammenhang zwischen MMR- Status und Überleben bei Patienten mit kurativ- resektablem Magenkarzinom nach ausschließlich operativer Therapie und perioperativer Chemotherapie. Diese Arbeit unterstützt das aktuell wachsende Verständnis, dass Patienten mit kurativ- resektablen MMRd- Magenkarzinomen nicht wie Patienten mit MMRp- Magenkarzinomen von einer perioperativen Chemotherapie profitieren. Neben einer Metaanalyse an MSI-H- Magenkarzinomen (60) stellt unsere Metaanalyse an MMRd- Magenkarzinomen gegenwärtig die beste Evidenz für den fehlenden Nutzen einer leitliniengerechten perioperativen Chemotherapie bei MSI-H/ MMRd- Magenkarzinomen dar.

In Zusammenschau implizieren die Ergebnisse dieser Arbeit die Empfehlung zur Bestimmung des MMR- Status an präoperativ gewonnen Tumorproben als prädiktiven Biomarker bei kurativ- resektablem Magenkarzinom, um Patienten für eine fluorpyrimidin- und platinhaltige Chemotherapie zu selektieren. Für die Patientengruppe mit MSI-H/ MMRd- Magenkarzinom könnte eine unnötige Chemotherapie ausgelassen werden und die Wirksamkeit neuer Therapiekonzepte untersucht werden.

Einen ersten Schritt macht die *European Society of Medical Oncology* (ESMO) in ihrer aktuellen Leitlinie, sie empfiehlt die MSI/ MMR- Testung bei allen lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen. Patienten mit MSI-H/ MMRd- Magenkarzinom sollen keine perioperative Chemotherapie erhalten, eine neoadjuvante Chemotherapie ist lediglich zum Zweck der präoperativen Verbesserung des Tumorstadiums (*Downstaging*) vorgesehen (13). Ob die Patientengruppe mit MMRd- Magenkarzinom und histologisch bestätigtem Lymphknotenbefall (N+) trotzdem von einer adjuvanten Chemotherapie profitiert, wie bei Patienten mit MMRd- kolorektalem Karzinom beobachtet wurde (102), sollte in einer prospektiven Studie mit ausreichender Patientenzahl untersucht werden.

Ein weiteres vielversprechendes Feld der Behandlung von Patienten mit MSI-H/ MMRd- Magenkarzinom bildet die Therapie mit Checkpoint- Inhibitoren, welche bereits in der Behandlung von Magenkarzinomen mit einem PD-L1- CPS  $\geq 5$  eingesetzt werden (13, 33). In ersten prospektiven Phase-II- Studien wird derzeit die Wirksamkeit von

Immuncheckpoint- Inhibitoren bei Patienten mit lokal- fortgeschrittenem MSI-H/ MMRd- Magenkarzinom untersucht. Die Ergebnisse dieser Studien werden die Bedeutung der Checkpoint- Blockade bei dieser Gruppe der Magenkarzinompatienten prägen (109, 127–130).

Eine zurückhaltendere Tumorthherapie wäre insbesondere bei älteren Patienten aufgrund des steigenden Morbiditätsrisikos nach Gastrektomie und der zunehmenden Bedeutung des positiven prognostischen Faktors MSI-H/ MMRd denkbar. Bei kompletter Regression von MSI-H/ MMRd- Magenkarzinomen nach initial neoadjuvant intendierter Therapie (mit Immuncheckpoint- Inhibitoren) könnte eine Strategie des beobachtenden Abwartens (*watch and wait*) sinnvoll sein und sollte empirisch untersucht werden (104, 120).

Welche Behandlung bei Patienten mit kurativ- resektablen MSI-H/ MMRd- Magenkarzinomen künftig die Stelle der perioperativen Chemotherapie einnehmen wird bleibt offen und setzt weitere, prospektive Studien mit ausreichend großen Patientenkohorten voraus.

## 5 Zusammenfassung

**Hintergrund:** In einer post-hoc- Analyse der MAGIC- Studie haben Patienten mit Mismatch- Reparatur (MMR) defektem (MMRd), resektablen Magenkarzinomen ein besseres medianes Gesamtüberleben (OS) nach ausschließlich operativer Behandlung, jedoch ein schlechteres medianes OS nach zusätzlicher perioperativer Chemotherapie.

**Ziele:** In einer retrospektiven Analyse und Metaanalyse wird der Zusammenhang zwischen MMR- Status und OS bei Patienten mit kurativ- resektablem Magenkarzinom nach ausschließlich operativer Therapie und perioperativer Chemotherapie untersucht.

**Methodik:** Zwischen April 2013 und Dezember 2018 wurden Magenkarzinompatienten, einschließlich AEG Typ II und III, für das staR- Projekt rekrutiert. Daraus wurden Patienten ausgewählt, die entweder ausschließlich operativ oder mit perioperativer Chemotherapie behandelt wurden. Deren Tumorproben wurden auf Expression von MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 getestet. Die Patientendaten wurden auf einen Zusammenhang zwischen MMR- Status, Therapie und OS untersucht. Die MEDLINE- Datenbank wurde nach vergleichbaren Publikationen bis Januar 2021 durchsucht und eine Metaanalyse durchgeführt.

**Ergebnisse:** Der MMR- Status konnte bei Magenkarzinomen von 223 Patienten (medianes Alter 66 Jahre, männlich 62,8 %) ermittelt werden, davon waren 23 (10,3 %) MMRd. Die Überlebenszeitanalyse ergab für Patienten nach ausschließlich operativer Therapie im Vergleich zur zusätzlichen perioperativen Chemotherapie eine HR von 1,44 (95 % KI: 0,66 - 3,13; P = 0,36) für MMRp- Magenkarzinome und eine HR von 0,67 (95 % KI: 0,13 - 3,37; P = 0,63) für MMRd- Magenkarzinome. In die Metaanalyse wurden insgesamt 385 Patienten eingeschlossen, es errechnete sich nach ausschließlich operativer Therapie im Vergleich zur perioperativen Chemotherapie eine HR von 1,18 (95 % KI: 0,89 - 1,58; P = 0,26) für MMRp- Magenkarzinome und ein signifikant besseres OS mit einer HR von 0,36 (95 % KI: 0,14 - 0,91; P = 0,03\*) bei MMRd- Magenkarzinomen.

**Schlussfolgerung:** Patienten mit MMRd- Magenkarzinom haben ein signifikant schlechteres Überleben und profitieren nicht wie Patienten mit MMRp- Magenkarzinom, wenn sie neben der Tumorresektion eine perioperative Chemotherapie erhalten. Die prätherapeutische Bestimmung des MMR- Status als prädiktiver Biomarker könnte die Behandlung von Patienten mit kurativ- resektablem MMRd- Magenkarzinom verbessern.



## Literaturverzeichnis

1. Sung H. et al.: Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.: *CA. Cancer J. Clin.* 71. 209–249 (2021)
2. Robert-Koch Institut: Krebs in Deutschland für 2017/2018. Berlin (2021)
3. Li Y. et al.: Recent Estimates and Predictions of 5-Year Survival in Patients with Gastric Cancer: A Model-Based Period Analysis.: *Cancer Control* 29. 107327482210992 (2022)
4. Barnes B. et al.: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016.: Robert-Koch-Institut (2016)
5. Fock K.M.: Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer.: *Aliment. Pharmacol. Ther.* 40. 250–260 (2014)
6. Hu B. et al.: Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology.: *J. Gastrointest. Oncol.* 3. 251–61 (2012)
7. Laurén P.: The two histological main-types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma.: *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 64. 31–49 (1965)
8. Amin M.B. et al.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. AJCC 2017.
9. Brierley J.D. et al.: *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th ed. UICC 2017.
10. Cancer Genome Atlas Research Network et al.: Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma.: *Nature* 513. 202–9 (2014)
11. Janjigian Y.Y. et al.: First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial.: *Lancet* 398. 27–40 (2021)
12. Pietrantonio F. et al.: Predictive role of microsatellite instability for PD-1 blockade in patients with advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials.: *ESMO Open* 6. 100036 (2021)
13. Lordick F. et al.: Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up.: *Ann. Oncol.* (2022)
14. Siewert J.R., H.J. Stein: Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction.: *Br. J. Surg.* 85. 1457–1459 (1998)
15. Plummer M. et al.: Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*.: *Int. J. Cancer* 136. 487–490 (2015)
16. Correa P.: A model for gastric cancer epidemiology.: *Lancet* 306. 58–60 (1975)

17. Lordick F. et al.: Onkopedia-Leitlinie Magenkarzinom. (2022). Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html> [last accessed 20 September 2022]
18. Salih B.: Helicobacter pylori infection in developing countries: The burden for how long?: Saudi J. Gastroenterol. 15. 201 (2009)
19. International Agency for Research on Cancer: Infection with Helicobacter pylori.: IARC Monogr. Eval. Carcinog. risks to humans 61. 177–240 (1994)
20. Kulnigg-Dabsch S.: Autoimmune gastritis.: Wiener Medizinische Wochenschrift 166. 424–430 (2016)
21. Weise F. et al.: Gastric cancer in autoimmune gastritis: A case-control study from the German centers of the staR project on gastric cancer research.: United Eur. Gastroenterol. J. 8 (2020)
22. Nagini S.: Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention.: World J. Gastrointest. Oncol. 4. 156 (2012)
23. Oliveira C. et al.: Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management.: Lancet Oncol. 16. e60–e70 (2015)
24. Setia N. et al.: Familial Gastric Cancers.: Oncologist 20. 1365–1377 (2015)
25. Moehler M. et al.: S3-Leitlinie Magenkarzinom – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und des ösophagogastralen Übergangs – Langversion 2.0 – August 2019. AWMF-Registernummer: 032/009OL.: Z. Gastroenterol. 57. 1517–1632 (2019)
26. Wayman J.: Prescription of Proton Pump Inhibitors Before Endoscopy: A Potential Cause of Missed Diagnosis of Early Gastric Cancers.: Arch. Fam. Med. 9. 385–388 (2000)
27. Mateo J. et al.: Delivering precision oncology to patients with cancer.: Nat. Med. 28. 658–665 (2022)
28. Al-Batran S.-E. et al.: Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a ra.: Lancet 393. 1948–1957 (2019)
29. Cunningham D. et al.: Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer.: N. Engl. J. Med. 355. 11–20 (2006)
30. Hall P.S. et al.: Efficacy of Reduced-Intensity Chemotherapy With Oxaliplatin and Capecitabine on Quality of Life and Cancer Control Among Older and Frail Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer: The GO2 Phase 3 Randomized Clinical Trial.: JAMA Oncol. 7. 869–877 (2021)

