

Aus der
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik
(Schwerpunkt: Hämatologie, Onkologie, Gastroenterologie,
Nephrologie, Rheumatologie)

**Magenkarzinome des Kindes- und Jugendalters: eine
klinische und epidemiologische Analyse**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Höfler, Lisa (geb. Grabner)**

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. I. Brecht
2. Berichterstatter: Professorin Dr. S. M. B elard, Ph.D.

Tag der Disputation: 23.07.2025

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Das Magenkarzinom im Erwachsenenalter	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese	2
1.1.3 Altersverteilung	3
1.1.4 Stadien und Stadieneinteilung	4
1.1.5 Typen und Lokalisation	4
1.1.6 Symptomatik	5
1.1.7 Diagnostik	6
1.1.8 Tumorprädisposition	6
1.1.9 Therapiemöglichkeiten	8
1.1.10 Prognose	9
1.1.11 Früherkennung	11
1.1.12 Prävention	11
1.2 Tumorerkrankungen im Kindesalter	12
1.2.1 Magentumoren im Kindesalter	14
1.2.2 Magenkarzinome im Kindesalter	15
1.3 Fragestellung	16
2 Methoden	18
2.1 Auswahlkriterien für Patienten	18
2.2 Klassifikationssysteme	19
2.3 Daten des ZfKD des RKI	20
2.4 Daten des SEER-Registers	21
2.5 Daten STEP-Register	22
2.6 Ethische Aspekte	24
2.7 Auswertung	24
2.7.1 Auswertung der RKI-Daten	24
2.7.2 Auswertung der SEER-Daten	24
2.7.3 Auswertung der STEP-Daten	25
2.7.4 Auswertung der Siegelringzellkarzinome	25

3	Ergebnisse	26
3.1	Epidemiologische Auswertung	26
3.1.1	RKI-Daten	26
3.1.2	SEER-Daten	31
3.1.3	Zusammenfassende Auswertung RKI- und SEER-Daten	34
3.2	Auswertung der Siegelringzellkarzinome (SRCC)	35
3.3	Klinische Auswertung – Daten des STEP-Registers	37
4	Diskussion	46
5	Zusammenfassung	55
6	Literaturverzeichnis	57
7	Erklärung zum Eigenanteil	65
8	Veröffentlichungen	67
9	Anhang	68

Abbildungsverzeichnis

1	Inzidenz und Mortalität des Magenkarzinoms im internationalen Vergleich je 100.000	2
2	Altersverteilung der Neuerkrankungen nach Geschlecht je 100.000	4
3	Stadiengerechte Therapieempfehlung	9
4	Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose und Geschlecht	10
5	5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht	10
6	Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose . .	10
7	Neuerkrankungsrate nach Alter und Geschlecht aller Malignome im Alter < 18, Erkrankungen pro 100.000 (ermittelt aus den Jahren 2010-2019) . .	13
8	Prozentualer Anteil der häufigsten Krebsdiagnosen im Alter < 18, nach Geschlecht (ermittelt aus den Jahren 2010-2019)	13
9	Altersverteilung bei Erstdiagnose im RKI-Datensatz	27

Tabellenverzeichnis

1	Risikofaktoren für Magenkarzinome	3
2	Einschlusskriterien für die initiale Patientenauswahl	19
3	Pathologische Differenzierung des Tumorgewebes	19
4	ICD-O-3 Histologie-Codes nach: Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)	20
5	Verteilung der Patienten nach Stadium und Outcome	28
6	Überblick über Lokalisation, Grading, Staging und Outcome	29
7	Aufschlüsselung der SEER-Patienten auf ethnische Gruppen	31
8	Verteilung der Patienten nach TNM-Stadien	32
9	Verteilung der Patienten nach UICC-Stadium	32
10	Überblick über Verteilung der verschiedenen Therapieoptionen	33
11	Analyse der SRCC	36
12	Übersicht über Verteilung nach ICO-O-3 und Laurén-Klassifikation	38
13	Therapiealgorithmus für Magenkarzinome, vereinfachte Darstellung basierend auf den Leitlinien der ‚European Society for Medical Oncology‘	52
14	Überblick über genetische Veränderungen und die assoziierten Prädispositionssyndrome	53
15	Klassifikation nach TNM	68
16	UICC-Stadieneinteilung	69
17	ICD-O-3-Codes Topographie nach DIMDI	69
18	Überblick über den RKI-Datensatz	70
19	Übersicht über Verteilung von Lokalisation, Staging, Grading, Therapie und Outcome nach Morphologie (SEER)	74
20	Vergleichende und gemeinsame Auswertung der SEER- und RKI-Daten	77
21	Übersicht über die STEP-Patienten	79

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Adj.	adjuvant
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ARA	autosomal-rezessive Agammaglobulinämie
APC	aktiviertes Protein C
ASS	Aspirin
Aut-rez	Autosomal-rezessiv
b.	bei
BSC	Best Supportive Care
Chr.	Chronisch
<i>CDH1</i>	Cadherin-1
COX-2	Cyclooxygenase-2
CT	Computertomographie
CWS-Register	Register für Weichteilsarkome und andere seltene Weichteiltumore bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
DOD	Dead of disease
EBV	Epstein-Barr-Virus
EXPeRT	European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
FLOT	Chemotherapieschema bestehend aus 5-FU, Folinsäure, Oxaliplatin, Docetaxel
5-FU	Chemotherapiemedikament 5-Fluoruracil
GERD	Gastroösophagealer Reflux
GIST	Gastrointestinale Stromatumoren
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Gr.	groß
HDGC	hereditäres diffuses Magenkarzinom
HNPCC	Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer/Lynch-Syndrom
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i> -Bakterium
ICD	international Classifications of Diseases
ICD-O	international Classifications of Diseases for Oncology
IgG/IgA	Immunglobulin G/A
J	Jahr

JPS	Juveniles Polyposis Syndrom
Kl.	Klein
Lig.	Ligament
LK	Lymphknoten
Lok.	Lokalisation
MET-Register	Register zur Erfassung maligner endokriner Tumoren im Kindes- und Jugendalter
Morph.	Morphologie
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
Neg.	negativ
Neoadj.	Neoadjuvant
NET	neuroepitheliale Tumoren
NOS	Not otherwise specified
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
o.n.A	Ohne nähere Angabe
PD-L1	programmed death-ligand 1
PE	Probeentnahme
PEG-Sonde	perkutane endoskopisch kontrollierte Gastrostomie-Sonde
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Peutz-Jeghers-Syndrom
PoC	People of Color
RKI	Robert-Koch-Institut
SEER	The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SRCC	Signet Ring Cell Carcinoma/Siegelringzellkarzinom
STEP	Register zur Erfassung seltener Tumor-Erkrankungen in der Pädiatrie
TNF	Tumornekrosefaktor
TNM	Tumor – Nodus - Metastasen
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	World Health Organisation
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Erklärung zur geschlechterunabhängigen Sprache

Mit 'Patient' sind immer alle biologischen und sozialen, sowie alle Geschlechtszugehörigkeiten gemeint. Lediglich auf Grund der besseren Lesbarkeit wurde auf die Nennung aller Formen verzichtet.

1.1 Das Magenkarzinom im Erwachsenenalter

1.1.1 Epidemiologie

Jedes Jahr erkranken circa 15.000 Erwachsene in Deutschland an einem malignen Magentumor (RKI, 2021). Das Magenkarzinom stellt darunter die mit Abstand häufigste Entität dar. Weitaus seltener mit jeweils circa 4-5% sind neuroendokrine Tumore (NET) und gastrointestinale Stromatumoren (GIST) vertreten (RKI, 2021). Männer erkranken etwa doppelt so häufig und früher als Frauen an einer bösartigen Neoplasie des Magens (RKI, 2021). Laut Robert-Koch-Institut (RKI) sind die Zahlen für Inzidenz und Mortalität in den letzten Jahren rückläufig (RKI, 2021) (Machlowska et al., 2020).

Im internationalen Vergleich fällt sowohl die hohe Inzidenz als auch die hohe Mortalität vor allem bei den Männern für das Magenkarzinom auf (RKI, 2021). Außerdem gibt es relevante regionale Unterschiede in der Verbreitung der Magenkarzinome. So erkranken vermehrt Menschen in Teilen Südamerikas, Asiens und Osteuropa an Magenkarzinomen, wohingegen in Westeuropa und Nordamerika die Inzidenzen seit Jahren rückläufig sind (Crew & Neugut, 2006). Dies gilt insbesondere für die nicht im Bereich der Kardia lokalisierten Magenkarzinome (Crew & Neugut, 2006).

Weltweit liegen die Magenkarzinome auf Platz 4 bezogen auf die Häufigkeit der Krebserkrankungen und sind damit noch häufiger als in Deutschland (Machlowska et al., 2020). Es erkranken weltweit im Schnitt 990.000 Menschen jährlich neu an einem Magenkarzinom, jedes Jahr versterben 738.000 an einem Magenkarzinom (Machlowska et al., 2020). Demnach geht international jeder zweite Todesfall bedingt durch eine Krebserkrankung auf ein Magenkarzinom zurück (Machlowska et al., 2020). Auch weltweit liegt die Inzidenz bei Männern etwa um den Faktor 2-3 höher als bei Frauen (Ferlay et al., 2010) (Machlowska et al., 2020).

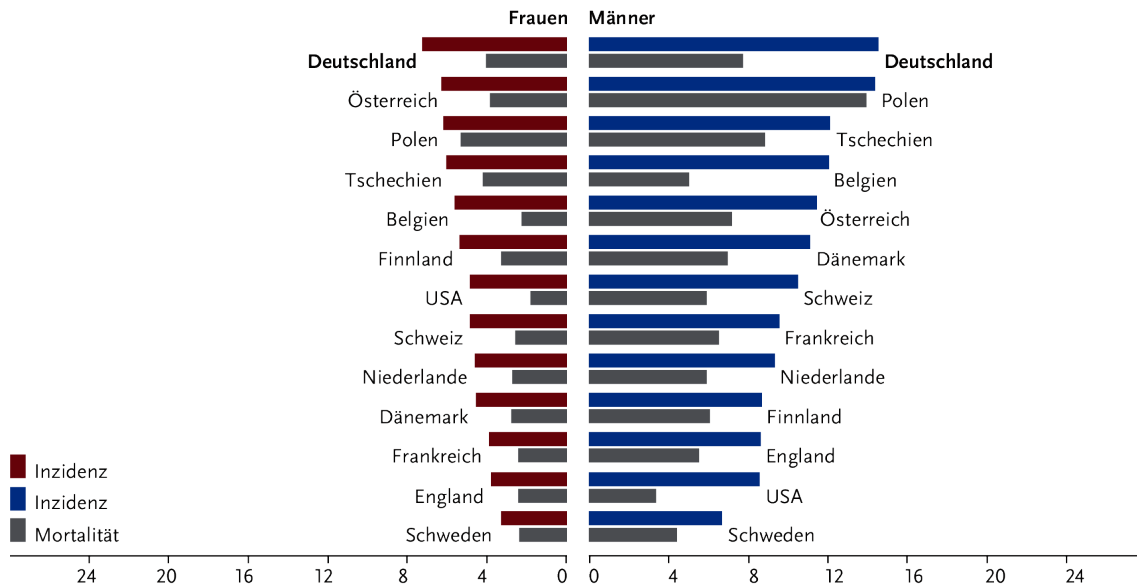


Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität des Magenkarzinoms im internationalen Vergleich je 100.000 (RKI, 2021) (mit freundlicher Genehmigung des ZfKD)

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Magenkarzinome entwickeln sich über mehrere Stufen und präkanzeröse Zwischenstufen (Fuchs & Mayer, 1995). Faktoren, die diese sequenzielle Entstehung von Neoplasien fördern, sind Infektionen mit *Helicobacter pylori*, atrophische Gastritis, intestinale Metaplasien, intraepitheliale Neoplasien und das Magenadenom (Fuchs & Mayer, 1995).

Risikofaktoren für die Entstehung eines Magenkarzinoms sind in vielen Studien untersucht worden. Sie sind sehr vielseitig und lassen sich in endogene und exogene Risikofaktoren unterteilen. Zu den exogenen zählen Nikotin- und Alkoholkonsum, ein hoher Nitratgehalt in der Nahrung und ein niedriger sozioökonomischer Status (RKI, 2021).

Eine Typ B-Gastritis beziehungsweise eine damit verbundene Infektion mit dem *H. pylori*-Bakterium, Blutgruppe A, genetische Alterationen wie eine Cadherin-1 (*CDH1*)-Mutation oder das Hereditäre nicht-polypöses kolorektale Karzinom (HNPCC) und Vorooperationen am Magen stellen endogene Risikofaktoren dar (RKI, 2021).

H. pylori im Speziellen führt von einer lokalen Entzündungsreaktion langfristig über eine chronische Gastritis zu Magen- und/oder Duodenalulzera, was in Kombination mit den Virulenzfaktoren CagA und VacA die Tumorentstehung fördern kann (Machlowska et al., 2020) (Uemura et al., 2001). Dieser Zusammenhang zwischen *H. pylori* und dem Magenkarzinom ist gut belegt. Daher wurde *H. pylori* auch 1994 von der World Health Organisation (WHO) als karzinogen klassifiziert (Okuda et al., 2019). Die Infektion wird in der Regel schon in der frühen Kindheit erworben und persistiert, solange *H. pylori* nicht

eradiziert wird (Okuda et al., 2019).

Bei der atrophen Gastritis führt eine reduzierte Magensäureproduktion zu einer Meta- und Dysplasie der intestinalen Zellen, was schließlich zu einem Karzinom führen kann (Fuchs & Mayer, 1995).

Die Bedeutung der bekannten Risikofaktoren unterscheidet sich teilweise je nach anatomischer Lage des Karzinoms. Wie aus Tabelle 1 hervor geht, gibt es viele gemeinsame Risikofaktoren wie zum Beispiel das Alter, männliches Geschlecht oder Tabakkonsum (Karimi et al., 2014). Fehlernährung mit hohem Nitratgehalt oder geringe Ballaststoffzufuhr und auch die Infektion mit dem *H. pylori* wirken sich hingegen hauptsächlich auf die Magenkarzinome aus, die nicht im Bereich der Kardia lokalisiert sind (Karimi et al., 2014). Übergewicht und der gastroösophageale Reflux (GERD) hingegen sind vor allem mit Kardia-Karzinomen assoziiert (Karimi et al., 2014).

Der Trend der letzten Jahre zeigt eine abnehmende Zahl vor allem der Nicht-Kardia-Karzinome mit gleichzeitig stagnierender beziehungsweise sogar teilweise steigender Inzidenz für die Magenkarzinome im Bereich der Kardia (Powell & McConkey, 1990).

Kardia-Karzinome	Nicht-Kardia-Karzinome
Alter	Alter
männliches Geschlecht	männliches Geschlecht
Rauchen	Rauchen
ethnische Herkunft	ethnische Herkunft
positive Familienanamnese	positive Familienanamnese
wenig Bewegung	wenig Bewegung
Bestrahlung	Bestrahlung
Übergewicht	<i>H. pylori</i>
GERD	niedriger sozioökonomischer Status hoher Salzgehalt, geräucherte Speisen geringer Anteil an Obst und Gemüse

Tabelle 1: Risikofaktoren für Magenkarzinome nach (Karimi et al., 2014)

1.1.3 Altersverteilung

Das Magenkarzinom bei Erwachsenen ist eine Erkrankung des älteren Menschen (RKI, 2021). Das Risiko zu erkranken steigt, sowohl für Frauen als auch für Männer, mit dem Lebensalter an (RKI, 2021) (Machlowska et al., 2020). Lediglich 10% der Magenkarzinome fallen in die Altersgruppe der unter 45-Jährigen (Machlowska et al., 2020) (Karimi et al., 2014). Dies scheint darin begründet, dass die meisten Risikofaktoren für ein Magenkarzinom im Schnitt 20 bis 30 Jahre benötigen, um zu einer Tumorentstehung zu führen

(Machlowska et al., 2020) (RKI, 2021). Im Schnitt erkranken Männer in Deutschland mit 71 Jahren, Frauen etwas später mit 76 Jahren (RKI, 2021). Das mittlere Sterbealter (Männer mit 74 Jahren und Frauen mit 78 Jahren) lässt auf eine schlechte Prognose schließen (RKI, 2021).

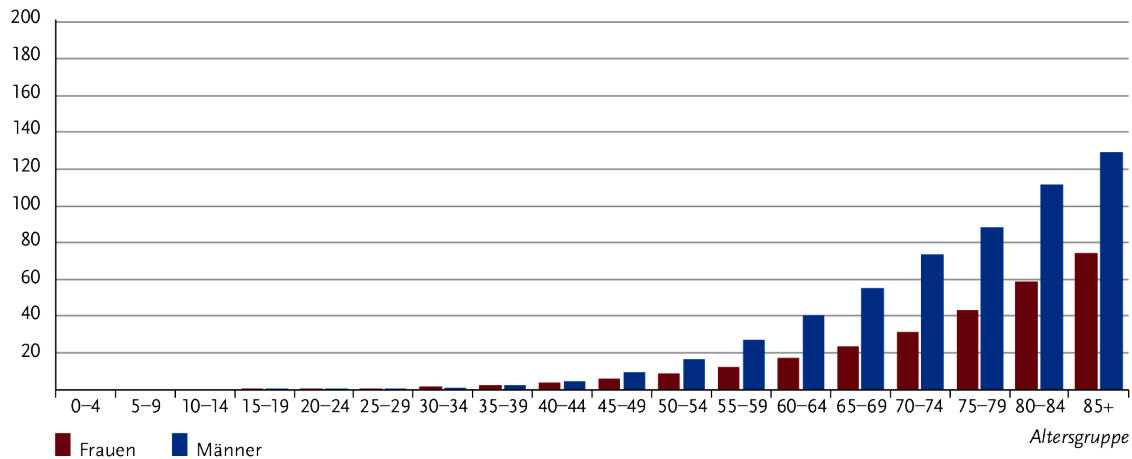


Abbildung 2: Altersverteilung der Neuerkrankungen nach Geschlecht je 100.000 (RKI, 2021) (mit freundlicher Genehmigung des ZfKD)

1.1.4 Stadien und Stadieneinteilung

Die Ausdehnung und der Metastasierungsgrad des Primärtumors wird auf Grundlage der UICC/AJCC-TNM-Kriterien beschrieben. Die aktuelle 8. Version vom 01.01.2017 zeigt die Kriterien (Tabelle 15) und die Stadieneinteilung (Tabelle 16). Sie ist Basis für die Therapiestrategie. Die Einteilung ist im Methodenteil zu finden.

