



EVIDENZBERICHT ZUR S3-LEITLINIE MAGENKARZINOM- AG2 DIAGNOSTIK UND STAGING

Einfluss der Biomarker MSI-H, PD-L1 und HER-2 auf die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem (Stadium IV) bzw. lokal fortgeschrittenem (Stadium Ib-III) Magenkarzinom, sowie deren Bestimmung zur möglichen Voraussage des Effekts einer Immuntherapie

Exposee

Es wurde die Evidenz zur Beantwortung der Fragen, ob die Biomarker MSI-H, PD-L1 und HER-2 bei Patienten mit fortgeschrittenem (Stadium IV), sowie bei operablem Magenkarzinom (Stadium Ib-III) einen prognostischen Effekt in Bezug auf das Gesamtüberleben bzw. das progressionsfreie Überleben, bewertet. Darüber hinaus wurde zur gleichen Patientengruppe Evidenz für einen möglichen prädiktiven Effekt der Biomarker MSI-H, PD-L1 und HER-2 im Hinblick auf die Wirksamkeit einer zielgerichteten Immuntherapie bewertet. Es konnten insgesamt elf systematische Übersichten und Metaanalysen identifiziert werden.

Eine systematische Übersicht konnte auf Grundlage von 48 Studien und 18612 Patienten einen Überlebensvorteil bei Patienten mit MSI-H positivem, fortgeschrittenem Magenkarzinom feststellen. Zwei weitere systematische Übersichten konnten einen deutlichen Vorteil des Gesamt- und krankheitsfreien Überlebens bei Patienten mit positivem MSI-H Status im kurativen Stadium herausstellen. Aufgrund von Inkonsistenz (verschiedene Messmethoden und Schwellenwerte des MSI-Status), sowie Indirektheit (Einschluss nicht-kaukasischer Patienten) wurde der Evidenzgrad mit 2 bis 2- bewertet.

Zum prognostischen Wert von PD-L1 konnte eine systematische Übersichtsarbeit identifiziert werden, die keinen erkennbaren Überlebensvorteil für Patienten mit positivem PD-L1 Status beim Magenkarzinom berichtet. Es wurden zwei weitere systematische Übersichten auf Grundlage von 17 RCTs und 11166 Patienten, sowie eine weitere Arbeit auf Basis von 4 RCTs und 2545 Patienten identifiziert, die ein besseres Ansprechen auf eine Immuncheckpoint Inhibitor Therapie (ICI) bei Patienten mit positivem im Vergleich zu negativem MSI-H Status feststellte. Etwas geringer war der Zusammenhang zwischen PD-L1 positivem versus negativem Status und dem Ansprechen der Immuntherapie. Auch bei Patienten, die sich in einem früheren Stadium (Ib-III) befinden, konnte dieser prädiktive Effekt von MSI-H und PD-L1-Expression beobachtet werden. Zum prognostischen und prädiktiven Effekt des Biomarkers HER-2 wurden 3 systematische Übersichten bzw. Metaanalysen herausgestellt, die bei Patienten mit HER-2-Expression beim fortgeschrittenem Magenkarzinom ein besseres Ansprechen auf die Immuntherapie mit Trastuzumab, im Gegensatz zur alleinigen Standardchemotherapie feststellen konnten. Dieser Therapieeffekt konnte jedoch bei Patienten im kurativen Stadium nicht bestätigt werden. Da die Studien jedoch teilweise nur Patienten mit HER-2 positivem Status einbezogen haben, musste der Evidenzgrad auf Grund von Indirektheit, sowie Studienlimitationen auf den Evidenzgrad 2- bis 3- abgewertet werden. Im Hinblick auf das Gesamtüberleben zeigte sich ein negativer Zusammenhang bei Patienten mit einer Überexpression des HER-2-Rezeptors, im Gegensatz zu Patienten mit normalem HER-2 Rezeptorstatus.

Katharina Heumann

Inhaltsverzeichnis

Fragestellung 1	2
Fragestellung 2	3
Methodik	4
Systematische Suche.....	4
Screenen.....	4
Bewertung der methodischen Qualität	4
Systematische Übersichten:	4
Evidenztabellen	5
Ergebnisse.....	6
Ergebnis der systematischen Suche nach aggregierter Evidenz und Primärstudien	6
Aggregierte Evidenz aus systematischen Übersichten.....	9
Bewertung der Qualität zur Schlüsselfrage 1	9
Bewertung der Qualität zur Schlüsselfrage 2	10
Charakteristika der systematischen Übersichten zur Schlüsselfrage 1 – Evidenztabelle.....	11
Evidenzprofil	14
Charakteristika der systematischen Übersichten zur Schlüsselfrage 2- Evidenztabelle	15
Evidenzprofi	24
Referenzen	25
Anhang	28
Eingeschlossene systematische Übersichtsarbeiten	28
Schlüsselfrage 1	28
Eingeschlossene systematische Übersichtsarbeiten	36
Schlüsselfrage 2	36
Liste der im Volltext gesichteten ausgeschlossenen Studien	40
Schlüsselfrage 1:	40
Bereits in aktueller systematischer Übersichtsarbeit enthalten	40
Andere Indikation	40
Schlüsselfrage 2:	40
Bereits in aktueller systematischer Übersichtsarbeit enthalten	40
Suchstrategie zur Schlüsselfrage 1.....	42
Pubmed.....	42
Epistemonikos	42
Suchstrategie zur Schlüsselfrage 2.....	43
Pubmed.....	43
Epistemonikos	43

Fragestellung 1

Der folgende Bericht beschreibt die systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der vorhandenen wissenschaftlichen Belege für die in **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** dargestellte klinisch relevante Fragestellung zur Schlüsselfrage:

Verbessert die Erhebung von Biomarkern (MSI-H, HER2 und PD-L1) die prognostische und prädiktive Genauigkeit bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom (Stadium IV)?

Tabelle 1: Einschlusskriterien zum Vergleich von prognostischen und prädiktiven Biomarkern im Vergleich zu herkömmlichen Markern zur Vorhersage eines Magenkarzinoms

Population	Intervention	Comparison	Outcome
Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom (Stadium IV)	MSI-H, HER-2, PD-L1	Herkömmliche Marker (z.B. CEA, CA 19-9)	Vorhersage Outcome (overall survival) Antwort auf Immuntherapie und/oder klinische response, Überleben (Progression free survival, overall survival)

Fragestellung 2

Verbessert die Erhebung von Biomarkern (MSI-H, HER2 und PD-L1) die prognostische und prädiktive Genauigkeit bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magen-Ca (Stadium IB-III) die eine neoadjuvante (perioperative) Therapie erhalten?

Tabelle 2: Einschlusskriterien zum Vergleich von prognostischen und prädiktiven Biomarkern im Vergleich zu herkömmlichen Markern zur Vorhersage eines lokal fortgeschrittenem Magenkarzinoms

Population	Intervention	Comparison	Outcome
Patienten mit Magenkarzinom, die für eine neoadjuvante/perioperative Therapie in Frage kommen (Stadium IB-III)	MSI-H, HER-2, PD-L1	Herkömmliche Marker (z.B. CEA, CA 19-9)	Vorhersage Outcome (overall survival, klinische und pathologische Response auf neoadjuvante Chemotherapie zum OP-Zeitpunkt) Vorhersage Response auf Immuntherapie und Überleben (Overall survival, disease-free-survival)

Methodik

Systematische Suche

Eine systematische Suche nach aggregierter Evidenz zur Thematik „prognostische und prädiktive Biomarker des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Magenkarzinoms“ erfolgte in zwei Datenbanken.

- Medline
- Epistemonikos

Die Suchzeiträume umfassen den Zeitraum bis August 2023.

Screenen

Alle Referenzen aus der systematischen Suche und weitere, von der Leitliniengruppe zur Verfügung gestellte Studien wurden auf der Grundlage des Titels, der Zusammenfassung und der Schlüsselwörter gescreent. Die Auswahlkriterien zur Zielpopulation, Studiendesign, Vergleiche und Endpunkte wurden mit der Leitliniengruppe abgestimmt und sind in Tabelle 1 und 2 zusammengefasst. Es war geplant, ausschließlich in englischer oder deutscher Sprache im Volltext publizierte Studien des Studiendesigns mit dem höchsten verfügbaren Evidenzgrad (aktuelle systematischen Übersichten, randomisierte kontrollierte Studien, prospektive Kohortenstudien mit adäquater Konfounderkontrolle) mit der Zeiteinschränkung ab 2017 einzuschließen. Alle in die systematischen Übersichten eingeschlossenen Primärstudien werden im Anhang dieser Arbeit im Unterkapitel: **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** gelistet.

Bewertung der methodischen Qualität

Die Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien (systematischen Übersichten und randomisierten kontrollierten Studien) basieren auf validierten Instrumenten in Abhängigkeit von den jeweiligen Studiendesigns.

Systematische Übersichten:

Es erfolgte eine zusammenfassende Bewertung der methodischen Einschränkungen aller systematischen Übersichten in die Kategorien gering, moderat und hoch unter Nutzung des AMSTAR-II-Instruments (1) und der Übersetzung von (2)

In diesem Evidenzbericht wurden die fett markierten Kriterien beurteilt:

1. **Beinhalten die Forschungsfragen und Einschlusskriterien für den Review die PICO-Komponenten?**
2. **Ist in dem Review-Bericht explizit angegeben, dass die Review-Methoden vor der Durchführung des Reviews festgelegt wurden, und werden in dem Bericht jegliche Abweichungen vom Protokoll begründet?**
3. Erläutern die Review-Autor*innen ihre Auswahl der Studientypen für den Einschluss in den Review?
4. **Haben die Review-Autor*innen für ihre Literatursuche eine umfassende Suchstrategie angewandt?**
5. **Haben die Review-Autor*innen die Studienselektion doppelt durchgeführt?**

6. **Haben die Review-Autor*innen die Datenextraktion doppelt durchgeführt?**
7. **Haben die Review-Autor*innen eine Liste der ausgeschlossenen Studien bereitgestellt und die Ausschlüsse begründet?**
8. **Haben die Review-Autor*innen die eingeschlossenen Studien angemessen detailliert beschrieben?**
9. **Haben die Review-Autor*innen eine angemessene Technik für die Bewertung des Risikos für Bias (RoB) in den einzelnen, in den Review eingeschlossenen Studien angewandt?**
10. **Haben die Review-Autor*innen die Finanzierungsquellen der in den Review eingeschlossenen Studien angegeben?**
11. **Sofern eine Meta-Analyse durchgeführt wurde: Haben die Review-Autor*innen angemessene Methoden für die statistische Zusammenfassung der Ergebnisse angewandt?**
12. **Sofern eine Meta-Analyse durchgeführt wurde: Haben die Review-Autor*innen den potenziellen Einfluss des RoB der einzelnen Studien auf die Ergebnisse der Meta-Analyse bzw. andere Formen der Evidenzsynthese bewertet?**
13. **Haben die Review-Autor*innen dem RoB der einzelnen Studien im Rahmen der Interpretation/Diskussion der Ergebnisse des Reviews Rechnung getragen?**
14. **Haben die Review-Autor*innen für jegliche in den Ergebnissen des Reviews beobachtete Heterogenität zufriedenstellende Erklärungen bereitgestellt und die Heterogenität diskutiert?**
15. **Sofern eine quantitative Synthese durchgeführt wurde: Haben die Review-Autor*innen eine angemessene Untersuchung von Publikations-Bias („Small Study Bias“) durchgeführt und ihren wahrscheinlichen Einfluss auf die Ergebnisse des Reviews diskutiert?**

Evidenztabellen

Es wurden Evidenztabellen nach Vorgaben der AWMF zur Zusammenfassung der Studiencharakteristika und Ergebnisse erstellt und Informationen zu allen identifizierten randomisierten Studien sowie systematischen Übersichten extrahiert.

Alle Evidenztabellen liegen in englischer Sprache vor. Es wurden Informationen zu Studientyp und Zielstellung der systematischen Übersichten und Studien, Charakteristika der Studienteilnehmer, der Interventions- und Vergleichsgruppe, den Hauptergebnissen und dem Evidenzgrad extrahiert. Zusätzlich erfolgte eine Extraktion der Schlussfolgerungen der Autoren, wobei kontrolliert wurde, ob sich die Schlussfolgerung aus den Ergebnissen ableiten lässt. Es folgt eine Gesamtbewertung der Begutachterin, aus welcher der Evidenzgrad der einzelnen systematischen Übersicht auf der Basis der Oxford-Kriterien (3) für prognostische Fragestellungen abgeleitet wurde.

Der Evidenzgrad basiert auf dem Design der Studien und wurde bei moderaten Einschränkungen der Studienqualität, geringer Präzision der Effektschätzer, Inkonsistenzen (bei substanzieller Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien) und Indirektheit um eine halbe Kategorie (z.B. von 1 auf 1-) und bei schwerwiegenden Einschränkungen oder mehreren Einschränkungen um eine Kategorie (z.B. von 1 auf 2) abgewertet. Systematische Übersichten auf der Grundlage retrospektiver Studien wurden um einen Evidenzgrad (von 1 auf 2 abgewertet). Inkonsistenz wurde zum einen inhaltlich (bei großen Unterschieden in Population, Exposition) zwischen den Studien oder es wurde die Heterogenität der Ergebnisse

auf Grundlage des I^2 -Wertes eingeschätzt. Bei einem I^2 kleiner 30 % wurde die Heterogenität als gering, I^2 zwischen 30 und 60 % als moderat und $I^2 > 60$ % als substantiell eingeschätzt. Es erfolgte eine zusammenfassende Bewertung jeder extrahierten Studie, welche die Schlussfolgerungen der Studie und der Begutachterin zur methodischen Qualität der Studien umfasst.

Tabelle 3: Evidenzgrad für Studien für eine prognostische oder prädiktive Fragestellung auf der Basis aggregierter Evidenz

Studientyp	Evidenzgrad (CebM 2011)
Systematische Übersicht auf der Basis prospektiver Kohortenstudien	1
Systematische Übersicht auf der Basis retrospektiver Kohortenstudien	2
Systematische Übersicht von Fallserien, Fall-Kontroll-Studie oder Studien mit historischer Kontrolle	3
Systematische Übersicht mit Einschränkungen	2-5
CebM: Centre of evidence-based Medicine; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Tabelle 4: Evidenzgrad für Studien für eine prognostische oder prädiktive Fragestellung

Studientyp	Evidenzgrad (CebM 2011)
Prospektive Kohortenstudie mit >80% Nachbeobachtungsrate	2
Kohortenstudie oder Kontrollarm einer randomisierten Studie	3
Fallserien, Fallkontrollstudien und qualitativ schlechte prognostische Kohortenstudien	4
Fallstudien, Anekdoten und persönliche Meinungen	5
CebM: Centre of evidence-based Medicine; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Ergebnisse

Ergebnis der systematischen Suche nach aggregierter Evidenz und Primärstudien

Die Suche für die Schlüsselfrage 1 („Verbessert die Erhebung von Biomarkern (MSI-H, HER2 und PD-L1) die prognostische und prädiktive Genauigkeit bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom (Stadium IV?“) erfolgte am 28.08.2023 in Pubmed und Epistemonikos und ergab 302 Treffer. Durch die Arbeitsgruppe wurden 5 Referenzen zur Verfügung gestellt, die sich bereits in der aufgestellten Suchstrategie identifizieren ließen.

In dem Flussdiagramm 1 ist aufgezeigt, dass nach dem Titel und Abstractscreening 16 Referenzen für das Volltext-Screening berücksichtigt wurden.

Insgesamt wurden 9 (11-19) Arbeiten im Volltext überprüft und ausgeschlossen, auf Grund nicht übereinstimmender Indikation zur Fragestellung, wie zum Beispiel Patienten mit nicht fortgeschrittenem bzw. nicht metastasierten Magen-Ca, oder systematische Übersichtsarbeiten, deren Studien bereits in aktuelleren Arbeiten aufgegriffen wurden (10,12,16).

Nach sorgfältigem Prüfen der Ein- und Ausschlusskriterien sind 7 (4-10) Referenzen mit in die Evidenztabelle für die Schlüsselfrage 1 aufgenommen worden. Dabei handelt es sich um 7 systematische Übersichtsarbeiten beziehungsweise Metaanalysen.

Die verwendete Suchstrategie wird im Anhang dargestellt.

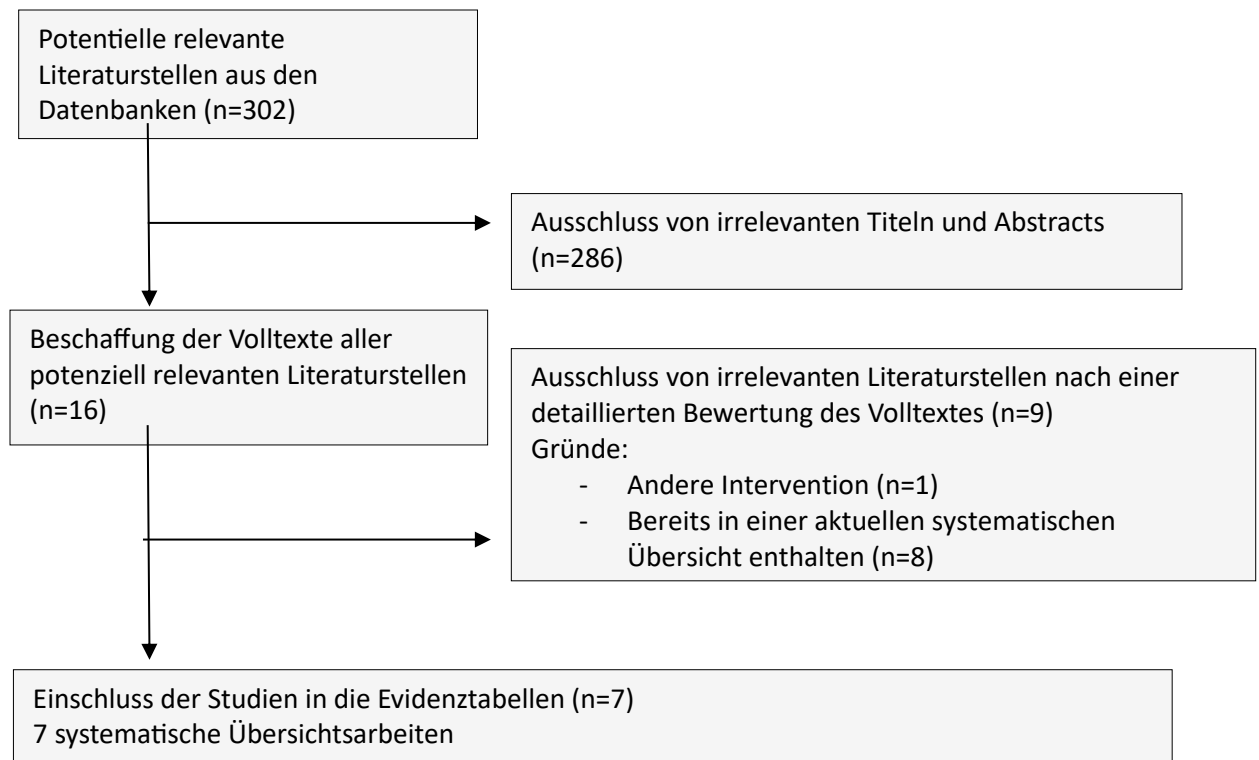


Abbildung 1: Flowchart 1 zum Einschluss von Studien in die Evidenzbewertung für die Schlüsselfrage 1

Die Suche für die Schlüsselfrage 2 („Verbessert die Erhebung von Biomarkern (MSI-H, HER2 und PD-L1) die prognostische und prädiktive Genauigkeit bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magen-Ca (Stadium IB-III) die eine neoadjuvante (perioperative) Therapie erhalten?“) erfolgte am 28.08.2023 in Pubmed und Epistemonikos und ergab 168 Treffer, allesamt systematische Übersichtsarbeiten oder Metaanalysen ab 2017.