31. Bang Y.-J. et al.: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial.: *Lancet* 376. 687–697 (2010)
32. Sun J.-M. et al.: Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study.: *Lancet* (London, England) 398. 759–771 (2021)
33. Shitara K. et al.: Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer.: *Nature* 603. 942–948 (2022)
34. Hexal AG: Gebrauchsinformation Fluoruracil HEXAL 50 mg/ml.: 2 (2020)
35. Hexal AG: Gebrauchsinformation: Cisplatin 50 mg HEXAL® PI. (2009)
36. Hexal AG: Gebrauchsinformation: Oxaliplatin HEXAL® 5 mg/ml. (2008)
37. Dasari S., P. Bernard Tchounwou: Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action.: *Eur. J. Pharmacol.* 740. 364–378 (2014)
38. Bristol-Myers Squibb: Fachinformation: OPDIVO® 10 mg/ml. (2022)
39. Jackson S.P., J. Bartek: The DNA-damage response in human biology and disease.: *Nature* 461. 1071–1078 (2009)
40. Hempelmann J.A. et al.: Microsatellite instability in prostate cancer by PCR or next-generation sequencing.: *J. Immunother. Cancer* 6. 29 (2018)
41. Yamamoto H., K. Imai: Microsatellite instability: an update.: *Arch. Toxicol.* 89. 899–921 (2015)
42. Froeschke G., S. von der Heyden: A Review of Molecular Approaches for Investigating Patterns of Coevolution in Marine Host–Parasite Relationships. pp. 209–252 2014.
43. Luchini C. et al.: ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach.: *Ann. Oncol.* 30. 1232–1243 (2019)
44. Richman S.: Deficient mismatch repair: Read all about it (Review).: *Int. J. Oncol.* 47. 1189–1202 (2015)
45. Lang G.: Histotechnik: Praxislehrbuch für die Biomedizinische Analytik 2013.
46. Svrcek M. et al.: MSI/MMR-deficient tumor diagnosis: Which standard for screening and for diagnosis? Diagnostic modalities for the colon and other sites: Differences between tumors.: *Bull. Cancer* 106. 119–128 (2019)

47. Pai R.K., R.K. Pai: A Practical Approach to the Evaluation of Gastrointestinal Tract Carcinomas for Lynch Syndrome.: *Am. J. Surg. Pathol.* 40. e17–e34 (2016)
48. Vos E.L. et al.: The interaction between microsatellite instability high (MSI-high) gastric cancer and chemotherapy on survival.: *J. Clin. Oncol.* 39. 244–244 (2021)
49. Hampel H. et al.: Feasibility of Screening for Lynch Syndrome Among Patients With Colorectal Cancer.: *J. Clin. Oncol.* 26. 5783–5788 (2008)
50. De' Angelis G.L. et al.: Microsatellite instability in colorectal cancer.: *Acta Biomed.* 89. 97–101 (2018)
51. Jass J.R.: Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features.: *Histopathology* 50. 113–130 (2007)
52. Sinicrpe F.A. et al.: Microsatellite Instability Accounts for Tumor Site-Related Differences in Clinicopathologic Variables and Prognosis in Human Colon Cancers.: *Am. J. Gastroenterol.* 101. 2818–2825 (2006)
53. Umar A. et al.: Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability.: *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 96. 261–268 (2004)
54. Ribic C.M. et al.: Tumor Microsatellite-Instability Status as a Predictor of Benefit from Fluorouracil-Based Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer.: *N. Engl. J. Med.* 349. 247–257 (2003)
55. Schmiegel W. et al.: S3-Leitlinie – Kolorektales Karzinom.: *Z. Gastroenterol.* 55. 1344–1498 (2017)
56. Argilés G. et al.: Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.: *Ann. Oncol.* 31. 1291–1305 (2020)
57. Sahin I.H. et al.: Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Patients With Microsatellite Instability-High Colorectal Cancer: Shedding Light on the Future.: *JCO Oncol. Pract.* (2023)
58. Diaz L.A. et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study.: *Lancet Oncol.* 23. 659–670 (2022)
59. Chalabi M. et al.: Neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced MMR-deficient colon cancer: The NICHE-2 study.: *Ann. Oncol.* 33 (suppl\_). S808–S869 (2022)
60. Pietrantonio F. et al.: Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer.: *J. Clin. Oncol.* 37. 3392–3400 (2019)

61. Smyth E.C. et al.: Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival.: *JAMA Oncol.* 3. 1197 (2017)
62. Polom K. et al.: Meta-analysis of microsatellite instability in relation to clinicopathological characteristics and overall survival in gastric cancer.: *Br. J. Surg.* 105. 159–167 (2018)
63. Le D.T. et al.: Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade.: *Science* (80-. ). 357. 409–413 (2017)
64. Kim J.-Y. et al.: Microsatellite Instability Status in Gastric Cancer: A Reappraisal of Its Clinical Significance and Relationship with Mucin Phenotypes.: *Korean J. Pathol.* 47. 28 (2013)
65. Lin J.T. et al.: Occurrence of microsatellite instability in gastric carcinoma is associated with enhanced expression of erbB-2 oncoprotein.: *Cancer Res.* 55. 1428–30 (1995)
66. Cristescu R. et al.: Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes.: *Nat. Med.* 21. 449–456 (2015)
67. Lee J. et al.: Prevalence and characteristics of hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome in immigrant Asian colorectal cancer patients.: *BMC Cancer* 17. 843 (2017)
68. Ward R.L. et al.: Identification of constitutional MLH1 epimutations and promoter variants in colorectal cancer patients from the Colon Cancer Family Registry.: *Genet. Med.* 15. 25–35 (2013)
69. Grogg K.L. et al.: Lymphocyte-Rich Gastric Cancer: Associations with Epstein-Barr Virus, Microsatellite Instability, Histology, and Survival.: *Mod. Pathol.* 16. 641–651 (2003)
70. Chiaravalli A.M. et al.: Intratumour T cells, their activation status and survival in gastric carcinomas characterised for microsatellite instability and Epstein-Barr virus infection.: *Virchows Arch.* 448. 344–353 (2006)
71. Giampieri R. et al.: Mismatch repair deficiency may affect clinical outcome through immune response activation in metastatic gastric cancer patients receiving first-line chemotherapy.: *Gastric Cancer* 20. 156–163 (2017)
72. Chang E.Y.: Combination of Microsatellite Instability and Lymphocytic Infiltrate as a Prognostic Indicator in Colon Cancer.: *Arch. Surg.* 144. 511 (2009)
73. Narayanan S. et al.: Tumor Infiltrating Lymphocytes and Macrophages Improve Survival in Microsatellite Unstable Colorectal Cancer.: *Sci. Rep.* 9. 13455 (2019)
74. Kim S.Y. et al.: The benefit of microsatellite instability is attenuated by chemotherapy in stage II and stage III gastric cancer: Results from a large cohort with subgroup analyses.: *Int. J. Cancer* 137. 819–825 (2015)

75. Hashimoto T. et al.: Predictive value of MLH1 and PD-L1 expression for prognosis and response to preoperative chemotherapy in gastric cancer.: *Gastric Cancer* 22. 785–792 (2019)
76. Li Z. et al.: DNA mismatch repair and the DNA damage response.: *DNA Repair (Amst)*. 38. 94–101 (2016)
77. Meyers M. et al.: DNA Mismatch Repair-dependent Response to Fluoropyrimidine-generated Damage.: *J. Biol. Chem.* 280. 5516–5526 (2005)
78. Li L.S. et al.: DNA mismatch repair (MMR)-dependent 5-fluorouracil cytotoxicity and the potential for new therapeutic targets.: *Br. J. Pharmacol.* 158. 679–692 (2009)
79. Wagner M.W. et al.: Role of c-Abl Kinase in DNA Mismatch Repair-dependent G2 Cell Cycle Checkpoint Arrest Responses.: *J. Biol. Chem.* 283. 21382–21393 (2008)
80. Carethers J.M. et al.: Mismatch repair proficiency and in vitro response to 5-fluorouracil.: *Gastroenterology* 117. 123–31 (1999)
81. Carethers J.M. et al.: Use of 5-fluorouracil and survival in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer.: *Gastroenterology* 126. 394–401 (2004)
82. Riddell I.A.: Cisplatin and Oxaliplatin: Our Current Understanding of Their Actions.: *Met. Ions Life Sci.* 18 (2018)
83. Hato S. V. et al.: Molecular Pathways: The Immunogenic Effects of Platinum-Based Chemotherapeutics.: *Clin. Cancer Res.* 20. 2831–2837 (2014)
84. Johnstone T.C. et al.: Understanding and improving platinum anticancer drugs--phenanthriplatin.: *Anticancer Res.* 34. 471–6 (2014)
85. Sawant A. et al.: Role of mismatch repair proteins in the processing of cisplatin interstrand cross-links.: *DNA Repair (Amst)*. 35. 126–136 (2015)
86. Liu J.-Y. et al.: Genetic Variants in DNA Mismatch Repair Pathway predict prognosis of Lung Cancer patients with receiving Platinum-Based Chemotherapy.: *J. Cancer* 11. 5281–5288 (2020)
87. Tian H. et al.: Hypermethylation of mismatch repair gene hMSH2 associates with platinum-resistant disease in epithelial ovarian cancer.: *Clin. Epigenetics* 11. 153 (2019)
88. Fink D. et al.: The role of DNA mismatch repair in platinum drug resistance.: *Cancer Res.* 56. 4881–6 (1996)
89. Vaisman A. et al.: The role of hMLH1, hMSH3, and hMSH6 defects in cisplatin and oxaliplatin resistance: correlation with replicative bypass of platinum-DNA adducts.: *Cancer Res.* 58. 3579–85 (1998)
90. Park D. II et al.: Effect of Helicobacter pylori Infection on the Expression of DNA Mismatch Repair Protein.: *Helicobacter* 10. 179–184 (2005)

91. Kim J.J. et al.: Helicobacter pylori impairs DNA mismatch repair in gastric epithelial cells.: *Gastroenterology* 123. 542–553 (2002)
92. Santos J.C. et al.: Helicobacter pylori infection modulates the expression of miRNAs associated with DNA mismatch repair pathway.: *Mol. Carcinog.* 56. 1372–1379 (2017)
93. ESMO: EMA Recommends Extension of Therapeutic Indications for Nivolumab. (2021). Available from: <https://www.esmo.org/oncology-news/ema-recommends-extension-of-therapeutic-indications-for-nivolumab2>
94. Motulsky H.: Analyze a 2x2 contingency table.: GraphPad Softw. Available from: <https://www.graphpad.com/quickcalcs/contingency1/> [last accessed 3 January 2021]
95. Tierney J.F. et al.: Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis.: *Trials* 8. 16 (2007)
96. Georgiev G.Z.: Hazard Ratio Calculator. Available from: <https://www.gigacalculator.com/calculators/hazard-ratio-calculator.php> [last accessed 5 February 2021]
97. Higgins J.P.T., S.G. Thompson: Quantifying heterogeneity in a meta-analysis.: *Stat. Med.* 21. 1539–1558 (2002)
98. Roh C.K. et al.: Single Patient Classifier Assay, Microsatellite Instability, and Epstein-Barr Virus Status Predict Clinical Outcomes in Stage II/III Gastric Cancer: Results from CLASSIC Trial.: *Yonsei Med. J.* 60. 132 (2019)
99. Kim S.M. et al.: Prognostic value of mismatch repair deficiency in patients with advanced gastric cancer, treated by surgery and adjuvant 5-fluorouracil and leucovorin chemoradiotherapy.: *Eur. J. Surg. Oncol.* 46. 189–194 (2020)
100. Lynch H. et al.: Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications.: *Clin. Genet.* 76. 1–18 (2009)
101. Smyth E.C. et al.: Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.: *Ann. Oncol.* 27. v38–v49 (2016)
102. Cohen R. et al.: Microsatellite Instability in Patients With Stage III Colon Cancer Receiving Fluoropyrimidine With or Without Oxaliplatin: An ACCENT Pooled Analysis of 12 Adjuvant Trials.: *J. Clin. Oncol.* 39. 642–651 (2021)
103. André T. et al.: Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer.: *N. Engl. J. Med.* 383. 2207–2218 (2020)
104. André T. et al.: Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study.: *J. Clin. Oncol.* JCO2200686 (2022)