1.1.5 Typen und Lokalisation

Anatomisch gliedert man die Magenkarzinome in kardial und nicht-kardial lokalisierte Karzinome. In der Verteilung dieser spiegelt sich eine ethnische Besonderheit wider. So neigen hellhäutige Amerikaner eher zu kardialen Magenkarzinomen, wohingegen Lateinamerikaner eher von nicht-kardialen Magenkarzinomen betroffen sind (Karimi et al., 2014).

Die Klassifikation nach Lauren differenziert die Magenkarzinome histologisch in intestinale, diffuse und gemischt-zellige Tumoren. Die Tumoren vom intestinalen Typ sind häufiger (Lynch et al., 2005). Sie betreffen eher Männer, ältere Patienten und Hellhäutige (Waldum & Fossmark, 2018). Histologisch imponiert ein drüsenförmiges, besser differenziertes

Zellbild (Lynch et al., 2005). Das Tumorwachstum ist polypös ins Magenlumen (Qin et al., 2022). Risikofaktoren für ein Magenkarzinom vom intestinalen Typ sind insbesondere Umwelteinflüsse wie eine Infektion mit *H. pylori*, hoher Salzgehalt im Essen, Rauchen, Alkohol und Übergewicht (Lynch et al., 2005) (Waldum & Fossmark, 2018) (Liu & Chu, 2014)

Der diffuse Typ nach Lauren betrifft circa 30% der Patienten mit einem Magenkarzinom (Qin et al., 2022). Häufig haben diese Tumoren eine genetische Ursache (Lynch et al., 2005). Das Zellbild weist kein drüsenförmiges Wachstum und einzelne Siegelringzellen auf und ist wenig differenziert (Lynch et al., 2005). Die Zellen haben wenig Zusammenhalt und neigen somit eher zu Metastasierung und lokaler Tumorausbreitung (Liu & Chu, 2014). Die chirurgische komplette Entfernung ist dadurch schwieriger, was zusammen mit der frühen Metastasierung die Prognose für diese oft jüngeren Patienten verschlechtert (Liu & Chu, 2014). Auch bei Frauen kommt dieser Typ relativ häufiger vor (Waldum & Fossmark, 2018).

Der Mischtyp lässt sich in keine der beiden Kategorien nach Lauren einordnen und zeigt Merkmale von beiden Typen. Je nach überwiegender Histologie werden die mischzelligen Magenkarzinomen den diffusen beziehungsweise den intestinalen Magenkarzinomen zugeschrieben (Qin et al., 2022).

Die WHO unterteilt die Magenkarzinome in Adenokarzinome, zu denen auch die Siegelringzellkarzinome zählen, adenosquamöse, squamöse (Plattenepithel-) und undifferenzierte Karzinome (Machlowska et al., 2020). Die Adenokarzinome können weiter in tubuläre, papilläre und muzinöse Typen unterteilt werden (Machlowska et al., 2020). Auch diese Einteilung richtet sich nach dem dominanten Zellbild im histologischen Präparat.

1.1.6 Symptomatik

In frühen Stadien bleibt das Magenkarzinom lange asymptomatisch (Witzig et al., 2006). Erst bei lokal fortgeschrittenen Befunden und/oder Metastasierung zeigen sich unspezifische Symptome wie Dysphagie, Dyspepsie, rezidivierendes Erbrechen, Inappetenz, frühes Sättigungsgefühl, Gewichtsverlust und Zeichen von gastrointestinalen Blutungen (Witzig et al., 2006).

Auch paraneoplastische Syndrome sind möglich beim Magenkarzinom (Hejna et al., 2016). Hier treten am Häufigsten kutane Symptome wie die Acanthosis nigricans auf (Hejna et al., 2016). Diese beeinflussen vor allem die Lebensqualität der Patienten, haben aber auch prognostische Relevanz (Hejna et al., 2016). So zeigte sich in Studien eine geringere Überlebenschance bei Patienten mit kutanen paraneoplastischen

Symptomen (Hejna et al., 2016). Allerdings gehen sie häufig anderen Symptomen voraus und könnten somit auch zu einer früheren Diagnose führen (Hejna et al., 2016). Die kutanen paraneoplastischen Symptome werden durch Wachstumsfaktoren und Zytokine, wie bspw. Tumornekrosefaktoren (TNF), die der Tumor selbst produziert, vermittelt (Hejna et al., 2016).

1.1.7 Diagnostik

Die Diagnostik des Magenkarzinoms ist auf unterschiedliche Weise möglich. Im Rahmen einer Endoskopie bietet sich eine Biopsie mit anschließender histologischer Aufarbeitung an (Smyth et al., 2020). Die bildgebende Diagnostik umfasst die Sonographie, die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) oder die Positronenemissionstomographie (PET) (Smyth et al., 2020). Im Rahmen einer Laparoskopie kann auch eine Probeentnahme vorgenommen werden (Smyth et al., 2020).

Prinzipiell wird die Diagnostik aber stufenweise aufgebaut und ist an die initialen Symptome der einzelnen Patienten orientiert (Lordick et al., 2024). Der erste Schritt ist in aller Regel eine körperliche Untersuchung mit anschließender Ultraschalluntersuchung (Lordick et al., 2024). Daran schließt sich häufig eine Endoskopie an (Lordick et al., 2024). Bei weiterem Bedarf, suspekten Befunden oder Tumornachweis erfolgt das Staging mittels CT oder MRT (Lordick et al., 2024).

Aber auch Zufallsbefunde bei asymptomatischen Patienten zum Beispiel in Form von Screening- oder Vorsorgeuntersuchungen mittels Gastroskopie sind möglich (Conti et al., 2023).

1.1.8 Tumorprädisposition

Die Magenkarzinome im Erwachsenenalter entstehen in aller Regel sporadisch, nur 1-3% haben nach derzeitigem Wissensstand eine genetisch vererbte Grundlage (Lynch et al., 2005).

Zu diesen hereditären Formen zählen unter anderem das hereditäre diffuse Magenkarzinom (HDGC), die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) oder das Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS) (Petrovchich & Ford, 2016).

Beim HDGC, welches < 1% der adulten Magenkarzinome ausmacht, handelt es sich um eine autosomal-dominant vererbte Mutation des *CDH1*-Gens, welche zum Verlust des epithelialen Cadherins (E-Cadherin) führt (Oliveira et al., 2009). Das E-Cadherin ist zuständig für die Zelladhäsion und die epitheliale Architektur (Liu & Chu, 2014). Im

diffusen Magenkarzinom führt die Mutation zu einer Herabregulierung der Signalwege des E-Cadherins und begünstigt somit die Tumorentstehung (Liu & Chu, 2014). Das *CDH1*-Gen fungiert somit als Tumorsuppressorgen, die Mutation führt in aller Regel zu einem Funktionsverlust desselben (Liu & Chu, 2014). In 30-50% der hereditären Magenkarzinome findet sich diese Mutation, bei der es sich entweder um eine Punktmutation oder einen Frameshift handelt (Oliveira et al., 2009). Die Penetranz in den betroffenen Familien ist bei dieser Mutation sehr hoch, daher empfiehlt sich ein Screening, auch weil die Mutation relativ früh, im Schnitt um das 30.-40. Lebensjahr, zum Magenkarzinom führt (Oliveira et al., 2009). Eine Keimbahnmutation des *CDH1*-Gens ist für die Prädisposition für das diffuse Magenkarzinom verantwortlich (Liu & Chu, 2014).

Aber auch epigenetische Faktoren, die zu einer Veränderung des Methylierungsmusters führen, haben einen entscheidenden Einfluss auf die Tumorentstehung. So führt eine Infektion mit dem *H. pylori* beispielsweise zu einer DNA-Hypermethylierung, die als second-hit zu einer Reduktion des E-Cadherins in den Mukosazellen des Magens führt (Liu & Chu, 2014). Diese Veränderung findet sich bereits in der chronischen Gastritis und in frühen Metaplasien (Liu & Chu, 2014).

Auch bei der familiären adenomatösen Polyposis (FAP) handelt es sich um eine Erkrankung mit autosomal-dominantem Erbgang, welche aber in der Regel vor allem zu kolorektalen Karzinomen (Lebenszeitrisiko 100%) führt (Half et al., 2009) (Galiatsatos & Foulkes, 2006). Die Beteiligung des Magens in Form von Polypen weist in diversen Studien eine breite Streuung auf und befindet sich ungefähr zwischen 30-88% der FAP-Patienten (Dinarvand et al., 2019) (Half et al., 2009). Zu einem Magenkarzinom kommt es aber durchaus seltener. Europäische und asiatische FAP-Register dokumentieren Inzidenzen zwischen 0,6 und 4,2% (Bianchi et al., 2008). Die Polypen finden sich in Fundus und Korpus, sind häufig benigne und die Anzahl steigt mit dem Lebensalter an (Dinarvand et al., 2019). Die Mutation im Tumorsuppressorgen APC, welches unter anderem für Zelladhäsion und Signaltransduktion zuständig ist, führt zu Adenomen im gesamten Gastrointestinaltrakt (Half et al., 2009). Am Häufigsten finden sich diese im Kolon und Rektum wieder (Half et al., 2009). Die Adenome bleiben lange asymptomatisch, erst durch zunehmende Größe und Anzahl kann es bei den betroffenen Patienten zu unspezifischen Symptomen wie Bauchschmerzen, Anämie oder Blutungen kommen (Half et al., 2009). Die Inzidenz der FAP liegt in Europa bei 1/11.300-37.600 (Half et al., 2009).

Das ebenso autosomal-dominant vererbte Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS) fällt durch unzählige Polypen auf, die den ganzen Gastrointestinaltrakt betreffen und im Verlauf entarten können (Wu & Krishnamurthy, 2023). Hier ist ein Tumorsuppressorgen (Serin/Tyrosin-Kinase) durch die *LKB1*- (*STK11*) Mutation betroffen, durch dessen Ausfall multiple Tumoren

auftreten können, darunter auch Magenkarzinome (Takahashi et al., 2004).

Auch die juvenile Polyposis (JPS) kann zu der Entwicklung von Magenkarzinomen führen (Petrovchich & Ford, 2016). Die autosomal-dominant vererbte Mutation betrifft am häufigsten das *SMAD4*-Gen und das *BMPRIA*-Gen (Petrovchich & Ford, 2016). Auch hier kommt es zur Entwicklung multipler Polypen, die sich in bis zu 21% der Patienten zu einem Adenokarzinom des Magens entwickeln können (Petrovchich & Ford, 2016).

Das Lynch-Syndrom hat seinen Ursprung in einer Keimbahnmutation der Mismatch-DNA-Reparaturgene (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM) (Petrovchich & Ford, 2016). Die Patienten erkranken hauptsächlich an kolorektalen (Lebenszeitrisiko von 52-82%) oder Endometrium-Karzinomen (Lebenszeitrisiko von 4-12%) (Petrovchich & Ford, 2016). Aber auch Magenkarzinome sind beschrieben (Petrovchich & Ford, 2016). Die Patienten sind im Schnitt jünger und haben zu einem Großteil intestinale Karzinome (Petrovchich & Ford, 2016). Die Mikrosatelliten-Instabilität, die diese Tumoren aufweisen, muss aber nicht zwingend auf ein Lynch-Syndrom hinweisen (Petrovchich & Ford, 2016). Auch eine Vielzahl von sporadisch entstandenen Tumore weisen diese Mutation auf, sodass der Nachweis einer Keimbahn-Variante für die Diagnosestellung erforderlich ist (Petrovchich & Ford, 2016).

Beim Li-Fraumeni-Syndrom (LFS) handelt es sich um eine autosomal-dominant vererbte Keimbahnmutation von TP53 (Petrovchich & Ford, 2016). Dieses Syndrom ist mit einer Vielzahl an Tumoren assoziiert und bringt ein Lebenszeitrisiko für maligne Tumoren von 73% bei Männern und bis zu 100% bei Frauen mit sich (Petrovchich & Ford, 2016). Zu den häufigsten Tumorerkrankungen zählen Sarkome, Mammakarzinome, Hirntumore und Leukämien (Petrovchich & Ford, 2016). Magenkarzinome sind weitaus seltener und treten nur in 1,8-4,9% der Anlageträger auf (Petrovchich & Ford, 2016). Die Karzinome treten im Schnitt um das 36. Lebensjahr auf und finden sich häufig im proximalen Magen (Petrovchich & Ford, 2016).

1.1.9 Therapiemöglichkeiten

Beim Magenkarzinom handelt es sich um eine sehr heterogene Tumorentität. Die molekulare und histologische Aufarbeitung der Präparate und Proben sollte daher zu Therapiebeginn durchgeführt werden, um den Patienten eine optimale, ggf. zielgerichtete Therapie (z.B. in Form von spezifischen Antikörpern) anbieten zu können (AWMF, 2019).

Außerdem empfiehlt sich die Therapieplanung im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards (Van Cutsem et al., 2016).

Allgemein behandelt man die Patienten stadienabhängig (Siehe Abbildung 3) (Lordick

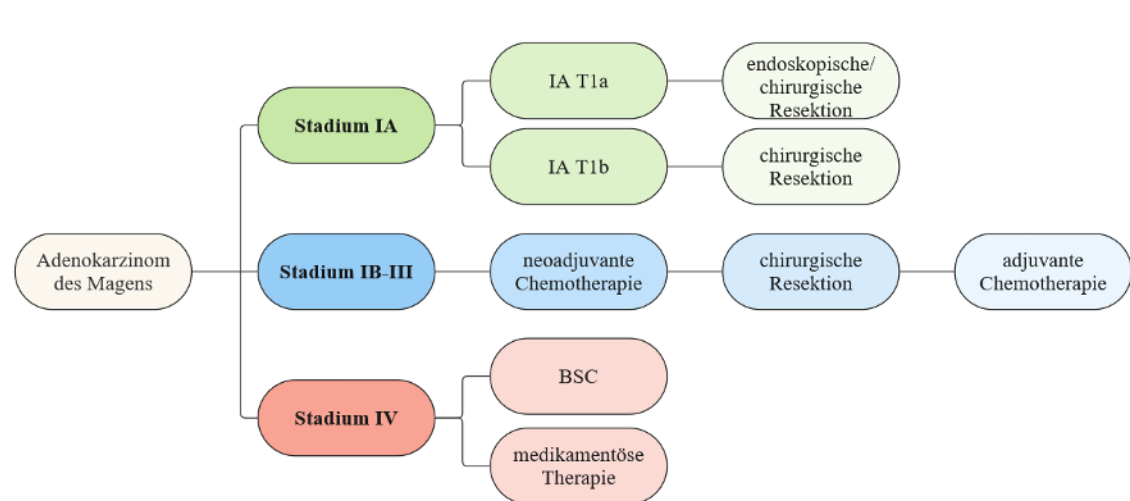


Abbildung 3: Stadiengerechte Therapieempfehlung nach (Lordick et al., 2024)

et al., 2024). So wird der Tumor im Stadium Ia operativ oder endoskopisch reseziert (Lordick et al., 2024). Im Stadium Ib-III wird diese Resektion noch durch eine (neo-) adjuvante Chemotherapie ergänzt (Lordick et al., 2024). Diese besteht zumeist nach dem FLOT-Schema aus 5-Fluoruracil, Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel (Lordick et al., 2024). Im Stadium IV wird in der Regel kein kurativer Therapieansatz mehr verfolgt und auf individuelle Therapiekonzepte zurückgegriffen (Lordick et al., 2024). Auch eine palliative Behandlung nach dem best-supportive-care-Konzept stellt hier eine Möglichkeit dar (Lordick et al., 2024). Allgemein gilt, eine R0-Resektion stellt den einzig kurativen Ansatz dar (Van Cutsem et al., 2016).

Die Radiotherapie spielt in den Leitlinien keine Rolle. Das Magenkarzinom hat sich als relativ strahlenresistent erwiesen und erfordert für therapeutische Ergebnisse sehr hohe Dosen, die zuerst das umgebende Gewebe schädigen würden, bevor messbare Erfolge am Tumor zu verzeichnen wären (Moertel et al., 1969).

1.1.10 Prognose

Die Prognose ist im Wesentlichen vom Stadium zum Diagnosezeitpunkt, der Histologie, dem Allgemeinzustand der Patienten und deren Begleiterkrankungen abhängig (Lordick et al., 2024). Da die meisten Magenkarzinome erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert werden (siehe Abbildung 4) und zu diesem Zeitpunkt schon häufig metastasiert sind, ist die Prognose im Erwachsenenalter eher schlecht (Qu et al., 2013). Ein wichtiger negativ-prädiktiver Marker ist das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (Pernot et al., 2015).

Aus Abbildung 5 geht hervor, dass das 5-Jahres-Überleben der Patienten mit dem Stadium

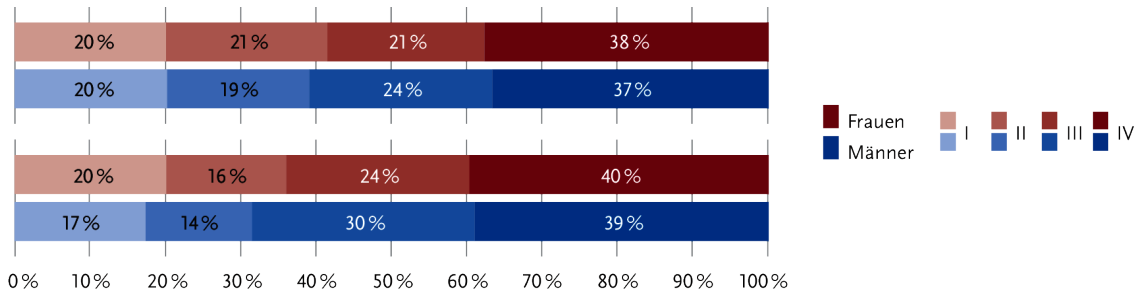


Abbildung 4: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht (Angaben beziehen sich auf Fälle mit spezifischer Angabe des UICC-Stadiums) (oben: nach 7. Auflage TNM; unten: nach 8. Auflage TNM) (RKI, 2021) (mit freundlicher Genehmigung des ZfKD)

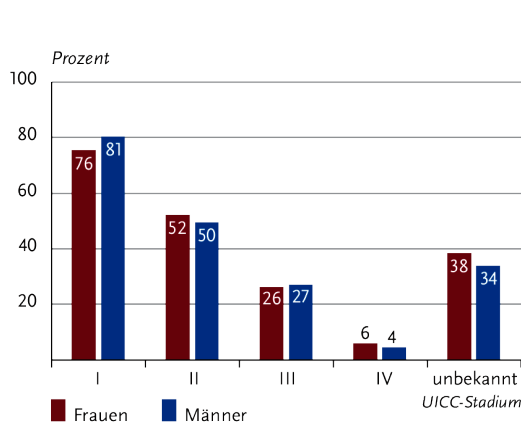


Abbildung 5: 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht (RKI, 2021) (mit freundlicher Genehmigung des ZfKD)

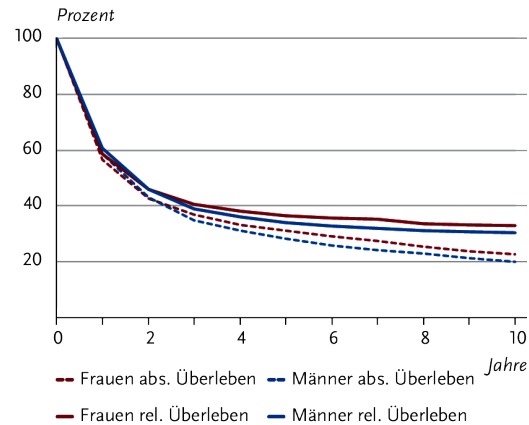


Abbildung 6: Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose (RKI, 2021) (mit freundlicher Genehmigung des ZfKD)

zum Diagnosezeitpunkt zusammenhängt. Da die Frühsymptome bei Magenkarzinomen aber sehr unspezifisch sind und häufig von den Patienten nicht wahrgenommen werden, gestaltet sich die Früherkennung weiter schwierig (Correa, 2013).