Durch die Arbeitsgruppe wurden 5 Referenzen zur Verfügung gestellt, wovon sich 4 bereits in der aufgestellten Suchstrategie identifizieren ließen und eine mittels Handsuche identifiziert wurde.

Zunächst wurde ein Title- und Abstractscreening durchgeführt, woraufhin 163 Studien nicht weiter berücksichtigt wurden. Daraufhin folgend wurden 6 relevante Volltexte gelesen und auf Einschlusskriterien überprüft und anschließend konnten 4 (20-22,25) Metaanalysen in die Bewertung eingeschlossen werden.

Insgesamt wurden 2 (23-24) Arbeiten im Volltext überprüft und ausgeschlossen, da bereits deren Studien in aktuelleren systematischen Übersichtsarbeiten aufgegriffen wurden bzw. nicht zur Fragestellung passten.

Die Auswahl der geeigneten Studien wird im Anhang zusammenfassend dargestellt, zudem ist die systematische Suche in einem Flowchart beschrieben worden.

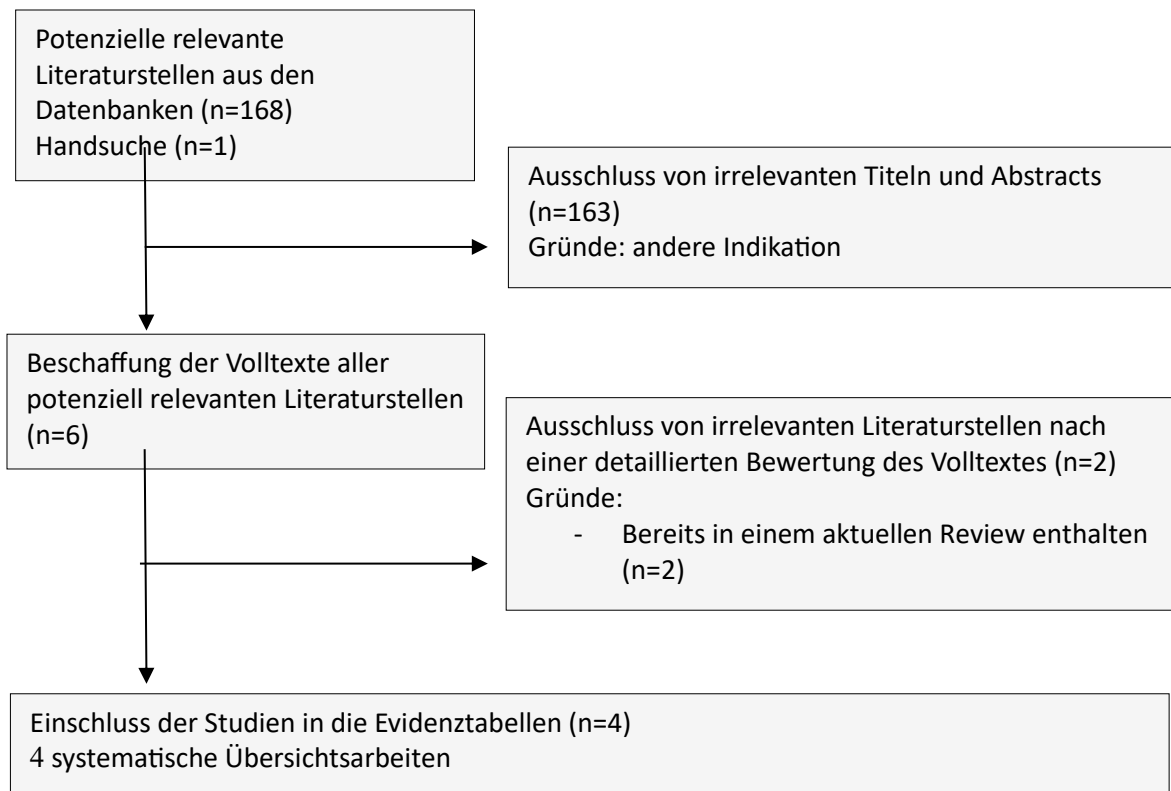


Abbildung 2: Flowchart 2 zum Einschluss von Studien in die Evidenzbewertung für die Schlüsselfrage 2

Aggregierte Evidenz aus systematischen Übersichten

Zum prognostischen und prädiktiven Wert der Tumorbiomarker PD-L, MSI-H und HER-2 im Vergleich zur Standarddiagnostik mit herkömmlichen Markern bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom (Stadium IV) konnten 7 systematische Übersichtsarbeiten (Polom 2017, Pietrantonio 2021, Ren 2022; Xue 2022, Yoon 2022, Zhuo 2020, Wang 2017) identifiziert werden.

Bewertung der Qualität zur Schlüsselfrage 1

Im Rahmen der methodischen Bewertung der Qualität der eingeschlossenen systematischen Übersicht wurden geringe bzw. moderate Einschränkungen in der Durchführung der systematischen Übersichten identifiziert (siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

Übersicht	PICO	Protokoll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Liste Ausschluss	Studiencharakteristika	Bewertung VZP	Metaanalysen	Einfluss VZP	Heterogenität	Publikationsbias	Einschränkungen
Polom 2017	😊	😞	😊 ^e	😊	😊	😊 ^d	😊 ^g	😊	😊	😊	😊	😊	gering
Pietrantonio 2021	😊	😞	😊	😊	😊 ^b	😞	😊 ^g	😞 ^b	😊	😊	😊 ^h	😊	moderat
Ren 2022	😊	😞	😊 ^e	😞 ^b	😊	😊 ^f	😊	😊	😊	😊	😊	😊	moderat
Wang 2017	😊	😞	😊 ^e	😞 ^b	😊	😊 ^f	😊	😊	😊	😊	😊	😊	gering
Xue 2022	😊	😞	😊 ^e	😊	😊	😊 ^f	😊	😊	😊	😊	😊 ^h	😞 ^b	moderat
Yoon 2022	😊	😞	😊	😊	😊	😊 ^d	😊	😊	😊	😊	😊 ^h	😞 ^b	moderat
Zhuo 2020	😊	😊	😊 ^e	😊	😊	😊 ^d	😊 ^g	😊	😊	😊	😊	😊	gering

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😊: Kriterien sind teilweise erfüllt, 😞: hohes Verzerrungsrisiko

a: keine Festlegung der Endpunkte

b: nicht beschrieben

c: Anzahl (ohne Gründe) wird ausschließlich im Flowchart dargestellt

d: narrative Beschreibung im Text

e: keine Kontaktierung der Autoren

f: Beschreibung mit Ausschlussgründen im Flowchart

g: fehlende Details in der Beschreibung der Interventions- und Kontrollgruppe, keine Angaben zur Nachbeobachtungszeit

h: Beschreibung der Heterogenität der statistischen Heterogenität der Ergebnisse und verschiedener -Techniken, Algorithmen und Messmethoden von PD-L1, MSI-H, HER-2

keine Suche in Studienregistern und Kontaktierung von Autoren

k.M. : es wurde keine Metaanalyse gerechnet; VZP: Verzerrungspotential

Tabelle 5: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zum Vergleich von prognostischen und prädiktiven Biomarkern (PD-L1, MSI-H und HER-2) im Vergleich zu herkömmlichen Markern zur Vorhersage der Prognose bzw. Therapieansprechens bei einem fortgeschrittenen Magenkarzinoms (Stadium IV)

Bewertung der Qualität zur Schlüsselfrage 2

Zum prognostischen und prädiktiven Wert der Tumorbiomarker PD-L, MSI-H und HER-2 im Vergleich zur Standarddiagnostik mit herkömmlichen Markern bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom (Stadium IB-III), die eine neoadjuvante (perioperative) Therapie erhalten, konnten 4 systematische Übersichtsarbeiten (Li 2023, Nie 2021, Pietrantonio 2019, Stroes 2021) identifiziert werden.

Im Rahmen der methodischen Bewertung der Qualität der eingeschlossenen systematischen Übersicht wurden geringe bzw. moderate Einschränkungen in der Durchführung der systematischen Übersichten identifiziert (siehe Tabelle 6).

Übersicht	PICO	Protokoll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Liste Ausschluss	Studiencharakteristika	Bewertung VZP	Metaanalysen	Einfluss VZP	Heterogenität	Publikationsbias	Einschränkungen
Li 2023	😊	😞	😊	😊	😊 ^b	😊 ^f	😊 ^g	😊	😊	😊	😊	😊	moderat
Nie 2021	😊	😞	😊 ^e	😊	😊	😊 ^f	😊 ^g	😊	😊	😊	😊	😞	moderat
Pietrantonio 2019	😊	😞	😊 ^e	😞 ^b	😞 ^b	😊 ^f	😊	😞 ^b	😊	😊	😊	😞	hoch
Stroes 2021	😊	😞	😊 ^e	😊	😊	😊 ^f	😊	😊	k.M	k.M	k.M	k.M	hoch

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😞: Kriterien sind teilweise erfüllt, 😞: hohes Verzerrungsrisiko
 a: keine Festlegung der Endpunkte
 b: nicht beschrieben
 c: Anzahl (ohne Gründe) wird ausschließlich im Flowchart dargestellt
 d: narrative Beschreibung im Text
 e: keine Kontaktierung der Autoren
 f: Beschreibung mit Ausschlussgründen im Flowchart
 g: fehlende Details in der Beschreibung der Interventions- und Kontrollgruppe, keine Angaben zur Nachbeobachtungszeit
 h: Beschreibung der Heterogenität der statistischen Heterogenität der Ergebnisse und verschiedener -Techniken, Algorithmen und Messmethoden von PD-L1, MSI-H, HER-2
 keine Suche in Studienregistern und Kontaktierung von Autoren
 k.M. : es wurde keine Metaanalyse gerechnet; VZP: Verzerrungspotential

Tabelle 6: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zum Vergleich von prognostischen und prädiktiven Biomarkern (PD-L1, MSI-H und HER-2) im Vergleich zu herkömmlichen Markern zur Vorhersage der Prognose bzw. Therapieansprechens bei einem lokal fortgeschrittenen Magenkarzinoms (Stadium IB-III)

Charakteristika der systematischen Übersichten zur Schlüsselfrage 1 – Evidenztabelle

Es wurden 7 systematische Übersichten beziehungsweise Metaanalysen mit einer Suche bis Ende 2017 identifiziert (siehe Tabelle 7).

Die systematische Übersichtsarbeit von Polom 2017 untersucht das Gesamtüberleben zwischen Patienten mit MSI positivem vs. MSI negativem Status bei einem fortgeschrittenem Magenkarzinom, dabei war in 30 Studien die Dauer der Nachbeobachtung für das Überleben allerdings nicht eindeutig festgelegt.

In der systematischen Übersichtsarbeit von Ren 2022 wird der PD-L1 Status als weiterer prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben bei einem fortgeschrittenen Magenkarzinom untersucht. Dabei wird der PD-L1 Status mittels ICH-Methode in allen Studien gemessen.

Die systematische Übersichtsarbeit von Wang 2017 ermittelt den prognostischen Wert des HER-2-Status bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom, der entweder mittels IHC oder ISH-Methode gemessen wurde. In der systematischen Übersichtsarbeit von Pietrantonio 2021 wird MSI-H als prädiktiver Biomarker bei Patienten, die mit anti-PD-L1 Blockern behandelt werden, untersucht. In den systematischen Übersichtsarbeiten von Yoon 2022 und Zhuo 2020 geht es ebenfalls um den prädiktiven Vorhersagewert von PD-L1 und MSI auf das Ansprechen einer gezielten Immuncheckpoint-Therapie. Auch in der systematischen Übersichtsarbeit von Xue 2022 wird HER-2 als prädiktiver Biomarker im Hinblick auf die Effektivität einer zielgerichteten Immuntherapie bei Patienten mit fortgeschrittenen Magenkarzinom untersucht.

Ergebnisse

Prognostischer Marker: MSI

Die systematische Übersichtsarbeit von Polom 2017 konnte auf Basis der Ergebnisse von 18612 Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom aus 48 Studien ein besseres Gesamtüberleben der Patienten mit MSI-positivem Status im Gegensatz zu Patienten mit MSI-negativem Status (HR: 0,69; 95% CI: 0,56 - 0,86; $P < 0,001$) feststellen. Dabei weisen die Ergebnisse eine substanzielle Heterogenität auf ($I^2=69,6\%$), was unter anderem auf verschiedene Messmethoden des MSI-Status zurückzuführen ist.

Prognostischer Marker: HER-2

Die systematische Übersichtsarbeit von Wang 2017 mit 6344 Patienten und 19 eingeschlossenen Studien identifiziert einen negativen Zusammenhang im Hinblick auf das Gesamtüberleben von Patienten mit einer Überexpression des HER-2-Rezeptors bei fortgeschrittenem Magenkarzinom, im Gegensatz zu Patienten mit normalem HER-2 Rezeptorstatus (HR 1,15; 95% KI 1,12–1,18, $P < 0,00001$). Dabei weisen die Ergebnisse eine signifikante Heterogenität auf, was auf die große Spannweite der HER-2 Positivitätsrate (4,4% bis 53,4%) in den einzelnen Studien zurückzuführen ist ($X^2=37,70$ and $I^2=73\%$ ($P < 0,00001$)).

Prognostischer Marker: PD-L1

In der Studie von Ren 2022 zeigt sich auf Grundlage von 11 Studien und 2298 Patienten, dass der PD-L1 Status keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben von Patienten mit Magenkarzinom hat (HR 0,76, 95% KI 0,55–1,05, $p = 0,10$). Ebenfalls zeigt sich kein Einfluss der PD-L1 -Überexpression auf das krankheitsfreie Überleben (HR 0,62, 95% KI 0,10–3,68, $p = 0,59$). Es besteht Heterogenität auf Grund von unterschiedlichen Grenzwerten zur Bestimmung des PD-L1-Status.

Therapieansprechen – prädiktive Marker:

MSI:

Die systematische Übersichtsarbeit von Pietrantonio 2021 stellt auf Basis der Ergebnisse von 4 randomisiert kontrollierten Studien mit 2545 eingeschlossenen Patienten einen Überlebensvorteil bei Patienten mit MSI-positivem Status fest, die mit einer anti-PD-1-Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt wurden, im Gegensatz zur alleinigen Standard-Chemotherapie (HR: 0,34 ;95% KI: 0,21-0,54).

Dieser Überlebensvorteil konnte dagegen bei Patienten mit MSI-negativem Status nicht identifiziert werden (HR: 0,85; 95% KI: 0,71-1,00).

In einer Subgruppenanalyse von Patienten mit MSI-positivem Magenkarzinom konnte festgestellt werden, dass das Gesamtüberleben in der Gruppe von Patienten die mit einer anti-PD-1 Monotherapie vs. Standardchemotherapie behandelt wurden, besser war (HR= 0,2; 95% KI: 0,17-0,63), im Gegensatz zu Patienten, die mit einer anti-PD-1-Immunochemotherapie vs. Standardchemotherapie behandelt wurden (HR= 0,35; 95% KI: 0,18-0,69).

MSI und PD-L1:

Die systematische Übersichtsarbeit von Yoon 2022 stellt auf Basis der Ergebnisse von 17 RCTs und 11166 Patienten bei Patienten mit MSI positivem Magenkarzinom ein signifikant besseres Ansprechen auf eine Immuncheckpoint Inhibitor Therapie fest, als bei Patienten, die ein MSI negativ diagnostiziertes Magenkarzinom haben (HR: 0,35; KI 95%, 0,22-0,55 vs. HR: 0,82; KI 95%, 0,74-0,91).

Ein etwas weniger signifikantes Ergebnis konnte auch bei Patienten mit positivem PD-L1-Status im Hinblick auf das Ansprechen einer ICI-Therapie, im Gegensatz zu Patienten mit PD-L1 negativem Status, nachgewiesen werden.

Auch die systematische Übersichtsarbeit von Zhuo 2020 beschreibt auf Grundlage von 18 Studien und 1998 Patienten ein besseres Ansprechen auf eine anti-PD-L1 bzw. anti-PD-1 Immuntherapie von Patienten mit PD-L1- positivem Status als Patienten mit PD-L1-negativem Status (19,5% vs. 10,2%, OR 3,39; 95% KI: 2,30, 4,99).

Ein noch deutlicheres Ergebnis konnte bei Patienten mit MSI-positivem Status im Vergleich zu MSI-negativem Status aufgezeigt werden, die mit einer anti-PD-L1 bzw. anti-PD-1 Immuntherapie behandelt wurden (54,8% vs. 10,8%, OR =9,82, 95% KI: 4,98, 19,36; P<0,001). Dadurch war auch das Gesamtüberleben nach 18 Monaten bei PD-L1-positivem Magenkarzinom im Gegensatz zu PD-L1 negativem Status, nach einer anti-PD-L1 bzw. anti-PD-1 Immuntherapie signifikant höher (21,4% vs. 11,4%, OR =1,70, 95% KI: 1,04, 2,78; P=0,03).

HER-2:

In der systematischen Übersichtsarbeit von Xue 2022, die auf 18 RCTs und 1964 Patienten basiert und ausschließlich Patienten mit HER-2 positivem Magenkarzinom einschließt, konnte bei 3 unterschiedlichen Chemotherapien in Kombination mit Trastuzumab eine bessere Therapieantwort bei den Patienten beobachtet werden, im Gegensatz zur alleinigen Chemotherapie.

Bei 5 Chemotherapien in Kombination mit Trastuzumab konnte allerdings keine signifikant bessere Therapieantwort festgestellt werden.

Evidenz

Ergebnisse können allen systematischen Übersichtsarbeiten entnommen werden. Evidenzgrad nach OCEBM ist in den Evidenztabelle zu finden (siehe Tabelle 7).

Die Abwertung der Evidenz basiert auf:

- Indirektheit, da alle Übersichtsarbeiten größtenteils asiatische Studien einschließen
- Inkonsistenz, aufgrund der verschiedenen diagnostischen Messmethoden zur Bestimmung des HER-2, MSI oder PD-L1 Status, sowie verschiedene Schwellenwerte für die Biomarker in den einzelnen Studien, was teilweise zu substanzieller Heterogenität in den einzelnen Studien führte.