105. Nie R.C. et al.: Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer Patients with Mismatch Repair Deficiency or Microsatellite Instability: Systematic Review and Meta-Analysis.: *Ann. Surg. Oncol.* 29. 2324–2331 (2022)
106. van Velzen M.J.M. et al.: MSI as a predictive factor for treatment outcome of gastroesophageal adenocarcinoma.: *Cancer Treat. Rev.* 86. 102024 (2020)
107. Veluswamy P., D. Bruder: PD-1/PD-L1 pathway inhibition to restore effector functions in exhausted CD8+ T cells: chances, limitations and potential risks.: *Transl. Cancer Res.* 7. S530–S537 (2018)
108. Marabelle A. et al.: Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair–Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study.: *J. Clin. Oncol.* 38. 1–10 (2020)
109. Pietrantonio F. et al.: INFINITY: A multicentre, single-arm, multi-cohort, phase II trial of tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant treatment of patients with microsatellite instability-high (MSI) resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAC/GEJAC).: *J. Clin. Oncol.* 41. 358–358 (2023)
110. Al-Batran S.-E. et al.: Surgical and pathological outcome, and pathological regression, in patients receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT chemotherapy versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma: Interim results from DANTE, a randomize.: *J. Clin. Oncol.* 40. 4003–4003 (2022)
111. Mishima S. et al.: Clinicopathological and molecular features of responders to nivolumab for patients with advanced gastric cancer.: *J. Immunother. Cancer* 7. 24 (2019)
112. Kubota Y. et al.: The Impact of Molecular Subtype on Efficacy of Chemotherapy and Checkpoint Inhibition in Advanced Gastric Cancer.: *Clin. Cancer Res.* 26. 3784–3790 (2020)
113. Zander H. et al.: Checkpointinhibitoren in der Tumorthapie.: *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch. - Gesundheitsschutz* 63. 1322–1330 (2020)
114. Rebelatto M.C. et al.: Development of a programmed cell death ligand-1 immunohistochemical assay validated for analysis of non-small cell lung cancer and head and neck squamous cell carcinoma.: *Diagn. Pathol.* 11. 95 (2016)
115. Paver E.C. et al.: Programmed death ligand-1 (PD-L1) as a predictive marker for immunotherapy in solid tumours: a guide to immunohistochemistry implementation and interpretation.: *Pathology* 53. 141–156 (2021)
116. Wang X.Y. et al.: [Expression level and prognostic value of PD-L1 in microsatellite instability-high gastric cancer].: *Zhonghua bing li xue za zhi = Chinese J. Pathol.* 49. 1114–1119 (2020)



117. Chao J. et al.: Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability–High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials.: *JAMA Oncol.* 7. 895 (2021)
118. Ferlay J. et al.: Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.: *Int. J. Cancer* 136. E359–E386 (2015)
119. Tran-Minh M.-L. et al.: Prevalence and prognosis of microsatellite instability in oesogastric adenocarcinoma, NORDICAP 16-01.: *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 45. 101691 (2021)
120. Polom K. et al.: Molecular key to understand the gastric cancer biology in elderly patients-The role of microsatellite instability.: *J. Surg. Oncol.* 115. 344–350 (2017)
121. Shen Y. et al.: The impact of frailty and sarcopenia on postoperative outcomes in older patients undergoing gastrectomy surgery: a systematic review and meta-analysis.: *BMC Geriatr.* 17. 188 (2017)
122. Challenging A. et al.: Postoperative outcomes after laparoscopic or open gastrectomy. A national cohort study of 10,343 patients.: *Eur. J. Surg. Oncol.* 47. 1985–1995 (2021)
123. Marrelli D. et al.: Strong Prognostic Value of Microsatellite Instability in Intestinal Type Non-cardia Gastric Cancer.: *Ann. Surg. Oncol.* 23. 943–950 (2016)
124. Lv L. et al.: Is cardia cancer a special type of gastric cancer? A differential analysis of early cardia cancer and non-cardia cancer.: *J. Cancer* 12. 2385–2394 (2021)
125. Chen Y.-C. et al.: Clinicopathological Variation of Lauren Classification in Gastric Cancer.: *Pathol. Oncol. Res.* 22. 197–202 (2016)
126. Sun X.-W. et al.: Influence of neoadjuvant chemotherapy on microsatellite instability in gastric carcinoma.: *Ai Zheng* 25. 1493–6 (2006)
127. De la Fouchardière C.: Immunotherapy in MSI/dMMR Tumors in Perioperative Setting. (IMHOTEP).: [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (2021)
128. Pietrantonio F., F. Palermo: Tremelimumab and Durvalumab For the Non-operative Management (NOM) of MSI-high Resectable GC/GEJC. (INFINITY).: [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (2021)
129. Zhao G.: A Study to Evaluate Camrelizumab in Combination With Docetaxel +S-1 as Adjuvant Treatment Therapy in Stage III Gastric Cancer.: [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (2019)
130. Jabbour S.: Pembrolizumab, Capecitabine, and Radiation Therapy in Treating Patients With Mismatch-Repair Deficient and Epstein-Barr Virus Positive Gastric Cancer (NCT03257163).: *U.S. Natl. Libr. Med.* (2017). Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03257163> [last accessed 23 February 2021]

## Danksagung

Mein großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Marino Venerito für die fachliche Betreuung der vorliegenden Dissertation. Er stand mir jederzeit mit seinem Interesse und seiner Erfahrung zur Seite und unterstützte mit wertvollen Ratschlägen das Gelingen dieser Arbeit. Ohne seine Hilfe und seinen Rückhalt wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ich danke den Mitarbeitern der Institute für Pathologie, die meine Arbeit durch die Bereitstellung der Gewebeproben unterstützten. Ich danke ganz besonders den Mitarbeitern des Molekulargenetischen Labors am Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Magdeburg für die freundliche Hilfe bei der Präparation und Färbung der Proben und als offener Ansprechpartner bei der Auswertung der Schnitte, Frau Dr. Sabine Franke, Frau Simone Staeck und Frau Birgit Arndt.

Ebenso möchte ich dem Studiensekretariat der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie für die fortwährende Hilfsbereitschaft in wissenschaftlichen und organisatorischen Fragen danken.

An dieser Stelle bedanke ich mich ebenfalls bei allen Mitwirkenden und Kooperationspartnern des staR- Projekts, ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre. Größter Dank gebührt allen Patienten und Patientinnen, die am staR- Projekt teilgenommen und damit die Durchführung dieser Arbeit erst möglich gemacht haben.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Die Unterstützung meiner Eltern, meiner Schwester und meiner Frau während meines Studiums und dieser Arbeit, ihre Motivation, ihr Zuspruch und ihr Rückhalt halfen mir dabei, die vorliegende Dissertation zusammen zu stellen.

## **Ehrenerklärung**

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Mismatch- Reparatur- Defekt, Chemotherapie und Überleben bei resektablem Magenkarzinom: Eine Beobachtungsstudie des deutschen staR- Projekts und eine Metaanalyse

in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie

mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Marino Venerito

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind keine Rechte Dritter verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 31.05.2023

Thilo Stolze

## **Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung**

Ich erkläre hiermit, nicht wegen einer Straftat verurteilt worden zu sein, die  
Wissenschaftsbezug hat.

Magdeburg, den 31.05.2023

Thilo Stolze

## **Darstellung des Bildungswegs**

Die Darstellung des Bildungswegs ist in der Online- Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Die Darstellung des Bildungswegs ist in der Online- Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

# Anlagen

## Anlage 1. Ethikvotum zum staR- Projekt

### OTTO-VON-GUERICKE-UNIVERSITÄT MAGDEBURG Ethik-Kommission

der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät  
und am Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.  
Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. C. Huth



Universitätsklinikum • Leipziger Straße 44 • D-39120 Magdeburg

Herrn Dr. med. M. Venerito  
Universitätsklinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie  
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.  
Leipziger Str.44  
39120 Magdeburg

Tel.  
(0391) 67/14314  
67/14344

Fax  
(0391) 67/14354  
67/290185

eMail  
norbert.beck@med.ovgu.de  
ethikkommission@ovgu.de

Datum

29.01.2013

Unser Zeichen: **170/12**

#### **Molekulargenetische Untersuchungen zur Identifikation von Risikogenen für die Entstehung eines Magenkarzinoms**

Sehr geehrter Herr Dr. Venerito,

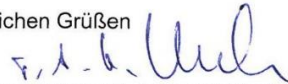
die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg hat die übergebenen Unterlagen zur o. g. Studie überprüft, in der letzten Kommissionssitzung eingehend erörtert und ist zu der Auffassung gekommen, dass gegen die Durchführung keine ethischen Bedenken bestehen. Diese **zustimmende Bewertung** ergeht unter dem Vorbehalt gleichbleibender Gegebenheiten.

Die Verantwortlichkeit des jeweiligen Prüfwissenschaftlers / behandelnden Prüfarztes bleibt in vollem Umfang erhalten und wird durch diese Entscheidung nicht berührt. Alle zivil- oder haftungsrechtlichen Folgen, die sich ergeben könnten, verbleiben uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

Beim Monitoring sind die Bestimmungen des Bundes- und Landesdatenschutzgesetzes sowie die sich aus der ärztlichen Schweigepflicht ergebenden Einschränkungen zu beachten, was eine Aushändigung kompletter Patientenakten zum Monitoring ausschließt. Ein Monitoring personen- und studienbezogener Daten wird dadurch nicht beeinträchtigt.

Um die Übersendung von studienbezogenen Jahresberichten / Abschlussberichten / Publikationen wird unter Nennung unserer Registraturnummer gebeten.

Mit freundlichen Grüßen

  
(i. A. Dr. med. Norbert Beck, Geschäftsführer)  
Prof. Dr. med. C. Huth  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

**Ethik-Kommission**  
der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät  
und am Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.  
Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. C. Huth

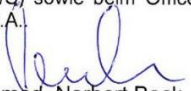
### Anlage zum Votum der Studie 170/12 vom 29.01.2013

Zum Zeitpunkt der Bewertung der vorstehenden Studie waren folgende Damen und Herren Mitglied der Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg:

Herr Prof. Dr. med. Norbert Bannert	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Pädiater
Frau Prof. Dr. phil. Eva Brinkschulte	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Bereich Geschichte, Ethik und Theorie der Medizin
Herr Prof. Dr.-Ing. Rolf Findeisen	Fakultät für Elektrotechnik und Informations- technik, Institut für Automatisierungstechnik
Herr Prof. Dr. med. Thomas Fischer	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie
Herr Prof. Dr. med. Christof Huth	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Universitätsklinik für Herz- und Thoraxchirurgie
Frau Assessorin Ute Klanten	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Stabsstelle Recht
Herr OA Dr. med. Werner Kuchheuser	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Institut für Rechtsmedizin
Herr Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Läuter	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Mathematiker, Biometriker
Herr Prof. Dr. phil. Georg Lohmann	Fakultät Geistes-, Sozial- und Erziehungs- wissenschaften, Institut für Philosophie
Herr Prof. Dr. med. Frank Peter Meyer	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Klinischer Pharmakologe

Mitglieder der Ethik-Kommission, die in eine Studie eingebunden sind, haben für die Votierung der betreffenden Studie kein Stimmrecht.