Vor allem in den ersten beiden Jahren nach Diagnosestellung ist die Mortalität hoch, wie aus Abbildung 6 hervor geht. Danach ist das Überleben bis 10 Jahre nach der Diagnose sowohl bei Männern als auch bei Frauen relativ stabil. Auch zwischen den Geschlechtern lassen sich hinsichtlich des Überlebens kaum Unterschiede feststellen.

Die Rate an Neuerkrankungen sinkt in den letzten Jahren stetig (Machlowska et al., 2020), (Karimi et al., 2014), (RKI, 2021). Die Prognose bezüglich Überlebenswahrscheinlichkeit ist aber im Vergleich zu anderen Tumorentitäten nur geringfügig besser geworden (RKI, 2021). Ein Grund dafür ist laut RKI der häufig späte Diagnosezeitpunkt in Stadium IV mit bereits stattgehabter Metastasierung (RKI, 2021). Die guten Ergebnisse aus Japan mit Überlebenswahrscheinlichkeiten von bis zu 70% bei Tumoren im Stadium I oder II werden hierzulande aber weiter nicht erreicht (Karimi et al., 2014). Gründe dafür könnte die hohe

Rate an Screening-Untersuchungen in Japan sein, die dafür sorgt, dass Vorstufen oder Karzinome sehr früh entdeckt und therapiert werden können (Karimi et al., 2014).

Vor allem die Inzidenz an Nicht-kardialen Magenkarzinomen sinkt seit Jahren. Dies ist möglicherweise auf die Reduktion bekannter Risikofaktoren und konsequente Eradizierung von diagnostizierten *H. pylori*-Infektionen zurückzuführen (Karimi et al., 2014). Die kardialen Magenkarzinome, die eher mit Übergewicht und GERD assoziiert sind, sind von diesem Trend allerdings nicht betroffen (Karimi et al., 2014).

1.1.11 Früherkennung

In Ländern mit hohen Inzidenzen, wie zum Beispiel Japan, wird die Bevölkerung systematisch mit verschiedenen Methoden gescreent (Karimi et al., 2014). Zum Einsatz kommen dann die Endoskopie als Goldstandard, aber auch Serummarker wie Ghrelin, Pepsinogen I und II, Gastrin-17 oder Antikörper gegen die Parietalzellen (Karimi et al., 2014). In Deutschland wird ein solches Screening nicht pauschal empfohlen (AWMF, 2019). Erst bei vorhandenen Risikofaktoren oder Beschwerden seitens des Patienten wird zu einer Gastroskopie geraten (AWMF, 2019).

1.1.12 Prävention

Die wichtigste primäre Prävention stellt die Meidung oder Reduktion der bekannten Risikofaktoren dar (Allum et al., 2011). Bei Nachweis von *H. pylori* wird bei Erwachsenen eine frühzeitige Eradikationstherapie empfohlen, da nachgewiesen ist, dass diese das Risiko für das Auftreten von Magenkarzinomen reduzieren kann und bei bereits vorhandener Dysplasie weniger wirksam ist (Talley et al., 2008).

Für eine Chemoprävention zum Beispiel mit Aspirin (ASS), nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) oder anderen Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Inhibitoren fehlt bisher die Evidenz, sodass diese nicht empfohlen wird (Allum et al., 2011), (AWMF, 2019). Hintergrund ist die Annahme, dass sowohl der *H. pylori*, als auch Rauchen und die Magensäure mit der COX-2-Expression assoziiert sind (Allum et al., 2011). Diese wiederum fördert die Progression der atrophischen Gastritis über eine Metaplasie bis zum Adenokarzinom (Allum et al., 2011).

Auch für Verwandte ersten Grades von Patienten mit einem Magenkarzinom, die ein circa dreifach erhöhtes Risiko haben, ebenfalls an einem Magenkarzinom zu erkranken, wird aktuell kein prophylaktisches Screening empfohlen (AWMF, 2019), (Shin et al., 2010).

Allenfalls bei Patienten mit positiver Familienanamnese und gesicherter *CDH1*-Mutation

empfiehlt die Leitlinie eine prophylaktische Gastrektomie (AWMF, 2019).

1.2 Tumorerkrankungen im Kindesalter

Alle Tumoren im Kindesalter stellen insgesamt gemäß der RARECARE Definition eine seltene Gruppe an Erkrankungen (Inzidenz $< 6/100.000$) dar (Gatta et al., 2011). Man unterteilt sie in klassische embryonale Tumoren, die typisch für das Kindesalter sind, wie beispielsweise das Hepatoblastom, und in epitheliale Tumoren, die überwiegend im Erwachsenenalter auftreten und sich selten auch bereits früh in der Kindheit manifestieren können (Ferrari & Sultan, 2010) (Ferrari et al., 2019). Typische Vertreter wären zum Beispiel maligne Melanome oder Karzinome (Ferrari et al., 2019) (Erdmann et al., 2020). Das deutsche Kinderkrebsregister (DKKR) sammelt epidemiologische und klinische Daten aller malignen Erkrankungen und ZNS-Tumoren, die vor dem 18. Geburtstag erstmals auftreten (Erdmann et al., 2020). Die Daten stammen von den behandelnden deutschen Kinder- und Jugendonkologien (Erdmann et al., 2020).

Im Schnitt erkranken laut DKKR in Deutschland pro Jahr circa 2200 Kinder vor ihrem 18. Geburtstag an einer malignen Erkrankung (Erdmann et al., 2020). Die Bevölkerung umfasst in dieser Altersgruppe circa 13 Millionen Menschen (Erdmann et al., 2020). Im Vergleich liegt die jährliche Anzahl an Krebserkrankungen im Erwachsenenalter bei circa 500.000 (Erdmann et al., 2020), (RKI, 2021).

Insgesamt sind etwas mehr Jungen als Mädchen betroffen (Verhältnis 1,2:1) (Erdmann et al., 2020). Die Prognose für maligne Erkrankungen im Kindesalter ist im Allgemeinen gut. Die Überlebenschancen variieren je nach Entität, im Schnitt überleben aber 82% der erkrankten Kinder und Jugendlichen die nächsten 15 Jahre (Erdmann et al., 2020). 6,8% entwickeln im Laufe ihres Lebens eine Folgeneoplasie (Erdmann et al., 2020).

Zur Altersverteilung von Tumoren im Kindes- und Jugendalter in Deutschland lässt sich feststellen, dass die meisten Tumoren in der frühen Kindheit bis circa zum fünften Lebensjahr auftreten (Erdmann et al., 2020). Ein zweiter Anstieg lässt sich im Jugendalter verzeichnen (Erdmann et al., 2020) (RKI, 2021). Der Median liegt laut dem RKI bei 7 Jahren und 7 Monaten (RKI, 2021). Dies stellt Abbildung 7 dar.

In Abbildung 8 sind verschiedene Tumorentitäten des Kindesalters in einem Diagramm festgehalten. Die häufigsten Tumorerkrankungen im Kindes- und Jugendalter stellen dabei die Leukämien mit rund 30% dar, gefolgt von ZNS-Neoplasien (23,6%) und Lymphomen (15,3%) (RKI, 2021). Die Karzinome stellen mit 2,4% bei Jungen und 4,3% bei Mädchen eine der kleineren Gruppen dar (RKI, 2021). In dieser Gruppe finden sich auch die Magenkarzinome wieder.

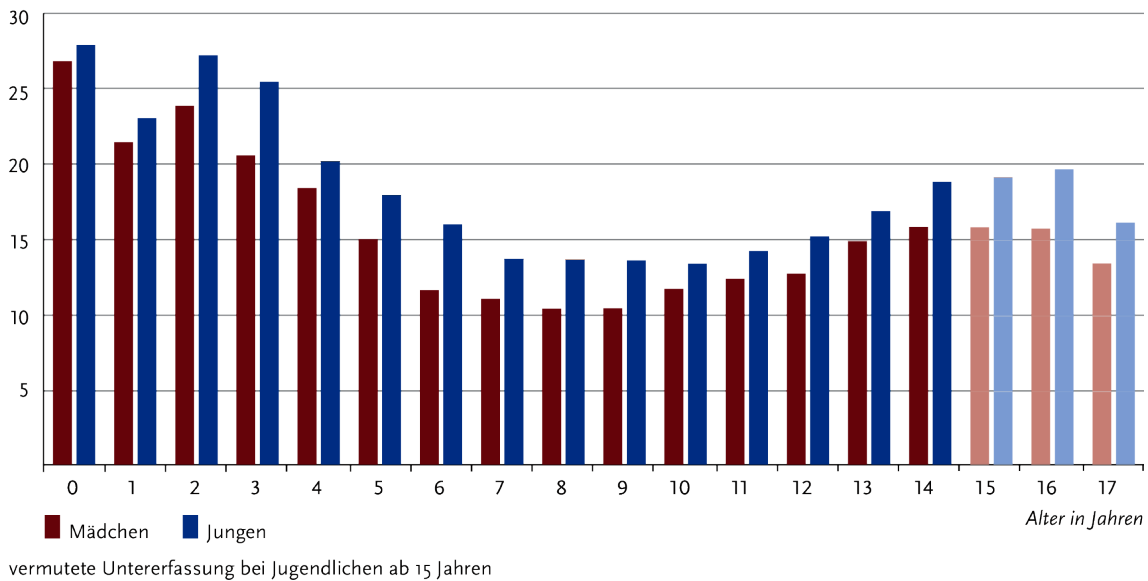


Abbildung 7: Neuerkrankungsrate nach Alter und Geschlecht aller Malignome im Alter < 18, Erkrankungen pro 100.000 (ermittelt aus den Jahren 2010-2019) (Erdmann et al., 2020) (mit freundlicher Genehmigung des RKI)

Während es für die häufigeren Tumorentitäten im Kindes- und Jugendalter spezifische Therapieoptimierungsstudien und/oder Register der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) gibt, trifft dies auf einige sehr seltene Tumorerkrankungen wie beispielsweise das Magenkarzinom nicht zu (Brecht & Schneider, 2019). Diese sehr seltenen Tumorerkrankungen haben den Nachteil, dass sie nicht gleichermaßen vom wissenschaftlichen und medizinischen Fortschritt profitieren (Ferrari et al., 2019). Daher gibt es Arbeitsgruppen, die sich speziell mit diesen seltenen Tumorerkrankungen im Kindesalter beschäftigen. Besonders seltene Tumoren mit Inzidenzen von < 2/1.000.000 pro Jahr und/oder fehlender Einschlussmöglichkeit in andere Entitäts-spezifische pädiatrische

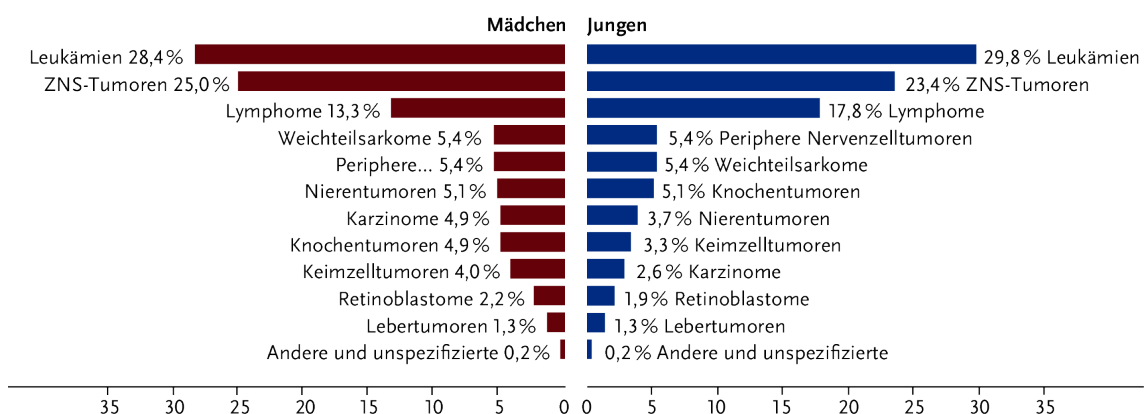


Abbildung 8: Prozentualer Anteil der häufigsten Krebsdiagnosen im Alter < 18, nach Geschlecht (ermittelt aus den Jahren 2010-2019) (Erdmann et al., 2020) (mit freundlicher Genehmigung des RKI)

Studien oder Register werden in Deutschland im STEP-Register für Seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie gebündelt (Ferrari et al., 2019). Das STEP-Register entstand 2012 aus einer Arbeitsgruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) (Brecht & Schneider, 2019). Diese setzte sich zum Ziel, die seltenen soliden Tumorerkrankungen in der Pädiatrie detailliert und systematisch in Form von prospektiv gesammelten klinischen Daten zu erfassen (Brecht & Schneider, 2019). Langfristiges Ziel ist es, aus den gesammelten Daten Diagnostik- und Therapiestandards zu entwickeln und diese in den behandelnden Kliniken zu etablieren (Brecht & Schneider, 2019). So soll eine langfristige Prognoseverbesserung für die jungen Patienten geschaffen werden (Brecht & Schneider, 2019).

Auf europäischer Ebene gibt es einen Zusammenschluss nationaler Gruppen und Einzelpersonen, die sich mit diesen seltenen Tumor-Erkrankungen im Kindesalter beschäftigen (Ferrari et al., 2021). Die ‚European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors‘ (EXPeRT) bündelt Informationen über seltene Tumoren im Kindesalter, um größere Stichproben zu erhalten (Ferrari et al., 2021). So können Empfehlungen zu Behandlungsstrategien gegeben werden.

1.2.1 Magentumoren im Kindesalter

Gastrointestinale Tumoren sind im Kindes- und Jugendalter sehr selten. Lediglich 5% der kindlichen Neoplasien entfallen auf den Gastrointestinaltrakt (Subbiah et al., 2011), (McGill et al., 1993). Primäre Magenkarzinome nehmen nach bisherigen Schätzungen insgesamt nur 0,05% dieser ein, im Gegensatz zum Erwachsenenalter, wo sie weitaus häufiger vorkommen (Tessler et al., 2019), (McGill et al., 1993) (Subbiah et al., 2011). Selbst in Ländern mit hoher Inzidenz an Magentumoren wie Japan sind diese im Kindesalter sehr selten (Okuda et al., 2019). (Tessler et al., 2019) zeigen eine ausgeglichene Geschlechterverteilung in ihrem Datensatz. Die Kinder sind bei Diagnosestellung meist älter als 10 Jahre (Okuda et al., 2019).

Allgemein sind die Magentumoren in benigne Neoplasien, wie Adenome oder Polypen, und bösartigen Neoplasien zu unterteilen (Zheng et al., 2016). Zu den am Häufigsten vorkommenden malignen Magentumoren im Kindesalter zählen Sarkome, gastrointestinale Stromatumoren (GIST), Lymphome und Teratome. (Subbiah et al., 2011), (McGill et al., 1993). Außerdem zählen in diese Kategorie Karzinome und neuroepitheliale Tumoren (NET) (Zheng et al., 2016).

Trotz einiger Gemeinsamkeiten zeigen sich laut Zheng et al. vor allem in den histopathologischen Charakteristika große Unterschiede zwischen den Tumoren der Kinder und Jugendlichen und denen der Erwachsenen (Zheng et al., 2016). So entspringen die Magen-

tumoren bei Erwachsenen häufig den Epithelzellen und sind in 98% der Fälle auch maligne (Zheng et al., 2016). Die kindlichen Tumoren sind eher mesenchymalen Ursprungs und in mehr als der Hälfte (> 60%) der Fälle benigne (Zheng et al., 2016).

1.2.2 Magenkarzinome im Kindesalter

Die Inzidenz von Magenkarzinomen liegt in der Altersspanne von 0 - 14 Jahren bei < 0,1/1.000.000, in der Altersspanne von 0-19 Jahren bei 0,2/1.000.000 (Ferrari et al., 2019). Bedingt durch die Seltenheit der Erkrankung ist der Kenntnisstand und die Zahl der Publikationen gering.

Die Lokalisationsverteilung ist ähnlich wie bei adulten Magenkarzinomen (McGill et al., 1993). Die Tumoren sind in zwei Dritteln der Fälle im Magenkörper lokalisiert und beschränken sich bei den meisten Patienten auf den Magen (Zheng et al., 2016). Wenn Metastasen auftreten, dann vor allem in der Leber und den linksseitigen supraklavikulären Lymphknoten (Zheng et al., 2016). Diese Metastasenlokalisationen sind auch bei den erwachsenen Patienten die häufigsten Lokalisationen (Zheng et al., 2016). Kinder zeigen seltener einen Magentumor im Bereich der Kardia (Tessler et al., 2019). Häufig findet sich eine familiäre Vorbelastung für Tumoren des Gastrointestinaltraktes (Okuda et al., 2019), (Subbiah et al., 2011).

Bekannte Risikofaktoren des adulten Magenkarzinoms, wie die *H. pylori*-Besiedelung oder hoher Salzgehalt in der Nahrung, scheinen auch einen Risikofaktor für das Auftreten kindlicher Magenkarzinome darzustellen (Okuda et al., 2019) (Subbiah et al., 2011).