Aus diesem Grund wurde die Evidenz mit dem Evidenzgrad 2 (Yoon 2022, Pietrantonio 2021) beziehungsweise 2-(Polom 2017, Ren 2022, Xue 2022, Zhuo 2020) und 3 (Wang 2017) bewertet.

Tabelle 7: Evidenztabelle zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zum Vergleich von prognostischen und prädiktiven Biomarkern (PD-L1, MSI-H und HER-2) zur Vorhersage beim Vorliegen eines fortgeschrittenen Magenkarzinoms im Gegensatz zu herkömmlichen Markern (Schlüsselfrage 1)

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
Ren (2022) (4) Systematic review Search up to 07/2022	<u>Inclusion Criteria:</u> - diagnosis of gastric cancer by pathological evidence in all patients - English original articles - TILs evaluation was performed by H&E or IHC method - PD-L1 expression was measured by IHC method - PD-L1 expression and TILs show association with the prognosis of GC - Studies with association of PD-L1 and TILs expression with clinicopathological features	N=11 n= 2298	- Overall survival of patients with increased PD-L1 expression vs. survival of patients without PD-L1 overexpression -examination of association between PD-L1 expression and clinicopathological features - examination of association between TILs expression and clinicopathological features -examination of association between TILs expression and survival	-overall survival -disease-free-survival	<u>-HR shows no significant association between overall survival and PD-L1 overexpression: (HR 0.76, 95% CI 0.55–1.05, p= 0.10)</u> -with substantial heterogeneity between the individual studies ($I^2=77.33\%$) <u>-HR shows no significant association between disease-free-survival and PD-L1-overexpression: (HR 0.62, 95% CI 0.10–3.68, p= 0.59)</u> -with substantial heterogeneity between the individual studies ($I^2=92.58\%$) <u>Clinicopathological features and overexpression of PD-L1:</u> -no association between increased PD-L1 expression and TNM stage: (OR 0.78, 95% CI 0.33–1.85, p = 0.57) lymph node metastasis: (OR 0.96, 95% CI 0.37–2.49, p = 0.94) vascular invasion: (OR 0.77, 95% CI 0.35–1.71, p = 0.52) tumor location: (OR 0.72, 95% CI 0.46–1.12, p= 0.14)	2- (Abwertung aufgrund von Indirektheit und Inkonsistenz)
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “The purpose of this study is to shed light on the prognostic qualities of TILs and tumoral PD-L1 expression, as well as their relationships with clinicopathological characteristics found in patients with GC. According to this study, increased levels of TILs and overexpression of PD-L1 had no association with a better prognosis in GC patients. Furthermore, included studies reported a fluctuation in the HR, demonstrating this concern that various lymphocyte subtypes could be involved in GC, and immune response against GC might vary person by person. These results also highlight the importance of precision medicine in treating human cancers. “						

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit auf Grundlage von 11 Studien mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität (v.a. fehlende Bewertung des Verzerrungspotentials, zum prognostischen Einfluss der PD-L1-Expression, sowie TILs-Expression (daher Abwertung aufgrund von Indirektheit) beim fortgeschrittenen Magenkarzinom. Zudem besteht Heterogenität zwischen den einzelnen Studien in Bezug auf die unterschiedlichen Grenzwerte zur Bestimmung der PD-L1-Expression. Darüber hinaus war die Nachbeobachtungszeit in 4 Studien unklar. Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund der substanziellen Heterogenität und der teilweise fehlenden Nachbeobachtungszeit mit dem Evidenzgrad 2- bewertet.						
Polom 2017 (7) Systematic review Search up to 01/2016	<u>Inclusion Criteria:</u> -patients with gastric cancer who underwent surgical treatment without neoadjuvant therapy -outcomes: overall survival -only studies with full text articles -English language <u>Exclusion criteria:</u> -experimental studies in animal models -single case reports -technical reports -reviews -abstracts -editorials	N= 48 studies n= 18612 (MSI found in 9.2% of patients= 1718)	Overall survival of patients with MSI-high status in gastric cancer (n= 1718) vs. patients with microsatellite stable (MSS) (n=16894) (including patients with either MSS or MSI-low status) -with different test methods for the detection of MSI: -MSI PCR (N=33) -immunohistochemistry testing (N=5) -MSI PCR and immunohistochemistry testing (N=10)	-Overall survival (Median- follow-up between 12 – 183,6 months: 30 studies did not clearly specify duration of follow-up for survival)	-overall survival of patients with gastric cancer (N= 21): lower survival for patients with high MSI status: HR 0.69 (95%-CI 0.56 to 0.86; P < 0.001) with substantial heterogeneity between results of studies (I²=69.6 %) - subgroup analysis: relationship between microsatellite instability status and demographic and clinicopathological characteristics: - Age (≥ 65 versus < 65 years) (N=48): (OR 1.58, 95%-CI 2.20 to 1.13; P < 0.001) -Sex (F versus M) (N=35, n=14404): benefit for women shown (OR 1.57, 95 %- CI 1.31 to 1.89;P< 0.001) with considerable heterogeneity (I² = 54.1 %,P< 0.001) - Laurén classification (intestinal versus diffuse/mixed) (N=34): (OR 2.23, 95% -CI 1.94 to 2.57; P < 0.001) - Tumor location (upper versus middle/lower) (N=36, n= 11101): (OR 0.38, 95 % -CI 0.32 to 0.44; P < 0.001) Lymph node metastasis (yes versus no) (N=35):	2- (Abwertung auf Grund von Inkonsistenz und Studienlimitationen)

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
					(OR 0.70, 95 %-CI 0.57 to 0.86; $P < 0.001$) significant heterogeneity: ($I^2 = 61.0$ per cent, $P < 0.001$) <u>- TNM stage (I–II versus III/IV) (N=8):</u> (OR 1.77, 95 %- CI. 1.47 to 2.13; $P < 0.001$) The distribution of gastric cancers by stage was: stage I 35.2%; stage II, 21.8%; stage III, 33.7%; and stage IV, 9.2%. Some 11.2% of stage I, 21.2% of stage II, 10.8% of stage III and 7.9% of stage IV gastric cancers showed MSI	
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “In this meta-analysis, gastric cancer with MSI was associated with better overall survival than MSS disease. Overall, MSI was found in a subgroup of gastric cancers, accounting for 9.2 per cent of the total. MSI was associated with female sex, intestinal histological type, increasing age, N0 status, tumors located in the mid or distal stomach, TNM stage I–II disease, and with better prognosis determined by overall survival. The results are similar to those reported in previous meta-analyses for gastric cancer based on much smaller numbers of patients.” Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit auf Grundlage von 48 Studien, davon fünf multizentrische und 43 single-center Studien mit geringen Einschränkungen der methodischen Qualität (in 30 Studien war die Dauer der Nachbeobachtung für das Überleben nicht eindeutig festgelegt). Es besteht teilweise substanzielle Heterogenität, da die Methodik für den MSI-Nachweis in den Studien nicht standardisiert ist. Darüber hinaus variierte die Auswahl der Patienten in den einzelnen Studien nach unterschiedlichen klinischen und pathologischen Kriterien. Die Qualität der Evidenz wird daher mit 2- bewertet.						

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Wang (2017) (5) Meta- analysis Search up to 10/2017	<u>Inclusion Criteria:</u> - number of patients included in the studies: not less than 100 - HER2-status detection with either: IHC or ISH -outcome: overall survival and/or clinicopathological features: disease stage <u>Exclusion Criteria:</u> - editorials, comments -reviews -reports without results for HER2-overexpression	N=19 n= 6344 (1148 patients with: HER2 protein overexpression or gene amplification) -11 studies from Asia, -7 studies from Europe -HER-2 positivity varied in the individual studies between 4.4% to 53.4%	-Overall survival of patients with HER2-positive status vs. patients with HER2-negative status	<u>Primary:</u> Time-to-event outcome of OS (OS: defined as the time from randomization to death or last follow-up) <u>Secondary:</u> -5-year survival -II–IV stage ratio between HER2-positive and HER2-negative patients	<u>-overall survival of GC patients between HER2-positive status vs. HER2-negative status:</u> (11 studies included n=4676 patients) -patients with HER-2 protein overexpression have a worse prognosis than HER-2 normal patients (HR 1.15; 95%-CI 1.12–1.18;P<0.00001) Considerable heterogeneity: (X²=37.70 and I²=73% (P<0.00001)) <u>-Comparison of 5-year survival of GC patients between HER2-positive status vs. HER2-negative status:</u> (N=7, n=2644) (OR 0.58, 95% CI 0.37–0.91,P=0.02) -HER-2 status related to poor survival Heterogeneity: (X ² =18.41, I ² =67% (P=0.005)) <u>-Comparison of III–IV stage ratio of GC patients between HER2-positive status vs. HER2-negative status grouped by regions:</u> (N=14, n= 4175) - no significant difference of III-IV stage ratio between HER-2 positive vs. HER-2 negative patients: (OR 1.44; 95%-CI 0.95–2.18; P = 0.09) substantial heterogeneity: (χ^2 = 62.89 and I ² = 79% (P < 0.00001)) - <u>subgroup analysis of III-IV stage ratio: Europe:</u> (N=5, n= 1163) No significant difference between HER-2 positive status and HER-2 negative status:	3 (Abwertung auf Grund von Indirektheit und Inkonsistenz)

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
					(OR 1.28; 95%-CI 0.61–2.69; P = 0.51)	
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „To the best of our knowledge, though this was not the first meta-analysis to analyze the prognostic role of HER2 role in GC, the statistic power in our study should be sufficient to make sure the accuracy of the results. With a wide range of patients included from 1986 to 2017, as well as no less than 100 sample size inclusion criteria, the present results indicate that HER2 protein overexpression or gene amplification in GC patients is associated with a poorer survival outcome. To better understand the molecular mechanisms involved in the prognostic role of HER2, more preclinical and translational studies are needed.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit auf Grundlage von 19 Studien mit 6344 Patienten mit geringen Einschränkungen der methodischen Qualität. 18 Studien waren von hoher Qualität, da sie mindestens 100 Patientinnen einschlossen. Jedoch lässt sich identifizieren, dass die HER2-Positivitätsrate jeder einzelnen Studie eine große Spanne besitzt, die insgesamt von 4,4 bis 53,4 % reicht, was zu einer großen Heterogenität in der Analyse führt. Zudem ist die Heterogenität von 11 Studien mit $X^2 = 37,70$ und $I^2 = 73$ % relativ hoch ($P < 0,00001$). Darunter waren Lee et al. (26) mit einer großen Stichprobenstudie mit 841 Patientinnen, die keinen Überlebensunterschied zwischen HER2-positiven und HER2-negativen Patientinnen ($P = 0,22$) beschreiben konnte. Auch die IHC-Scoring Methoden für die HER-2 Bestimmung waren unterschiedlich in den einzelnen Studien. Darüber hinaus wurden unterschiedliche Populationen aus der ganzen Welt einbezogen (Asien und Europa), was ebenfalls zur Heterogenität beiträgt und für Indirektheit sorgt. Die Qualität der Evidenz wird aufgrund der beschriebenen substanziellen Heterogenität der Studien mit dem Evidenzgrad 3 bewertet.						
Yoon (2022) (6) Systematic Review Search up until 02/2022	Inclusion Criteria: - studies that focus on immune checkpoint inhibition therapy with anti-PD-1 or PD-L1 in patients with advanced gastric cancer -outcomes: overall survival -English language -studies with more than 100 patients -histologically confirmed adenocarcinoma and/or squamous cell carcinoma	N=17 RCTs n= 11166 -8 studies were performed in Asia and non-Asian areas -9 studies focused on Asia only -5067 patients with squamous cell carcinoma (SCC) -6099 with Adenocarcinoma (AC)	-anti-PD-1/anti-PD-L1 + chemotherapy vs. chemotherapy alone (N=9) -anti-PD-1/anti-PD-L1 vs. chemotherapy alone (N=10) -in different subgroup analysis with variables that are potentially associated with benefit from ICI: -PD-L1 TPS high vs. low	primary or co-primary end point in all trials: Overall survival	-predictive value of MSI-high (n=153) vs. non-MSI-high (n=1957) in patients with AC for ICI benefit: MSI-high HR: 0.35 (95%-CI, 0.22-0.55) vs. MSI-low: HR: 0.82 (95%-CI, 0.74-0.91) -Predictive value overall: 135.8% -ICI+ chemotherapy vs. chemotherapy: 116.2% -ICI vs. chemotherapy: 167.0% -Microsatellite instability exhibited the highest predictive value overall <u>-predictive value of PD-L1 CPS for ICI in AC:</u> CPS-high (n = 2352) vs. CPS-low (n = 1543) -overall survival benefit from ICI: HR: 0.73 (95%-CI, 0.66-0.81) in CPS-high	2 (Abwertung auf Grund von Inkonsistenz und Indirektheit)

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
			-PD-L1 CPS high vs. low -Sex; Age; Region (Asia vs. non-Asia)		vs. HR: 0.95 (95%-CI, 0.84-1.07) in CPS-low -predictive value for CPS of 29.4% -second-strongest predictive variable among ACs is PD-L1 CPS <u>overall analysis: the HR for an overall survival benefit from ICI in high TPS groups with SCC:</u> 0.60 (95% -CI, 0.53-0.68) vs. 0.84 (95% CI, 0.75-0.95) in TPS-low GC -predictive value of 41.0% favoring high TPS (high TPS was defined as TPS of 1 or greater in all trials except ORIENT-1 (TPS ≥10)) <u>-overall survival benefit from ICI for high CPS in SCC:</u> HR: 0.62 (95%-CI, 0.54-0.69) vs. HR: 0.82 (95%-CI, 0.72-0.94) for low CPS -predictive value of 34.3% favoring high CPS (cut point for high CPS: 10 or more in all trials, except JUPITER-06 (CPS ≥1)) -high predictive value of CPS: most evident in trials of ICI vs. chemotherapy (44.3% vs ≤10.4% for non-PD-L1 variables) TPS cutpoints in SCC: <u>-ICI + chemotherapy vs. Chemotherapy:</u> (CM-648, ESCORT-1st) <u>-ICI vs. Chemotherapy:</u> (ATTRACTION-03, ESCORT) -cut point of 1 most predictive: HR of 0.61 (95%-CI, 0.53-0.69) in TPS ≥1	

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
					HR of 0.89 (95%-CI, 0.78-1.01) in TPS less than 1 -predictive value of 47%	
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Tissue-based PD-L1 expression, more than other variables besides MSI-high, identifies varying degrees of benefit from ICI-containing therapy vs SOC in patients with aGEC. A reduced benefit from ICI was observed among patients with absent or low tissue-based PD-L1 expression. These findings support consideration of tissue-based PD-L1 expression status in selecting patients for ICI treatment." Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit auf Grundlage von 17 RCTs mit 11166 Patienten zur Untersuchung von prädiktiven Biomarkern für eine Immuntherapie, unter Berücksichtigung der Bewertung mehrerer PD-L1-Cut-Points sowie der Einbeziehung beider histologischer Subtypen (AC und SCC). Die systematische Übersichtsarbeit weist moderate Einschränkungen der methodischen Qualität auf (fehlende Beschreibung der Publication bias, sowie Einfluss des Verzerrungspotentials). Zudem besteht Heterogenität zwischen den einzelnen Studien in Bezug auf uneinheitliche Bewertungsskalen für die PD-L1 Testung. Ein Großteil der Studien umfasst zudem die asiatische Population, weshalb hier wegen Indirektheit abgewertet werden muss. Die Qualität der Evidenz wird daher mit dem Evidenzgrad 2 bewertet.						
AC: Adenocarcinoma; SCC: squamous cell carcinoma; CPS: Combined Positive Score; TPS: Tumor Proportion Score						

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Pietrantonio 2021 (10) Systematic review Search up to 10/2020	<u>Inclusion Criteria:</u> -Outcomes: studies had to provide data on overall survival or PFS -treatment with an immune checkpoint inhibitor: either alone or combined with standard therapy, had been compared with the same standard therapy for patients with advanced gastric cancer -English language -RCTs <u>Exclusion Criteria:</u> -retrospective, phase I or single-arm phase II studies -studies without outcome (HR or survival curves)	N=4 n= 2545 patients (123 patients (4.8%) had MSI-high cancers)	-efficacy of immunotherapy with anti-PD-1 agents in patients with: MSI-high status in gastric cancer (n= 1718) vs. patients with microsatellite stable status (MSS) (n=16894)	- overall survival - progression free survival	<u>-HR for overall survival benefit with anti-PD-1-based therapy compared to chemotherapy alone:</u> 0.34 (95%-CI: 0.21-0.54) for MSI-high cancers vs. 0.85 (95%-CI: 0.71-1.00) for microsatellite stable status -with substantial heterogeneity between the results ($I^2=61\%$) <u>-Progression free survival (n=4 experimental arms):</u> HR in MSI-high cancers was 0.57 (95%-CI: 0.33-0.97;P= 0.04) ORR (n= 3 experimental arms): OR in MSI-high cancers was 1.76 (95%-CI: 1.10-2.83;P= 0.02) with low heterogeneity between results of individual studies ($I^2=0\%$) (no data for PFS or ORR provided by MSS group) <u>-cumulative HRs for OS in the MSI-high subgroup in two analyses restricted to:</u> anti-PD-1 monotherapy vs. chemotherapy (HR = 0.2; 95%-CI: 0.17-0.63) vs. anti-PD-1-based chemoimmunotherapy versus chemotherapy (HR= 0.35; 95%-CI: 0.18-0.69) with low heterogeneity between results of individual studies ($I^2=0\%$)	2 (Abwertung auf Grund von Inkonsistenz und fehlender Endpunkte)
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In conclusion, we formally provide statistically significant evidence of improved survival and response in patients with MSI-high advanced GC who received anti-PD-1-based therapy in the frame of RCTs, with significantly greater OS benefit compared with the subgroup with MSS tumors. Based on the						