Die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg ist unter Beachtung entsprechender internationaler Richtlinien (ICH, GCP) und nationaler Richtlinien (AMG, GCP-V, MPG, MPKPV) tätig, nach Landesrecht (Hochschulmedizingesetz des Landes Sachsen-Anhalt § 1 Abs. 4, Verordnung über Ethik-Kommissionen zur Bewertung klinischer Prüfungen von Arzneimitteln - Ethik-Kom-VO LSA - i. d. akt. Fassung) legitimiert. Weiterhin besteht eine Registrierung der Ethik-Kommission beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 28g Röntgenverordnung (EK-043/R) und § 92 Strahlenschutzverordnung (EK-046/S) sowie beim Office for Human Research Protections, reg. no. IRB00006099, Rockville, MD, U.S.A.

  
Dr. med. Norbert Beck  
Geschäftsführer der Ethik-Kommission



## Anlage 2. Ethikvotum zur Mismatch- Reparatur- Analyse

UNIVERSITÄTSKLINIKUM  
MAGDEBURG A.Ö.R.



Ethik-Kommission, Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Leipziger Str. 44 Haus 28, 39120 Magdeburg

Herrn PD Dr. med. A. Link  
Universitätsklinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie  
Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R.  
Leipziger Str. 44  
39120 Magdeburg

Ethik-Kommission der  
Otto-von-Guericke-  
Universität an der  
Medizinischen Fakultät und  
am Universitätsklinikum  
Magdeburg A.ö.R.

Univ.-Prof. Dr. med. Christof Huth  
Vorsitzender

Dr. med. Norbert Beck  
Geschäftsführer

Telefon: +49 391 67-14314  
Telefax: +49 391 67-14354  
elektr.Fax: +49 391 67-290185  
eMail: ethikkommission@ovgu.de

Datum  
05.11.2019

151/19

### Retrospektive Mismatch-Repair(MMR)-Analyse von Magenkarzinomen

Sehr geehrter Herr PD Link,  
sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg hat die übergebenen Unterlagen zur o. g. Studie überprüft, in der letzten Kommissionssitzung eingehend erörtert und ist zu der Auffassung gekommen, dass gegen die Durchführung keine ethischen Bedenken bestehen.  
Diese **zustimmende Bewertung** ergeht unter dem Vorbehalt gleichbleibender Gegebenheiten.

Die Verantwortlichkeit des jeweiligen Prüfwissenschaftlers / behandelnden Prüfarztes bleibt in vollem Umfang erhalten und wird durch diese Entscheidung nicht berührt. Alle zivil- oder haftungsrechtlichen Folgen, die sich ergeben könnten, verbleiben uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

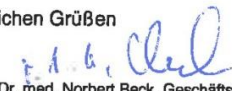
Beim Monitoring sind die Bestimmungen des Bundes- und Landesdatenschutzgesetzes sowie die sich aus der ärztlichen Schweigepflicht ergebenden Einschränkungen zu beachten, was eine Aushändigung kompletter Patientenakten zum Monitoring ausschließt.

Ein Monitoring personen- und studienbezogener Daten wird dadurch nicht beeinträchtigt.

Hinsichtlich der EU-Datenschutzgrundverordnung (DSGVO), welche ab 25.05.2018 Wirksamkeit entfaltet, werden folgende Hinweise gegeben: Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur cursorisch geprüft. Diese Bewertung ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen Datenschutzbeauftragten.

Um die Übersendung von studienbezogenen Jahresberichten / Abschlussberichten / Publikationen wird unter Nennung unserer Registraturnummer gebeten.

Mit freundlichen Grüßen

  
(i. A. Dr. med. Norbert Beck, Geschäftsführer)  
Prof. Dr. med. C. Huth  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Ethik-Kommission  
an der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät  
am Universitätsklinikum Magdeburg A.Ö.R.  
Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. C. Huth

## Anlage zum Votum der Studie 151/19 vom 05.11.2019

Zum Zeitpunkt der Bewertung der vorstehenden Studie waren folgende Damen und Herren Mitglied der Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg:

Herr Prof. Dr. med. Norbert Bannert	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Pädiater
Frau Prof. Dr. phil. Eva Brinkschulte	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Bereich Geschichte, Ethik und Theorie der Medizin
Herr Prof. Dr.-Ing. Rolf Findeisen	Fakultät für Elektrotechnik und Informations- technik, Institut für Automatisierungstechnik
Herr Prof. Dr. med. Christof Huth	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Universitätsklinik für Herz- und Thoraxchirurgie
Frau Assessorin Ute Klanten	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Stabsstelle Recht
Herr Prof. Dr. rer. nat. Siegfried Kropf	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Mathematiker, Biometriker
Herr Dr. med. Werner Kuchheuser	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Institut für Rechtsmedizin
Herr Prof. Dr. med. Frank Peter Meyer	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Klinischer Pharmakologe
Herr Prof. Dr. med. Jens Schreiber	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Universitätsklinik für Pneumologie
Herr Prof. Dr.-Ing. Klaus Tönnies	Fakultät für Informatik, Institut für Simulation und Graphik, AG Bildverarbeitung/Bildverstehen

Mitglieder der Ethik-Kommission, die in eine Studie eingebunden sind, haben für die Votierung der betreffenden Studie kein Stimmrecht.

Die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg ist unter Beachtung entsprechender internationaler Richtlinien (ICH, GCP) und nationaler Richtlinien (AMG, GCP-V, MPG, MPKPV) tätig, nach Landesrecht (Hochschulmedizingesetz des Landes Sachsen-Anhalt § 25a, Verordnung über Ethik-Kommissionen zur Bewertung klinischer Prüfungen von Arzneimitteln - Ethik-Kom-VO LSA - i. d. akt. Fassung) legitimiert. Weiterhin besteht eine Registrierung der Ethik-Kommission beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 205 (4) StrlSchG sowie beim Office for Human Research Protections, reg. no. IRB00006099, Rockville, MD, U.S.A..

  
Dr. med. Norbert Beck  
Geschäftsführer der Ethik-Kommission

## Anlage 3. Publikation der Studienergebnisse

Journal of Cancer Research and Clinical Oncology  
https://doi.org/10.1007/s00432-022-03953-y

ORIGINAL ARTICLE – CLINICAL ONCOLOGY



### Mismatch repair deficiency, chemotherapy and survival for resectable gastric cancer: an observational study from the German staR cohort and a meta-analysis

T. Stolze<sup>1</sup> · S. Franke<sup>2</sup> · J. Haybaeck<sup>2,3,4</sup> · M. Moehler<sup>5</sup> · P. P. Grimminger<sup>6</sup> · H. Lang<sup>6</sup> · W. Roth<sup>7</sup> · I. Gockel<sup>8</sup> · N. Kreuser<sup>8</sup> · H. Bläker<sup>9</sup> · C. Wittekind<sup>9</sup> · F. Lordick<sup>10</sup> · M. Vieth<sup>11</sup> · L. Veits<sup>11</sup> · O. Waidmann<sup>12,13</sup> · P. Lingohr<sup>14</sup> · U. Peitz<sup>15</sup> · C. Schildberg<sup>16</sup> · M. Kruschewski<sup>17</sup> · N. Vassos<sup>18</sup> · E. Goni<sup>19</sup> · C. J. Bruns<sup>20</sup> · K. Ridwelski<sup>21,22</sup> · S. Wolff<sup>23</sup> · H. Lippert<sup>22,23</sup> · J. Schumacher<sup>24</sup> · P. Malfertheiner<sup>1,19</sup> · M. Venerito<sup>1,25</sup>

Received: 21 December 2021 / Accepted: 8 February 2022  
© The Author(s) 2022

#### Abstract

**Purpose** In a post hoc analysis of the MAGIC trial, patients with curatively resected gastric cancer (GC) and mismatch repair (MMR) deficiency (MMRd) had better median overall survival (OS) when treated with surgery alone but worse median OS when treated with additional chemotherapy. Further data are required to corroborate these findings.

**Methods** Between April 2013 and December 2018, 458 patients with curatively resected GC, including cancers of the esophagogastric junction Siewert type II and III, were identified in the German centers of the staR consortium. Tumor sections were assessed for expression of MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 by immunohistochemistry. The association between MMR status and survival was assessed. Similar studies published up to January 2021 were then identified in a MEDLINE search for a meta-analysis.

**Results** MMR-status and survival data were available for 223 patients (median age 66 years, 62.8% male), 23 patients were MMRd (10.3%). After matching for baseline clinical characteristics, median OS was not reached in any subgroup. Compared to perioperative chemotherapy, patients receiving surgery alone with MMRd and MMRp had a HR of 0.67 (95% CI 0.13–3.37,  $P=0.63$ ) and 1.44 (95% CI 0.66–3.13,  $P=0.36$ ), respectively. The meta-analysis included pooled data from 385 patients. Compared to perioperative chemotherapy, patients receiving surgery alone with MMRd had an improved OS with a HR of 0.36 (95% CI 0.14–0.91,  $P=0.03$ ), whereas those with MMRp had a HR of 1.18 (95% CI 0.89–1.58,  $P=0.26$ ).

**Conclusion** Our data support a positive prognostic effect for MMRd in GC patients treated with surgery only and a differentially negative prognostic effect in patients treated with perioperative chemotherapy. MMR status determined by preoperative biopsies may be used as a predictive biomarker to select patients for perioperative chemotherapy in curatively resectable GC.

**Keywords** Gastric cancer · Mismatch repair deficiency · Chemotherapy · Survival · Meta-analysis

#### Introduction

Gastric cancer (GC) is the fifth most frequently diagnosed cancer and third leading cause of cancer death globally (Bray et al. 2018). Risk factors that increase the risk of GC include *Helicobacter pylori* gastritis, autoimmune gastritis,

age, male gender, smoking, a diet high in salty and smoked foods / low in fruits and vegetables, a family history of GC and a hereditary disposition (Forman and Burley 2006; Venerito et al. 2016; Weise et al. 2020). Furthermore, obesity, gastroesophageal reflux disease and a medium or high socioeconomic status all increase the risk for cardia GC (Franck et al. 2021).