Wie auch die Erwachsenen weisen Kinder und Jugendliche eher unspezifische und vielseitige Symptome auf. Die Analyse von Zheng et al. zeigt als Hauptsymptome vor allem Bauchschmerzen, Teerstuhl, Blässe (durch Anämie), Gewichtsverlust und Fieber unklaren Fokus (Zheng et al., 2016). Aber auch spezifischere gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Obstipation oder Diarrhoen können vorkommen (Zheng et al., 2016), (McGill et al., 1993). Diese Tatsache gepaart mit der Seltenheit dieser Erkrankungen führt oft zu einer langen Latenz bis zur Diagnosestellung (Lin et al., 2015), (Bustamante & Romero, 2021), (Subbiah et al., 2011). Das Stadium ist dann häufig schon weit fortgeschritten, was die Prognose verschlechtert (Zheng et al., 2016), (Okuda et al., 2019).

Ein niedriger Hämoglobin-Wert (< 9mg/dl) und/oder ein positiver Hämoccult-Test können einen ersten Hinweis auf ein Magenkarzinom geben, müssen aber durch spezifischere Diagnostik ergänzt werden (Zheng et al., 2016). Die klassischen Tumormarker aus der Erwachsenen-Onkologie wie CEA, CA-19, CA125 zeigen sich in pädiatrischen Patienten oft nur unspezifisch erhöht (Zheng et al., 2016). Ihre Aussagekraft scheint demnach nicht

vergleichbar zu sein wie bei adulten Magenkarzinomen.

Als weiterführende Diagnostik werden in der Regel bildgebende Verfahren wie Sonographie oder ein MRT gewählt, auch eine Gastroskopie mit einer Probenentnahme kommt häufig zum Einsatz (Zheng et al., 2016).

Aufgrund der Seltenheit und der wenigen publizierten Erkenntnisse über die kindliche Magenkarzinome orientiert man sich bei diesen Patienten in der Regel bislang an Therapie- und Stagingleitlinien der Erwachsenen, da es weder für Diagnostik noch für die Behandlung spezifische pädiatrische Standards gibt (Zheng et al., 2016), (Subbiah et al., 2011).

Magenkarzinome im Kindesalter scheinen häufiger in fortgeschrittenen Stadien aufzutreten und sind schlechter differenziert als bei Erwachsenen (Tessler et al., 2019), (Subbiah et al., 2011). Zur operativen Resektion sind daher häufiger Gastrektomien erforderlich, da die Primärtumoren lokal weit fortgeschritten sind (Tessler et al., 2019). Aufgrund des fortgeschrittenen Stadiums weisen solche Patienten trotz multimodaler Therapie ein schlechtes Outcome auf (Tessler et al., 2019). Auch bei Überleben wirkt sich eine totale Gastrektomie ungünstig auf das langfristige Gedeihen der Kinder aus (Zheng et al., 2016). Wenn hingegen eine vollständige Resektion gelingt, sind die Überlebenschancen bei einem engmaschigen Follow-up gut (Zheng et al., 2016).

Aufgrund der geringen Fallzahlen ist bei Kindern und Jugendlichen nur wenig über die Effektivität von Chemotherapie und Bestrahlung bekannt (McGill et al., 1993).

Bezogen auf das Gesamtüberleben haben erste Untersuchungen keine Unterschiede im Überleben zwischen Erwachsenen und Kindern gezeigt (Tessler et al., 2019). Dies deutet angesichts der höheren Häufigkeit fortgeschrittener Stadien bei Diagnosestellung im Kindesalter darauf hin, dass die Tumoren im Kindes- und Erwachsenenalter möglicherweise Unterschiede in ihrer Tumorbiologie aufweisen (Tessler et al., 2019). Dies kann auch bei anderen Tumoren wie Mamma-, Kolon- oder Rektum-Karzinomen beobachtet werden (Tessler et al., 2019).

1.3 Fragestellung

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die relevanten klinischen und epidemiologischen Merkmale von Magenkarzinomen im Kindesalter herauszuarbeiten. Das Auftreten von Magenkarzinomen im Kindes- und Jugendalter ist bislang nur unzureichend charakterisiert und realistische Inzidenzraten nicht vorhanden. In dieser Arbeit soll diese Wissenslücke geschlossen und neben ausführlichen Informationen zu Alters- und Geschlechtsverteilungen auch eine realistische Inzidenzrate für Magenkarzinome im Kindes- und Jugendalter errechnet werden. Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob Magenkarzinome im Kindesalter

histopathologisch und molekulargenetisch vergleichbar mit den adulten Magenkarzinomen sind, die lediglich früher auftreten, oder ob hier grundlegende Unterschiede bestehen. Auch die zugrundeliegenden Risikofaktoren, insbesondere hinsichtlich Krebsprädispositionssyndrome, sollen evaluiert und mit den bekannten Risikofaktoren bei Erwachsenen verglichen werden, um die Risikoprofile betroffener Kinder zu schärfen.

Anknüpfend daran stellt sich die Frage, wie die beste Behandlungsstrategie für Kinder und Jugendliche mit Magenkarzinomen aussieht und ob auf Basis der vorliegenden Daten mit Bezug zu den zugrundeliegenden Risikofaktoren andere Empfehlungen für Diagnostik und Therapie erarbeitet werden sollten. Hierzu werden die klinischen Daten und Therapieverläufe analysiert und mit bestehenden Behandlungskonzepten, z.B. aus dem Erwachsenenalter, verglichen.

2 Methoden

Dieses Kapitel soll dazu dienen, die Datenquellen und die Art der Datengewinnung näher zu erörtern.

Die Daten des ZfKD stammen aus den Landeskrebsregistern. Es handelt sich um anonyme, epidemiologische Daten, die von den behandelnden Kliniken sowie Pathologien gemeldet werden. Diese sind gesetzlich dazu verpflichtet die Daten zu melden. Diese Daten werden auf Bundesebene vom RKI gesammelt und sind nach Antragsstellung einsehbar.

Die Daten des STEP-Registers werden von den behandelnden Kliniken, primär den Kinderonkologien, gemeldet. Es handelt sich um ein klinisches Register, bei welchem die Meldung auf einer Einwilligung der Patienten beziehungsweise der Sorgeberechtigten beruht.

Es sind Überschneidungen zwischen den Daten des ZfKD und des STEP-Registers zu erwarten. Die Daten des STEP-Registers sind aber deutlich detaillierter, außerdem lassen sich Behandlungsverläufe und Diagnoseänderungen besser nachvollziehen. Die Daten des ZfKD sind, aufgrund der verpflichtenden Meldung, vollständiger. Es bedarf keiner Einwilligung für die Meldung von Patienten oder Sorgeberechtigten. Außerdem erscheinen hier auch die Daten der Patienten, die in onkologischen Fachabteilungen für Erwachsene behandelt werden, die ihre Daten (z.B. aus Unwissenheit) nicht an das STEP-Register melden. Die Datengenauigkeit und der Detailgrad ist in dem epidemiologischen Register aber deutlich geringer als im klinischen STEP-Register. Aus diesen Gründen wurden beide Register in die Auswertung aufgenommen.

Die epidemiologischen Daten des SEER-Registers sind ebenfalls anonymisierte Daten. Die Krebserkrankungen werden von den diagnostizierenden Stellen (z.B. Krankenhäuser, Labore, Pathologien etc) an ein zentrales Register gemeldet. Dies schreibt das Gesetz in allen Bundesstaaten von Amerika vor. Die gemeldeten Fälle werden dann von den Krebsregistern geprüft. Bei Vorliegen einer gesetzlichen Meldepflicht fordern die Register die nötigen Daten aus den Krankenakten an.

2.1 Auswahlkriterien für Patienten

International findet sich keine einheitliche Definition des Kindes- und Jugendalters. Nicht in allen Ländern endet dieses wie in Deutschland mit dem 18. Geburtstag. Durch Limitationen im Datenabruf wurde demnach entschieden, die Altersobergrenze für die epidemiologischen Register auf 19 festzusetzen. So können die Daten des SEER-Registers im Gegensatz zu den Daten des ZfKD nur nach Altersgruppen (1-4; 5-9; 10-14; 15-19) abgerufen werden.

Um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den epidemiologischen Registern SEER und ZfKD zu erreichen, wurde auch bei den Daten des ZfKD eine Altersobergrenze von 19 Jahren festgelegt.

Die primären Auswahlkriterien der Patienten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Einschlusskriterien für die initiale Patientenauswahl

	STEP-Register	ZfKD	SEER
Diagnose	seltener Tumors des Magens (C16.0 – C16.9, D00.2 und D37.1)		
Alter Erstdiagnose	0-18	0-19	0-19
Diagnosestellung	2009-2022	2000-2017	2000-2018
Sonstiges	Information, Aufklärung, schriftliche Einwilligung der Patienten / Sorgeberechtigten		

2.2 Klassifikationssysteme

Tabelle 15 und Tabelle 16 im Anhang zeigen die Klassifikation nach TNM bzw UICC, die zur Festlegung des Stadiums relevant sind.

Tabelle 17 im Anhang zeigt den ICD-O-3-Topographiecode für Magenkarzinome.

Tabelle 3 zeigt die Einteilung des Gradings in der histologischen Untersuchung.

Tabelle 3: Pathologische Differenzierung des Tumorgewebes

G1	Gut differenziert	Low grade
G2	Moderat differenziert	Intermediate grade
G3	Wenig differenziert	High grade
G4	Undifferenziert	High grade

Tabelle 4: ICD-O-3 Histologie-Codes nach: Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)*

ICD-O-3 Morphologie Code	Morphologie	Relevant für Auswertung
8000/1	Neoplasie fraglicher Dignität	nein, zu ungenau
8000/3	Maligne Neoplasie	
8010/3	Karzinom	ja
8070/3	Plattenepithelkarzinom	
8140/3	Adenokarzinom	
8144/3	Adenokarzinom vom intestinalen Typ	
8145/3	Diffuses Karzinom	
8240/3	Karzinoidtumor	nein, anderes Tumorregister (MET-Register)
8246/3	Neuroendokrines Karzinom	
8249/3	Atypischer Karzinoidtumor	
8323/3	Gemischtzelliges Adenokarzinom	ja
8481/3	Schleimbildendes Adenokarzinom	
8490/3	Siegelringzellkarzinom	
8806/3	Desmoplastischer kleinzelliger Tumor	nein, anderes Tumorregister (CWS-Register)
8822/1	Abdominelle Fibromatose	
8891/3	Epitheloides Leiomyosarkom	
8936/3	Gastrointestinales Stromasarkom	

* <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/icd/icd-o-3/icd03rev2html/>

Der Tabelle 4 kann man die ICD-O-3-Morphologiecodes entnehmen, die für die Auswertung relevant waren.

2.3 Daten des ZfKD des RKI

Die verwendeten Daten stammen aus dem Datensatz des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI, der für diese Arbeit am 30.03.2021 angefordert wurde. Die Follow-up-Daten reichen bis einschließlich zum 31.12.2017. Die Daten sind unter folgendem Quellenverweis einsehbar:

Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (2020): *Datensatz des ZfKD auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, verfügbare Diagnosejahre bis 2017*. Version: Epi2019_2. doi: 10.18444/5.03.01.0005.0015.0002.

Das Ziel dieser Datenanalyse liegt in einer objektiven epidemiologischen Auswertung. Außerdem soll die histologische Morphologie der Tumoren analysiert werden. Ein wei-

teres Ziel liegt in der Berechnung realistischer Inzidenzen für das Magenkarzinom im Kindesalter, sowie einer Auswertung des Überlebens in Abhängigkeit von unterschiedlichen Faktoren wie dem TNM-Stadium, der Therapiestrategie oder der histologischen Morphologie. Für die Einsicht und Nutzung der Daten des ZfKD wurde ein Antrag gestellt. Die Einschlusskriterien sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Folgende Variablen sind in dem Datensatz des ZfKD enthalten:

- Geschlecht
- Gemeindegenschaftszahl
- Geburtsmonat und -jahr
- Diagnosedatum (Monat und Jahr) und Alter bei Diagnose
- Art der Diagnosesicherung
- Diagnose nach ICD-10
- ICD-O-3 für Topographie und Morphologie
- TNM-Stadium
- Grading
- Dignität
- Therapieart
- Sterbemonat, -jahr

Es besteht erst ab dem Jahr 2009 eine lückenlose und einheitliche Erfassung der Fälle in allen Bundesländern. In dem Zeitraum von 2000-2008 gibt es in einigen Bundesländern Registrierungslücken. Diese sind: Niedersachsen (bis 2002), Nordrhein-Westfalen (bis 2005) (außer in Münster), Hessen (bis 2006), Baden-Württemberg (bis 2008) und Bayern (bis 2001).

Der Zeitraum 2016-2017 ist im aktuellen Datensatz des RKI nicht vollständig erfasst. Hier fehlen zum Zeitpunkt der Antragstellung Meldedaten aus Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen.

Weiterhin gilt zu beachten, dass einige Diagnosen lediglich durch eine Todesbescheinigung gestellt wurden, so dass in diesen keine eindeutige Tumorphistologie enthalten ist und die Diagnose somit gewisse Unsicherheiten enthält, was bei der Analyse und der Interpretation beachtet werden sollte.

Im ICD sind unter C16.- die bösartigen Neubildungen des Magens aufgelistet. Die genaue Lokalisation kann man der Tabelle 17 entnehmen.

2.4 Daten des SEER-Registers

Das SEER-Register (Surveillance, Epidemiology and End Results Programm) des National Cancer Instituts (Teil des National Institute of Health NIH) der USA besteht seit 1973 und sammelt epidemiologische Daten zu Tumorerkrankungen durch Erfassung von Krebsregister-Daten aus den lokalen Registern verschiedener Bundesstaaten (SEER, 2021).

Zum Zeitpunkt der Auswertung stammten die Daten aus 18 Krebsregistern, in deren Erfassungsgebiet etwa die Hälfte der amerikanischen Bevölkerung lebt (SEER, 2021). Die verwendeten Daten beinhalten Daten von 2000-2018 von Patienten, die zum Diagnosezeitpunkt jünger als 20 Jahre alt waren (Vgl. Tabelle 2).

Das Ziel der Auswertung lag einerseits in einer objektiven Auswertung epidemiologischer Daten, andererseits in einem direkten Vergleich zu den epidemiologischen Daten des ZfKD/RKI. Außerdem wurde hierdurch eine Vergrößerung der Fallzahlen erreicht. Dadurch lassen sich verlässlichere Aussagen treffen.

Untersuchte Daten waren die folgenden:

- Geschlecht
- Alter bei Diagnose (anhand der vorgegebenen Altersgruppen 0-4, 5-9, 10-14, 15-19 Jahre)
- Diagnosejahr
- Herkunft und ethnische Zugehörigkeit
- ICD-O-3 für Topographie und Morphologie
- Grading (pathologisch und klinisch)
- Staging
- diagnostische Sicherung
- Therapiestrategien
- Überlebenszeit
- Outcome

Die verwendeten Daten wurden am 04. und 05.01.2022 abgerufen. Zur Decodierung der ICD-O-3-Codes siehe Tabelle 15 und Tabelle 16.

2.5 Daten STEP-Register

Das STEP-Register ist als Arbeitsgruppe für seltene Tumor-Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter Teil der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Es werden bei vorliegendem Einverständnis der Patienten bzw. der Sorgeberechtigten Fälle von seltenen Tumoren primär im Alter von 0-18 Jahren eingeschlossen (Brecht & Schneider, 2019) (Vgl. Tabelle 2).

Die erfassten Daten und Behandlungsdokumente umfassen sowohl Arztbriefe als auch Pathologiebefunde und Operationsberichte. Diese Dokumente werden von den behandelnden Kliniken und Kinderonkologien an die Studienzentrale in Tübingen gesendet. Da die Zusendung von aktuellen Dokumenten und Follow-up-Berichten von den jeweiligen behandelnden Kliniken durchgeführt werden muss, lagen mitunter nicht alle erforderlichen Dokumente des Behandlungsverlaufes vor. Daher wurden fehlende Dokumente für die Auswertung nochmals aktiv bei den Kliniken angefordert. Außerdem wurden

die Einverständniserklärungen überprüft und Originale gegebenenfalls bei den Patienten beziehungsweise ihren Sorgeberechtigten nachgefordert.

Die persönlichen Daten der Patienten, wie Name und Geburtsdatum, wurden pseudonymisiert. Die Daten der eingeschlossenen Patienten wurden auf Geschlecht, Alter bei Diagnosestellung, Überlebenszeit (berechnet aus Diagnosedatum und Todesdatum bzw. letztem Follow-up), Symptome vor Diagnosestellung, Symptome, Art der Diagnosesicherung, spezifische Tumormarker, Diagnose nach ICD-10, TNM-Stadium als Kriterium für den Progress der Erkrankung, Therapieart (OP, Radiatio, Chemo oder Immuntherapie), Molekulargenetik, Keimbahngenetik, Familienanamnese, Outcome und *H. pylori*-Status in einer Auswertungs-Tabelle zusammengetragen und schließlich ausgewertet.

Anhand der ‚Internationalen Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie‘ (Dritte Ausgabe, 2019) – ICD-O-3 wurden die Tumoren klassifiziert. Diese beinhaltet sowohl die Topografie als auch die Morphologie. Siehe dazu auch Tabelle 4 und Tabelle 17.

Das Staging erfolgte sowohl nach TNM als auch nach UICC. Für die pathologische Einteilung wurden die vorhandenen Befunde zu Rate gezogen und bezüglich des Differenzierungsgrades wie folgt (siehe Tabelle 3) eingeteilt. Bei einigen Tumoren gab es zusätzlich eine molekulargenetische Untersuchung von Tumorgewebe, welche dann in die Auswertung mit einbezogen werden konnte.

Die Symptomatik wurde auf Art und Dauer analysiert. Außerdem wurde unterschieden nach der Ursache der Symptomatik (Primarius, Metastasen, allgemeine Symptome, paraneoplastische Symptome). Ebenfalls wurden Vorerkrankungen der Patienten und die Familienanamnese berücksichtigt. Als mögliche Therapieoptionen wurden Operation, Chemotherapie, Radiotherapie und Immuntherapie in die Auswertung aufgenommen. Bei der Analyse der Operationen wurde neben der OP-Art (Gastrektomie oder Teilresektion) zusätzlich der Resektionsstatus berücksichtigt. Ebenso wurde aufgeführt, ob bereits eine neoadjuvante Therapie stattgefunden hat. Für die Analyse der Chemotherapie wurden die angewendeten Therapie-Schemata genauer betrachtet. In die Auswertung flossen die verwendeten Medikamente, deren Kombinationen und der Zeitraum der Verabreichung ein. Ebenfalls wurde beachtet, ob die Chemotherapie als adjuvante oder neoadjuvante Therapie erfolgte. Bei der Immuntherapie wurden wie bei der Chemotherapie die verwendeten Medikamente und die Dauer der Anwendung betrachtet.