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
available data in MSI-high GC and phase III data in MSI-high mCRC, immunotherapy should be routinely available for this molecular subgroup of patients. Finally, patients with MSI-high GC should be regarded as a specific and highly immunosensitive population worthy of dedicated clinical trials.”						
Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit auf Grundlage von 4 RCTs mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität (v.a. des Verzerrungspotentials und der fehlenden Endpunkte von PFS und ORR in der MSS-Gruppe). Zudem besteht Heterogenität zwischen den einzelnen Studien in Bezug auf den CPS-Status, sowie die Verwendung von Anti-PD-1-Wirkstoffen als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie. Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund der teilweise substantziellen Heterogenität der Studien und der fehlenden Endpunkte in der MSS-Gruppe mit dem Evidenzgrad 2 bewertet.						
Zhuo (2020) (9) Systematic review Search up to 07/2019	<u>Inclusion criteria:</u> -patients received anti-PD-1 or anti-PD-L1 therapy -patients with esophageal, gastroesophageal, or gastric cancer -outcome: comparison of short- or longterm outcome of immunotherapy according to patients’ characteristics <u>Exclusion criteria:</u> -review,meta-analysis, case report, study protocol, conference abstract, letter, and reply -study design that is not a clinical trial -duplicate data: study with more patients was included	N=18 (3 RCTs, 15 phase 1 or 2 clinical trials) n=1998 -5 anti-PD-1 or anti-PD-L1 antibodies were used in clinical trials: (pembrolizumab, nivolumab, camrelizumab, avelumab, toripalimab)	-objective response rate (ORR) of the anti-PD-1/anti-PD-L1 therapy between PD-L1 positive vs. PD-L1 negative patients (N=14) -objective response rate (ORR) of the anti-PD-1/anti-PD-L1 therapy between MSI-H vs. MSI-N patients (N=6) -disease control rate (DCR) of the anti-PD-1/anti-PD-L1 therapy between PD-L1 positive vs. PD-L1 negative patients (N=9) -Overall survival of anti-PD-1/anti-PD-L1	-objective response rate (ORR) -disease control rate (DCR) -overall survival (OS) -progression-free-survival (PFS)	<u>-PD-L1 positive patients had a statistically significant higher ORR than the PD-L1 negative patients (19.5% vs. 10.2%, OR =3.39, 95%-CI: 2.30, 4.99, P<0.001)</u> <u>-anti-PD-1 and anti-PD-L1 therapy were more effective in PD-L1 positive patients</u> <u>-disease-control rate in anti-PD-1 therapy: PD-L1 positive patients had a statistically significant higher DCR than the PD-L1 negative patients: (44.7% versus 32.1%, OR =1.87, 95%-CI: 1.35, 2.59, P<0.001)</u> <u>-MSI-high patients had a statistically significant higher ORR than the MSI-normal patients in anti-PD-L1/anti-PD-1 therapy: (54.8% versus 10.8%, OR =9.82, 95%-CI: 4.98, 19.36), P<0.001)</u> <u>- disease-control rate in anti-PD-1 therapy: MSI-H patients had a statistically significant higher DCR than the MSI-N patients: (74.0% versus 36.1%, OR =4.29, 95%-CI: 1.79, 10.29, P=0.001)</u>	2- (Abwertung auf Grund von Inkonsistenz und fehlender Endpunkte)

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
			therapy between PD-L1 positive vs. PD-L1 negative patients (N=5)		<u>-progression-free survival (PFS) of anti-PD-1/anti-PD-L1 therapy between PD-L1 positive vs. PD-L1 negative patients:</u> PD-L1 positive patients had a statistically significant higher 18-month PFS rate than the PD-L1 negative patients: (7.7% vs. 1.0%, OR =4.55, 95%-CI: 1.42, 14.63, P=0.01) <u>-overall survival (OS) of anti-PD-1/anti-PD-L1 therapy between PD-L1 positive and PD-L1 negative patients:</u> PD-L1 positive patients had a statistically significant higher 12-month and 18-month OS rate than the PD-L1 negative patients: 35.6% vs. 18.5%, OR =1.96, 95%-CI: 1.34, 2.86, P<0.001) (12month) (21.4% vs. 11.4%, OR =1.70, 95%-CI: 1.04, 2.78, P=0.03) (18 month)	
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In summary, this meta-analysis showed the PD-L1 expression level, microsatellite status, and ECOG performance status could be the predictors of the efficacy of anti-PD-1/anti-PD-L1 therapy in advanced gastroesophageal cancer. However, the predictive value of the single factor is limited. We are looking forward to the constriction of the predicting models based on these predictors in future studies. “ Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit auf Grundlage von 18 Studien mit geringen Einschränkungen der methodischen Qualität. Allerdings handelt es sich lediglich bei drei der eingeschlossenen Studien um klinische Studien der Phase drei, während die anderen 15 Studien der Phase eins oder zwei angehören. Zudem konnte aus den verfügbaren Daten keine Analyse für das Langzeitüberleben in Abhängigkeit des MSI-Status gefertigt werden. Zudem kommen 5 verschiedene anti-PD-L1 bzw. anti-PD-1 Therapien zum Einsatz, was zur moderaten Heterogenität zwischen den Studien beiträgt. Die Qualität der Evidenz wird aufgrund der 15 Phase-I und Phase-II Studien, sowie der fehlenden Daten für das Langzeitüberleben auf den Evidenzgrad 2- abgewertet.						
Xue (2022) (8)	<u>Inclusion criteria:</u> -RCTs	N=18 RCTs N=1964	-efficacy and safety of trastuzumab combined with chemotherapy vs.	-response rate -disease control rate -OS	-results show that trastuzumab in combination with CFC, OT, and CC achieved better outcomes in response and disease control rates	2- (Abwertung auf Grund von Studienlimitatio

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Systematic review	-outcomes: efficacy (OS, PFS, disease control rate) and safety -patients with histopathologically confirmed HER2-positive gastric cancer - experimental intervention: any type of trastuzumab combined with chemotherapy <u>Exclusion-criteria:</u> -repetitive reports, animal experiments, reviews, case studies, conference abstracts, nonclinical trial, uncontrolled trial, and non-RCTs		chemotherapy alone for the treatment of HER-2-positive advanced gastric cancer -intervention and control arms included different chemotherapies: -capecitabine or 5-fluorouracil + cisplatin (CFC) -oxaliplatin+ tegafur (OT) -capecitabine+ cisplatin (CC) -irinotecan + cisplatin (IC) -oxaliplatin + leucovorin (OL) -cyclophosphamide, azithromycin + 5-fluorouracil (CAF) -oxaliplatin + 5-fluorouracil (OF) -docetaxel, cisplatin, + 5-fluorouracil (DCF)	-PFS -survival rate at month 6, 12, 18, 24 (mean survival months of death)	than CFC, OT, and CC chemotherapies alone in HER-2 positive gastric cancer <u>-Comparison between trastuzumab in combination with CFC and CFC:</u> (N=3, n=769) -response rate: OR: 1.56 (1.17–2.09, 95%-CI) -disease-control-rate: OR: 1.61 (1.17–2.21, 95%-CI) <u>-Comparison between trastuzumab in combination with OT and OT alone:</u> (N=5, n=235) -response rate: OR: 2.97 (1.74–5.09, 95%-CI) -disease-control-rate: OR: 4.29 (2.33–7.90, 95%-CI) <u>-Comparison between trastuzumab in combination with CC and CC alone:</u> (N=5, n=560) -response rate: OR: 2.62 (1.84–3.73, 95%-CI) -disease-control-rate: OR: 2.99 (1.99–4.48, 95%-CI) <u>-Comparison between trastuzumab in combination with IC and IC alone:</u> (N=1, n=78) -response rate: OR: 2.59 (1.03–6.49, 95%-CI) -disease-control-rate: OR: 3.60 (0.89–14.51, 95%-CI) <u>-Comparison between trastuzumab in combination with OL and OL alone:</u> (N=1, n=70)	nen und Indirektheit)

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
					-response rate: OR: 2.00 (0.77–5.18, 95%-CI) -disease-control-rate: OR: 1.83 (0.61–5.47, 95%-CI) <u>-Comparison between trastuzumab in combination with CAF and CAF alone:</u> (N=1, n=96) -response rate: OR: 2.14 (0.95–4.83, CI 95%) -disease-control-rate: OR: 1.84 (0.61–5.55, 95%-CI) <u>-Comparison between trastuzumab in combination with OF and OF alone:</u> (N=1, n=84) -Response rate: OR: 2.37 (0.98–5.69, 95%-CI) -Mean survival months of death: 2.30 (1.04–3.56, 95%-CI) <u>-Comparison between trastuzumab in combination with DCF and DCF alone:</u> (N=1, n=72) -response rate: OR: 2.46 (0.95–6.37, 95%-CI) -disease-control-rate: OR: 2.83 (0.67–11.98, 95%-CI)	
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “The results of this study revealed that the efficacy of trastuzumab combined with chemotherapy was superior to that of chemotherapy alone for the treatment of HER2-PAGC. The 2 modalities showed similar safety profiles.” Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit auf Grundlage von 18 RCTs und 1964 Patienten mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität (keine Beschreibung der Publication Bias, keine Beschreibung des Einflusses von Heterogenität). Zudem ist der Stichprobenumfang einiger eingeschlossener Studien klein, und somit ihre Wirksamkeit begrenzt. Die Anzahl an Studien mit derselben kombinierten Chemotherapie ist ebenfalls sehr gering. Es besteht ein unklares Risiko der Verzerrung bei der Zuteilung und Verblindung von Patienten, Prüfern und Ergebnisbeurteilern, was die Gesamtqualität der eingeschlossenen RCTs beeinträchtigt. Darüber hinaus werden in den einzelnen Studien nur Patienten mit HER-2 positivem Status berücksichtigt, weshalb hier kein Vergleich zum HER-2 negativem Status vorliegt und somit auf Grund von Indirektheit abgewertet werden muss.						

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
Die Qualität der Evidenz wird daher auf Grund von Studienlimitation und Indirektheit mit dem Evidenzgrad 2- bewertet.						

Evidenzprofil

Zum Einfluss der Biomarker MSI-H, PD-L1 und HER-2 auf die Prognose beim fortgeschrittenem Magenkarzinom liegen zwei systematische Übersichtsarbeiten und eine Metaanalyse vor, die auf den Ergebnissen von 11 bis 48 Studien basieren.

Zusammenfassend kann mit moderater Qualität der Evidenz von besserem Gesamtüberleben bei Patienten mit MSI-H positivem Magenkarzinom ausgegangen werden, während bei Patienten mit erhöhtem HER-2 Rezeptorstatus ein negativer Zusammenhang im Hinblick auf das Gesamtüberleben besteht. Bei Patienten mit erhöhter PD-L1-Expression konnte kein signifikanter Zusammenhang in Bezug auf das krankheitsfreie bzw. Gesamtüberleben festgestellt werden.

Darüber hinaus liegen zur Bestimmung der Biomarker im Hinblick auf die Voraussage des Effekts einer Immuntherapie vier systematische Übersichten vor, bei denen ebenfalls von moderater Qualität der Evidenz ausgegangen werden kann.

Es zeigte sich ein signifikant besseres Ansprechen auf eine zielgerichtete Immuncheckpoint Inhibitor Therapie (ICI), bei Patienten mit positivem MSI-H Status. Auch bei Patienten mit erhöhter PD-L1-Expression konnte der Therapienutzen einer ICI nachgewiesen werden. Patienten mit HER-2 positivem Rezeptorstatus bei fortgeschrittenem Magenkarzinom zeigten ebenfalls ein besseres Ansprechen auf eine zielgerichteter Immuntherapie mit Trastuzumab.

Die wichtigste Ursache für die Abwertung der Evidenz ist die **Indirektheit** der Ergebnisse, da die einzelnen Studien der systematischen Übersichtsarbeiten zum Großteil Patienten asiatischer Herkunft einschließen und nur zu einem geringen Anteil kaukasische Patienten berücksichtigen. Zusätzlich wurde die Qualität der Evidenz aufgrund von Inkonsistenzen abgewertet, da die Messmethoden der einzelnen Biomarkern in den Studien MSI-H, PD-L1, sowie HER-2 teilweise stark variieren, was zu substanzieller Heterogenität führte.

Charakteristika der systematischen Übersichten zur Schlüsselfrage 2- Evidenztabelle

Es wurden 3 (21,22,25) systematische Übersichten und eine Metaanalyse (20) mit einer Suche bis Ende 2017 identifiziert (siehe Tabelle 8).

Die systematische Übersichtsarbeit von Nie 2021 untersucht das Gesamtüberleben zwischen Patienten mit MSI positiven bzw. mit MSI negativen Status bei einem lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom, die entweder eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben oder nur eine Operation, ohne Chemotherapie. In der Metaanalyse von Pietrantonio 2019 wird ein MSI-positiver Status vs. ein MSI-negativer Status ebenfalls als potenziell prognostischer Biomarker im Hinblick auf das 5-Jahres-Gesamtüberleben bewertet.

In der systematischen Übersichtsarbeit von Li 2023 werden PD-L1 und MSI als prädiktive Marker bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom im Hinblick auf das Ansprechen einer Immuncheckpoint-Monotherapie vs. Immuncheckpoint-Therapie plus Chemotherapie untersucht.

Stroes et al., 2021 untersuchen in ihrer systematischen Übersichtsarbeit bei Patienten mit HER-2 positivem lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom, das Ansprechen von Trastuzumab in Kombination mit einer neoadjuvanten Chemotherapie, im Gegensatz zu einer alleinigen Chemotherapie

Ergebnisse:

Prognostische Marker: dMMR/MSI-H

Die systematische Übersichtsarbeit von Nie 2021 konnte auf Basis der Ergebnisse von 7 Studien bei Patienten mit kurativem Magenkarzinom feststellen, dass Patienten mit dMMR/MSI-H, im Vergleich zu Patienten mit einem pMMR/MSS/MSI-L Magenkarzinom, ein besseres krankheitsfreies Überleben, sowie ein signifikant besseres Gesamtüberleben hatten (HR OS: 0,71 (95% KI, 0,60–0,85; $p < 0,001$)).

Insbesondere waren das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben bei Patienten mit dMMR/MSI-H, die mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt wurden, länger als bei Patienten, die nur operiert wurden (HR OS: 0,62 (95% KI, 0,45–0,83; $p = 0,002$)).

In der Metaanalyse von Pietrantonio 2019 wurde ebenfalls auf Basis von vier RCTs und 1556 Patienten mit resektablem Magenkarzinom, im Hinblick auf das 5-Jahres-Gesamtüberleben, ein prognostisch günstiges Resultat bei Patienten mit MSI-H positivem Status identifiziert. In der Patientengruppe mit MSI-H positivem Status lebten nach 5 Jahren noch 77,5% und in der Patientengruppe mit MSI-negativem Status noch 59,3%.

Prädiktive Marker: MSI-H und PD-L1

In der Analyse der Gesamtpopulation zur prädiktiven Rolle von MSI war die Interaktion von Behandlung und MSI weder für das krankheitsfreie Überleben, noch für das Gesamtüberleben statistisch signifikant ($p=0,133$ und $p=0,18$). Nur Patienten mit MSS/MSI-geringem Magenkarzinom zeigten einen signifikanten Vorteil für die Chemotherapie im Vergleich zur reinen Operation.

In der systematischen Übersichtsarbeit von Li 2023 zeigte sich in einer Subgruppenanalyse mit 7 eingeschlossenen Studien ein besseres Ansprechen auf eine ICI-basierte neoadjuvante Therapie bei Patienten mit dMMR/MSI-H-Status, im Gegensatz zu Patienten mit pMMR/MSS/MSI-L Status, gemessen an der pathologischen Komplettremission: 0,53 vs. 0,17. Ähnliches konnte bei Patienten mit positivem PD-L1 Status vs. negativem PD-L1 Status beobachtet werden. Die pathologische Komplettremissionsrate stieg sequenziell mit der PD-L1 Expression, sodass Patienten mit PD-L1 positivem Status ein besseres Ansprechen auf eine ICI-basierte neoadjuvante Therapie zeigten (0,23 vs. 0,18).

Prädiktiver Marker: HER-2

Die systematische Übersichtsarbeit von Stroes 2021 konnte auf Basis der Ergebnisse von 17 Studien, in fünf Studien bei Patienten mit kurativem und HER-2 positivem Magenkarzinom ein besseres Therapieansprechen bei zielgerichteter Immuntherapie mit Trastuzumab in Kombination mit Radiochemotherapie zeigen. In drei Studien jedoch konnte kein offensichtlicher Effekt der zusätzlichen HER2-Therapie festgestellt werden. Dazu gehörte eine große randomisierte Studie mit 203 Patienten, die keinen Nutzen der zusätzlichen Gabe von Trastuzumab zu einer sechswöchigen neoadjuvanten Chemoradiotherapie zeigte (Safran et. al). Das mediane krankheitsfreie Überleben betrug 19,6 Monate, bei zusätzlicher HER-2 Therapie, im Gegensatz zu 14,2 Monaten bei alleiniger Chemoradiotherapie.

Die Autoren weisen darauf hin, dass weitere multinationale und multizentrische klinische Studien erforderlich sind, um ausreichend aussagekräftige Studien zu erhalten.

Evidenz

Ergebnisse können allen systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen entnommen werden. Evidenzgrad nach OCEBM ist in den Evidenztabelle zu finden (siehe Tabelle 8).

Die Abwertung der Evidenz basiert auf:

- Indirektheit, da alle Übersichtsarbeiten größtenteils asiatische Studien einschließen
- Inkonsistenz, aufgrund der verschiedenen diagnostischen Messmethoden zur Bestimmung des HER-2, MSI oder PD-L1 Status, sowie verschiedenen Therapien in den Kontrollarmen (adjuvante Chemotherapie vs. neoadjuvante Chemotherapie) der einzelnen Studien, was teilweise zu substantieller Heterogenität in den einzelnen Studien führte.

Aus diesem Grund wurde die Evidenz mit dem Evidenzgrad 2 (Nie 2021) bis 2- (Li 2023, Pietrantonio 2019) bewertet. Eine zusätzliche Abwertung aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen führte zu einer Bewertung des Evidenzgrades mit 3- (Stroes 2021).