The majority of GC are adenocarcinomas, which can be subdivided histologically into intestinal and diffuse types according to the Laurén classification (Laurén 1965). More recently, a molecular classification has been proposed, dividing GC in four subtypes: tumors positive for Epstein-Barr virus, genomically stable (GS),

J. Schumacher, P. Malfertheiner and M. Venerito equally contributed to this work.

✉ M. Venerito  
m.venerito@med.ovgu.de

Extended author information available on the last page of the article

Published online: 25 February 2022

Springer



chromosomally unstable (CIN) and microsatellite instable (MSI) tumors (Bass et al. 2014).

The mismatch repair (MMR) system is a critical DNA repair pathway for recognizing and repairing DNA base mismatches, insertions and deletions that arise during DNA replication (Liu et al. 2017) or promoting apoptosis if DNA damage is severe (Hassen et al. 2016). In different cancer types, a mutation within the tumor cascade causes a deficiency in the MMR system (MMRd), resulting in a genomic instability of the microsatellites (Yamamoto and Imai 2015). Thus, MMRd and high microsatellite instability (MSI-H) are closely related (Pai and Pai 2016; Smyth et al. 2017; Svrcek et al. 2019).

Roughly 8–9% (Smyth et al. 2017; Polom et al. 2018; Pietrantonio et al. 2019) of GC are MSI-H. In a whole-exome data analysis of 11,139 tumor-normal pairs, GC was the third most common cancer type with MSI-H (Bonnevillie et al. 2017). Most MSI-H/ MMRd GC are sporadic and less than 2% of patients with Lynch syndrome (carriers of hereditary MMR mutations) are diagnosed with GC (Capelle et al. 2010). It has been shown that MSI-H/ MMRd is a positive prognostic biomarker in GC (Fang et al. 2012; Marrelli et al. 2016; Zhang et al. 2018; Polom et al. 2018; Kohlruss et al. 2019; Pietrantonio et al. 2019). In practice GC is not routinely tested for MSI/ MMR status, unless individual patients show indicators of Lynch syndrome (Smyth et al. 2016; Moehler et al. 2019).

For patients with a locally advanced resectable GC, perioperative or postoperative fluoropyrimidine/platinum based chemotherapy confer a survival benefit (Paoletti et al. 2010; Smyth et al. 2016; Moehler et al. 2019). The cytostatic effect of fluoropyrimidines is based on the incorporation into the DNA during replication and the alteration of the nucleotide precursor pool (Li et al. 2016). Platinum-based drugs are cross-linking the DNA molecules (Hato et al. 2014). The resulting DNA damages activate the MMR system, which in turn induces apoptosis (Dasari and Bernard Tehounwou 2014). However, this mechanism may be attenuated in the subgroup of patients with MMRd GC.

A post hoc analysis of the British MAGIC trial found MMRd as a positive predictor of overall survival in patients treated with surgery only and as a negative predictor of overall survival when treated with an additional perioperative ECF chemotherapy for resectable GC (Cunningham et al. 2006; Smyth et al. 2017). A retrospective study from South Korea including 881 patients with stage II and III GC suggests that those with MMRd tumors do not benefit from adjuvant chemoradiotherapy with 5-fluorouracil/leucovorin regarding disease-free survival (DFS) (Kim et al. 2020). Another retrospective study from Japan including 285 GC patients showed that loss of the MMR-protein MLH1 was associated with chemoresistance and did not prolong recurrence-free survival of GC patients

following neoadjuvant S–1/platinum-based chemotherapy (Hashimoto et al. 2019).

The impact of MSI on survival was analysed in a meta-analysis of four prospective trials that investigated the role of perioperative (MAGIC trial) or postoperative chemotherapy (CLASSIC, ARTIST and ITACA-S trials) for patients with resectable GC. In the meta-analysis, patients with MSI-H GC did not benefit from additional chemotherapy (Pietrantonio et al. 2019). However, besides the MAGIC trial, no other trials have investigated the role of perioperative chemotherapy for resectable MSI-H/ MMRd GC so far.

The objective of this study was to investigate the prognostic impact of therapy with surgery alone compared to additional perioperative chemotherapy on overall survival (OS) of GC patients depending on their MMR status in a retrospective analysis and a meta-analysis.

## Methods

### Study population

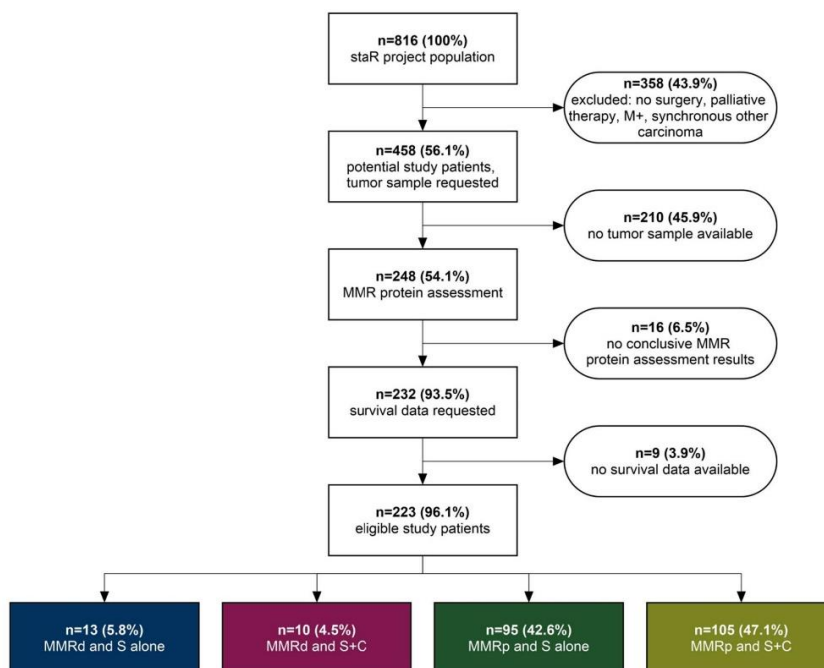
We selected our study population from the staR (Gastric Cancer Research) project, a database of patients with current or past diagnosis of GC, including cancers of the esophago-gastric junction Siewert type II and III, excluding GC other than adenocarcinoma. A total of 816 patients were recruited between April 2013 and December 2018 by the German centers of the staR project. Clinical data include vital record data, date of initial diagnosis, TNM category, Lauren-type, site of the GC, whether surgery was performed on the cancer and whether a chemotherapy was administered and which type (neoadjuvant, adjuvant, perioperative, palliative).

Figure 1 shows the recruitment of study patients. For our study, we selected all patients from the staR database who underwent GC surgery and had either no chemotherapy (S only) or perioperative chemotherapy (S + C) administered. Exclusion criteria were metastases (M+), a not curatively intended therapy and the occurrence of synchronous other carcinoma. A number of 458 patients remained.

For those 458 patients, we contacted the respective (86 individual) Institutes of pathology that reviewed of the tissue samples obtained by the surgical intervention (in exceptions: the biopsy obtained via gastroscopy at the date of initial diagnosis). The samples were requested as a loan to perform the MMR protein assessment. Tumor samples were not available for 210 patients.

### MMR protein assessment

MMR protein assessment was performed on cancer tissues of 248 patients. The samples were prepared in 2 µm sections and stained for MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 using



**Fig. 1** Flowchart of the enrolment of study patients. *M +* metastases, *S alone* surgery alone, *S + C* surgery plus Chemotherapy, *MMRd* mismatch repair deficient, *MMRp* mismatch repair proficient

Ventana anti-MLH1 and anti-PMS2 mouse monoclonal antibodies (Ventana) and MSH2 and MSH6 mouse monoclonal antibody (CellMarque) on the VENTANA BenchMark ULTRA instrument.

The signals are classified as intact or loss based on nuclear localization only. A tumor section was designated a loss of MMR protein expression when the malignant epithelial cells had no nuclear staining, whilst nuclei of lymphocytes and stromal cells or normal, non-neoplastic epithelial cells were stained positive in vicinity of the tumor. Unequivocal nuclear staining of any intensity above background by cancer cells was considered sufficient MMR protein expression.

Detection of all four proteins in the tumor indicated proficient mismatch repair status (MMRp). The sample was considered MMRd if at least one of the proteins (MLH1, MSH2, MSH6 or PMS2) was lost.

### Survival data

To obtain current survival data, we contacted the patients themselves, their general practitioner or oncologist or the

respective cancer registry for 232 patients. The last date of follow-up was in June 2020. No survival data were determinable for nine patients. OS was calculated from the date of initial diagnosis.

### Statistical analysis and matching

The final 223 GC patients were divided into subgroups, regarding chemotherapy status and MMR-protein status. The four subgroups are: MMRd and S only ( $n = 13$ ), MMRd and S + C ( $n = 10$ ), MMRp and S only ( $n = 95$ ), MMRp and S + C ( $n = 105$ ). The subgroups were compared pairwise for baseline clinical characteristics gender, age, T and N category, cancer site and Lauren type using Microsoft Excel (Version 14.0) and an online two-sided Fisher's exact test (Motulsky 2021).  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

The two MMRp subgroups showed statistically significant differences in clinical characteristics (T and N category). They were matched in an 1:1 fashion for gender (female and male), age at date of initial diagnosis (difference max.  $\pm 5$  years, in exceptions  $\pm 10$  years), T category (pT1,

pT2, pT3 and pT4, in exceptions pT1–2 and pT3–4) and N category (pN0 and pN+). A total number of 98 matched patients with MMRp GC remained.

For the survival analysis, the sets of unmatched data of the MMRd subgroups S only vs. S+C and the matched data of the MMRp subgroups S only vs. S+C were used. Kaplan–Meier survival analysis and Cox-regression were carried out using SPSS Statistics (Version 28.0). Median OS was not calculated as it was not reached.

### Systematic review

The Medline-Database (PubMed) was drafted for eligible studies employing the following search terms: “gastric cancer” AND “chemotherapy” AND “mismatch repair” (all fields), with an end-date of 2nd February 2021. The Boolean operator “AND” was used to narrow the search results, returning 73 search results.

For inclusion in the meta-analysis, a study had to meet the following criteria: participants diagnosed with gastric carcinoma and surgical removal of the tumor, including stratification into subgroups regarding MMR-protein status and subgroups with or without neoadjuvant or perioperative chemotherapy, assessed for OS. Papers were excluded if they did not include outcome data. Identified papers were initially screened by title and abstract for not fulfilling the inclusion criteria and then reviewed in detail for meeting the inclusion criteria. One study was eligible for the meta-analysis (Smyth et al. 2017).

The risk of bias of the study was assessed for collection of the clinical data, histopathological methods, survival analysis, selective or incomplete outcome reporting and for-profit bias. Data were extracted from the published outcomes.

### Meta-analysis

We performed a meta-analysis using two sets of data, the survival data regarding MMR status published by Smyth et al. (comprising a Kaplan–Meier survival plot and number at risk in 1-year intervals) (Smyth et al. 2017) and the individual patient data of MMRd cases and matched MMRp cases of our study.

Survival data at given times were extracted from the Kaplan–Meier plot using DigitizeIt (Version 2.5). As the total number of patients within the MMRd subgroups was low ( $n=21$ ), the number of events and number at risk could be estimated in 6-month time intervals. For the larger number of MMRp patients ( $n=243$ ) the number of events was estimated in 1-year intervals using the published number at risk and the method by Tierney et al. (2007). This provided a chart of estimated number of events and number at risk in 6-month/ 1-year time intervals for each subgroup. For the MMRd and MMRp subgroups, hazard ratios (HR) were

calculated using an online Hazard Ratio Calculator (Georgiev 2021).