Für die Überlebenszeitanalyse wurde der Zeitraum berechnet zwischen Diagnosestellung und letztem verfügbarem Follow-up.

Im Unterschied zur rein epidemiologischen Auswertung des RKI- und SEER-Datensatzes gelang es mit den Daten des STEP-Registers detaillierte klinische Fallberichte zu erstellen.

2.6 Ethische Aspekte

Die epidemiologischen Register des RKI und SEER enthalten anonymisierte Daten, deren Auswertung kein spezifisches Ethikvotum erfordern.

Ein positives Ethikvotum für das STEP-Register samt wissenschaftlicher Auswertungen liegt vor (Erlangen/Nürnberg: Re.-No. 4340; Tübingen: Projekt-Nummer 718/2012BO2, Projektnummer: 847/2019B02). Die persönlichen Daten der Patienten, wie Name und Geburtsdatum, wurden pseudonymisiert.

2.7 Auswertung

2.7.1 Auswertung der RKI-Daten

Für die Auswertung wurden einige Variablen aus dem RKI-Datensatz nur eingeschränkt verwendet, um eine bessere Vergleichbarkeit und Validität der Ergebnisse zu erreichen. Im Folgenden werden diese Einschränkungen näher erläutert.

So sind die Meldungen aus den einzelnen Landeskrebsregistern teilweise nicht für den kompletten Analysezeitraum erfolgt, da diese erst seit 2009 verpflichtend sind. Daher wurden nur die Daten im Zeitraum 2009 bis 2015 für die Berechnung der Inzidenz verwendet. In diesem Zeitraum sind die RKI-Daten für das gesamte Bundesgebiet vollständig.

Für die Auswertung der klinischen Variablen wie Alter, Geschlecht, Stadien, Therapieart etc. wurden hingegen alle gemeldeten Daten verwendet.

Es erfolgte eine objektive Auswertung in Form von prozentualen Verteilungen der epidemiologischen Daten wie Geschlecht, Alter, Morphologie, Lokalisation, TNM-/UICC-Stadium, Grading, Diagnostik, Therapie und Outcome.

Außerdem wurden Zusammenhänge hergestellt zwischen Stadium und Outcome, der Morphologie, Grading, UICC-Stadium und Outcome, der Morphologie und Lokalisation und zwischen dem UICC-Stadium der Therapie und dem Outcome.

Zur Berechnung der Inzidenzen wurden Bevölkerungsdaten des Statistischen Bundesamtes verwendet.

2.7.2 Auswertung der SEER-Daten

Die Auswertung des SEER-Datensatzes ist vergleichbar mit der Auswertung der Daten des ZfKD. Allerdings beinhaltet der Datensatz keinen fallspezifischen Verlauf, wie etwa die Daten des RKI. Es handelt sich aber ebenfalls ausschließlich um epidemiologische

Daten. Diese beinhalten Merkmale wie Geschlecht, Alter, ethnische Gruppe, Morphologie, Lokalisation, Grading, Stadium, Diagnostik, Therapie und Outcome. Erwähnenswert ist folgender Unterschied zu den RKI-Daten: Das Alter wird lediglich gruppiert angegeben. Es finden sich im Datensatz die Gruppen 0-4 Jahre, 5-9 Jahre, 10-14 Jahre und 15-19 Jahre. Zudem wurde eine Tabelle mit den Zusammenhängen zwischen Morphologie, Lokalisation, Grading, Stadium, Therapie und Outcome erstellt.

Weiter wurden die Siegelringzellkarzinome den anderen Karzinomen tabellarisch gegenübergestellt.

Um eine größere Stichprobe erreichen zu können, wurden die Daten des SEER- und RKI-Registers auch gemeinsam ausgewertet.

2.7.3 Auswertung der STEP-Daten

Die Auswertung der STEP-Daten umfasst einerseits eine Auswertung objektivierbarer Daten wie Alter bei Diagnose, Geschlechtsverteilung, Staging, Grading, Therapiestrategie und Outcome. Diese ist vergleichbar mit der vorangehenden Auswertung der Daten von RKI und SEER. Andererseits erfolgte aber auch eine Auswertung der detaillierten Behandlungsdokumente, aus denen die individuelle Krankheitsgeschichte ersichtlich ist. Diese wird für jeden Fall einzeln kurz skizziert.

2.7.4 Auswertung der Siegelringzellkarzinome

Die Siegelringzellkarzinome sind ein häufig auftretender Subtyp mit prognostischer Relevanz bei Erwachsenen (Pernot et al., 2015), wobei Patienten mit lokalisierter Erkrankung gegebenenfalls ein vorteilhafteres Outcome aufweisen, während Patienten mit Fernmetastasen ein schlechteres Outcome haben. Um zu analysieren, ob dieser histologische Subtyp auch im Kindesalter eine Auswirkung auf klinische Charakteristika und das Outcome hat, erfolgt die ergänzende differenzierte Darstellung und Analyse. Dazu erfolgt sowohl eine gemeinsame Auswertung aller in den epidemiologischen Registern aufgetretenen Siegelringzellkarzinomen, als auch eine Gegenüberstellung der Siegelringzellkarzinome aus den beiden Registern. Zudem erfolgt ein Vergleich der klinischen Charakteristika zwischen Siegelringzellkarzinomen und Nicht-Siegelringzellkarzinomen.

3 Ergebnisse

Ausschnitte der folgenden Ergebnisse wurden bereits vorab veröffentlicht.

Abele M*, Grabner L*, Blessing T, Block A, Agaimy A, Kratz C, Simon T, Calaminus G, Heine S, Corbacioglu S, Christiansen H, Schneider DT, Brecht IB. *Epidemiology and Characteristics of Gastric Carcinoma in Childhood-An Analysis of Data from Population-Based and Clinical Cancer Registries*. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 3;15(1):317. doi: [10.3390/cancers15010317](https://doi.org/10.3390/cancers15010317).

*These authors contributed equally to this work

3.1 Epidemiologische Auswertung

3.1.1 RKI-Daten

Auswertung des gesamten Datensatzes

Nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien, ergaben sich aus dem RKI-Datensatz 31 Patienten mit Magenkarzinom. Ein Überblick dieser Patientenkohorte ist in Tabelle 18 dargestellt.

Die **Geschlechtsverteilung** ergab 13 männliche (42%) und 18 weibliche (58%) Patienten und somit ein leichtes Überwiegen des weiblichen Geschlechts.

Die Spannweite des **Diagnosealters** reicht von 0 Jahren bis 19,8 Jahren. Der Median liegt bei 17,6 Jahren. In Abbildung 9 wird die Zunahme der Häufigkeit von Magenkarzinomen hin zum jugendlichen und erwachsenen Alter dargestellt.

Tabelle 6 stellt die Verteilung der unterschiedlichen **Tumormorphologien** nach ICD-O Morphologie-Code dar. Die Adenokarzinome überwiegen (28/29, entspricht 96,8%) deutlich gegenüber den Plattenepithelkarzinomen (1/29, entspricht 3,4%). Der am Häufigsten detektierte Subtyp des Adenokarzinoms war das Siegelringzellkarzinom (10/28, entspricht 35,7%). Dieses gehört nach der Laurén-Klassifikation zu der Gruppe der diffusen Adenokarzinome, welche mit 17 von 21 Fällen (81%) an der Gesamtheit der Adenokarzinome mit spezifischer Histologie die Mehrheit bildete.

Bei der Analyse der **Lokalisation** der Primärtumoren anhand des ICD-O-3 Topographie-Codes (Vergleiche Tabelle 17) ergaben die RKI-Daten in neun von 22 Fällen Kardiakarzinome (40,9% der Fälle mit spezifischer Angabe). Die Nicht-Kardiakarzinome (13/22, entspricht 59,1%) unterteilten sich in acht Tumoren im Korpus ventriculi, vier im Bereich des Antrum pyloricums und ein Tumor direkt im Pylorus. In weiteren neun Fällen gab es

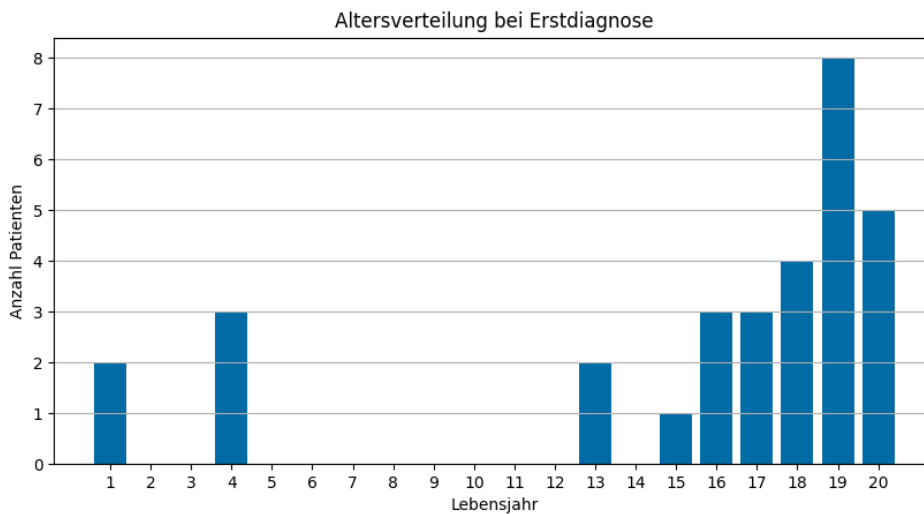


Abbildung 9: Altersverteilung bei Erstdiagnose im RKI-Datensatz

keine spezifische Lokalisationsangabe.

Die Untersuchung der **TNM-Stadien** ergab für T eine relativ gleichmäßige Verteilung zwischen T1 bis T4. Lymphknotenmetastasen fanden sich in sieben Fällen, in vier Fällen auf ein bis zwei Lymphknoten beschränkt (N1). Fernmetastasen fanden sich in 9 Fällen. Entsprechend zeigte sich in der Mehrheit ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium (UICC-Stadium IV in 56,3% der Fälle).

Bei der Analyse des **Gradings** der Tumoren fanden sich in vier von 20 (20%) Fällen G2 Karzinome. 16 von 20 (80%) Tumoren wurden als G3 klassifiziert. In 11 Fällen gab es keine dokumentierte Angabe zum Grading.

Im RKI-Datensatz werden die **Therapiemodalitäten** Operation, Bestrahlung und Chemotherapie unterschieden. Eine Tumoroperation ist in neun Fällen erfolgt, acht Patienten wurden nicht operiert und in 14 Fällen gab es keine Angabe zur Operation. Eine Bestrahlung kam bei zwei Patienten zum Einsatz, elf erhielten keine Bestrahlung und in 18 Fällen gab es keine Angabe. Acht Patienten erhielten eine Chemotherapie, sechs nicht und in 17 Fällen gab es keine Angabe zur Chemotherapie. In fünf Fällen wurde keine der drei Therapiemöglichkeiten erfasst.

15 von 31 Patienten (48,4%) sind im Rahmen des erfassten **Follow-ups** an ihrem Magenkarzinom verstorben. Die Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Tod liegt zwischen 0 und 2,4 Jahren. Der Median liegt bei 0,85 Jahren, der Mittelwert liegt bei einem Jahr, die Standardabweichung bei 0,7 Jahren.

In 16 Fällen findet sich im Datensatz eine Angabe zum Stadium. Tabelle 5 zeigt den Zusammenhang zwischen Krankheitsstadium und Mortalität.

Tabelle 5: Verteilung der Patienten nach Stadium und Outcome

Stadium	Anzahl	Anteil	Outcome
I	5	31,25%	0 verstorben
II	2	12,5%	1 (50%) verstorben
III	0	0%	0 verstorben
IV	9	56,25%	7 (77,8%) verstorben
Unbekannt	15		

* Prozentualer Anteil bezogen auf Fälle mit spezifischer Angabe

Detailanalyse und Untersuchung von Zusammenhängen

Die Patientenfälle wurden weiter anhand **Histologie** gemäß ICD-O-Morphologie-Code untersucht, wobei die jeweilige Lokalisation, das Grading, das Staging und das Outcome berücksichtigt wurden. Die Aussagen zum Outcome beziehen sich immer auf das letzte erfasste Follow-up. Die Übersicht ist in Tabelle 6 dargestellt. Die Karzinome der größten Gruppe (Adenokarzinome, diffuser Typ nach Laurén) waren überwiegend im Korpus und Antrum lokalisiert (8/10 mit spezifischer Angabe). Vergleichsweise häufig treten in dieser Gruppe Tumoren im Stadium I oder II nach UICC auf (6/10 mit spezifischer Angabe), demnach war auch die Überlebensrate besser als bei anderen Histologien (11/17, entspricht 64,7%). Die Gruppe der Siegelringzellkarzinome hat mit 80% (8/10) eine besonders gute Überlebensrate.

Tabelle 6: Überblick über Lokalisation, Grading, Staging und Outcome

ICD-O-3 Morphologie Code	WHO- Klassifikation	Anzahl	Lokalisation	Laurén Klassifikation (Prozentualer Anteil, n=21)*	Grading	Staging (UICC)	Outcome
8140/3	Adenocarcinoma NOS	7	Kardia (n=5) Korpus (n=1) o.n.A. (n=1)	-	G2 (n=3) G3 (n=4)	II (n=1) IV (n=1)	5/7 tot
8144/3	Adenocarcinoma NOS	1	Korpus (n=1)	Intestinal type (14,3%)	G3 (n=3)	III (n=1) IV (n=1)	2/3 tot
8481/3	Mucinous Adenocarcinoma	2	Kardia (n=2)				
8145/3	Poorly cohesive carcinoma	7	Kardia (n=1) Korpus (n=3) Antrum (n=2) o.n.A. (n=1)	Diffuse type (81,0%)	G3 (n=7)	I (n=5) II (n=1) IV (n=4)	6/17 tot
8490/3	Signet-ring cell carcinoma	10	Korpus (n=2) Antrum (n=1) Pylorus (n=1) o.n.A. (n=6)				
8323/3	Mixed carcinoma	1	Antrum (n=1)	Indeterminate type (4,8%)	-	-	0/1 tot
8070/3	Squamous cell carcinoma	1	Kardia (n=1)	-	G2 (n=1))	IV (n=1)	0/1 tot
8010/3	Carcinoma NOS	2	Korpus (n=1) o.n.A. (n=1)	-	G3 (n=2)	IV (n=2)	2/2 tot

* Prozentualer Anteil bezogen auf Fälle mit spezifischer Angabe

Bei Grading und Staging werden nur die Fälle mit vorhandener Information aufgeführt.

Bei der Differenzierung anhand der **Tumorlokalisation** (Vergleiche Tabelle 6 und 18) fanden sich neun Tumoren an der Kardia (C16.0). Das Staging ergab jeweils einen Tumor im Stadium II und III und zwei Tumoren im Stadium IV. In den anderen Fällen fand sich keine vollständige Angabe zum Stadium. Es überlebten insgesamt vier der neun Patienten mit einem Kardiakarzinom (44,4%).

Magenkarzinome am Corpus ventriculi (C16.2) traten im Datensatz acht Mal auf. Das Staging ergab einen Tumor im Stadium I, einen im Stadium II und vier im Stadium IV. In zwei Fällen findet sich keine Angabe. Fünf der acht Patienten überlebten (62,5%).

Es fanden sich vier Tumoren am Antrum pyloricum (C16.3), davon jeweils einmal Stadium I und IV (2x unbekannt). Zwei der vier Patienten überlebten (50%).

Im Datensatz gab es einen Patienten mit einem Magenkarzinom Stadium IV am Pylorus (C16.4), der verstarb.

Bei neun Patienten war die Lokalisation des Primärtumors nicht näher spezifiziert (C16.9). Vier der neun Patienten verstarben (44,4%).

Bei Analyse von Therapie und Outcome in Abhängigkeit vom Stadium nach UICC fanden sich zu 16 Patienten entsprechende Angabe zum Stadium. In Tabelle 18 sind diese Daten ebenfalls dargestellt.

Die Detailanalyse der Tumore nach **Stadium** ergab Folgendes: In der Gruppe der Karzinome im Stadium I (n=5) erfolgte in drei Fällen eine Tumoroperation. In zwei Fällen findet sich keine Angabe zur Therapiestrategie. Alle Patienten überlebten (100%).

Zwei Patienten erhielten die Diagnose eines Tumors im Stadium II. Es waren keine spezifischen Therapieangaben erfasst; ein Patient überlebt (50%).

Von neun Patienten mit einem Tumor im Stadium IV überlebten lediglich zwei (22%). Einer dieser Patienten erhielt eine Therapiekombination bestehend aus Chemotherapie und Operation. Im anderen Fall fand sich keine Angabe zur Therapie.

Bei den verstorbenen Patienten wurden verschiedene Kombinationen an Therapiemodalitäten eingesetzt.

Die Berechnung der jährlichen rohen Inzidenz für den Zeitraum von 2009 bis 2015 für die Altersgruppe der 0-19-Jährigen ergab eine Inzidenzrate von 0,16 pro Million für die Gruppe der Adenokarzinome. Für die Untergruppe der Siegelringzellkarzinome ergibt sich eine Inzidenz von 0,07 pro Million.

3.1.2 SEER-Daten

Unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (siehe Methodenteil) ergaben sich insgesamt 60 Patienten mit einem Magenkarzinom.

Die **Geschlechterverteilung** ergab 26 (43%) männliche und 34 (57%) weibliche Patienten und somit ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts.

Die **Altersverteilung** lässt sich aufgrund der Eingruppierung in Altersgruppen nicht exakt bestimmen. Es wurden 10 (16,7%) Magenkarzinome in der Altersgruppe der 10- bis 14-Jährigen und 50 (83,3%) in der Gruppe der 15- bis 19-Jährigen gemeldet. Es wurden keine Kinder unter 10 Jahren mit Diagnose eines Magenkarzinoms an das SEER-Register gemeldet. Auffallend war, dass sechs der 10 (60%) Karzinome in der Altersgruppe 10-14 Jahre histologisch Siegelringzell-Karzinome waren.

Die Verteilung der Magenkarzinome auf die verschiedenen **ethnischen Gruppen** in den USA kann Tabelle 7 entnommen werden.