Tabelle 8: Evidenztabelle zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zum Vergleich von prognostischen und prädiktiven Biomarkern (PD-L1, MSI-H und HER-2) zur Vorhersage beim Vorliegen eines lokal fortgeschrittenen Magenkarzinoms (Stadium IIb-III) im Gegensatz zu herkömmlichen Markern (Schlüsselfrage 2)

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Nie (2021) (22) Systematic review Search up to 06/2021	<u>Inclusion criteria:</u> -outcome: OS of adjuvant chemotherapy vs. surgery alone for dMMR or MSI- H GC patients <u>Exclusion criteria:</u> -reviews, conference abstracts, case reports, abstracts	N=7 (6 retrospective studies and one RCT) -dMMR/MSI-H ranged from 6.8 % to 26.3 % within the studies	-Comparison of adjuvant chemotherapy vs. surgery alone in dMMR/MSI-H gastric cancer -prognostic value of dMMR/MSI-H vs. pMMR, MSS and MSI- L conditions in gastric cancer	-overall survival -disease-free- survival after 3,5 and 10 years	<u>-Individual patient data for gastric cancer patients with dMMR/MSI-H vs. those with pMMR/MSS/MSI-L:</u> (N=3, n=1756) Disease-free-survival: HR: 0.44 (95%-CI, 0.32–0.62; P < 0.001) Overall survival: HR: 0.71 (95%-CI, 0.60–0.85; P < 0.001) <u>-pooled HR of dMMR/MSI-H vs. pMMR/MSS/MSI-L:</u> -Disease-free-survival: Patients with dMMR/MSI-H had significant longer DFS: HR: 0.42; 95 %-CI, 0.31–0.57 with low heterogeneity between results of individual studies (I ² =0 %) -Overall survival: no benefit shown: HR: 0.65 (95%-CI, 0.38–1.11; P = 0.114) with substantial heterogeneity between results of individual studies (I ² =85 %) <u>-efficacy of adjuvant chemotherapy for the dMMR/MSI-H patients after surgery versus surgery alone:</u> DFS: HR 0.56 (95%-CI, 0.36–0.87; P= 0.010) OS: HR 0.62 (95%-CI, 0.45–0.83; P= 0.002) -DFS and OS were longer for the dMMR/MSI-H patients treated with adjuvant chemotherapy than	2

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
					for those treated with surgery alone with low heterogeneity between results of individual studies ($I^2=0\%$)	
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: In conclusion, our meta-analysis suggests that GC patients with dMMR/MSI-H had better survival than those with pMMR/MSS/MSI-L. Adjuvant chemotherapy could prolong the survival of dMMR/MSI-H patients compared with observation alone. Thus, chemotherapy should not be omitted for dMMR/MSI-H patients after surgery. In this era of immunotherapy, adjuvant PD-1 blockade for dMMR/MSI-H patients should be investigated prospectively, but chemotherapy still should be set as the control arm of the trial.” Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit auf Grundlage von 7 Studien und großer Stichprobe mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität (fehlende Bewertung des VZP und Publication Bias). Eine wesentliche Einschränkung dieser Studie besteht darin, dass es sich bei den in Frage kommenden Studien um retrospektive Studien oder Post-hoc-Analysen klinischer Studien handelt. Daher wird die Evidenz dieser Metaanalyse mit dem Evidenzgrad 2 bewertet.						
Li (2023) (21) Systematic review Search up to 08/22	<u>Inclusion criteria:</u> -Studies on neoadjuvant treatments with ICIs or chemotherapy -histologically confirmed locally advanced gastric cancer with information of: pCR, major pathological response (MPR), R0 resection rates, or the equivalence indexes	N=21 n=687 (All studies: phase I or II prospective trials: including 13–146 patients)	Efficacy of: ICI monotherapy (78 patients, 11.7%) vs. ICI +chemotherapy (498 patient, 74.9%) vs. ICI + chemoradiotherapy (64 patients, 9.6%) vs. ICI +chemotherapy + anti-angiogenic agents (25 patients 3.8%) with subgroup analysis according to: -Treatment -MMR/MSI status -PD-L1-expression	-efficacy and safety of neoadjuvant ICI-based therapy: -pathological complete response (pCR) -major pathological response (MPR) (MPR was defined as $\leq 10\%$ viable tumor cells and included pCR) - R0 resection rate	<u>Subgroup Analysis according to MMR/MSI status for efficacy of ICI-based neoadjuvant therapy:</u> <u>(N=7)</u> -better response for ICI-based neoadjuvant therapy for patients with dMMR/MSI-H status -pathological complete response (pCR): dMMR/MSI-H (0.53, 95%-CI 0.40–0.65) vs. pMMR/MSS (0.17 (95%-CI 0.13–0.22) - major pathological response (MPR) (MPR was defined as $\leq 10\%$ viable tumor cells and included pCR): dMMR/MSI-H (0.73, 95%-CI 0.59–0.83 vs. pMMR/MSS: (0.28 (95%-CI 0.13–0.50) <u>Subgroup analysis of PD-L1 expression concerning efficacy of ICI-based neoadjuvant therapy:</u>	2- (Abwertung auf Grund von Inkonsistenz und fehlender Ergebnisse in der Langzeitbeobachtung)

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
					(N=5) pCR rates increased sequentially with PD-L1-status: -pathological complete response: PD-L1-negative (0.18, 95%-CI 0.11–0.27) PD-L1-positive (0.23, 95%-CI 0.16–0.30) with increasing CPS value: increasing pCR rates: CPS >10: (0.35, 95%-CI 0.21–0.52) (PD-L1 CPS < 1 or TPS < 1% was considered PD-L1 negative) -major pathological response: PD-L1-negative (0.20, 95%-CI 0.07–0.43) PD-L1 positive (0.46, 95%-CI 0.23–0.70) with increasing CPS value: increasing pCR rates: CPS >10: (0.65, 95%-CI 0.48–0.79) -dMMR/MSI-H and PD-L1-high patients benefited more than pMMR/MSS and PD-L1-low patients from Immune-checkpoint-inhibitor based neoadjuvant therapy -Heterogeneity between studies in terms of pathologic complete remission rate was moderate ($I^2=45\%$), while heterogeneity between studies concerning major pathological response was significant ($I^2=71\%$)	
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ICI is remarkably beneficial to patients with dMMR/MSI-H in the neoadjuvant setting, suggesting MMR/MSI is a good biomarker for neoadjuvant ICI in gastric cancer. This is expected because dMMR/MSI-H gastric tumors were highly immunosensitive in all clinical trials, including KEYNOTE-062, CheckMate-649, JAVELIN Gastric 100, and KEYNOTE-061. The efficacy was also associated with PD-L1 expression, suggesting that PD-L1 is also a useful biomarker in the neoadjuvant setting. In summary, the integrated results confirm that future studies should explore and optimize ICI-based neoadjuvant or conversion treatments for locally advanced gastric cancer through large multicenter randomized trials, such as KEYNOTE-585. Meanwhile, determining how to identify the neoadjuvant ICI beneficiaries using biomarkers is of key importance.						

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit auf Grundlage von 21 Studien und 687 Patienten mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität (fehlende Beschreibung der Heterogenität). Darüber hinaus handelt es sich bei allen eingeschlossenen Studien um einarmige Studien der Phase I/II mit kleinen Stichprobengrößen, und verschiedenen Behandlungsschemata oder -kombinationen und fehlender Analyse von Langzeitergebnissen (daher Abwertung aufgrund von Inkonsistenz), was zu Verzerrungen und mäßiger Evidenz führt. Die Qualität der Evidenz wird mit dem Evidenzgrad 2- bewertet.						
Pietrantonio (2019) Metaanalysis Search up to 2018	<u>Inclusion criteria:</u> -outcome data: disease relapse and survival -treatment arm: multimodal treatment vs. surgery only -MSI status (MSI-low/MSS vs. MSI-high) <u>Exclusion criteria:</u> -patients with unknown/not assessed MSI status	N=4 RCTs n=1556 -MAGIC trial (n=503) -ITACA-S trial: (n=1106) -ARTIST trial (n=458) -CLASSIC trial (n=1035) Ethnicity of study population: -67% Asian -37% European	-prognostic value of dMMR/MSI-H vs. MSS and MSI-L status in locally advanced gastric cancer Subgroup analysis: -DFS according to treatment: Surgery+ chemotherapy vs. surgery only: in MSI-high vs. microsatellite MSS/MSI-low patients - OS according to treatment: surgery+ chemotherapy vs. surgery only: in MSI-high vs. microsatellite MSS/MSI-low patients	-5-year disease-free survival -5-year Overall survival	<u>-MSI was independently associated with DFS and OS:</u> -better prognosis for MSI-H vs. MSS/MSI-low gastric cancer: MSS/MSI-low vs. MSI-high status for disease-free-survival: HR: 1.88; (95%-CI, 1.28 to 2.76; P = .001) MSS/MSI-low vs. MSI-high status for overall survival: HR: 1.78; (95%-CI, 1.17 to 2.73; P = .008) -Prognostic effects concerning ethnicities: -greater MSI prognostic effect in Asian patients: MSS/MSI- low vs. MSI-high status for DFS + OS: HR: 2.83; 95%-CI, 1.55 to 5.15 (DFS) HR:2.97; 95%-CI, 1.46 to 6.04 (OS) vs. European ethnicity: MSS/MSI- low vs. MSI-high status for DFS + OS: HR:1.26; 95%-CI, 0.76- to 2.07 (DFS) HR:1.15; 95%-CI, 0.67 to 1.96 (OS) -whole-population analyses of the predictive role of MSI: the interaction of treatment by MSI was not statistically significant for either DFS or OS (P = .133 and .180) -only patients with MSS/MSI-low GC had a significant benefit for chemotherapy vs. surgery only:	2- (Abwertung auf Grund von Indirektheit und Inkonsistenz und schwerwiegenden Studienlimitationen)

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
					the 5-year DFS was 57% versus 41% HR: 0.65; (95%-CI, 0.53 to 0.79) 5- year OS was 62% vs. 53% HR: 0.75; (95%-CI, 0.60 to 0.94)	
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In patients with resectable primary GC, MSI is a robust prognostic marker that should be adopted as a stratification factor by clinical trials. Chemotherapy omission and/or immune checkpoint blockade should be investigated prospectively in MSI-high GCs according to clinically and pathologically defined risk of relapse. In conclusion, we present for the first time, to our knowledge, the results of an IPD meta-analysis of the effect of MSI status on long-term oncologic outcome for patients with resectable GC treated in clinical trials. On the basis of our findings, we believe that patients with MSI- high GC who are treated with surgery alone could perform well even without adjunctive chemotherapy. In contrast, patients with MSI-high GC who are treated with chemo- therapy (perioperative or adjuvant) might not benefit from this treatment. We suggest that patients who have operable GC that is MSI and resectable should undergo critical multidisciplinary discussion if neoadjuvant or adjuvant chemotherapy is to be considered. Because anti–programmed death 1 antibodies are associated with response rates of greater than 50% in MSI-high advanced GC, the next rational step is to design a clinical trial in which patients with operable MSI-high GC are treated with neoadjuvant or adjuvant immune checkpoint blockade to improve survival even more for this biomarker-selected group of patients.” Schlussfolgerung der Begutachterin: Metaanalyse auf Grundlage von 4 RCTs und 1556 Patienten mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität (keine Bewertung des VZP, keine Beschreibung der Publication Bias). Es besteht teilweise substanzielle Heterogenität, da in die Metaanalyse Patienten europäischer und asiatischer Herkunft, mit unterschiedlichen chirurgischen Ansätzen (D1 vs. D2-Resektion) und Behandlungen (neoadjuvante vs. adjuvante Chemotherapie) einbezogen wurden. Der MSI-Status wurde jedoch in allen Studien mit einem standardisierten und validierten Assay bestimmt. Darüber hinaus muss auf Grund von Indirektheit abgewertet werden, da ein Großteil der Patienten in den einzelnen Studien asiatischer Herkunft waren. Die Qualität der Evidenz wird daher mit dem Evidenzgrad 2- bewertet.						
Stroes (2021) Systematic review Search up to 05/2021	<u>Exclusion criteria:</u> -distant metastases -retrospective studies - case reports, -language other than English/Dutch -precursor lesions -T1N0 tumors	N=17 (10 published studies, 7 ongoing studies, without presented results) -4 RCTs	-efficacy of the addition of trastuzumab to neoadjuvant, perioperative, or adjuvant chemo(radio)therapy in HER positive gastric cancer vs. chemotherapy alone -efficacy of dual HER-2-inhibition vs. standard of care in curatively treated	-pathological complete response (pCR) -two-year-disease-free-survival -overall survival	- <u>pathological complete response (pCR) rate:</u> 16% (range 9.6–22.2%) in three studies - <u>no survival benefit with the addition of trastuzumab to 6 weeks of chemoradiotherapy (preliminary results of a large, randomized study, (n = 203, Safran et. al)</u> - <u>median disease-free survival (DFS):</u> no difference shown: 19.6 months (95%-CI, 13.5–26.2) in the cohort receiving trastuzumab + chemoradiotherapy vs. 14.2 months (95%-CI, 10.5–23.0) in the cohort receiving chemoradiotherapy alone	3- (Abwertung auf Grund von Indirektheit, Inkonsistenz, sowie schwerwiegenden Studienlimitationen)

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
			HER-2 positive gastric cancer		(HR = 0.97, 95% CI 0.69–1.36) -dual HER-2 inhibition with trastuzumab and pertuzumab: PETRACA trial (n=81): pCR rate was significantly improved with the addition of dual HER2 inhibition vs. chemotherapy (FLOT) (35% vs. 12%; p=0.02) Disease-free-survival and overall survival were also favorable at 24 months for patients receiving dual HER-2 inhibition vs. chemotherapy DFS: 54% (95%-CI; 38–71%) vs. 70% (95%-CI; 55–85%) OS: 77% (95% CI; 63–90%) vs. 84% (95%-CI 72–96%) TRAP trial (n=40): significant improvement in OS was observed in patients treated with dual HER2 inhibition vs. standard neoadjuvant radiochemotherapy (HR 0.58, 95%-CI 0.34–0.97)	

Zusammenfassende Beurteilung

The addition of trastuzumab to first-line chemotherapy has demonstrated survival benefit in the metastatic setting. Dual HER2 targeting, however, did not statistically significantly improve outcome in advanced gastric cancer. It is still unclear whether HER2 inhibition could be beneficial for patients with curatively treated GEA. Herein, we demonstrated that single-agent HER2 targeting seems to be less favorable compared to dual HER2 inhibition in terms of pCR rate and preliminary survival data. However, further confirmation on the potency of anti HER2 targeting for the curative treatment of GEA is needed in large, randomized trials.”

Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit auf Grundlage von 17 Studien, davon sind 10 bereits veröffentlicht und 7 davon sind laufende Studien. Eine wesentliche Einschränkung dieser systematischen Übersicht ist die geringe Anzahl von Studien mit einer begrenzten Anzahl von Patienten, in denen die anti-HER2-Therapie untersucht wurde. Die Mehrzahl der Studien umfasste weniger als 100 Patienten und war eine Phase-I-II-Studie. In einer Phase-II-Studie führte die geringe Zahl in Frage kommender Patienten zu einem vorzeitigen Abbruch der Studie. Auch die PETRARCA-Studie wurden auf Grund von enttäuschenden Ergebnissen in einer anderen Studie, vorzeitig beendet. Darüber hinaus weisen die, in dieser Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien, eine hohe Heterogenität auf, da in der Kontrollgruppe teilweise unterschiedliche Chemotherapien eingesetzt wurden, verschiedene Stärken von Bestrahlung, sowie unterschiedlich lange Therapiedauer existieren. Des Weiteren werden in den einzelnen Studien teilweise nur

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
Patienten mit HER-2 positivem Status berücksichtigt, weshalb hier kein Vergleich zum HER-2 negativem Status vorliegt oder der HER-2-Rezeptorstatus unklar bleibt und somit auf Grund von Indirektheit abgewertet werden muss. Die Qualität der Evidenz dieser Studie wird daher mit dem Evidenzgrad 3-bewertet.						

Evidenzprofil

Zum Einfluss der Biomarker MSI-H, PD-L1 und HER-2 auf die Prognose und deren prädiktiver Vorhersagewert im Hinblick auf eine Immuntherapie beim lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom, liegen drei systematische Übersichtsarbeiten und eine Metaanalyse vor, die auf den Ergebnissen von vier bis 21 Studien basieren.

Zusammenfassend kann mit moderater Qualität der Evidenz von besserem Gesamtüberleben bei Patienten mit MSI-H positivem Magenkarzinom im kurativen Stadium ausgegangen werden. Darüber hinaus zeigte sich ein signifikant besseres Ansprechen auf eine zielgerichtete ICI-basierte neoadjuvante Therapie, bei Patienten mit positivem MSI-H Status, sowie bei Patienten mit einer erhöhten PD-L1-Expression.

Bei Patienten mit erhöhtem HER-2 Rezeptorstatus konnte im kurativen Stadium des Magenkarzinoms kein offensichtlicher Vorteil für das Ansprechen einer zielgerichteten Immuntherapie mit Trastuzumab nachgewiesen werden.

Die wichtigste Ursache für die Abwertung der Evidenz ist die **Indirektheit** der Ergebnisse, da die einzelnen Studien der systematischen Übersichtsarbeiten zum Großteil Patienten asiatischer Herkunft einschließen und nur zu einem geringen Anteil kaukasische Patienten berücksichtigen. Zusätzlich wurde die Qualität der Evidenz aufgrund von Inkonsistenzen abgewertet, da in den Kontrollarmen der einzelnen Studien verschiedene Therapieansätze verwendet wurden (verschiedene Chemotherapien, neoadjuvante vs. adjuvante Chemotherapie).