Survival data of the MMRd and MMRp subgroups from the two studies were joined in meta-analyses using Stata/MP (Version 17.0). For HR,  $P<0.05$  was considered statistically significant. To assess variation across the studies, statistical evaluation of heterogeneity by Cochran’s  $Q$  was used and heterogeneity was considered to be present if Cochran’s  $Q$  delivered  $P<0.05$ . An  $I^2$  statistic was used to quantify the proportion of variation in the treatment effect in the study that is due to heterogeneity rather than chance.

## Results

### Clinical and histopathological characteristics

Table 1 shows clinical characteristics amongst the four study subgroups, including the median and range of age at initial diagnosis, the distributions of gender, T and N category, cancer site and Lauren type, and respective  $P$  values. Data on MMR status and survival were available for a total of 223 patients. 23 patients (10.3%) had MMRd GC.

Comparing the subgroups pairwise, we found statistically significant differences between the two MMRp subgroups regarding T category ( $p<0.001$ ; 39 pT1–2 and 63 pT3–4 in S+C vs. 68 pT1–2 and 24 pT3–4 in S only), N category ( $p<0.001$ ; 42 pN0 and 59 pN+ in S+C vs. 63 pN0 and 25 pN+ in S only) and cancer site ( $p<0.001$ ; 32 cardia and 65 non-cardia in S+C vs. 11 cardia and 81 non-cardia in S only) and between the two MMRd subgroups regarding cancer site ( $p=0.035$ ; 4 cardia and 6 non-cardia in S+C vs. 0 cardia and 11 non-cardia in S only).

Table 2 shows the clinical characteristics of the MMRp subgroups after matching in the mentioned manner.

Of the ten patients with MMRd GC who were treated with perioperative chemotherapy three received doublet (5-fluorouracil plus cis- or oxaliplatin), five received triplet (additional docetaxel or irinotecan) and two received an unknown chemotherapy regimen. Of the 49 matched patients with MMRp GC who were treated with perioperative chemotherapy 9 received doublet, 34 received triplet and 6 received an unknown chemotherapy regimen.

Of the 23 samples with MMRd GC, a number of 20 (87%) showed classical pairwise loss of MMR protein expression in either only MLH1 and PMS2 ( $n=17$ ) or only MSH2 and MSH6 ( $n=3$ ).

### Survival

Figures 2 and 3 show the Kaplan–Meier survival curves of the MMRd and MMRp subgroups. Comparing surgery alone to perioperative chemotherapy HR was 0.67 (95% CI



**Table 1** Clinical characteristics of the unmatched study subgroups

	Total (%)	MMRd and S alone (%)	MMRd and S+C (%)	<i>P</i> value MMRd	MMRp and S alone (%)	MMRp and S+C (%)	<i>P</i> value MMRp
<b>n</b>	223 (100.0)	13	10		95	105	
<b>Gender</b>							
Female	83 (37.2)	6 (46.2)	3 (30.0)	0.67	32 (33.7)	42 (40.0)	0.38
Male	140 (62.8)	7 (53.8)	7 (70.0)		63 (66.3)	63 (60.0)	
<b>Age</b>							
Median (yrs.)	66	74	65		69	63	
Range (yrs.)	31–89	50–89	46–75		31–87	31–80	
<b>T category</b>							
pT1	80 (35.9)	5 (38.5)	3 (30.0)		53 (55.8)	19 (18.1)	
pT2	42 (18.8)	3 (23.1)	4 (40.0)		15 (15.8)	20 (19.0)	
pT3	69 (30.7)	4 (26.7)	2 (20.0)		17 (17.9)	46 (43.8)	
pT4	25 (11.1)	0 (0.0)	1 (10.0)		7 (7.4)	17 (16.2)	
pT1–2	122 (54.7)	8 (61.5)	7 (70.0)	1.00	68 (71.6)	39 (37.1)	0.0001***
pT3–4	94 (41.8)	4 (26.7)	3 (30.0)		24 (25.3)	63 (60.0)	
T missing	7	1	0		3	3	
<b>N category</b>							
pN0	122 (54.7)	11 (84.6)	6 (60.0)	0.34	63 (66.3)	42 (40.0)	0.0001***
pN+	90 (40.4)	2 (15.4)	4 (40.0)		25 (26.3)	59 (56.2)	
N missing	11	0	0		7	4	
<b>Site</b>							
Cardia	47 (20.9)	0 (0.0)	4 (40.0)	0.04*	11 (11.6)	32 (30.5)	0.0008***
Non-cardia	163 (73.1)	11 (84.6)	6 (60.0)		81 (85.3)	65 (61.9)	
Site missing	13	2	0		3	8	
<b>Lauren type</b>							
Intestinal	128 (56.9)	10 (76.9)	8 (80.0)	1.00	56 (58.9)	54 (51.4)	0.23
Diffuse	75 (33.6)	1 (7.7)	1 (10.0)		30 (31.6)	43 (41.0)	
Mixed	16 (7.2)	1 (7.7)	0 (0.0)		8 (8.4)	7 (6.7)	
Missing	4	1	1		1	1	

0.13–3.37,  $P=0.63$ ) for patients with MMRd GC. Comparing surgery alone to perioperative chemotherapy HR was 1.44 (95% CI 0.66–3.13,  $P=0.36$ ) for the matched patients with MMRp GC. No statistically significant differences in OS were found amongst any of these groups. Median OS was not reached in any of the subgroups.

### Meta-analysis

Estimating the survival data from the published data by Smyth et al. (2017) shows for the MMRd subgroups a HR of 0.26 (95% CI 0.08–0.82,  $P=0.03$ ) comparing surgery alone to perioperative chemotherapy, and for the MMRp subgroups a HR of 1.14 (95% CI 0.84–1.57,  $P=0.39$ ) comparing surgery alone to perioperative chemotherapy.

Figures 4 and 5 show the results of the meta-analysis. It included 341 MMRp patients showing a HR of 1.18 (95% CI 0.89–1.58,  $P=0.26$ ) comparing surgery alone to perioperative chemotherapy and 44 MMRd patients showing a

significantly better OS with a HR of 0.36 (95% CI 0.14–0.91,  $P=0.03$ ) when treated with surgery alone compared to perioperative chemotherapy.

Both subgroups showed high degrees of similarity/ non-heterogeneity (Cochran's  $Q=0.87$  for MMRd, Cochran's  $Q=0.28$  for MMRp,  $I^2=0.0\%$  in either case).

### Discussion

In our study, GC patients treated by surgery alone who had MMRd showed improved OS compared to those who received surgery plus chemotherapy. On the contrary, GC patients who had MMRp, showed an impaired OS if treated with surgery alone, compared to surgery plus chemotherapy. Our meta-analysis further emphasizes these results and strengthens the finding that in GC patients who have MMRd, a fluoropyrimidine/platinum based perioperative chemotherapy may be futile or even detrimental and may be omitted.

**Table 2** Clinical characteristics of the matched MMRp subgroups

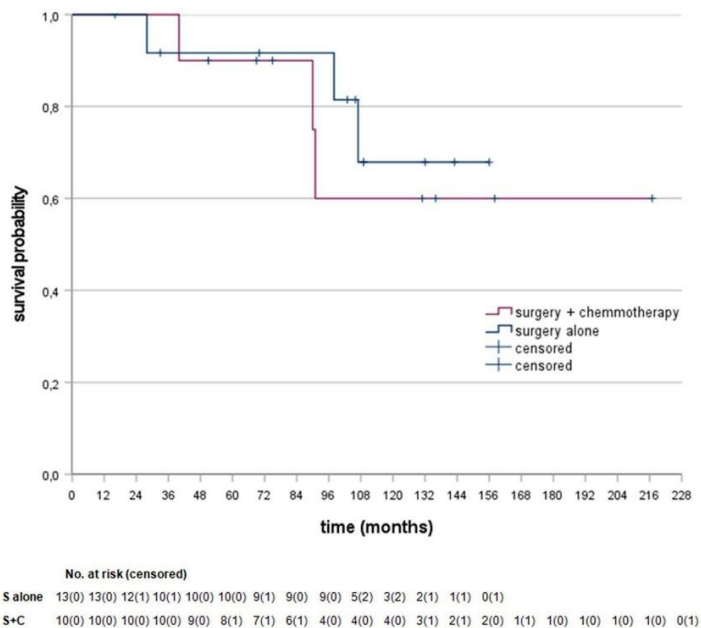
	Total (%)	MMRp and S alone (%)	MMRp and S + C (%)	P value
<b>n</b>	98 (100.0)	49	49	
<b>Gender</b>				
Female	40 (40.8)	20 (40.8)	20 (40.8)	1.00
Male	48 (49.0)	29 (59.2)	29 (59.2)	
<b>Age</b>				
Median (yrs.)	70	70	68	
Range (yrs.)	44–87	44–87	46–80	
<b>T category</b>				
pT1	39 (39.8)	21 (42.9)	18 (36.7)	0.59
pT2	21 (21.4)	9 (18.4)	12 (24.5)	
pT3	27 (27.6)	13 (26.5)	14 (28.6)	1.00
pT4	11 (11.2)	6 (12.2)	5 (10.2)	
pT1–2	60 (63.2)	30 (61.2)	30 (61.2)	1.00
pT3–4	28 (28.6)	19 (38.8)	19 (38.8)	
T missing	0	0	0	
<b>N category</b>				
pN0	54 (55.1)	27 (55.1)	27 (55.1)	1.00
pN+	44 (44.9)	22 (44.9)	22 (44.9)	
N missing	0	0	0	

In our meta-analysis, the advantage of perioperative chemotherapy over surgery only, could not be shown in MMRp patients ( $n = 341$ ). Likely, the number of patients included in our meta-analysis and thus the statistical power were insufficient compared to those of the MAGIC ( $n = 503$ ) trial, where the efficacy of perioperative chemotherapy in GC was shown.

The small number of patients with resectable MMRd GC included in our study and meta-analysis does not allow stratification for N category (Smyth et al. 2017; Pietrantonio et al. 2019). However, in patients with resectable GC, preoperative N category is not reliable and thus not contemplated for clinical decision-making (Smyth et al. 2016; Moehler et al. 2019). Differently, in patients with MSI-H CRC, the N category determined postoperatively is reliable and crucial to select patients for adjuvant chemotherapy (Argilés et al. 2020; Cohen et al. 2021).