Tabelle 7: Aufschlüsselung der SEER-Patienten auf ethnische Gruppen

Ethnische Gruppe	Anzahl SEER-Patienten	Anteil an Gesamtbevölkerung*
Non-Hispanic White	14 (23%)	61,6%
Non-Hispanic Black	13 (22%)	12,4%
Non-Hispanic American Indian/Alaska Native	2 (3%)	1,1%
Non-Hispanic Asian or Pacific Islander	7 (12%)	6,0% bzw 0,2%
Hispanic (All Races)	21 (35%)	36,2%
unknown	3 (5%)	-
Gesamtheit der erfassten Personen in SEER	159.193.310	48,0%

* gemäß SEER-Register

Somit überwiegt die Gruppe der Non-Hispanic insgesamt mit 36 Fällen (61%) gegenüber den Hispanics mit 21 Fällen (35%). Auffallend sind die Diskrepanzen zwischen den erfassten Patienten in den SEER- Daten und dem tatsächlichen Bevölkerungsanteil vor allem in der Gruppe der weißen Bevölkerung. Hier wurden deutlich weniger Patienten mit Magenkarzinom erfasst, als ihr Anteil an der Bevölkerung ausmacht. Hingegen wurde in der Gruppe der PoC (People of Color), der Ureinwohner von Amerika und Alaska und dem asiatischen Bevölkerungsanteil annähernd doppelt so viele Patienten mit Magenkarzinomen registriert als ihr Anteil an der Gesamtbevölkerung vermuten lässt.

Die Auswertung der **Morphologie** (Vergleiche Tabelle 19) nach ICD-O-3 ergab einen Anteil von 93,3% (56/60) an Adenokarzinomen. Die größte Gruppe bildeten die Karzinome

vom diffusen Typ nach Laurén. Zu diesen werden auch die Siegelringzellkarzinome gezählt, welche insgesamt mit 44,6% (25/56) die größte Untergruppe bilden.

Die Verteilung der **Lokalisationen** der Primärtumoren nach ICD-O-3 Topographie-Code sieht folgendermaßen aus (Vergleiche Tabelle 19): Von den Tumoren mit spezifischer Lokalisationsangabe fanden sich 10 von 40 (25%) an der Kardia. 30 von 40 (75%) Karzinome waren nicht kardial lokalisierte Karzinome. Die nicht kardial lokalisierten Karzinome traten am Häufigsten (9/40, entspricht 22,5%) am Magenantrum auf. In 20 Fällen lag keine spezifische Lokalisationsangabe vor.

Die Auswertung des **TNM-Stadiums** wird in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Verteilung der Patienten nach TNM-Stadien

T	Anzahl	N	Anzahl	M	Anzahl
X	15	X	9	X	2
1	11	0	16	0	14
2	7	1	10	1	24
3	3	2	2	unbekannt	20
4	4	3	3		
unbekannt	20	unbekannt	20		

Daraus ergibt sich, dass 44% (11/25) der Tumoren in einem frühen und lokal begrenzten Stadium (T1) entdeckt werden konnten. 52% (16/31) und damit der Hauptanteil war zum Zeitpunkt der Diagnose noch nicht lymphogen metastasiert, allerdings fanden sich bereits bei 63,2% (24/38) mit bekannter Angabe zu diesem Zeitpunkt Fernmetastasen. Dies entspricht einem Stadium IV nach UICC (Vergleiche Tabelle 9).

Tabelle 9: Verteilung der Patienten nach UICC-Stadium

UICC-Stadium	Anzahl	Anteil (n=35)
I	8	22,9%
II	1	2,9%
III	1	2,9%
IV	25	71,4%
Unbekannt	25	-

Bei Analyse des **Gradings** (Vgl. Tabelle 19) zeigten sich 9,8% (4/41) Tumoren mäßig differenziert (G2). Die Mehrzahl (37/41, entspricht 90,2%) wurde als G3 und damit als schlecht differenziert eingeteilt. Bei 19 Tumoren war das Grading unbekannt.

Die Daten hinsichtlich der **Therapie** gliedern sich in Operationen des Primarius und Lymphknotenresektion. Außerdem finden sich Angaben zu Therapiestrategien aus Chemotherapie und Bestrahlung.

Tabelle 10: Überblick über Verteilung der verschiedenen Therapieoptionen

Operationen	Anzahl	Anteil
Keine	36	60%
Lokale Tumorexzision, Exzisionsbiopsie	1	2%
Partielle Gastrektomie, NOS	3	5%
Untere Magenteilresektion	2	3%
Fast vollständige Gastrektomie	2	3%
Totale Gastrektomie	7	12%
Partielle oder subtotale Gastrektomie mit teilweiser Ösophagusentfernung	2	3%
Fast vollständige oder vollständige Gastrektomie mit teilweiser Ösophagusentfernung	1	2%
Partielle oder subtotale Gastrektomie mit Resektion anderer Organe (außer der Speiseröhre)	1	2%
Fast vollständige oder vollständige Gastrektomie mit Resektion anderer Organe (außer der Speiseröhre)	2	3%
Operation, NOS	1	2%
Unbekannter Resektionsstatus	2	3%

Insgesamt wurden in 22 von 60 Fällen (37%) eine Operation des Primärtumors durchgeführt, in 17 Fällen (28%) wurden zusätzlich eine Operation der Lymphknoten durchgeführt.

45 von 60 Patienten (75%) erhielten eine Chemotherapie.

Als weitere Therapiemodalität erhielten acht von 60 Patienten (13%) eine Bestrahlungstherapie. Zwei Patienten wurden neoadjuvant, sechs Patienten adjuvant bestrahlt.

Die Auswertung des **Outcomes** ergab, dass 17 von 60 Patienten (28%) überlebten. 40 Patienten (67%) verstarben aufgrund des Magenkarzinoms, 3 (5%) an einer anderen Ursache.

Die Zeit bis zum letzten Follow-up beträgt im Median 8 Monate und im Mittel 26,7 Monate. Die Spannweite liegt zwischen 0 und 168 Monaten. In einem Fall ist die Zeit bis zum letzten Follow-up unbekannt, 19 Datensätze sind unvollständig.

Die Berechnung der Inzidenzrate für die Altersgruppe 0 bis 19 ergab eine Inzidenz der Magenkarzinome von 0,13 pro Million, davon entfallen 0,06 pro Million auf die Subgruppe der Siegelringzellkarzinome.

Tabelle 19 stellt in einer Übersicht den Zusammenhang zwischen der Morphologie, Lokalisation, Grading, Staging und Outcome dar.

Die Adenokarzinome vom intestinalen Typ nach Laurén (n=3) fanden sich zu gleichen

Teilen an Kardia und Korpus (jeweils n=1). Das Grading war in allen Fällen (n=3) G2, das Staging in zwei von drei Fällen Stadium I. Therapiert wurde in zwei Fällen mit Chemotherapie, einmal erfolgte eine Bestrahlung, in zwei Fällen wurde operiert. Zwei der drei Patienten sind verstorben (67%).

Bei den Adenokarzinomen vom diffusen Typ nach Laurén (n=30) fand sich keine prädominante Lokalisationsangabe. In den Fällen mit spezifischer Angabe (n=22) fand sich in allen Tumoren eine schlechte Differenzierung (G3), das Stadium war hauptsächlich (n=12) ein Stadium IV. Die meisten (n=23) Patienten erhielten eine Chemotherapie. 22 der 30 Patienten sind verstorben (73%).

Das einzige Karzinom vom intermediären Typ nach Laurén war am Pylorus lokalisiert und wurde als G3 klassifiziert. Zum Staging gab es keine Angabe. Therapeutisch wurden eine Chemotherapie, Bestrahlung und Operation eingesetzt. Der Patient ist verstorben.

3.1.3 Zusammenfassende Auswertung RKI- und SEER-Daten

In Tabelle 20 findet sich eine Gegenüberstellung der Daten des SEER-Registers und der Daten des RKI. Außerdem wurden die Daten in einer Spalte zusammengefasst, um eine bessere Aussagekraft durch eine größere Patientenzahl zu erreichen. Die Angabe $n = x$ sowie Prozentangaben beziehen sich dabei stets auf bekannte beziehungsweise spezifische Angaben aus den Datensätzen.

Die **Altersverteilung** zeigt eine Zunahme an erkrankten Patienten mit steigendem Alter. In der Zusammenschau beider Datensätze waren 80,2% (73/91) der Patienten bei Diagnose zwischen 15 und 19 Jahre alt. Dies zeigt sich in den SEER-Daten etwas ausgeprägter (50/60, entspricht 83,3%) als im Datensatz des RKI (23/31, entspricht 74,2%).

Insgesamt war ein Großteil (19/62, entspricht 30,6%) der Karzinome an der Kardia **lokalisiert**, gefolgt von Antrum (13/62, entspricht 21,0%) und Korpus (12/62, entspricht 19,4%). Die Tumoren der RKI-Datenbank, waren ebenfalls zum Großteil (9/22, entspricht 40,9%) Kardiakarzinome, dicht gefolgt von den Korpuskarzinomen (8/22, entspricht 36,4%). Die Verteilung im SEER-Register war wie folgt: 25% (10/40) Kardiakarzinome und 22,5% (9/40) waren am Antrum lokalisiert.

Bei der Analyse des **Stadiums** bei Erstdiagnose fällt ein Überwiegen der Stadium IV Karzinome in der Gesamtzahl auf. 66,7% (34/51) der Tumoren wiesen zum Diagnosezeitpunkt sowohl Lymphknoten- als auch Fernmetastasen auf. Im Datensatz des RKI waren rund 44% (7/16) der Tumoren zum Zeitpunkt der Diagnose in einem lokal begrenzten Stadium (UICC Stadium I oder II), rund 56% (9/16) wurden als Tumoren im Stadium IV klassifiziert.

Im Datensatz des SEER-Registers wurden nur rund 25% (9/35) den UICC-Stadien I und II zugeordnet. 71% (25/35) der Patienten hatten zum Diagnosezeitpunkt bereits ein Magenkarzinom im Stadium IV nach UICC.

In Bezug auf die **Therapie** lässt sich sagen: Insgesamt erhielten die meisten Patienten (53/91, entspricht 58,2%) eine Chemotherapie, 34,1% (31/91) eine Operation und lediglich 11,0% (10/91) wurden bestrahlt. Die Patienten der RKI-Daten jedoch erhielten als häufigste Behandlungsmethode (9/31, entspricht 29,0%) eine Operation, dicht gefolgt von der Chemotherapie mit 25,8% (8/31) (mitunter in Kombination). Im SEER-Register war die Chemotherapie mit 75% (45/60) die häufigste Therapieform, gefolgt von der Operation (22/60, entspricht 36,7%).

Die Analyse des **Outcomes** ergab: Insgesamt überlebten 36,3% (33/91) der Patienten, während 63,7% (58/91) verstarben. Im Datensatz des SEER-Registers überlebten 28,3% (17/60) der Patienten und 71,7% (43/60) verstarben. Die Dauer von der Diagnose bis zum Tod war im Mittel 2,2 Jahre, der Median lag bei 0,7 Jahren, die Range reichte von 0 Monaten bis 14 Jahren. Weiter überlebten im Rahmen des erfassten Follow-up 51,6% (16/31) der RKI-Patienten. Bei den verstorbenen Patienten des RKI-Datensatzes reichte die Überlebenszeit von 0 Monaten bis 2,4 Jahren, der Mittelwert lag bei einem Jahr, der Median bei 0,85 Jahren.

3.2 Auswertung der Siegelringzellkarzinome (SRCC)

Die Auswertung der Subgruppe der Siegelringzellkarzinome ergab insgesamt in den Datensätzen des RKI und im SEER-Register 35 Fälle (siehe Tabelle 11). Das entspricht einem Anteil von 38,5% (35/91). Die **Geschlechtsverteilung** ergab 23 weibliche Patienten. Somit sind in unseren Datensätzen 65,7% der Patienten mit Siegelringzellkarzinom weiblich. In der Gruppe der Nicht-SRCC ist die Geschlechterverteilung ausgeglichen. Die Mehrheit (24/35, entspricht 68,6%) der SRCC trat dabei in der **Altersspanne** von 15 bis 19 Jahren auf. Im RKI-Datensatz scheint die Verteilung in der kleinen Stichprobe noch sehr ausgeglichen. Im Datensatz des SEER-Registers überwiegt das Patientenaufkommen in der älteren Altersgruppe aber deutlich, ebenso bei den Nicht-SRCC. Bei der Analyse der **Lokalisation** fällt auf, dass die Verteilung im SEER-Register viel breiter ist. Insgesamt treten die meisten (4/20, entspricht 20%) SRCC im Bereich des Korpus auf. In der Gruppe der Nicht-SRCC fanden sich die meisten (17/42, entspricht 40,5%) Karzinome hingegen an der Kardia.

Bei der Analyse des **UICC-Stadiums** fällt wiederum eine Diskrepanz zwischen den deutschen und amerikanischen Daten auf. In dem deutschen Datensatz (RKI) überwiegen die

Tabelle 11: Analyse der SRCC

	SRCC gesamt (n=35)	SRCC RKI (n=10)	SRCC SEER (n=25)	Andere Karzinome (n=56)
Geschlecht				
männlich	12 (34,3%)	4 (40%)	8 (32%)	27 (48,1%)
weiblich	23 (65,7%)	6 (60%)	17 (68%)	29 (51,8%)
Alter				
0-9	-	-	-	1 (1,8%)
10-14	11(31,4%)	5 (50%)	6 (24%)	6 (10,7%)
15-19	24 (68,6%)	5 (50%)	19 (76%)	49 (87,5%)
Lokalisation				
Kardia	2 (10%)	-	2 (12,5%)	17 (40,5%)
Fundus	3 (15%)	-	3 (18,8%)	-
Corpus	4 (20%)	2 (50%)	2 (12,5%)	8 (19%)
Antrum	3 (15%)	1 (25%)	2 (12,5%)	10 (23,8%)
Pylorus	3 (15%)	1 (25%)	2 (12,5%)	2 (4,8%)
kleine Krümmung	-	-	-	1 (2,4%)
große Krümmung	1 (5%)	-	1 (6,3%)	2 (4,8%)
mehrere Teilbereiche	4 (20%)	-	4 (25%)	2 (4,8%)
NOS	15	6	9	14
UICC				
I	10 (47,6%)	5 (83,3%)	5 (33,3%)	3 (10,3%)
II	-	-	-	2 (6,9%)
III	-	-	-	1 (3,4%)
IV	11 (52,4%)	1 (16,7%)	10 (66,7%)	23 (79,3%)
X	14	4	10	27
Grading				
G2	-	-	-	8 (20,5%)
G3	22 (100%)	3 (100%)	19 (100%)	31 (79,5%)
X	13	7	6	17
Therapie				
OP	11	3	8	18
Chemo	20	1	19	33
Bestrahlung	3	-	3	7
keine	2	2	Nicht evaluierbar	3 bei RKI
X	4	4	Nicht evaluierbar	10 bei RKI
Outcome				
Überlebensrate	16/35 45,7%	8/10 80%	8/25 32%	15/56 26,8%
Mittelwert überlebter M.	19,6	8	31,2	20,1
Median überlebter M.	8	-	8	8
Range überlebter M.	0-153	4-12	0-153	0-168

Frühkarzinome im Stadium I (5/6, entspricht 83,3%). Im amerikanischen Register wurde die Mehrheit (10/15, entspricht 66,7%) der Karzinome im Stadium IV diagnostiziert. Alle Karzinome (22/35, entspricht 62,8%) zu deren Grading eine Angabe in den Datensätzen vorhanden ist, wurden als schlecht differenziert (G3) klassifiziert. Bei den Nicht-SRCC fand sich ebenso wie im amerikanischen Datensatz ein Überwiegen der Tumoren im Stadium IV (23/28, entspricht 79,3%).

Auch bei der **Therapiestrategie** fällt wieder eine Diskrepanz zwischen den deutschen und amerikanischen Daten auf. Während die meisten Tumoren in Deutschland mit einer Operation behandelt wurden entsprechend des höheren Anteils niedriger Tumorstadien, überwiegt in Amerika der Anteil der Chemotherapien bei höherem Anteil fortgeschrittener Tumorerkrankungen. Bei den Nicht-SRCC überwiegt ebenso der Anteil an Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben.

Insgesamt überlebten 16 der 35 Patienten mit SRCC (45,7%). Es findet sich ein deutlich besseres **Outcome** der Patienten des RKI-Datensatzes. Dieses liegt bei 80%. In der Gruppe der Nicht-SRCC überlebten 15 der 56 Patienten, was einem Anteil von 26,8% entspricht. Bei den verstorbenen Patienten war der Anteil der überlebten Monate bei den Patienten mit SRCC im SEER-Register gegenüber denen des RKI und der Gruppe mit Nicht-SRCC besser.

3.3 Klinische Auswertung – Daten des STEP-Registers

Acht Patienten des STEP-Registers wurden auf Basis der Einschlusskriterien analysiert, davon sieben (87,5%) weibliche und ein männlicher Patient (12,5%) (siehe Tabelle 21). Das **Diagnosealter** lag zwischen 12,7 und 17,4 Jahren (Median = 16,1 Jahre).

Die **Symptome** der Patienten vor der Diagnosesicherung waren hauptsächlich abdominelle Beschwerden (n=4), Stuhlveränderungen (n=2) und Anämie (n=2). Diese Symptome traten im Zeitraum von ein bis drei Monaten vor der Diagnose auf.

Für die **Diagnostik** kam mehrheitlich (n=7) eine ÖGD mit Probenentnahme zum Einsatz. In einem Fall erfolgte eine CT-Bildgebung mit anschließender Operation, mit Hilfe derer die histopathologische Diagnose gestellt werden konnte. Alle Diagnosen wurden durch eine histopathologische Untersuchung vervollständigt.

In sechs von acht Fällen (75%) handelte es sich bei der **Lokalisation** um ein Magenkarzinom am Corpus ventriculi (C16.2) und in zwei Fällen um eine Neubildung an der großen Kurvatur (C16.6). Bei der **Morphologie** zeigte sich in allen Fällen ein Adenokarzinom mit Überwiegen des Subtyps Siegelringzellkarzinom (3/8, entspricht 37,5%). Die Einteilung gemäß der Klassifikation nach ICD-O-3 und Laurén ist Tabelle 12 zu entnehmen.