Referenzen

- 1) Shea B J, Reeves B C, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both BMJ 2017; 358 :j4008 doi:10.1136/bmj.j400
- 2) Cochrane Deutschland, Institut für Evidenz in der Medizin, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement. „Manual Bewertung von systematischen Reviews zu therapeutischen Interventionen“. Version 2.1, 2023. Verfügbar bei: Cochrane Deutschland <https://www.cochrane.de/literaturbewertung>; ÄZQ: <https://www.leitlinien.de/methodik/>; AWMF: <https://www.awmf.org/regelwerk/downloads>. DOI: 10.6094/UNIFR/233125,
- 3) Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". <https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>; 2011
- 4) Ren J, He Q, Yin H, Zheng L, Li L, Wu X. Prognostic role and clinical significance of tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) and programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Clin Transl Oncol. 2023 May;25(5):1436-1445. doi: 10.1007/s12094-022-03040-1. Epub 2022 Dec 18. PMID: 36528835.
- 5) Wang Y, He L, Cheng Y. An independent survival prognostic role for human epidermal growth factor receptor 2 in gastric cancer: evidence from a meta-analysis. Clin Transl Oncol. 2018 Feb;20(2):212-220. doi: 10.1007/s12094-017-1711-5. Epub 2017 Jul 5. PMID: 28681313.
- 6) Yoon HH, Jin Z, Kour O, Kankeu Fonkoua LA, Shitara K, Gibson MK, Prokop LJ, Moehler M, Kang YK, Shi Q, Ajani JA. Association of PD-L1 Expression and Other Variables With Benefit From Immune Checkpoint Inhibition in Advanced Gastroesophageal Cancer: Systematic Review and Meta-analysis of 17 Phase 3 Randomized Clinical Trials. JAMA Oncol. 2022 Oct 1;8(10):1456-1465. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.3707. PMID: 36006624; PMCID: PMC9412834.
- 7) Polom K, Marano L, Marrelli D, De Luca R, Roviello G, Savelli V, Tan P, Roviello F. Meta-analysis of microsatellite instability in relation to clinicopathological characteristics and overall survival in gastric cancer. Br J Surg. 2018 Feb;105(3):159-167. doi: 10.1002/bjs.10663. Epub 2017 Nov 1. PMID: 29091259.
- 8) Xue C, Xu YH. Trastuzumab combined chemotherapy for the treatment of HER2-positive advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. Medicine (Baltimore). 2022 Aug 26;101(34):e29992. doi: 10.1097/MD.00000000000029992. PMID: 36042610; PMCID: PMC9410626.
- 9) Zhuo ZG, Deng HY, Song TN, Alai GH, Shen X, Lin YD. Predictors for the clinical benefit of anti-PD-1/PD-L1 therapy in advanced gastroesophageal cancer: a meta-analysis of clinical trials. Ann Palliat Med. 2020 Sep;9(5):2524-2537. doi: 10.21037/apm-19-430a. PMID: 33065778.
- 10) Pietrantonio F, Randon G, Di Bartolomeo M, Luciani A, Chao J, Smyth EC, Petrelli F. Predictive role of microsatellite instability for PD-1 blockade in patients with advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. ESMO Open. 2021 Feb;6(1):100036. doi: 10.1016/j.esmoop.2020.100036. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33460964; PMCID: PMC7815473.
- 11) Noori M, Fayyaz F, Zali MR, Bashash D. Predictive value of PD-L1 expression in response to immune checkpoint inhibitors for gastric cancer treatment: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Anticancer Ther. 2023 Jul-Dec;23(9):1029-1039. doi: 10.1080/14737140.2023.2238896. Epub 2023 Jul 27. PMID: 37466449.
- 12) Gu L, Chen M, Guo D, Zhu H, Zhang W, Pan J, Zhong X, Li X, Qian H, Wang X. PD-L1 and gastric cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017 Aug 10;12(8):e0182692. doi: 10.1371/journal.pone.0182692. PMID: 28796808; PMCID: PMC5552131.
- 13) Kundel Y, Sternschuss M, Moore A, Perl G, Brenner B, Goldvaser H. Efficacy of immune-checkpoint inhibitors in metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma by patient subgroups: A systematic review and meta-analysis. Cancer Med. 2020 Oct;9(20):7613-7625. doi: 10.1002/cam4.3417. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32869544; PMCID: PMC7571828.
- 14) Dubois M, Liscia N, Brunetti O, Ziranu P, Lai E, Argentiero A, Mazza E, Cascinu S, Silvestris N, Casadei-Gardini A, Scartozzi M. The role of immune checkpoint inhibitors in the treatment sequence of

- advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022 May;173:103674. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103674. Epub 2022 Mar 30. PMID: 35364261.
- 15) Noori M, Mahjoubfar A, Azizi S, Fayyaz F, Rezaei N. Immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line therapy for advanced gastric and esophageal cancers: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2022 Dec;113(Pt A):109317. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109317. Epub 2022 Oct 14. PMID: 36252494.
 - 16) Guo X, Yang B, He L, Sun Y, Song Y, Qu X. PD-1 inhibitors plus oxaliplatin or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatments for advanced gastric cancer: A network meta-analysis. *Front Immunol*. 2022 Aug 8;13:905651. doi: 10.3389/fimmu.2022.905651. PMID: 36003374; PMCID: PMC9393421.
 - 17) Lei YY, Huang JY, Zhao QR, Jiang N, Xu HM, Wang ZN, Li HQ, Zhang SB, Sun Z. The clinicopathological parameters and prognostic significance of HER2 expression in gastric cancer patients: a meta-analysis of literature. *World J Surg Oncol*. 2017 Mar 21;15(1):68. doi: 10.1186/s12957-017-1132-5. PMID: 28327158; PMCID: PMC5359900.
 - 18) Formica V, Morelli C, Patrikidou A, Shiu KK, Nardecchia A, Lucchetti J, Roselli M, Arkenau HT. A systematic review and meta-analysis of PD-1/PD-L1 inhibitors in specific patient subgroups with advanced gastro-oesophageal junction and gastric adenocarcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Jan;157:103173. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103173. Epub 2020 Nov 18. PMID: 33278677.
 - 19) El Helali A, Tao J, Wong CHL, Chan WW, Mok KC, Wu WF, Shitara K, Mohler M, Boku N, Pang H, Lam KO. A meta-analysis with systematic review: Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced gastric cancer. *Front Oncol*. 2022 Oct 31;12:908026. doi: 10.3389/fonc.2022.908026. PMID: 36387109; PMCID: PMC9660259.
 - 20) Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, Kim YW, Kang WK, Langley RE, Choi YY, Kim KM, Nankivell MG, Morano F, Wotherspoon A, Valeri N, Kook MC, An JY, Grabsch HI, Fucà G, Noh SH, Sohn TS, Kim S, Di Bartolomeo M, Cunningham D, Lee J, Cheong JH, Smyth EC. Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Dec 10;37(35):3392-3400. doi: 10.1200/JCO.19.01124. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31513484.
 - 21) Li S, Xu Q, Dai X, Zhang X, Huang M, Huang K, Shi D, Wang J, Liu L. Neoadjuvant Therapy with Immune Checkpoint Inhibitors in Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2023 Jun;30(6):3594-3602. doi: 10.1245/s10434-023-13143-w. Epub 2023 Feb 16. PMID: 36795255.
 - 22) Nie R.C., Chen G.M., Yuan S.Q., Kim J.W., Zhou J., Nie M., Feng C.Y., Chen Y.B., Chen S., Zhou Z.W., et al. Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer Patients with Mismatch Repair Deficiency or Microsatellite Instability: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann. Surg. Oncol*. 2022;29:2324–2331. doi: 10.1245/s10434-021-11050-6.
 - 23) Yuan Z et al. Combining neoadjuvant chemotherapy with PD-1/PD-L1 inhibitors for locally advanced, resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2023 Jan 26;13:1103320. doi: 10.3389/fonc.2023.1103320. PMID: 36776290; PMCID: PMC9909552)
 - 24) Keshavjee SH, Moy RH, Reiner SL, Ryeom SW, Yoon SS. Gastric Cancer and the Immune System: The Key to Improving Outcomes? *Cancers (Basel)*. 2022 Nov 30;14(23):5940. doi: 10.3390/cancers14235940. PMID: 36497422; PMCID: PMC9739366.
 - 25) Stroes CI, van den Ende T, Derks S, van Laarhoven HWM. A systematic review of HER2 blockade for the curative treatment of gastroesophageal adenocarcinoma: Successes achieved and opportunities ahead. *Cancer Treat Rev*. 2021 Sep;99:102249. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102249. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34171733.
 - 26) Lee KE, Lee HJ, Kim YH, Yu HJ, Yang HK, Kim WH, Lee KU, Choe KJ, Kim JP. Prognostic significance of p53, nm23, PCNA and c-erbB-2 in gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2003 Apr;33(4):173-9. doi: 10.1093/jjco/hyg039. PMID: 12810831.

- 27) Safran H, Dipetrillo T, Akerman P, Ng T, Evans D, Steinhoff M, Benton D, Purviance J, Goldstein L, Tantravahi U, Kennedy T. Phase I/II study of trastuzumab, paclitaxel, cisplatin and radiation for locally advanced, HER2 overexpressing, esophageal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Feb 1;67(2):405-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.08.076. Epub 2006 Nov 9. PMID: 17097832.
- 28) Hofheinz RD, Haag GM, Ettrich TJ, Borchert K, Kretschmar A, Teschendorf C, et al. Perioperative trastuzumab and pertuzumab in combination with FLOT versus FLOT alone for HER2-positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: final results of the PETRARCA multicenter randomized phase II trial of the AIO. *J Clin Oncol* 2020;38:4502

Anhang

Eingeschlossene systematische Übersichtsarbeiten

Schlüsselfrage 1

Ren 2022

Ren J, He Q, Yin H, Zheng L, Li L, Wu X. Prognostic role and clinical significance of tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) and programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Clin Transl Oncol. 2023 May;25(5):1436-1445. doi: 10.1007/s12094-022-03040-1. Epub 2022 Dec 18. PMID: 36528835.

Eingeschlossene Studien:

Yan R, Yang X, Wang X, Wang B, Zhao Y, Huang W, et al. Association between intra-tumoral immune response and programmed death ligand 1 (PD-L1) in gastric cancer. Med Sci Monit. 2019; 25:6905–10
Pötzsch M, Berg E, Hummel M, Stein U, von Winterfeld M, Jöhrens K, et al. Better prognosis of gastric cancer patients with high levels of tumor infiltrating lymphocytes is counteracted by PD-1 expression. OncoImmunology. 2020;9(1):1824632

Ma J, Li J, Hao Y, Nie Y, Li Z, Qian M, et al. Differentiated tumor immune microenvironment of Epstein-Barr virus-associated and negative gastric cancer: Implication in prognosis and immunotherapy. Oncotarget. 2017;8(40):67094–103

Kang M, Ma X, Shi J, Chen G, Jin X, Wang J, et al. Distinct molecular phenotype and the potential prognostic value of immune prognostic index and tumor infiltrating lymphocytes in hepatoid adenocarcinoma of stomach. Transl Oncol. 2022; 19:101380

Geng Y, Wang H, Lu C, Li Q, Xu B, Jiang J, et al. Expression of costimulatory molecules B7–H1, B7–H4 and Foxp3+ Tregs in gastric cancer and its clinical significance. Int J Clin Oncol. 2015;20(2):273–81
Svensson MC, Borg D, Zhang C, Hedner C, Nodin B, Uhlén M, et al. Expression of PD-L1 and PD-1 in chemoradiotherapy-Naïve esophageal and gastric adenocarcinoma: relationship with mismatch repair status and survival. Front Oncol. 2019;9(MAR):136

Kim JH, Kim SY, Shin EY, Jung JH, Choi HJ, Jun KH. Expression patterns of programmed death-1 and programmed death-1 ligand-1 on T cells in gastric cancer. Oncol Lett. 2019;18(3):2661–9

Liu X, Guo Y, Huang C, Xu D, Zhu C, Xu J, et al. FOXP3+Tregs exhibit different infiltrating status and predict a distinct prognosis in primary lesions and hepatic metastases in stage III&IV advanced gastric cancer. Am J Transl Res. 2020;12(7):3629–44

Zurlo IV, Schino M, Strippoli A, Calegari MA, Cocomazzi A, Cassano A, et al. Predictive value of NLR, TILs (CD4+/CD8+) and PD-L1 expression for prognosis and response to preoperative chemotherapy in gastric cancer. Cancer Immunol Immunother. 2022;71(1):45–55

Kim JW, Nam KH, Ahn SH, Park DJ, Kim HH, Kim SH, et al. Prognostic implications of immunosuppressive protein expression in tumors as well as immune cell infiltration within the tumor microenvironment in gastric cancer. Gastric Cancer. 2016;19(1):42–52

Chang H, Jung WY, Kang Y, Lee H, Kim A, Kim HK, et al. Programmed death-ligand 1 expression in gastric adenocarcinoma is a poor prognostic factor in a high CD8+ tumor infiltrating lymphocytes group. Oncotarget. 2016;7(49):80426–34

Wang 2017

Wang Y, He L, Cheng Y. An independent survival prognostic role for human epidermal growth factor receptor 2 in gastric cancer: evidence from a meta-analysis. Clin Transl Oncol. 2018 Feb;20(2):212-220. doi: 10.1007/s12094-017-1711-5. Epub 2017 Jul 5. PMID: 28681313.

Eingeschlossene Studien:

Lordick F, Kang YK, Chung HC, Salman P, Oh SC, Bodoky G, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013; 14:490–9

- Zhang XL, Yang YS, Xu DP, Qu JH, Guo MZ, Gong Y, et al. Comparative study on overexpression of HER2/neu and HER3 in gastric cancer. *World J Surg*. 2009; 33:2112–8
- Tateishi M, Toda T, Minamisono Y, Nagasaki S. Clinicopathological significance of c-erbB-2 protein expression in human gastric carcinoma. *J Surg Oncol*. 1992; 49:209–12
- Tanner M, Hollmen M, Junttila TT, Kapanen AI, Tammola S, Soini Y, et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase II α gene amplification, intestinal type, poor prognosis, and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol*. 2005; 16:273–8
- Bria E, De Manzoni G, Beghelli S, Tomezzoli A, Barbi S, Di Gregorio C, et al. A clinical-biological risk stratification model for resected gastric cancer: prognostic impact of Her2, Fhit, and APC expression status. *Ann Oncol*. 2013; 24:693–701.
- Marx AH, Tharun L, Muth J, Dancau AM, Simon R, Yekebas E, et al. HER-2 amplification is highly homogenous in gastric cancer. *Hum Pathol*. 2009; 40:769–77
- Yan SY, Hu Y, Fan JG, Tao GQ, Lu YM, Cai X, et al. Clinicopathologic significance of HER-2/neu protein expression and gene amplification in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2011; 17:1501–6
- Nishina T, Fuse N, Kuwata T, Kadowaki S, Shinozaki E, Machida N, Yuki S, Ooki A, Kajiura S, Goji T, Yamanaka T, Sasaki T, Shitara K, Kuboki Y, Yoshino T, Ochiai A, Ohtsu A. Prognostic impact of human epidermal growth factor-2 (HER2) status on overall survival (OS) of advanced gastric cancer (AGC) patients (pts) treated with standard chemotherapy without trastuzumab as a first-line treatment: a Japanese multicenter collaborative retrospective study. *Clin J Oncol*. 2013; 31:4075
- Lee KE, Lee HJ, Kim YH, Yu HJ, Yang HK, Kim WH, et al. Prognostic significance of p53, nm23, PCNA and c-erbB-2 in gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2003; 33:173–9
- Janjigian YY, Werner D, Pauligk C, Steinmetz K, Kelsen DP, Jager E, et al. Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA International collaborative analysis. *Ann Oncol*. 2012; 23:2656–62
- Wang YY, Ye ZY, Li L, Zhao ZS, Shao QS, Tao HQ. ADAM 10 is associated with gastric cancer progression and prognosis of patients. *J Surg Oncol*. 2011; 103:116–23
- Barros-Silva JD, Leitao D, Afonso L, Vieira J, Dinis-Ribeiro M, Fragoso M, et al. Association of ERBB2 gene status with histopathological parameters and disease-specific survival in gastric carcinoma patients. *Br J Cancer*. 2009; 100:487–93
- Togami S, Sasajima Y, Oi T, Ishikawa M, Onda T, Ikeda S, et al. Clinicopathological and prognostic impact of human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) and hormone receptor expression in uterine papillary serous carcinoma. *Cancer Sci*. 2012; 103:926–32
- Kim JP, Oh ST, Hwang TS, Chi JG. The prognostic significance of c-erbB-2 and p53 protein expressions in gastric carcinoma—a multivariate analysis of prognostic factors. *J Korean Med Sci*. 1994; 9:248–53
- Lee HR, Kim JH, Uhm HD, Ahn JB, Rha SY, Cho JY, et al. Overexpression of c-ErbB-2 protein in gastric cancer by immunohistochemical stain. *Oncology*. 1996; 53:192–7
- Ghaderi A, Vasei M, Maleck-Hosseini SA, Gharesi-Fard B, Khodami M, Doroudchi M, et al. The expression of c-erbB-1 and c-erbB-2 in Iranian patients with gastric carcinoma. *Pathol Oncol Res*. 2002; 8:252–6
- Pinto-de-Sousa J, David L, Almeida R, Leitao D, Preto JR, Seixas M, et al. c-erb B-2 expression is associated with tumor location and venous invasion and influences survival of patients with gastric carcinoma. *Int J Surg Pathol*. 2002; 10:247–56
- Song HS, Do YR, Kim IH, Sohn SS, Kwon KY. Prognostic significance of immunohistochemical expression of EGFR and C-erbB-2 oncoprotein in curatively resected gastric cancer. *Cancer Res Treat*. 2004; 36:240–5.

He C, Bian XY, Ni XZ, Shen DP, Shen YY, Liu H, et al. Correlation of human epidermal growth factor receptor 2 expression with clinicopathological characteristics and prognosis in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2013; 19:2171–8

Yoon 2022

Yoon HH, Jin Z, Kour O, Kankeu Fonkoua LA, Shitara K, Gibson MK, Prokop LJ, Moehler M, Kang YK, Shi Q, Ajani JA. Association of PD-L1 Expression and Other Variables With Benefit From Immune Checkpoint Inhibition in Advanced Gastroesophageal Cancer: Systematic Review and Meta-analysis of 17 Phase 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2022 Oct 1;8(10):1456-1465. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.3707. PMID: 36006624; PMCID: PMC9412834.

Eingeschlossene Studien:

Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al.; CheckMate 648 Trial Investigators. Nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2022;386(5):449-462. doi: 10.1056/NEJMoa2111380

Luo H, Lu J, Bai Y, et al.; ESCORT-1st Investigators. Effect of Camrelizumab vs placebo added to chemotherapy on survival and progression-free survival in patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: the ESCORT-1st randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326(10):916-925. doi: 10.1001/jama.2021.12836

Shen L, Lu ZH, Wang JY, et al.. LBA52 Sintilimab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell cancer: first results of the phase III ORIENT-15 study. *Ann Oncol*. 2021;32(suppl 5):S1330. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.2132

Xu RH, Wang F, Cui C, et al.. JUPITER-06: a randomized, double-blind, phase III study of toripalimab versus placebo in combination with first-line chemotherapy for treatment naive advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). *Ann Oncol*. 2021;32:S1041. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1482

Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al.. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(11):1506-1517. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30626-6

Huang J, Xu J, Chen Y, et al.; ESCORT Study Group. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(6):832-842. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30110-8

Shen L, Kato K, Kim S-B, et al.. RATIONALE 302: randomized, phase 3 study of tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for advanced unresectable/metastatic esophageal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2021;39(15)(suppl):4012. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4012

Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al.. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10294):27-40. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2

Shitara K, Van Cutsem E, Bang Y-J, et al.. Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: the KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(10):1571-1580. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.3370

Kang Y-K, Chen L-T, Ryu M-H, et al.. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-clinical, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(2):234-247. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00692-6

Xu J, Jiang H, Pan Y, et al.. LBA53 Sintilimab plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma (ORIENT-16): first results of a randomized, double-blind, phase III study. *Ann Oncol*. 2021;32(suppl 5):S1331. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.2133

Moehler M, Dvorkin M, Boku N, et al.. Phase III trial of avelumab maintenance after first-line induction chemotherapy versus continuation of chemotherapy in patients with gastric cancers: results from JAVELIN gastric 100. *J Clin Oncol*. 2021;39(9):966-977. doi: 10.1200/JCO.20.00892

Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al.; KEYNOTE-061 investigators . Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, clinical, phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392(10142):123-133. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31257-1

Boku N, Satoh T, Ryu MH, et al.. Nivolumab in previously treated advanced gastric cancer (ATTRACTION-2): 3-year update and outcome of treatment beyond progression with nivolumab. *Gastric Cancer*. 2021;24(4):946-958. doi: 10.1007/s10120-021-01173-w

Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, et al.. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN gastric 300. *Ann Oncol*. 2018;29(10):2052-2060. doi: 10.1093/annonc/mdy264

Sun J-M, Shen L, Shah MA, et al.; KEYNOTE-590 Investigators . Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-clinical, phase 3 study. *Lancet*. 2021;398(10302):759-771. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01234-4

Kojima T, Shah MA, Muro K, et al.; KEYNOTE-181 Investigators . Randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(35):4138-4148. doi: 10.1200/JCO.20.01888

Polom 2017

Polom K, Marano L, Marrelli D, De Luca R, Roviello G, Savelli V, Tan P, Roviello F. Meta-analysis of microsatellite instability in relation to clinicopathological characteristics and overall survival in gastric cancer. *Br J Surg*. 2018 Feb;105(3):159-167. doi: 10.1002/bjs.10663. Epub 2017 Nov 1. PMID: 29091259.