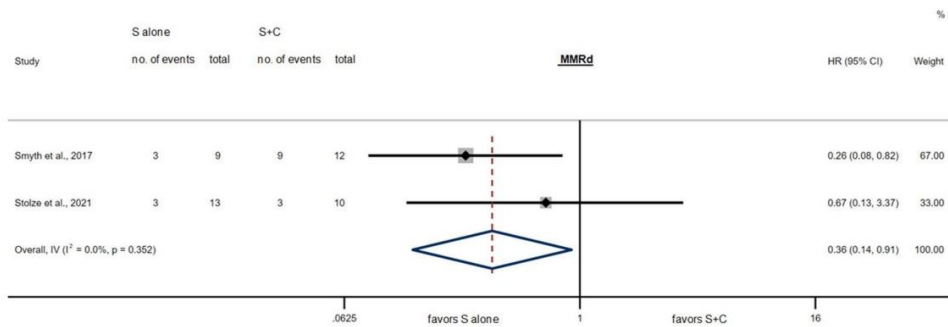
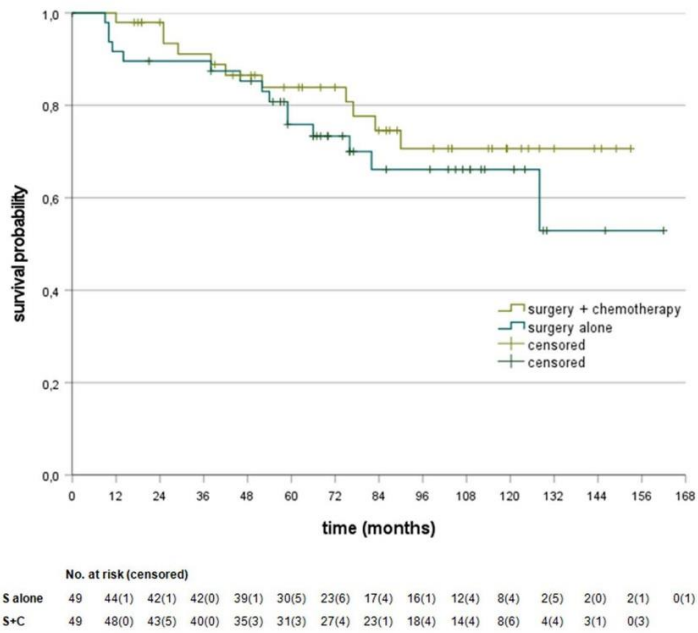
The better survival prognosis of patients with MSI-H/MMRd GC has been linked to a strong lymphocytic infiltration observed particularly in locally advanced, radically resected tumors, as it might attenuate the risk of developing micrometastases after surgery (Grogg et al. 2003; Chiaravalli et al. 2006; Giampieri et al. 2017). In MMRd cancers, tumor-infiltrating lymphocytes show an elevated expression of PD-1, a mechanism that suppresses anti-tumor immune response (van Velzen et al.

**Fig. 2** Kaplan–Meier curves for the MMRd subgroups. S alone vs. S+C stratified hazard ratio for death, HR = 0.67 (95% CI 0.13–3.37,  $P = 0.63$ ). No. of deaths: 3/13 (23.1%) in S alone, 3/10 (30.0%) in S+C





**Fig. 3** Kaplan–Meier curves for the matched MMRp subgroups. S alone vs. S+C stratified hazard ratio for death, HR=1.44 (95% CI 0.66–3.13,  $P=0.36$ ). No. of deaths: 15/49 (30.6%) in S alone, 11/49 (22.4%) in S+C

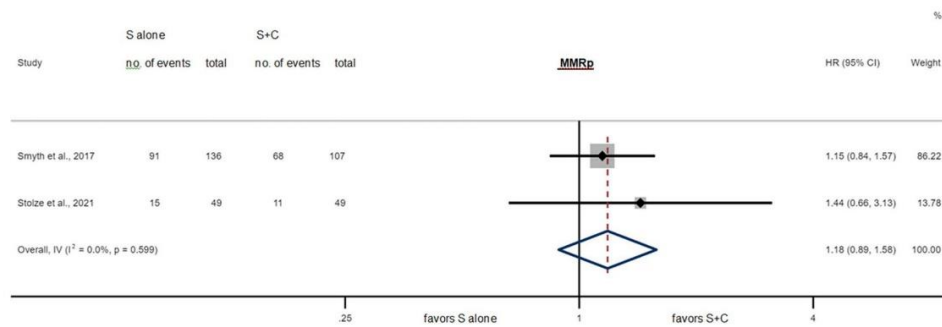


**Fig. 4** Survival for S alone vs. S+C in the MMRd subgroups for individual studies and in meta-analysis, HR=0.36 (95% CI 0.14–0.91,  $P=0.03^*$ ), Cochran's  $Q=0.87$  ( $P=0.35$ ),  $I^2=0.0\%$

2020). Checkpoint inhibitor therapy targeting PD-1/PDL-1 restore immune system function and represents the current standard of care for patients with metastatic MSI-H/MMRd CRC (André et al. 2020) and represent a therapy option for metastatic MMRd GC (Mishima et al. 2019; Marabelle et al. 2020; Kubota et al. 2020). Furthermore, two phase-II trials are currently investigating the role

of perioperative checkpoint blockade for patients with MMRd GC (Jabbour 2017; Cohen et al. 2020).

Our meta-analysis and a previous meta-analysis show that MMRd and MSI-H are good candidate biomarkers to select GC patients for perioperative chemotherapy, respectively (Pietrantonio et al. 2019). In a clinical setting both MMR protein assessment by immunohistochemistry (IHC)



**Fig. 5** Survival for S alone vs. S+C in the MMRp subgroups for individual studies and in meta-analysis, HR = 1.18 (95% CI 0.89–1.58,  $P = 0.26$ ), Cochran's  $Q = 0.28$  ( $P = 0.60$ ),  $I^2 = 0.0\%$

and MSI testing by polymerase chain reaction (PCR) are equally valid in detecting MSI-H/MMRd in tumor samples (Pai and Pai 2016; Smyth et al. 2017; Svrcek et al. 2019). Generally, MMR protein assessment is less standardized, less reproducible and requires a more experienced pathologist, but is also less cost- and time-consuming compared to MSI testing (Svrcek et al. 2019).

### Limitations

MMR protein assessment was performed retrospectively on existing tumor samples. The MMR status could be assessed on tumor specimens of 248 out of 458 initially identified patients. Indeed, many Institutes of pathology have limited personnel resources that prevent them to ship the histological specimens. Additionally, the low prevalence of MMRd prevented subgroup analyses, in particular according to the lymph nodal status. Furthermore, sufficient reliable data on DFS were difficult to obtain because of the retrospective study design in conjunction with the Germany-wide distribution of staR-project patients.

For the meta-analysis, we retrieved only one further publication (Smyth et al. 2017) reporting on MMR protein status, surgery with or without perioperative chemotherapy and survival of GC patients. Unfortunately, clinical characteristics of the MMRd and MMRp subgroups were not available. Survival data were estimated from the published Kaplan–Meier plot and number at risk, which may limit the accuracy of the collected data. However, we strictly adhered to the rules for data estimation to overcome this limitation (Tierney et al. 2007). Compared to the MAGIC trial, the fluoropyrimidine/platinum-based chemotherapy regimens used in our cohort were heterogeneous.

### Conclusions

Our study further strengthens the concept that the subgroup of patients with MMRd GC may not benefit from standard perioperative chemotherapy. Thus, the MMR status is a candidate predictive biomarker in curatively resectable GC, avoiding unnecessary treatment for patients with MMRd GC. Our meta-analysis currently represents the best evidence regarding the futile effect of standard perioperative chemotherapy on patients with MMRd GC. However, a prospective trial with an appropriate number of participants is urgently needed, to clarify whether the subgroup of patients with MMRd GC and histologically confirmed local lymph node metastases may still have a survival benefit from adjuvant chemotherapy, as observed in patients with MMRd CRC (Cohen et al. 2021). Prospective trials investigating the role of checkpoint inhibitors for patients with locally advanced MSI-H/MMRd GC are ongoing (Jabbour 2017; Mishima et al. 2019; Marabelle et al. 2020; Cohen et al. 2020; Kubota et al. 2020).

**Acknowledgements** The authors thank all patients for participating in this study. The authors also thank Simone Staack and Birgit Arndt (Institute of Pathology, Otto-von-Guericke University Hospital Magdeburg, Magdeburg) for their work on the preparation and staining of the tumor sections. This work contains substantial parts of the doctoral thesis of Thilo Stolze.

**Author contributions** TS developed the original idea, conducted the data analysis and drafted the manuscript. TS, JH and SF carried out the histopathological assessment. All authors partook in the data acquisition, helped shape the manuscript by critical revision for important intellectual content and issued final approval for the version to be submitted. MV conceived the original idea and supervised the project.

**Funding** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. Not applicable.

## Declarations

**Conflict of interest** TS, JH, WR, IG, NK, HB, CW, FL, MiV, LV, PL, IK, UP, CS, MK, NV, EG, KR, CB, SW, HL, JS and PM have nothing to declare. SF received honoraria from Merck Serono, AstraZeneca, BMS and Roche. MM received personal fees and/or grants from Falk foundation, MSD, Lilly, Roche, Pfizer, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Merck Serono, MCI group and Taiho. PPG is receiving funds as proctor for Intuitive Surgical and advisory board member of Mediocaroid Europe GmbH. OW received honoraria from Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Basilea, Bayer, BMS, Celgene, Eisai, Gilead, Incyte, Ipsen, Medac, Merck Serono, MSD, Novartis, Roche, Servier and Shire. MaV received honoraria from Nordic Pharma, Merck Serono, Novartis, Bayer Vital, Lilly and Sirtex, and is a member of the advisory boards of Ipsen, Lilly, Nordic Pharma, Bayer Vital, BMS, MSD, Eisai and Amgen.

**Ethical approval** This study was approved by the Ethics Committee of the Otto-von-Guericke University Hospital in Magdeburg on the 15th of November 2019 (Number 151/19), as was the staR-project on the 29th of January 2013 (Number 170/12). Patients provided written informed consent and permission to contact physicians involved in their tumor therapy for information.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References