Tabelle 12: Übersicht über Verteilung nach ICO-O-3 und Laurén-Klassifikation

ICD-O-3 Morphologie Code	WHO- Klassifikation	Anzahl	Prozentualer Anteil (n=8)	Laurén Klassifikation (Prozentualer Anteil, n=8)
8144/3	Adenocarcinoma NOS	1	12,5%	Intestinal type (25%)
8481/3	Mucinous Adenocarcinoma	1	12,5%	
8490/3	Signet-ring cell carcinoma	3	37,5%	Diffuse type (37,5%)
8255/3	Mixed carcinoma	3	37,5%	Indeterminate type (37,5%)

Die Analyse des **Gradings** ergab sechs schlecht differenzierte (G3) und einen mäßig differenzierten (G2) Tumor. In einem Fall findet sich keine genaue Angabe.

Die **Stadien nach UICC** reichen von Stadium IA (2/8, entspricht 25%) über Stadium II (1/8, entspricht 12,5%) bis zum Stadium IV (5/8, entspricht 62,5%). Die häufigste Lokalisation für Metastasen war das Peritoneum (n=4).

In Bezug auf **Risikofaktoren** zeigte sich: Als präkanzeröse Läsion wurde bei allen Patienten eine chronische Gastritis gefunden, in drei Fällen mit zusätzlicher Hyperplasie. Sechs dieser Gewebeproben waren zusätzlich positiv für eine Infektion mit *H. pylori*. Eine Überexpression von Her2/neu wurde in sechs Proben untersucht und in keiner nachgewiesen. Ebenso war in den vier untersuchten Proben keine Mikrosatelliteninstabilität nachzuweisen. In einem Fall wurde nach der Diagnose des Magenkarzinoms im Rahmen der weiteren Diagnostik die Diagnose eines Peutz-Jeghers-Syndroms gestellt. Bei zwei Patienten fand sich eine *CDHI*-Keimbahnmutation im Rahmen eines hereditär diffusen Magenkarzinoms (HDGC). Außerdem wiesen drei der Patienten einen Mangel an Immunglobulin A und G auf, zwei von ihnen hatten außerdem eine Typ-A Gastritis.

Die Analyse der **Therapiemodalitäten** ergab: Vier der Patienten wurden operiert (komplette Resektion durch Gastrektomie) und befinden sich laut dem letzten Follow-up in Remission. In den anderen vier Fällen war eine Operation auf Grund des fortgeschrittenen Tumorstadiums inklusive Metastasierung nicht möglich. Drei dieser Patienten verstarben, einer befand sich zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups in palliativer Therapie.

Die Erstlinienchemotherapie beinhaltet 5-Floururacil, Cisplatin/Oxaliplatin und Docetaxel (n=5). Zusätzlich dazu wurde in jeweils einem Fall eine regionale Hyperthermie und eine

Immuntherapie eingesetzt.

Das **Outcom** zeigt: Drei von acht (37,5%) der Patienten sind verstorben. Bei den Überlebenden finden sich Überlebenszeiten (vom Zeitpunkt der Diagnose bis zum letzten Follow-up) von vier bis 78 Monaten, mit einem Mittelwert von 2,4 Jahren. Die Standardabweichung liegt bei 2,2 Jahren. Der Median bei 1,8 Jahren.

Fallberichte verstorbener Patienten

Bei **Patient 3** handelt es sich um eine Patientin, bei der im Alter von 12,7 Jahren ein Magenkarzinom im Stadium IV und Grading G2/G3 diagnostiziert wurde. Die Diagnosesicherung erfolgte über eine Probeentnahme im Rahmen einer ÖGD. Morphologisch handelte es sich um ein intestinales Adenokarzinom überwiegend vom intestinalen Typ am Corpus ventriculi. Bei der Patientin zeigten sich im weiteren Krankheitsverlauf sowohl Lymphknotenmetastasen als auch eine Peritonealkarzinose mit malignem Aszites. In der Molekulargenetik zeigte sich eine heterozygote Mutation c.869T>CP.Leu290PRO im *STK11*-Gen, das als Tumorsuppressorgen bekannt und bei entsprechenden Mutationen mit dem Peutz-Jeghers-Syndrom assoziiert ist. Dieses kann als Tumorprädisposition gewertet werden. Diese spezifische Mutation ist zwar bisher nicht beschrieben, aber wahrscheinlich pathogen. Eltern und Geschwister zeigen diese Mutation nicht. In der pathologischen Diagnostik des Tumors zeigte sich der Her2/neu-Status negativ. Neben dem Magenkarzinom fanden sich histopathologisch präpylorische polypöse foveoläre Hyperplasien mit Erosionen und Zeichen einer chronischen Entzündung, ohne Nachweis einer *H. pylori*-Infektion. Weitere Vorerkrankungen waren ein dysembryoblastischer neuroepithelialer Tumor rechts temporal (WHO I°) mit komplex fokalen epileptischen Anfällen und eine Aplasie, vermutlich als Folge der antikonvulsiven Therapie. Die Familienanamnese bezüglich Auftretens gehäufte Tumoren war unauffällig.

Die Patientin erhielt eine multimodale Therapie bestehend aus Chemotherapie und Immunsuppression in Form von Everolimus. Die initiale Chemotherapie bestand aus sechs Zyklen 5-Fluoruracil (5-FU), Cisplatin sowie Docetaxel bzw. Epirubicin im Wechsel. Zwei Monate nach der Diagnose zeigte sich eine mäßige Tumorregression auf die Chemotherapie mit sinkenden Tumormarkern. Fünf Monate nach der Diagnose zeigte sich ein Progress des Lokalbefundes mit neu aufgetretener Peritonealkarzinose und Lymphknotenmetastasen. Auch die Tumormarker (CA72-4) stiegen wieder an. Aufgrund des Fortschreitens der Tumorerkrankung mit einhergehenden Schmerzen entschied man sich für eine Salvagetherapie bestehend aus Chemotherapie und lokaler Hyperthermie. Die Chemotherapie bestand aus 5-FU, Leucovorin, Irinotecan und Oxaliplatin (FOLFOXIRI) und wurde insgesamt für drei Zyklen gegeben. Sieben Monate nach Diagnose erfolgte eine regionale Tiefenhyperthermie-Behandlung; die Chemotherapie wurde auf Carboplatin, Ifosfamid und Etoposid/Adriamycin umgestellt (2 Gaben). Acht Monate nach Diagnosestellung wurde erneut eine Hyperthermie-Behandlung durchgeführt. Zusätzlich bekam die Patientin erneut eine Pleurapunktion mit einer lokal-therapeutischen Carboplatin-Infiltration.

Neun Monate nach der Diagnose zeigte sich in der Bildgebung ein erneuter Progress. Daraufhin entschied man sich, die kurative Therapie einzustellen und die Patientin palliativ

zu behandeln. In diesem Rahmen erhielt die Patientin eine probatorische mTOR-Inhibition mit Everolimus. Im weiteren Verlauf bei weiterem Tumorprogress entwickelte die Patientin einen Subileus, bevor sie kurze Zeit später verstarb. Sie verstarb 9 Monate nach Diagnosestellung.

Bei der 16,7-jährigen **Patientin 4** wurde ein schleimbildendes Adenokarzinom ebenfalls am Corpus ventriculi diagnostiziert, dieses wurde als G3 und Stadium IV klassifiziert. Die Patientin wurde aufgrund von Bauchschmerzen und einer Schwellung im Oberbauch vorstellig. Die Symptome bestanden circa drei bis vier Wochen vor der Diagnose. Die Diagnosesicherung erfolgte mittels Bildgebung. Die Patientin wies zu diesem Zeitpunkt bereits Metastasen in der Leber, Lunge, Lymphknoten, Knochenmark und im Skelett auf. Die Molekulargenetik und die speziellen Färbungen der Pathologie ergaben keine Mikrosatelliteninstabilität (MSI), keine *CDH1*-Mutation, Her2/neu negativ und Epstein-Barr-Virus (EBV) negativ. Die Probe wurde positiv auf eine *H. pylori* Besiedelung getestet, welche eine chronische Korpusgastritis zur Folge hatte. Die Familienanamnese war bezüglich Tumorerkrankungen unauffällig.

Die initial verabreichte Chemotherapie bestand aus sechs Zyklen FLOT (5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin, Docetaxel). Nach der sechsten Gabe kam es zu einer allergischen Reaktion auf Oxaliplatin. Daher wurde die Therapie auf FOLFIRI (5-FU, Leucovorin, Irinotecan) umgestellt. Von dieser Chemotherapie erhielt die Patientin sechs Zyklen. Nach dem zweiten Zyklus war eine partielle, nach dem vierten eine komplette Remission zu beobachten. Nach dem sechsten Zyklus (zehn Monate nach der Diagnose) kam es allerdings zu einem Rezidiv. Das Rezidiv unter der Therapie war erkennbar durch einen Anstieg der Tumormarker und eine klinische Verschlechterung der Patientin. So kam es wieder vermehrt zu Bauchschmerzen, einem Leberkapselschmerz und Hämatochezie. Die Therapie wurde erneut umgestellt. Sie bestand nun aus Paclitaxel und Ramucirumab, im Verlauf (12 Monate nach der Diagnose) erfolgte ein Wechsel auf Nivolumab. 12 Monate nach der Diagnose verstarb die Patientin.

Bei der 16-jährigen **Patientin 6** wurde primär die Diagnose eines Krukenberg-Tumors an beiden Ovarien gestellt. Die Patientin erhielt eine explorative Laparotomie mit einer Ovariectomie rechts mit Resektionsstatus R2. Im Rahmen der Primarius-Suche mittels Gastroskopie fand sich ein hereditäres Siegelringzellkarzinom G3 im Stadium IV des Corpus ventriculi. In der explorativen Laparotomie fand sich zusätzlich eine Peritonealkarzinose und Lymphknotenmetastasen.

Die Patientin berichtete initial über Periodenunregelmäßigkeiten, eine Zunahme des Bauchumfangs und Schmerzen im Unterleib. Bei der Erstuntersuchung fiel eine tastbare Resistenz im Unterbauch auf, diese war rechts ausgeprägter als links. Diese Symptome bestanden laut der Patientin seit vier Wochen. Die Pathologie fand einen fokalen Verlust von MSH6, aber keinen Hinweis für eine MSI oder eine PD-L1 Überexpression. Allerdings finden sich in der Probe eine TP53 und *CDH1*-Mutation (c1901C>T). Bei dieser handelt es sich um eine pathogene Keimbahn-Spleiß-Mutation. Außerdem eine Überexpression von MSTR1 (RON), welche bei kolorektalen Karzinomen gefunden werden kann und einer Mutation in ATM (c.4258C>T?), welche aber vermutlich nicht kanzerogen ist. Die Spezialfärbungen ergaben einen negativen Her2/neu-Status.

Die Patientin wies einen positiven *H. pylori* Status auf, welcher vermutlich eine chronische Antrum- und Korpusgastritis begünstigt hat. Auch die Kolonschleimhaut wies unspezifische reaktive Veränderungen und Hyperplasien auf. Außerdem hatte die Patientin eine APC-Resistenz und eine heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation. Es fand sich zusätzlich ein Mangel an IgG und IgA.

Die Familienanamnese ergab einen Kokainkonsum der Mutter in der Schwangerschaft, außerdem hatte die Patientin acht Geschwister. Mütterlicherseits fanden sich in der Familie multiple Magentumore und andere Krebserkrankungen. Es wurde eine Chemotherapie initiiert, welche zwei Monate nach der Diagnose begonnen wurde. Die Patientin bekam fünf Zyklen FLOT (5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin, Docetaxel). Zwei Monate nach Start der Chemotherapie zeigte sich eine rückläufige Peritonealkarzinose, regredierende pathologische Lymphknoten, eine zunehmende Splenomegalie aber keine neuen suspekten Befunde. Außerdem wurde der *H. pylori* im Verlauf eradiziert. Der Magentumor wurde aufgrund der bestehenden Peritonealkarzinose nicht operiert. Im Verlauf kam es jedoch zu einem Progress der Erkrankung, die Patient verstarb 14 Monate nach ihrer Diagnose.

Fallberichte überlebender Patienten (zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups)

Patient 1, zum Diagnosezeitpunkt 17,4 Jahre alt, erhielt die Diagnose Siegelringzellkarzinom am Corpus ventriculi im Stadium IV und Grading G3. Die Patientin fiel drei Monate vor Diagnose mit Aszites und abdominalen Beschwerden auf. Die Diagnostik bestand unter anderem aus einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD), im Rahmen derer eine Probeentnahme die obige Diagnose sicherte. Außerdem fiel in der körperlichen Untersuchung eine harte knotige Veränderung um den Nabel auf, welche sich später als Tumorknoten herausstellte. Ebenfalls zeigten sich im Staging peritoneale Metastasen, eine Leberinfiltration und Tumorknoten im kleinen Becken. Die Histopathologie zeigte ein

Her2/neu negatives Karzinom. Als Vorerkrankung war bei der Patientin drei Monate vor der Diagnose ein *H. pylori*-positives Ulcus ventriculi bekannt geworden, welches auf dem Boden einer Typ-B-Gastritis entstanden ist. Trotz Eradikationstherapie besserten sich die Beschwerden der Patientin nicht. In der Familienanamnese waren keine Tumorerkrankungen nachweisbar.

Die Patientin wurde mit sechs Zyklen Chemotherapie behandelt (bestehend aus 5-FU, Cisplatin, Docetaxel) unter derer sich eine partielle Remission zeigte. Vier Monate nach der Diagnose kam es aber zu einem Progress mit Magenstenose, Leberinfiltration und Harnleiterstenose. Man entschied sich für eine palliative Heimversorgung. Bis zum letzten Follow-up überlebte die Patientin drei Monate. Diese letzten Daten stammen vom April 2011, somit bleibt zweifelhaft, ob die Patientin noch lebt.

Bei **Patient 2** (15 Jahre alt) wurde ein gemischtzelliges Adenokarzinom mit siegelringzellartigen Anteilen der großen Kurvatur im Stadium IV und G2 diagnostiziert. Der Patient fiel initial mit Verdauungsbeschwerden auf. So konnte er nur kleine Mengen essen, hatte Durchfälle und war infolgedessen dystroph und entwicklungsverzögert. Außerdem zeigten sich bei der Untersuchung Uhrglasnägel, Trommelschlegelfinger und ein Hydrocephalus. Diese Symptome bestanden zum Diagnosezeitpunkt circa drei Jahre. Die ÖGD mit Probeentnahme (PE) ergab obige Diagnose. Außerdem fand sich eine singuläre peritoneale Metastase. In der Histopathologie zeigte sich keine Positivität für Her2/neu. Es waren eine autosomal-rezessive Agammaglobulinämie (ARA), eine bakterielle Colitis mit Verengung der Iliocoecalklappe, Zahnkaries und Bronchiektasen in der Vorgeschichte des Patienten bekannt. Außerdem litt er unter einer *H. pylori*-positiven Typ-A-Gastritis und einer megaloblastären Anämie. Die Familienanamnese ergab konsanguine Eltern und vier gesunde Geschwister. Ein älterer Bruder war bereits an einer ARA verstorben.

Das Magenkarzinom wurde operiert: es erfolgte eine Gastrektomie, eine Cholezystektomie sowie eine Lymphadenektomie D2. Außerdem wurde die singuläre peritoneale Metastase entfernt. Es wurde hierdurch ein Resektionsstatus R0 erzielt.

Der weitere Verlauf gestaltete sich schwierig und war geprägt von rezidivierenden Durchfällen mit starker Gewichtsabnahme mit der Konsequenz der mehrmaligen enteralen Ernährung über eine PEG-Sonde. Es wurde im Verlauf auch eine Zöliakie diagnostiziert. Das letzte Follow-up war 6,5 Jahre (08/2017) nach der Diagnose, der Patient befand sich damals in Remission. Anschließend wurde der Patient in der Erwachsenenonkologie weiter behandelt; weitere Follow-up-Informationen liegen nicht vor.

Die 16,1-jährige **Patientin 5** erhielt die Diagnose eines diffusen Siegelringzellkarzinoms der großen Kurvatur. Das Karzinom wurde als G3 und Stadium II klassifiziert. Vor der Diagnose klagte die Patientin zwei bis drei Monate über Magenschmerzen. Die Diagnostik bestand aus einer Gastroskopie inklusive einer Probenentnahme. Im Rahmen der ÖGD wurde außerdem eine chronische *H. pylori*-positive Gastritis diagnostiziert, welcher eradiert wurde. In der Tumorgenetik fand sich kein Mutationsnachweis. Die Spezialfärbungen der Pathologie ergaben: Her2/neu negativ, gesteigerte MIB-1-Expression (25%) und eine erhaltene Expression von MLH1, MSH2, MSH6, PMS2.

Therapiert wurde mit einer neoadjuvanten Chemotherapie mit vier Zyklen FLOT. Die anschließende Gastrektomie konnte als R0 abgeschlossen werden. Außerdem erhielt die Patientin adjuvant weitere zwei Zyklen FLOT. Dabei traten Komplikationen wie Diarrhoe, Appetitminderung, Schmerzen beim Stuhlgang, Bauchschmerzen, wechselhafte Stuhlkonsistenzen und Blutauflagerung des Stuhlgangs auf.

Die Patientin blieb bis zum letzten Follow-up vom Mai 2020 (1,6 Jahre nach der Diagnose) in klinischer Remission.

Patientin 7 ist die Schwester von Patientin 6. Sie war zum Zeitpunkt der Diagnose 14,3 Jahre alt. Sie fiel initial mit einer Anämie auf. Bei Verdacht auf eine hereditäre Genese des Magenkarzinoms bei ihrer Schwester wurde die Indikation zu Vorsorge-Gastroskopien gestellt. Im Rahmen derer fand man eine chronische Gastritis (*H. pylori* positiv) und ein diffuses Siegelringzellkarzinom des Korpus. Dieses wurde eingeteilt als G3 und Stadium IA. Die Pathologen fanden bei dieser Patientin, ebenso wie bei ihrer Schwester, eine pathogene Keimbahn-Spleiß-Mutation im *CDH1*-Gen. Außerdem ist die Familie mit diversen Tumorerkrankungen (auch Magentumoren) belastet.

Die Patientin erhielt eine Gastrektomie und Lymphadenektomie, welche als R0-Resektion gelang. Der weitere Verlauf gestaltete sich unauffällig. Die Patientin überlebte bis zum letzten Follow-up vom September 2022 2,8 Jahre nach Diagnose und befand sich zuletzt in Remission.