Eingeschlossene Studien:

An JY, Kim H, Cheong JH, Hyung WJ, Kim H, Noh SH. Microsatellite instability in sporadic gastric cancer: its prognostic role and guidance for 5-FU based chemotherapy after R0 resection. *Int J Cancer*. 2012 Jul 15;131(2):505-11. doi: 10.1002/ijc.26399. Epub 2011 Nov 19. PMID: 21898388

Bae YS, Kim H, Noh SH, Kim H. Usefulness of Immunohistochemistry for Microsatellite Instability Screening in Gastric Cancer. *Gut Liver*. 2015 Sep 23;9(5):629-35. doi: 10.5009/gnl15133. PMID: 26343070; PMCID: PMC4562780.

Chiaravalli AM, Cornaggia M, Furlan D, Capella C, Fiocca R, Tagliabue G, Klersy C, Solcia E. The role of histological investigation in prognostic evaluation of advanced gastric cancer. Analysis of histological structure and molecular changes compared with invasive pattern and stage. *Virchows Arch*. 2001 Aug;439(2):158-69. doi: 10.1007/s004280100441. PMID: 11561756.

Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim KM, Ting JC, Wong SS, Liu J, Yue YG, Wang J, Yu K, Ye XS, Do IG, Liu S, Gong L, Fu J, Jin JG, Choi MG, Sohn TS, Lee JH, Bae JM, Kim ST, Park SH, Sohn I, Jung SH, Tan P, Chen R, Hardwick J, Kang WK, Ayers M, Hongyue D, Reinhard C, Loboda A, Kim S, Aggarwal A. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med*. 2015 May;21(5):449-56. doi: 10.1038/nm.3850. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25894828.

Czopek J, Bialas M, Rudzki Z, Zazula M, Pituch-Noworolska A, Zembala M, Popiela T, Kulig J, Kolodziejczyk P, Stachura J. The relationship between gastric cancer cells circulating in the blood and microsatellite instability positive gastric carcinomas. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Apr;16 Suppl 2:128-36. doi: 10.1046/j.1365-2036.16.s2.5.x. PMID: 11966533.

Falchetti M, Saieva C, Lupi R, Masala G, Rizzolo P, Zanna I, Ceccarelli K, Sera F, Mariani-Costantini R, Nesi G, Palli D, Ottini L. Gastric cancer with high-level microsatellite instability: target gene mutations,

clinicopathologic features, and long-term survival. *Hum Pathol.* 2008 Jun;39(6):925-32. doi: 10.1016/j.humpath.2007.10.024. Epub 2008 Apr 28. PMID: 18440592.

Gazvoda B, Juvan R, Zupanec-Pajnic I, Repse S, Ferlan-Marolt K, Balazic J, Komel R. Genetic changes in Slovenian patients with gastric adenocarcinoma evaluated in terms of microsatellite DNA. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Dec;19(12):1082-9. doi: 10.1097/MEG.0b013e3282f13cf9. PMID: 17998833.

Giampieri R, Maccaroni E, Mandolesi A, Del Prete M, Andrikou K, Faloppi L, Bittoni A, Bianconi M, Scarpelli M, Bracci R, Scartozzi M, Cascinu S. Mismatch repair deficiency may affect clinical outcome through immune response activation in metastatic gastric cancer patients receiving first-line chemotherapy. *Gastric Cancer.* 2017 Jan;20(1):156-163. doi: 10.1007/s10120-016-0594-4. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26796888.

Fang WL, Chang SC, Lan YT, Huang KH, Chen JH, Lo SS, Hsieh MC, Li AF, Wu CW, Chiou SH. Microsatellite instability is associated with a better prognosis for gastric cancer patients after curative surgery. *World J Surg.* 2012 Sep;36(9):2131-8. doi: 10.1007/s00268-012-1652-7. PMID: 22669398.

Inada R, Sekine S, Taniguchi H, Tsuda H, Katai H, Fujiwara T, Kushima R. ARID1A expression in gastric adenocarcinoma: clinicopathological significance and correlation with DNA mismatch repair status. *World J Gastroenterol.* 2015 Feb 21;21(7):2159-68. doi: 10.3748/wjg.v21.i7.2159. PMID: 25717252; PMCID: PMC4326154.

Kim H, An JY, Noh SH, Shin SK, Lee YC, Kim H. High microsatellite instability predicts good prognosis in intestinal-type gastric cancers. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Mar;26(3):585-92. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06487.x. PMID: 21332554.

Kim JY, Shin NR, Kim A, Lee HJ, Park WY, Kim JY, Lee CH, Huh GY, Park DY. Microsatellite instability status in gastric cancer: a reappraisal of its clinical significance and relationship with mucin phenotypes. *Korean J Pathol.* 2013 Feb;47(1):28-35. doi: 10.4132/KoreanJPathol.2013.47.1.28. Epub 2013 Feb 25. PMID: 23483099; PMCID: PMC3589606.

Marrelli D, Polom K, Pascale V, Vindigni C, Piagnerelli R, De Franco L, Ferrara F, Roviello G, Garosi L, Petrioli R, Roviello F. Strong Prognostic Value of Microsatellite Instability in Intestinal Type Non-cardia Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016 Mar;23(3):943-50. doi: 10.1245/s10434-015-4931-3. Epub 2015 Nov 3. PMID: 26530444.

Perez RO, Jacob CE, D'Ottaviano FL, Alvarenga C, Ribeiro AS, Ribeiro U Jr, Bresciani CJ, Zilberstein B, Krieger JE, Habr-Gama A, Gama-Rodrigues JJ. Microsatellite instability in solitary and sporadic gastric cancer. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2004 Oct;59(5):279-85. doi: 10.1590/s0041-87812004000500010. Epub 2004 Oct 29. PMID: 15543400.

Oki E, Kakeji Y, Zhao Y, Yoshida R, Ando K, Masuda T, Ohgaki K, Morita M, Maehara Y. Chemosensitivity and survival in gastric cancer patients with microsatellite instability. *Ann Surg Oncol.* 2009 Sep;16(9):2510-5. doi: 10.1245/s10434-009-0580-8. Epub 2009 Jun 30. PMID: 19565284.

Oliveira C, Seruca R, Seixas M, Sobrinho-Simões M. The clinicopathological features of gastric carcinomas with microsatellite instability may be mediated by mutations of different "target genes": a study of the TGFbeta RII, IGFII R, and BAX genes. *Am J Pathol.* 1998 Oct;153(4):1211-9. doi: 10.1016/s0002-9440(10)65665-9. PMID: 9777952; PMCID: PMC1853052.

Warneke VS, Behrens HM, Haag J, Balschun K, Böger C, Becker T, Ebert MP, Lordick F, Röcken C. Prognostic and putative predictive biomarkers of gastric cancer for personalized medicine. *Diagn Mol Pathol.* 2013 Sep;22(3):127-37. doi: 10.1097/PDM.0b013e318284188e. PMID: 23846438.

Schneider BG, Bravo JC, Roa JC, Roa I, Kim MC, Lee KM, Plaisance KT Jr, McBride CM, Mera R. Microsatellite instability, prognosis and metastasis in gastric cancers from a low-risk population. *Int J Cancer.* 2000 Sep 20;89(5):444-52. doi: 10.1002/1097-0215(20000920)89:5<444::aid-ijc8>3.0.co;2-f. PMID: 11008207.

Wirtz HC, Müller W, Noguchi T, Scheven M, Rüschhoff J, Hommel G, Gabbert HE. Prognostic value and clinicopathological profile of microsatellite instability in gastric cancer. *Clin Cancer Res*. 1998 Jul;4(7):1749-54. PMID: 9676851.

Yamamoto M, Taguchi K, Yamanaka T, Matsuyama A, Yoshinaga K, Tsutsui S, Ishida T. Outcome and status of microsatellite stability in Japanese atomic bomb survivors with early gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2013 Mar;20(3):798-803. doi: 10.1245/s10434-012-2567-0. Epub 2012 Nov 13. PMID: 23149851.

Zhao Y, Zheng ZC, Luo YH, Piao HZ, Zheng GL, Shi JY, Zhang T, Zhang JJ. Low-frequency microsatellite instability in genomic di-nucleotide sequences correlates with lymphatic invasion and poor prognosis in gastric cancer. *Cell Biochem Biophys*. 2015 Jan;71(1):235-41. doi: 10.1007/s12013-014-0189-9. PMID: 25108737.

Zhuo 2020

Zhuo ZG, Deng HY, Song TN, Alai GH, Shen X, Lin YD. Predictors for the clinical benefit of anti-PD-1/PD-L1 therapy in advanced gastroesophageal cancer: a meta-analysis of clinical trials. *Ann Palliat Med*. 2020 Sep;9(5):2524-2537. doi: 10.21037/apm-19-430a. PMID: 33065778.

Eingeschlossene Studien:

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

Shitara K, Ozguroglu M, Bang Y-J, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392:123-33

Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol* 2018;4: e180013

Janjigian Yy BJCEKJWAPASPOPAPKJDEJDB. CheckMate-032 study: efficacy and safety of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36:2836.

Huang J, Xu B, Mo H, et al. Safety, Activity, and Biomarkers of SHR-1210, an Anti-PD-1 Antibody, for Patients with Advanced Esophageal Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2018; 24:1296-304

Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nat Med* 2018; 24:1449-58

Kato R, Yamasaki M, Urakawa S, et al. Increased Tim-3(+) T cells in PBMCs during nivolumab therapy correlate with responses and prognosis of advanced esophageal squamous cell carcinoma patients. *Cancer Immunol Immunother* 2018; 67:1673-83.

Doi T, Piha-Paul SA, Jalal SI, et al. Safety and antitumor activity of the anti-programmed death-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2018; 36:61-7

Xue 2022

Xue C, Xu YH. Trastuzumab combined chemotherapy for the treatment of HER2-positive advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Aug 26;101(34): e29992. doi: 10.1097/MD.0000000000002992. PMID: 36042610; PMCID: PMC9410626.

Eingeschlossene Studien:

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

Cao RH, Su WY, Hu Q, et al. The clinical efficacy of trastuzumab and SOX regimen in the treatment of HER-2 positive advanced gastric cancer. *Prog Modern Biomed*. 2017; 17:680–3

Chen HZ, Pang LR, Chen J. A clinical study of trastuzumab combined with SOX regimen in the treatment of advanced gastric cancer. *Modern Pract Med*. 2015; 27:335–7

Huang F, Gao F. The short-term and long-term efficacy of HER2-positive trastuzumab in the treatment of advanced gastric cancer and its effect on tumor markers. *J Pract Cancer*. 2017; 32:26:2014–6

Lan H, Xie YR, Zhou YF, et al. The effect of trastuzumab adjuvant chemotherapy on the expression of P53 and EGFR in HER-2 positive advanced gastric cancer. *Modern Chin Doc*. 2019; 57:36–8

Li P, Fan LX, Zhang YM. Analysis of the efficacy of trastuzumab combined with oxaliplatin and Teggio in the treatment of Her-2 positive advanced gastric cancer. *J Chin Med*. 2014; B12:491

Li H, Shi CS. Safety of trastuzumab adjuvant therapy for HER2-positive advanced gastric cancer and its effect on serum tumor markers. *J Changchun Univ Chin Med*. 2022; 38:88–92

Lv L, Guo LY, Wei WH. The clinical efficacy of trastuzumab chemotherapy combined with XP chemotherapy in the treatment of human Egfr 2 positive advanced gastric cancer. *Chin Foreign Med Res*. 2021; 19:151–3

Sawaki A, Ohashi Y, Omuro Y, et al. Efficacy of trastuzumab in Japanese patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a subgroup analysis of the trastuzumab for gastric cancer (ToGA) study. *Gastric Cancer*. 2012; 118:313–22

Shen L, Xu JM, Feng FY, et al. A multicenter, randomized, controlled, phase III trial of trastuzumab chemotherapy in the first-line treatment of EGFR, inoperable locally advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction in a Chinese subgroup is reported. *Chin J Oncol*. 2013; 35:295–300

Song ZG, Zhang X, Wang JD, et al. The effect of tegafur+oxaliplatin trastuzumab on HER-2-positive patients with advanced gastric cancer. *Chin J Integr Trad Western Med Dig*. 2017; 10:730–3

Wang YY, Guo LB, Tan SY. The efficacy and safety of trastuzumab and Folfox regimen in the treatment of HER-2 positive advanced gastric cancer. *Modern Med*. 2019; 47:170–4

Wu JY, Xie YR. The efficacy of trastuzumab combined with capecitabine and cisplatin in the treatment of HER2-positive advanced gastric cancer. *Clin Educ Gen Pract Med*. 2020; 18:10–3

Yang YW, Zheng JC, Chen F, et al. To evaluate the efficacy of trastuzumab and SOX regimen in the treatment of advanced gastric cancer. *China Continuing Medical Education*. 2015; 30:148–9

Yang GY. The clinical efficacy of trastuzumab chemotherapy combined with XP chemotherapy in the treatment of HER2-positive advanced gastric cancer. *Henan Med Res*. 2019; 28:1648–50

Yu XL, Li F, Liu J. Clinical evaluation of CAF chemotherapy regimen, trastuzumab and emotional intervention in the treatment of gastric cancer. *China Pharm*. 2016; 20:39–41

Zhu LB, Ma R, Li LL, et al. The clinical efficacy of trastuzumab combined with oxaliplatin and 5-fluorouracil in the treatment of advanced gastric cancer with high expression of HER-2 NEU. *Chin J Difficult and Complicated Cases*. 2013; 12:930–2

Zhu LB, Ma R, Liu X, et al. The clinical effect and 2-year prognosis of advanced cardiac cancer patients with Her-2 overexpression treated with trastuzumab and conventional chemotherapy. *Adv Modern Biomed.* 2013; 13:67–70

Pietrantonio 2021

Pietrantonio F, Randon G, Di Bartolomeo M, Luciani A, Chao J, Smyth EC, Petrelli F. Predictive role of microsatellite instability for PD-1 blockade in patients with advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *ESMO Open.* 2021 Feb;6(1):100036. doi: 10.1016/j.esmoop.2020.100036. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33460964; PMCID: PMC7815473

Eingeschlossene Studien:

Shitara K., Özgüroğlu M., Bang Y.-J. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392(10142):123–133

Shitara K., Van Cutsem E., Bang Y.-J. Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: the KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(10):1571–1580

Moehler M., Shitara K., Garrido M. LBA6_PR Nivolumab (nivo) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)/esophageal adenocarcinoma (EAC): first results of the CheckMate 649 study. *Ann Oncol.* 2020;31:S1191

Moehler M., Dvorkin M., Boku N. Phase III trial of avelumab maintenance after first-line induction chemotherapy versus continuation of chemotherapy in patients with gastric cancers: results from JAVELIN gastric 100. *J Clin Oncol.* 2020 doi: 10.1200/JCO.20.00892. JCO2000892

Eingeschlossene systematische Übersichtsarbeiten

Schlüsselfrage 2

Pietrantonio 2019

Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, Kim YW, Kang WK, Langley RE, Choi YY, Kim KM, Nankivell MG, Morano F, Wotherspoon A, Valeri N, Kook MC, An JY, Grabsch HI, Fucà G, Noh SH, Sohn TS, Kim S, Di Bartolomeo M, Cunningham D, Lee J, Cheong JH, Smyth EC. Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. J Clin Oncol. 2019 Dec 10;37(35):3392-3400. doi: 10.1200/JCO.19.01124. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31513484.

Eingeschlossene Studien:

Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al: Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): A phase 3 open-label, randomised controlled trial. Lancet 379:315-321, 2012

Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, et al: Mismatch repair deficiency, microsatellite instability, and survival: An exploratory analysis of the medical research council adjuvant gastric infusional chemotherapy (MAGIC) trial. JAMA Oncol 3:1197-1203, 2017

Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, Lim HY, Choi MG, Sohn TS, Noh JH, Bae JM, Ahn YC, Sohn I, Jung SH, Park CK, Kim KM, Kang WK. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. J Clin Oncol. 2012 Jan 20;30(3):268-73. doi: 10.1200/JCO.2011.39.1953. Epub 2011 Dec 19. PMID: 22184384.

Bajetta E, Floriani I, Di Bartolomeo M, Labianca R, Falcone A, Di Costanzo F, Comella G, Amadori D, Pinto C, Carlomagno C, Nitti D, Daniele B, Mini E, Poli D, Santoro A, Mosconi S, Casaretti R, Boni C, Pinotti G, Bidoli P, Landi L, Rosati G, Ravaoli A, Cantore M, Di Fabio F, Aitini E, Marchet A; ITACA-S (Intergroup Trial of Adjuvant Chemotherapy in Adenocarcinoma of the Stomach Trial) Study Group. Randomized trial on adjuvant treatment with FOLFIRI followed by docetaxel and cisplatin versus 5-fluorouracil and folinic acid for radically resected gastric cancer. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1373-1378. doi: 10.1093/annonc/mdu146. Epub 2014 Apr 12. PMID: 24728035.

Li 2023

Li S, Xu Q, Dai X, Zhang X, Huang M, Huang K, Shi D, Wang J, Liu L. Neoadjuvant Therapy with Immune Checkpoint Inhibitors in Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Surg Oncol. 2023 Jun;30(6):3594-3602. doi: 10.1245/s10434-023-13143-w. Epub 2023 Feb 16. PMID: 36795255.

Eingeschlossene Studien:

Takiguchi S, Shitara K, Takiguchi N, et al. Neoadjuvant nivolumab monotherapy in patients with resectable gastric cancer: Preliminary results from a multicenter study. 2021;39(15_suppl):4026

Liu Y, Han G, Li H, et al. Camrelizumab combined with FLOFOX as neoadjuvant therapy for resectable locally advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: Updated results of efficacy and safety. 2021;39(15_suppl):4036-

Alcindor T, Opu T, Elkrief A, et al. Phase II trial of perioperative chemotherapy + avelumab in locally advanced gastroesophageal adenocarcinoma: Preliminary results. 2021;39(15_suppl):4046-

Li H, Deng J, Ge S, et al. Phase II study of perioperative toripalimab in combination with FLOT in patients with locally advanced resectable gastric/gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. 2021;39(15_suppl):4050-

Kennedy T, Shah MM, In H, et al. Preoperative pembrolizumab for MSI high, EBV positive or PD-L1 positive locally advanced gastric cancer followed by surgery and adjuvant chemoradiation with pembrolizumab: Interim results of a phase 2 multi-center trial (NCT03257163). 2021;39(15_suppl):e16111-e.