- André T, Shiu K-K, Kim TW et al (2020) Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 383:2207–2218. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2017699>
- Argilés G, Taberero J, Labianca R et al (2020) Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 31:1291–1305. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.022>
- Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I et al (2014) Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 513:202–209. <https://doi.org/10.1038/nature13480>
- Bonneville R, Krook MA, Kautto EA et al (2017) Landscape of microsatellite instability across 39 cancer types. *JCO Precis Oncol*. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00073>
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68:394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Capelle LG, Van Grieken NCT, Lingsma HF et al (2010) Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in lynch syndrome carriers in The Netherlands. *Gastroenterology* 138:487–492. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.10.051>
- Chiaravalli AM, Feltri M, Bertolini V et al (2006) Intratumour T cells, their activation status and survival in gastric carcinomas characterised for microsatellite instability and Epstein-Barr virus infection. *Virchows Arch* 448:344–353. <https://doi.org/10.1007/s00428-005-0066-4>
- Cohen R, Pudlarz T, Garcia-Larnicol M-L et al (2020) Localized MSI/dMMR gastric cancer patients, perioperative immunotherapy instead of chemotherapy: the GERCOR NEONIPIGA phase II study is opened to recruitment (NCT04006262). *Bull Cancer* 107:438–446. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.11.016>
- Cohen R, Taieb J, Fiskum J et al (2021) Microsatellite instability in patients with stage III colon cancer receiving fluoropyrimidine with or without oxaliplatin: an ACCENT pooled analysis of 12 adjuvant trials. *J Clin Oncol* 39:642–651. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01600>
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al (2006) Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355:11–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055531>
- Dasari S, Bernard Tchounwou P (2014) Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol* 740:364–378. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.025>
- Fang W-L, Chang S-C, Lan Y-T et al (2012) Microsatellite instability is associated with a better prognosis for gastric cancer patients after curative surgery. *World J Surg* 36:2131–2138. <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1652-7>
- Forman D, Burley VJ (2006) Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 20:633–649. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2006.04.008>
- Franck C, Zimmermann N, Goni E et al (2021) Different prevalence of alarm, dyspeptic and reflux symptoms in patients with cardia and non-cardia gastric cancer. *J Gastrointest Liver Dis*. <https://doi.org/10.15403/jgld-3795>
- Georgiev GZ (2021) Hazard ratio calculator. <https://www.gigacalculator.com/calculators/hazard-ratio-calculator.php>. Accessed 5 Feb 2021
- Giampieri R, Maccaroni E, Mandolesi A et al (2017) Mismatch repair deficiency may affect clinical outcome through immune response activation in metastatic gastric cancer patients receiving first-line chemotherapy. *Gastric Cancer* 20:156–163. <https://doi.org/10.1007/s10120-016-0594-4>
- Grogg KL, Lohse CM, Pankratz VS et al (2003) Lymphocyte-rich gastric cancer: associations with Epstein-Barr virus, microsatellite instability, histology, and survival. *Mod Pathol* 16:641–651. <https://doi.org/10.1097/01.MP.0000076980.73826.C0>
- Hashimoto T, Kurokawa Y, Takahashi T et al (2019) Predictive value of MLH1 and PD-L1 expression for prognosis and response to preoperative chemotherapy in gastric cancer. *Gastric Cancer* 22:785–792. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-00918-4>
- Hassen S, Ali AA, Kilaparty SP et al (2016) Interdependence of DNA mismatch repair proteins MLH1 and MSH2 in apoptosis in human colorectal carcinoma cell lines. *Mol Cell Biochem* 412:297–305. <https://doi.org/10.1007/s11010-015-2636-3>
- Hato SV, Khong A, de Vries IJM, Lesterhuis WJ (2014) Molecular pathways: the immunogenic effects of platinum-based chemotherapeutics. *Clin Cancer Res* 20:2831–2837. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-3141>
- Jabbour S (2017) Pembrolizumab, capecitabine, and radiation therapy in treating patients with mismatch-repair deficient and Epstein-Barr virus positive gastric cancer (NCT03257163). In: U.S. Natl. Libr. Med. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03257163>. Accessed 23 Feb 2021



- Kim SM, An JY, Byeon S et al (2020) Prognostic value of mismatch repair deficiency in patients with advanced gastric cancer, treated by surgery and adjuvant 5-fluorouracil and leucovorin chemoradiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 46:189–194. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.08.025>
- Kohlross M, Grosser B, Krenauer M et al (2019) Prognostic implication of molecular subtypes and response to neoadjuvant chemotherapy in 760 gastric carcinomas: role of Epstein-Barr virus infection and high- and low-microsatellite instability. *J Pathol Clin Res* 5:227–239. <https://doi.org/10.1002/cjp2.137>
- Kubota Y, Kawazoe A, Sasaki A et al (2020) The impact of molecular subtype on efficacy of chemotherapy and checkpoint inhibition in advanced gastric cancer. *Clin Cancer Res* 26:3784–3790. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-0075>
- Laurén P (1965) The two histological main-types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 64:31–49. <https://doi.org/10.1111/apm.1965.64.1.31>
- Li Z, Pearlman AH, Hsieh P (2016) DNA mismatch repair and the DNA damage response. *DNA Repair* 38:94–101. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2015.11.019>
- Liu D, Keijzers G, Rasmussen LJ (2017) DNA mismatch repair and its many roles in eukaryotic cells. *Mutat Res Mutat Res* 773:174–187. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2017.07.001>
- Marabelle A, Le DT, Ascierto PA et al (2020) Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 38:1–10. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105>
- Marrelli D, Polom K, Pascale V et al (2016) Strong prognostic value of microsatellite instability in intestinal type non-cardia gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 23:943–950. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4931-3>
- Mishima S, Kawazoe A, Nakamura Y et al (2019) Clinicopathological and molecular features of responders to nivolumab for patients with advanced gastric cancer. *J Immunother Cancer* 7:24. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0514-3>
- Moehler M, Al-Batran S-E, Andus T et al (2019) S3-Leitlinie Magenkarzinom – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und des ösophagogastralen Übergangs – Langversion 2.0 – August 2019. AWMF-Registernummer: 032/009OL. *Z Gastroenterol* 57:1517–1632. <https://doi.org/10.1055/a-1018-2516>
- Motulsky H (2021) Analyze a 2x2 contingency table. In: *GraphPad Softw*. <https://www.graphpad.com/quickcalcs/contingency1/>. Accessed 3 Jan 2021
- Pai RK, Pai RK (2016) A practical approach to the evaluation of gastrointestinal tract carcinomas for lynch syndrome. *Am J Surg Pathol* 40:e17–e34. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000620>
- Paoletti X, Oba K, Burzykowski T et al (2010) Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer. *JAMA* 303:1729. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.534>
- Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A et al (2019) Individual patient data meta-analysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer. *J Clin Oncol* 37:3392–3400. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01124>
- Polom K, Marano L, Marrelli D et al (2018) Meta-analysis of microsatellite instability in relation to clinicopathological characteristics and overall survival in gastric cancer. *Br J Surg* 105:159–167. <https://doi.org/10.1002/bjs.10663>
- Smyth EC, Verheij M, Allum W et al (2016) Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 27:v38–v49. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw350>
- Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C et al (2017) Mismatch repair deficiency, microsatellite instability, and survival. *JAMA Oncol* 3:1197. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.6762>
- Svrcek M, Lascols O, Cohen R et al (2019) MSI/MMR-deficient tumor diagnosis: which standard for screening and for diagnosis? Diagnostic modalities for the colon and other sites: differences between tumors. *Bull Cancer* 106:119–128. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.12.008>
- Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D et al (2007) Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials* 8:16. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-8-16>
- van Velzen MJM, Derks S, van Grieken NCT et al (2020) MSI as a predictive factor for treatment outcome of gastroesophageal adenocarcinoma. *Cancer Treat Rev* 86:102024. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102024>
- Venerito M, Link A, Rokkas T, Malfertheiner P (2016) Gastric cancer—clinical and epidemiological aspects. *Helicobacter*. <https://doi.org/10.1111/hel.12339>
- Weise F, Vieth M, Reinhold D et al (2020) Gastric cancer in autoimmune gastritis: a case-control study from the German centers of the staR project on gastric cancer research. *United Eur Gastroenterol J*. <https://doi.org/10.1177/2050640619891580>
- Yamamoto H, Imai K (2015) Microsatellite instability: an update. *Arch Toxicol* 89:899–921. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1474-0>
- Zhang Q, Wang L, Ni S et al (2018) Clinicopathological features and prognostic value of mismatch repair protein deficiency in gastric cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 11:2579–2587

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## Authors and Affiliations

T. Stolze<sup>1</sup> · S. Franke<sup>2</sup> · J. Haybaeck<sup>2,3,4</sup> · M. Moehler<sup>5</sup> · P. P. Grimminger<sup>6</sup> · H. Lang<sup>6</sup> · W. Roth<sup>7</sup> · I. Gockel<sup>8</sup> · N. Kreuser<sup>8</sup> · H. Bläker<sup>9</sup> · C. Wittekind<sup>9</sup> · F. Lordick<sup>10</sup> · M. Vieth<sup>11</sup> · L. Veits<sup>11</sup> · O. Waidmann<sup>12,13</sup> · P. Lingohr<sup>14</sup> · U. Peitz<sup>15</sup> · C. Schildberg<sup>16</sup> · M. Kruschewski<sup>17</sup> · N. Vassos<sup>18</sup> · E. Goni<sup>19</sup> · C. J. Bruns<sup>20</sup> · K. Ridwelski<sup>21,22</sup> · S. Wolff<sup>23</sup> · H. Lippert<sup>22,23</sup> · J. Schumacher<sup>24</sup> · P. Malfertheiner<sup>1,19</sup> · M. Venerito<sup>1,25</sup> 

<sup>1</sup> Department of Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases, Otto-von-Guericke University Hospital Magdeburg, Magdeburg, Germany

<sup>2</sup> Institute of Pathology, Otto-von-Guericke University Hospital Magdeburg, Magdeburg, Germany

<sup>3</sup> Institute of Pathology, Neuropathology and Molecular Pathology, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria

<sup>4</sup> Diagnostic and Research Center for Molecular BioMedicine, Institute of Pathology, Medical University Graz, Graz, Austria

- <sup>5</sup> Department of Internal Medicine I, Johannes Gutenberg-University of Mainz, Mainz, Germany
- <sup>6</sup> Department of General, Visceral and Transplant Surgery, Johannes Gutenberg-University of Mainz, Mainz, Germany
- <sup>7</sup> Institute of Pathology, University Hospital Mainz, Mainz, Germany
- <sup>8</sup> Department of Medicine II and University Cancer Center Leipzig (UCCL), Leipzig University Medical Center, Leipzig, Germany
- <sup>9</sup> Institute of Pathology, University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany
- <sup>10</sup> University Cancer Center Leipzig, University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany
- <sup>11</sup> Institute of Pathology, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg, Klinikum Bayreuth, Bayreuth, Germany
- <sup>12</sup> Department of Internal Medicine 1, Main Area Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany
- <sup>13</sup> University Cancer Center, University Hospital Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany
- <sup>14</sup> Department of General, Visceral, Thoracic and Vascular Surgery, University Hospital Bonn, Bonn, Germany
- <sup>15</sup> Department of Gastroenterology, Raphaelshospital, Münster, Germany
- <sup>16</sup> Department of General and Visceral Surgery, Brandenburg, University Hospital of Visceral Surgery, Brandenburg, Germany
- <sup>17</sup> Department of General and Visceral Surgery, Hospital Frankfurt (Oder), Frankfurt (Oder), Germany
- <sup>18</sup> Division of Surgical Oncology and Thoracic Surgery, Department of Surgery, University Medical Center Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany
- <sup>19</sup> Department of Medicine II, University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany
- <sup>20</sup> Department of General, Tumor and Transplantation Surgery, University Hospital Cologne, Köln, Germany
- <sup>21</sup> Department of General and Visceral Surgery, Municipal Hospital, Magdeburg, Germany
- <sup>22</sup> AN-Institute of Quality Assurance in Operative Medicine, Otto-von-Guericke University Hospital, Magdeburg, Germany
- <sup>23</sup> Department of General, Visceral, Vascular and Transplantation Surgery, Otto-von-Guericke University Hospital, Magdeburg, Germany
- <sup>24</sup> Human Genetics Center, Philipps University of Marburg, Marburg, Germany
- <sup>25</sup> Department of Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases, Medizinische Fakultät der Otto-Von-Guericke-Universität, Leipziger Straße 66, 39120 Magdeburg, Germany