Liu N, Liu Z, Zhou Y, et al. Efficacy and safety of camrelizumab combined with FLOT versus FLOT alone as neoadjuvant therapy in patients with resectable locally advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma who received D2 radical gastrectomy. 2021;39(15_suppl):e16020-e

Wei J, Lu X, Liu Q, et al. SHARED: Efficacy and safety of sintilimab in combination with concurrent chemoradiotherapy (cCRT) in patients with locally advanced gastric (G) or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. 2021;39(15_suppl):4040-

Li N, Li Z, Fu Q, et al. Phase II study of sintilimab combined with FLOT regimen for neoadjuvant treatment of gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. 2021;39(3_suppl):216-

Tang Z, Wang Y, Liu D, et al. Phase II study of neoadjuvant camrelizumab combined with chemoradiation for locally advanced proximal gastric cancer (Neo-PLANET, NCT03631615). *Annals of Oncology*. 2021;32 S1040-S75

Al-Batran S-E, Lorenzen S, Thuss-Patience PC, 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 randomized, multicenter, phase IIb trial of the FLOT-AIO German Gastric Cancer Group and Swiss SAKK. 2022;40(16_suppl):4003-

Tang J, Huang J, Zhang B, et al. Perioperative chemotherapy with LP002, an anti-PD-L1 antibody, in patients with resectable gastric and gastroesophageal junction cancer: A prospective, open-label, phase Ib trial. 2022;40(16_suppl):4041-

Sun W, Saeed A, Al-Rajabi RMdT, et al. A phase II study of perioperative mFOLFOX plus pembrolizumab combination in patients with potentially resectable adenocarcinoma of the esophageal, gastroesophageal junction (GEJ) and stomach. 2022;40(16_suppl):4047-

Verschoor YL, Kodach L, Berg Jvd, et al. Neoadjuvant atezolizumab plus docetaxel/oxaliplatin/capecitabine in non-metastatic gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: The PANDA trial. 2022;40(16_suppl):4059-

Ding X, Li B, Xue Q, et al. Perioperative sintilimab combination with SOX for resectable locally advanced gastric/gastroesophageal junction cancer(GC/GEJC): Initial findings of a single-arm phase II trial. 2022;40(4_suppl):294-

Tao K, Yin Y, Lin Y, et al. Neoadjuvant PD-1 inhibitor tislelizumab combined with s-1 plus oxaliplatin in patients with local advanced gastric cancer or gastroesophageal junction adenocarcinoma: Interim results of a single-arm, phase II trial. 2022;40(4_suppl):300-

André T, Tougeron D, Piessen G, 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.0(0):JCO.22.00686.

Jiang H, Yu X, Li N, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant sintilimab, oxaliplatin and capecitabine in patients with locally advanced, resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: early results of a phase 2 study. *J Immunother Cancer*. 2022;10(3)

Athauda A, Starling N, Chau I, et al. Perioperative FLOT plus anti-PD-L1 avelumab (FLOT-A) in resectable oesophagogastric adenocarcinoma (OGA): Interim safety analysis results from the ICONIC trial. 2021;39(3_suppl):201-

Zhao Y, Han G, Zhuang J, et al. Efficacy and safety of camrelizumab combined with FOLFOX as neoadjuvant therapy for patients with resectable locally advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma who received D2 radical gastrectomy. 2020;38(15_suppl):e16549-e.

Li S, Yu W, Xie F, et al. A prospective, phase II, single-arm study of neoadjuvant/conversion therapy with camrelizumab, apatinib, S-1 ± oxaliplatin for locally advanced cT4a/bN+ gastric cancer. 2021;39(15_suppl):406

Nie 2022

Nie R.C., Chen G.M., Yuan S.Q., Kim J.W., Zhou J., Nie M., Feng C.Y., Chen Y.B., Chen S., Zhou Z.W., et al. Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer Patients with Mismatch Repair Deficiency or Microsatellite Instability: Systematic Review and Meta-Analysis. Ann. Surg. Oncol. 2022;29:2324–2331. doi: 10.1245/s10434-021-11050-6.

Eingeschlossene Studien:

Wang JB, Li P, Liu XL, et al. An immune checkpoint score system for prognostic evaluation and adjuvant chemotherapy selection in gastric cancer. Nat Commun. 2020;11:6352

Choi YY, Kim H, Shin SJ, et al. Microsatellite instability and programmed cell death-ligand 1 expression in stage II/III gastric cancer: post hoc analysis of the CLASSIC randomized controlled study. Ann Surg. 2019;270:309–16

Kim JW, Cho SY, Chae J, et al. Adjuvant chemotherapy in microsatellite instability-high gastric cancer. Cancer Res Treat. 2020;52:1178–87

Sohn BH, Hwang JE, Jang HJ, et al. Clinical significance of four molecular subtypes of gastric cancer identified by the Cancer Genome Atlas Project. Clin Cancer Res. 2017

Ramos M, Pereira MA, Amorim LC, et al. Gastric cancer molecular classification and adjuvant therapy: is there a different benefit according to the subtype? J Surg Oncol. 2020;121:804–13

Tsai CY, Lin TA, Huang SC, et al. Is adjuvant chemotherapy necessary for patients with deficient mismatch repair gastric cancer? Autophagy inhibition matches the mismatched Oncologist. 2020;25:e1021–30

Yang N, Wu Y, Jin M, et al. Microsatellite instability and Epstein-Barr virus combined with PD-L1 could serve as a potential strategy for predicting the prognosis and efficacy of postoperative chemotherapy in gastric cancer. PeerJ. 2021;9:e11481

Stroes 2021

Stroes CI, van den Ende T, Derks S, van Laarhoven HWM. A systematic review of HER2 blockade for the curative treatment of gastroesophageal adenocarcinoma: Successes achieved and opportunities ahead. Cancer Treat Rev. 2021 Sep;99:102249. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102249. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34171733.

Eingeschlossene Studien:

Safran H, DiPetrillo T, Nadeem A, Steinhoff M, Tantravahi U, Rathore R, Wanebo H, Hughes M, Maia C, Tsai JY, Pasquariello T, Pepperell JR, Cioffi W, Kennedy T, Reeder L, Ng T, Adrian A, Goldstein L, Chak B, Choy H. Trastuzumab, paclitaxel, cisplatin, and radiation for adenocarcinoma of the esophagus: a phase I study. Cancer Invest. 2004;22(5):670-7. doi: 10.1081/cnv-200032951. PMID: 15581047.

Safran H, Dipetrillo T, Akerman P, Ng T, Evans D, Steinhoff M, Benton D, Purviance J, Goldstein L, Tantravahi U, Kennedy T. Phase I/II study of trastuzumab, paclitaxel, cisplatin and radiation for locally advanced, HER2 overexpressing, esophageal adenocarcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Feb 1;67(2):405-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.08.076. Epub 2006 Nov 9. PMID: 17097832.

Hofheinz R., Hegewisch-Becker S., Kunzmann V., Thuss-Patience P., Fuchs M., Homann N. et al., Trastuzumab in combination with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) as perioperative treatment for patients with HER2-positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: A phase II trial of the AIO Gastric Cancer Study Group. Int J Cancer. 2021

Rivera F, Izquierdo-Manuel M, García-Alfonso P, Martínez de Castro E, Gallego J, Limón ML, Alsina M, López L, Galán M, Falcó E, Manzano JL, González E, Muñoz-Unceta N, López C, Aranda E, Fernández E, Jorge M, Jiménez-Fonseca P. Perioperative trastuzumab, capecitabine and oxaliplatin in patients with HER2-positive resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: NEOHX phase II trial. Eur J Cancer. 2021 Mar;145:158-167. doi: 10.1016/j.ejca.2020.12.005. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33485079.

Shepard G, Arrowsmith ER, Murphy P, Barton JH Jr, Peyton JD, Mainwaring M, Blakely L, Maun NA, Bendell JC. A Phase II Study with Lead-In Safety Cohort of 5-Fluorouracil, Oxaliplatin, and Lapatinib in

Combination with Radiation Therapy as Neoadjuvant Treatment for Patients with Localized HER2-Positive Esophagogastric Adenocarcinomas. *Oncologist*. 2017 Oct;22(10):1152-e98. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0186. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28765502; PMCID: PMC5634766.

Smyth EC, Rowley S, Cafferty FH, Allum W, Grabsch HI, Stenning S, Wotherspoon A, Alderson D, Crosby T, Mansoor W, Waters JS, Neville-Webbe H, Darby S, Dent J, Seymour M, Thompson J, Sothi S, Blazeby J, Langley RE, Cunningham D. Safety and Efficacy of the Addition of Lapatinib to Perioperative Chemotherapy for Resectable HER2-Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma: A Randomized Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019 Aug 1;5(8):1181-1187. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1179. PMID: 31219517; PMCID: PMC6587151.

Stroes CI, Schokker S, Creemers A, Molenaar RJ, Hulshof MCCM, van der Woude SO, Bennink RJ, Mathôt RAA, Krishnadath KK, Punt CJA, Verhoeven RHA, van Oijen MGH, Creemers GJ, Nieuwenhuijzen GAP, van der Sangen MJC, Beerepoot LV, Heisterkamp J, Los M, Slingerland M, Cats A, Hospers GAP, Bijlsma MF, van Berge Henegouwen MI, Meijer SL, van Laarhoven HWM. Phase II Feasibility and Biomarker Study of Neoadjuvant Trastuzumab and Pertuzumab With Chemoradiotherapy for Resectable Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Esophageal Adenocarcinoma: TRAP Study. *J Clin Oncol*. 2020 Feb 10;38(5):462-471. doi: 10.1200/JCO.19.01814. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31809243; PMCID: PMC7007286.

Thomas A, Virdee PS, Eatock M, Lord SR, Falk S, Anthoney DA, Turkington RC, Goff M, Elhussein L, Collins L, Love S, Moschandreass J, Middleton MR. Dual Erb B Inhibition in Oesophago-gastric Cancer (DEBIOC): A phase I dose escalating safety study and randomised dose expansion of AZD8931 in combination with oxaliplatin and capecitabine chemotherapy in patients with oesophagogastric adenocarcinoma. *Eur J Cancer*. 2020 Jan;124:131-141. doi: 10.1016/j.ejca.2019.10.010. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31765988; PMCID: PMC6947485.

Liste der im Volltext gesichteten ausgeschlossenen Studien

Schlüsselfrage 1:

Bereits in aktueller systematischer Übersichtsarbeit enthalten

Noori M, Fayyaz F, Zali MR, Bashash D. Predictive value of PD-L1 expression in response to immune checkpoint inhibitors for gastric cancer treatment: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2023 Jul-Dec;23(9):1029-1039. doi: 10.1080/14737140.2023.2238896. Epub 2023 Jul 27. PMID: 37466449.

Kundel Y, Sternschuss M, Moore A, Perl G, Brenner B, Goldvaser H. Efficacy of immune-checkpoint inhibitors in metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma by patient subgroups: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2020 Oct;9(20):7613-7625. doi: 10.1002/cam4.3417. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32869544; PMCID: PMC7571828.

Dubois M, Liscia N, Brunetti O, Ziranu P, Lai E, Argentiero A, Mazza E, Cascinu S, Silvestris N, Casadei-Gardini A, Scartozzi M. The role of immune checkpoint inhibitors in the treatment sequence of advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022 May;173:103674. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103674. Epub 2022 Mar 30. PMID: 35364261.

Noori M, Mahjoubfar A, Azizi S, Fayyaz F, Rezaei N. Immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line therapy for advanced gastric and esophageal cancers: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2022 Dec;113(Pt A):109317. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109317. Epub 2022 Oct 14. PMID: 36252494.

Guo X, Yang B, He L, Sun Y, Song Y, Qu X. PD-1 inhibitors plus oxaliplatin or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatments for advanced gastric cancer: A network meta-analysis. *Front Immunol.* 2022 Aug 8;13:905651. doi: 10.3389/fimmu.2022.905651. PMID: 36003374; PMCID: PMC9393421.

Lei YY, Huang JY, Zhao QR, Jiang N, Xu HM, Wang ZN, Li HQ, Zhang SB, Sun Z. The clinicopathological parameters and prognostic significance of HER2 expression in gastric cancer patients: a meta-analysis of literature. *World J Surg Oncol.* 2017 Mar 21;15(1):68. doi: 10.1186/s12957-017-1132-5. PMID: 28327158; PMCID: PMC5359900.

Formica V, Morelli C, Patrikidou A, Shiu KK, Nardecchia A, Lucchetti J, Roselli M, Arkenau HT. A systematic review and meta-analysis of PD-1/PD-L1 inhibitors in specific patient subgroups with advanced gastro-oesophageal junction and gastric adenocarcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021 Jan;157:103173. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103173. Epub 2020 Nov 18. PMID: 33278677.

El Helali A, Tao J, Wong CHL, Chan WW, Mok KC, Wu WF, Shitara K, Mohler M, Boku N, Pang H, Lam KO. A meta-analysis with systematic review: Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced gastric cancer. *Front Oncol.* 2022 Oct 31;12:908026. doi: 10.3389/fonc.2022.908026. PMID: 36387109; PMCID: PMC9660259.

Andere Indikation

Gu L, Chen M, Guo D, Zhu H, Zhang W, Pan J, Zhong X, Li X, Qian H, Wang X. PD-L1 and gastric cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017 Aug 10;12(8):e0182692. doi: 10.1371/journal.pone.0182692. PMID: 28796808; PMCID: PMC5552131

Schlüsselfrage 2:

Bereits in aktueller systematischer Übersichtsarbeit enthalten

Combining neoadjuvant chemotherapy with PD-1/PD-L1 inhibitors for locally advanced, resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. Yuan Z et al., *Front Oncol.* 2023 Jan 26;13:1103320. doi: 10.3389/fonc.2023.1103320. PMID: 36776290; PMCID: PMC9909552)

Keshavjee SH, Moy RH, Reiner SL, Ryeom SW, Yoon SS. Gastric Cancer and the Immune System: The Key to Improving Outcomes? *Cancers (Basel)*. 2022 Nov 30;14(23):5940. doi: 10.3390/cancers14235940. PMID: 36497422; PMCID: PMC9739366.

Suchstrategie zur Schlüsselfrage 1

Pubmed

((("stomach neoplasms"[MeSH Terms] OR ("stomach"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "stomach neoplasms"[All Fields] OR ("gastric"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "gastric cancer"[All Fields]) AND ("PD-L1"[All Fields] OR ("microsatellite instability"[MeSH Terms] OR ("microsatellite"[All Fields] AND "instability"[All Fields]) OR "microsatellite instability"[All Fields]) OR "MSI-H"[All Fields] OR ("receptor, erbb 2"[MeSH Terms] OR ("receptor"[All Fields] AND "erbb 2"[All Fields]) OR "erbb-2 receptor"[All Fields] OR "her 2"[All Fields] OR "genes, erbb 2"[MeSH Terms] OR ("genes"[All Fields] AND "erbb 2"[All Fields]) OR "erbb-2 genes"[All Fields]) OR ("immune checkpoint inhibitors"[Pharmacological Action] OR "immune checkpoint inhibitors"[MeSH Terms] OR ("immune"[All Fields] AND "checkpoint"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "immune checkpoint inhibitors"[All Fields] OR ("immune"[All Fields] AND "checkpoint"[All Fields] AND "inhibitor"[All Fields]) OR "immune checkpoint inhibitor"[All Fields]) OR ("prognostic"[All Fields] OR "prognostical"[All Fields] OR "prognostically"[All Fields] OR "prognosticate"[All Fields] OR "prognosticated"[All Fields] OR "prognosticates"[All Fields] OR "prognosticating"[All Fields] OR "prognostication"[All Fields] OR "prognostications"[All Fields] OR "prognosticator"[All Fields] OR "prognosticators"[All Fields] OR "prognostics"[All Fields]) AND ("biomarker s"[All Fields] OR "biomarkers"[MeSH Terms] OR "biomarkers"[All Fields] OR "biomarker"[All Fields]))) AND ((meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter] OR german[Filter]) AND (2017:2023[pdat]))

Epistemonikos

(title:(gastric cancer) OR abstract:(gastric cancer)) AND (title:((microsatellite instability) OR (MSI-H) OR (PD-L1) OR (HER-2) OR (immune checkpoint inhibitor)) OR abstract:((microsatellite instability) OR (MSI-H) OR (PD-L1) OR (HER-2) OR (immune checkpoint inhibitor)))

Schlüsselfrage 1	
Datum und Anzahl der Treffer in Pubmed u. Epistemonikos	28.08.2023, 234 Treffer in Pubmed 64 Treffer in Epistemonikos
Referenzen von Fachvertretern + Handsuche	5 (bereits in Suche enthalten)
Anzahl der Treffer	302 Treffer

Suchstrategie zur Schlüsselfrage 2

Pubmed

((("stomach neoplasms"[MeSH Terms] OR ("stomach"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "stomach neoplasms"[All Fields] OR ("gastric"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "gastric cancer"[All Fields]) AND ("PD-L1"[All Fields] OR ("microsatellite instability"[MeSH Terms] OR ("microsatellite"[All Fields] AND "instability"[All Fields]) OR "microsatellite instability"[All Fields]) OR "MSI-H"[All Fields] OR ("receptor, erbb 2"[MeSH Terms] OR ("receptor"[All Fields] AND "erbb 2"[All Fields]) OR "erbb-2 receptor"[All Fields] OR "her 2"[All Fields] OR "genes, erbb 2"[MeSH Terms] OR ("genes"[All Fields] AND "erbb 2"[All Fields]) OR "erbb-2 genes"[All Fields]) OR ("immune checkpoint inhibitors"[Pharmacological Action] OR "immune checkpoint inhibitors"[MeSH Terms] OR ("immune"[All Fields] AND "checkpoint"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "immune checkpoint inhibitors"[All Fields] OR ("immune"[All Fields] AND "checkpoint"[All Fields] AND "inhibitor"[All Fields]) OR "immune checkpoint inhibitor"[All Fields]) OR ("neoadjuvant therapy"[MeSH Terms] OR ("neoadjuvant"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "neoadjuvant therapy"[All Fields] OR ("neoadjuvant"[All Fields] AND "chemotherapy"[All Fields]) OR "neoadjuvant chemotherapy"[All Fields]) OR (("perioperative"[All Fields] OR "perioperatively"[All Fields]) AND ("chemotherapy s"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapies"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR "chemotherapy"[All Fields]))) AND ((meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter] OR german[Filter]) AND (2017:2023[pdat]))

Epistemonikos

(title:(gastric cancer) OR abstract:(gastric cancer)) AND (title:(PD-L1 OR MSI-H OR HER-2 OR microsatellite instability OR immune checkpoint inhibitor OR perioperative chemotherapy OR neoadjuvant chemotherapy) OR abstract:(PD-L1 OR MSI-H OR HER-2 OR microsatellite instability OR immune checkpoint inhibitor OR perioperative chemotherapy OR neoadjuvant chemotherapy))

Schlüsselfrage 2	
Datum und Anzahl der Treffer in Pubmed u. Epistemonikos	28.08.2023, 151 Treffer in Pubmed 17 Treffer in Epistemonikos
Referenzen von Fachvertretern + Handsuche	5 (4bereits in Suche enthalten)
Anzahl der Treffer	169Treffer