Bei **Patient 8** handelt es sich um ein 16,1-jähriges Mädchen. Sie erhielt die Diagnose eines tubulären Adenokarzinoms des Korpus mit gegebenenfalls umschriebenen siegelringzellartigen Anteilen. Das Stadium wurde als IA und das Grading als G3 definiert. Sie fiel initial durch eine Anämie (Eisen-, Folsäure- und Vitamin B12-Mangel) mit ausgeprägter Schlappeheit und verminderter Belastbarkeit auf. Außerdem klagte sie über

Bauchschmerzen, Stuhlunregelmäßigkeiten (Wechsel zwischen Diarrhoe und Obstipation) und Appetitverlust. Es fanden sich außerdem zervikal vergrößerte Lymphknoten und eine Pilzinfektion in Mund und Vagina. Diese Symptome bestanden mehrere Monate vor der Diagnose.

Durch eine ÖGD mit Probenentnahme konnte die Diagnose gesichert werden. Das Karzinom ist laut Pathologen höchstwahrscheinlich aus einem hyperplastischen Polypen entstanden. Es fand sich kein Nachweis für eine Infektion mit *H. pylori*, ebenso keine Mikrosatelliteninstabilität, p53-Mutation oder *CDHI*-Mutation. Der Her2/neu-Status ist nicht bekannt. Als Vorerkrankungen war eine Typ A-Gastritis sowie eine Hypogammaglobulinämie (mit Mangel an IgA und IgG) bekannt.

Die Patientin erhielt eine endoskopische vollständige Resektion des Tumors. Sie überlebte bis zum letzten Follow-up vom Juli 2022 0,7 Jahre nach Diagnosestellung und befand sich in klinischer Remission.

4 Diskussion

Ausschnitte der folgenden Diskussion wurden bereits vorab veröffentlicht.

Abele M*, Grabner L*, Blessing T, Block A, Agaimy A, Kratz C, Simon T, Calaminus G, Heine S, Corbacioglu S, Christiansen H, Schneider DT, Brecht IB. *Epidemiology and Characteristics of Gastric Carcinoma in Childhood-An Analysis of Data from Population-Based and Clinical Cancer Registries*. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 3;15(1):317. doi: [10.3390/cancers15010317](https://doi.org/10.3390/cancers15010317).

*These authors contributed equally to this work

Magenkarzinome treten überwiegend im höheren Erwachsenenalter auf. Nur weniger als 10% der Magenkarzinome werden bei Personen unter 45 Jahren diagnostiziert (Machlowska et al., 2020). Allerdings wurde erst kürzlich eine Zunahme der Inzidenz bei jungen Erwachsenen festgestellt (Machlowska et al., 2020), (Anderson et al., 2010). Im Kindesalter hingegen sind diese Tumoren sehr selten. Sie machen weniger als 0,1% aller diagnostizierten Magenkarzinome aus (Tessler et al., 2019). In unseren Analysen der Patientendaten aus SEER-, ZfKD- und STEP-Register fanden wir eine Zunahme der kindlichen Magenkarzinome im Jugendlichenalter, was auch in anderen Veröffentlichungen beschrieben wird (Subbiah et al., 2011), (Okuda et al., 2019). Aber auch Kleinkinder können betroffen sein. Im Erwachsenenalter findet sich die große Mehrzahl der Magenkarzinomen bei Männern, in unserer Analyse der pädiatrischen Patienten zeichnete sich aber in allen drei Datensätzen ein Überwiegen der Karzinome bei weiblichen Patienten ab (Lordick et al., 2022). Die Ursache dafür ist allerdings unklar.

Die große Mehrheit der Tumoren in unseren Datensätzen sind wie im Erwachsenenalter die Adenokarzinome (Van Cutsem et al., 2016). Für die histopathologische Unterteilung der Subtypen gibt es verschiedene Klassifikationssysteme (WHO, Laurén, Japanese Gastric Cancer Association), aber in den Behandlungsleitlinien der Magenkarzinome bei Erwachsenen spielen sie keine Rolle (Laurén, 1965). Nach der Klassifikation von Laurén waren der Großteil (85,5%) der Tumoren in unseren Datensätzen dem diffusen Typ zuzuordnen. Die Tumoren des intestinalen Typs machten lediglich 10,9%, die des intermediären nur 3,6% der Gesamtzahl aus. In der Literatur finden sich in der Analyse der Tumoren im Erwachsenenalter abweichende Angaben. Pyo et al analysierten 3170 Magenkarzinome hinsichtlich ihrer Einteilung nach Laurén. Die Analyse ergab 48,2% Tumore vom diffusen Typ, 45,7% ließen sich dem intestinalen Typ zuordnen und 6,1% dem intermediären (Pyo et al., 2016).

Hingegen spielt das Auftreten von Siegelringzellen in einigen Adenokarzinomen möglicherweise eine entscheidende Rolle bezüglich der Prognose (Bustamante & Romero, 2021), (Pernot et al., 2015), (Taghavi et al., 2012). Im Erwachsenenalter weisen lediglich 20% der Magenkarzinome dieses Charakteristikum auf, in unseren Datensätzen waren sie durchaus häufiger (38,5%) (Tessler et al., 2019).

Während die Inzidenz von Magenkarzinomen weltweit abnimmt, steigt die Inzidenz von Siegelringzellkarzinomen (SRCC) weiter an (Henson et al., 2004). Frauen sind häufiger von einem SRCC betroffen (Taghavi et al., 2012). Dies zeigt sich auch in unseren Datensätzen, 68,4% der SRCC traten bei Mädchen auf. Die Ursache ist nicht final geklärt, es gibt aber Vermutungen, dass Östrogenrezeptoren auf der Oberfläche von diffusen Magenkarzinomen, zu denen auch das SRCC gehört, exprimiert werden (Matsuyama et al., 2002). Außerdem finden sich SRCC überdurchschnittlich häufig bei jüngeren Erwachsenen (Taghavi et al., 2012). Man unterscheidet zwei Typen von siegelringzellartigen Magenkarzinomen. Zum einen die Karzinome im Frühstadium mit siegelringzellartigen Anteilen; diese haben im Erwachsenenalter meist eine bessere Prognose als Tumoren im gleichen Stadium ohne Siegelringzellen (Pernot et al., 2015). Zum anderen die fortgeschrittenen Karzinome mit Siegelringzellen, über deren Prognose sich in der Literatur differierende Angaben finden. Da bei Erwachsenen die Sensitivität für bestimmte Chemotherapien (wie 5-FU oder Platinderivate) eingeschränkt ist, das SRCC häufig mit einem fortgeschrittenen Stadium und damit mit einer aggressiven Variante und einem niedrigeren R0-Resektionsstatus assoziiert ist, wird meist von einer schlechten Prognose berichtet (Pernot et al., 2015). In unseren Datensätzen bestätigt sich der Zusammenhang zwischen UICC-Stadium und Outcome. Die Patienten der deutschen Krebsregister wiesen insgesamt ein niedrigeres Stadium und damit ein besseres Outcome auf als die Patienten, die im amerikanischen SEER-Register gelistet sind. Außerdem ist das SRCC mit Keimbahnmutationen im *CDH1*-Gen assoziiert (Humar et al., 2009). Auch zwei der drei STEP-Patienten mit SRCC weisen diese Mutation auf. Diese stellt die wichtigste Ursache (rund 40%) für ein HDGC dar (Hansford et al., 2015). Es codiert für das Adhäsionsmolekül E-Cadherin, somit kommt es bei einer Mutation zum Verlust von Zell-Zell-Verbindungen was das Tumorwachstum begünstigen kann (Humar et al., 2009). Therapeutisch wird im Erwachsenenalter abhängig vom Stadium häufig eine Taxan-basierte Chemotherapie mit einer möglichst vollständigen operativen Resektion empfohlen (Pernot et al., 2015). Auch unsere Patienten erhielten im Stadium I oder II eine radikale Gastrektomie, die teilweise von einer Chemotherapie begleitet wurde. Patienten im Stadium IV wurden mit einer alleinigen Chemotherapie behandelt. Die Chemotherapie bestand in der Einzel- wie auch in der Zweifachtherapie aus FLOT. Da wie aber in den Datensätzen des ZfKD und SEER keine Informationen über die jeweiligen Medikamente erhielten, kann dies nicht in einer größeren Stichprobe verifiziert

werden.

Die nicht-kardialen Magenkarzinome bilden weltweit die größte Gruppe (80%) (Lordick et al., 2022), (Crew & Neugut, 2006). Bei ihrer Entstehung spielen *H. pylori*-Infektionen, Salz- und Alkoholkonsum eine entscheidende Rolle (Lordick et al., 2022), (Crew & Neugut, 2006). In Nordamerika und Westeuropa kommt jedoch das Kardiakarzinom weitaus häufiger vor (Lordick et al., 2022), (Crew & Neugut, 2006). Mit ihm werden begünstigende Faktoren wie Übergewicht und gastroösophagealer Reflux in Verbindung gebracht (Lordick et al., 2022), (Crew & Neugut, 2006). In unserer Analyse der pädiatrischen Magenkarzinome fanden wir zum Großteil Nicht-Kardiakarzinome in den Datensätzen. Sechs der acht Patienten des STEP-Registers wiesen dementsprechend auch eine Positivität für *H. pylori* auf. In den epidemiologischen Krebsregistern (ZfKD und SEER) wird dieses Merkmal nicht erfasst und konnte daher nicht in der größeren Stichprobe verifiziert werden. In der Literatur finden sich allerdings viele Berichte über pädiatrische Magenkarzinome mit einer Positivität für *H. pylori* (Subbiah et al., 2011), (Okuda et al., 2019).

Bei erwachsenen Patienten gilt *H. pylori* längst als anerkannter Risikofaktor für die Entstehung eines Magenkarzinoms. Die Karzinogenese ist Folge einer chronischen Entzündung mit resultierender Atrophie und intestinaler Metaplasie der Magenschleimhaut. Es ist daher anzunehmen, dass *H. pylori* ebenfalls einen wichtigen Risikofaktor für die Magenkrebsentstehung im Kindesalter darstellt (Bornschein et al., 2010), (Lin et al., 2015), (Lordick et al., 2022), (Correa & Piazuelo, 2012), (Uemura et al., 2001). Die Prävalenz der *H. pylori*-Infektion im Kindesalter schwankt weltweit. In den USA und Westeuropa liegt sie bei 10%, in Indien, Afrika oder Lateinamerika hingegen bei 80% (Torres et al., 2000). Bei unseren Patienten des STEP-Registers war die *H. pylori*-Positivität allerdings deutlich höher als erwartet. In einer Arbeit über 750 pädiatrische Patienten in der Türkei, die sich alle einer Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes unterzogen, fand sich bei 52% der Patienten eine Infektion mit *H. pylori*. 74% dieser Patienten wiesen eine chronische Gastritis, 6,2% beziehungsweise 2,8% bereits eine Atrophie beziehungsweise eine intestinale Metaplasie auf. Karzinome wurden hingegen keine gefunden (Torres et al., 2000). Seit der Einführung von Eradikationstherapien von *H. pylori*-Infektionen sinkt die Inzidenz von Magenkarzinomen (Pernot et al., 2015). Dies lässt vermuten, dass eine Infektion mit *H. pylori* allein nicht ausreicht, um ein Magenkarzinom im Kindesalter auszulösen. Im Erwachsenenalter begünstigen die Dauer der chronischen Gastritis und der Atrophie im Zusammenspiel mit Faktoren wie Lebensstil und Ernährung die Karzinogenese maßgeblich. Im Kindesalter scheint dies aber eher vernachlässigbar zu sein (Van Cutsem et al., 2016), (Milne et al., 2009). Bei Kindern scheint vielmehr eine genetische Prädisposition die entscheidende Rolle zu spielen (Sweet-Cordero & Biegel, 2019). Für Magenkarzinome im Speziellen sind Prädispositionssyndrome wie das hereditär

diffuse Magenkarzinom (HDGC), das Magenadenokarzinom mit proximaler Polyposis (GAPPS) und das familiäre intestinale Magenkarzinom (FIGC) bekannt (Oliveira et al., 2015). Darüber hinaus gibt es eine Reihe von Krebsprädispositionssyndromen, die neben anderen Tumorerkrankungen auch mit Magenkarzinomen assoziiert sind. Dazu zählen das Li-Fraumeni-Syndrom, das Lynch-Syndrom, die familiäre adenomatöse Polyposis, die juvenile Polyposis und das Peutz-Jeghers-Syndrom (Oliveira et al., 2015), (Chang et al., 2013), (Garrean et al., 2008), (Hizawa et al., 1997), (Pietrantonio et al., 2019). Im Erwachsenenalter machen diese Fälle von eindeutig erblichen Magenkarzinomen lediglich 3% der Fälle aus (Lynch et al., 2005). Allerdings finden sich in bis zu 10% der Fälle eine familiäre Häufung (Oliveira et al., 2015). Dabei bilden die HDGC die größte Gruppe, sie werden durch Keimbahnmutationen im *CDH1*- und *CTNNA1*-Gen verursacht (Fitzgerald et al., 2010). Die Vererbung erfolgt autosomal-dominant mit einer hohen Penetranz (Bustamante & Romero, 2021), (Fitzgerald et al., 2010). Das Lebenszeitrisiko an einem Magenkarzinom zu erkranken, erhöht sich bei diesen Mutationen auf bis zu 80% (Bustamante & Romero, 2021), (Fitzgerald et al., 2010). Zusätzlich haben Frauen ein Risiko von bis zu 60% im Laufe ihres Lebens an einem Mamma-Karzinom zu erkranken (Bustamante & Romero, 2021), (Fitzgerald et al., 2010). Bei den acht Patienten aus dem STEP-Register wiesen drei ein Krebsprädispositionssyndrom auf und damit deutlich häufiger als bei erwachsenen Patienten. Es fand sich in zwei Fällen ein HDGC und einmal ein Peutz-Jeghers-Syndrom. Zusätzlich fand sich bei einem Patienten eine autosomal-rezessive Agammaglobulinämie und in zwei Fällen waren die Konzentrationen von IgA und IgG zum Zeitpunkt der Diagnose deutlich erniedrig. In der Literatur finden sich bereits Hinweise, dass dies die Karzinomentstehung begünstigen kann. Immundefekte wie X-chromosomale und autosomal-rezessive Agammaglobulinämie, CVID-Syndrom (Common variable immunodeficiency-Syndrom) und das IPEX-Syndrom (X-chromosomales Immundysregulation-Polyendokrinopathie-Enteropathie-Syndrom) werden bereits mit der Krebsentstehung im Erwachsenen- und Kindesalter in Verbindung gebracht (Liu et al., 2013), (Staines Boone et al., 2014), (Bachmeyer et al., 2000), (Conley et al., 1988), (Kinlen et al., 1985), (Leone et al., 2018). Insbesondere die aufgehobene bakterizide Wirkung gegenüber *H. pylori* begünstigt die Entstehung von Magenkarzinomen (Desar et al., 2009). So können Patienten mit Hypogammaglobulinämie nur sehr viel schlechter als nicht infizierte Personen die Besiedelung selbst bekämpfen (Desar et al., 2009). Unsere Ergebnisse zeigen, dass auch Immundefekte einen Einfluss auf Karzinomentstehung im Kindesalter haben können. Es finden sich drei Patienten in dem STEP-Datensatz mit Agammaglobulinämie beziehungsweise einem Mangel an IgG und IgA. Zwei dieser drei Patienten waren zusätzlich mit *H. pylori* infiziert. Es liegt nahe, dass die Kombination aus *H. pylori*-Infektion und Tumorprädispositionssyndromen und/oder Immunschwäche relevant zu dem

Risiko der Magenkarzinom-Entstehung in einem jungen Alter beiträgt.

In der Analyse der SEER-Daten fielen außerdem starke Unterschiede in den Inzidenzen an Magenkarzinomen in den verschiedenen Bevölkerungsgruppen auf. Da diese ethnische Unterscheidung im ZfKD nicht gemacht wird, stehen keine Vergleichsdaten zur Verfügung. Vergleicht man aber die Häufigkeit des Auftretens von Magenkarzinomen in den ethnischen Gruppen der amerikanischen Bevölkerung mit den Anteilen der einzelnen Gruppen an der Gesamtbevölkerung, fällt auf, dass die Rate an Magenkarzinomen bei den Ureinwohnern Amerikas und Alaskas, sowie Asiaten und den Bewohnern der pazifischen Inseln fast doppelt so hoch war wie ihr Bevölkerungsanteil vermuten lässt. Auch in der Gruppe der PoC waren überproportional viele Magenkarzinome aufgetreten. Der signifikant höhere Anteil an Magenkarzinomen im asiatischen Raum lässt eine genetische oder lebensstilrelevante Komponente, wie Tabakkonsum oder hoher Salzanteil in der Nahrung, vermuten (Taylor et al., 2014), (Kato & Ishikawa, 2021). Außerdem beeinflusst ein hoher Anteil an Infizierten mit *H. pylori* die Krebsentstehung (Taylor et al., 2014). Diese Aspekte könnten das überproportionale Auftreten von Magenkarzinomen im Kindesalter in bestimmten ethnischen Gruppen erklären.

Da vor allem die frühen Symptome eines Magenkarzinoms unspezifisch sind oder ganz fehlen können, besteht eine lange Latenz zwischen Karzinomentstehung und korrekter Diagnose (Bustamante & Romero, 2021), (Subbiah et al., 2011). Dies und die schlechte Differenzierung tragen dazu bei, dass zum Zeitpunkt der Diagnose häufig bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium vorliegt. Im Vergleich zu den adulten Magenkarzinomen sehen wir im Kindesalter eine höhere Inzidenz von Karzinomen im Stadium IV (66,7% vs. 41%) mit schlechter Differenzierung (86,9% vs. 65%) (Tessler et al., 2019). Diese Karzinome haben insgesamt eine schlechte Prognose. Im lokalisierten Stadium haben Magenkarzinome bei vollständiger Resektion des Primärtumors allerdings eine gute Chance auf eine dauerhafte Remission (Lordick et al., 2022). Dies scheint sich auch auf die kindlichen Magenkarzinome übertragen zu lassen. So zeigt unsere Auswertung eine Remission aller STEP-Patienten nach kompletter Resektion. Außerdem überlebten fünf der acht Patienten des STEP-Registers bis zum letzten Follow-up. Die im ZfKD erfassten Tumoren im Stadium IV hingegen hatten nur eine Überlebensrate von 22%. Bei Erwachsenen liegt diese laut Literatur bei 5-15% (Warschkow et al., 2018), (Chen et al., 2017). Es zeigt sich eine schlechtere Überlebensrate der SEER-Patienten im Vergleich zu den Patienten, die das ZfKD erfasst hat. Dies liegt vermutlich daran, dass die Patienten des SEER-Registers häufiger einen Tumor im Stadium IV und Differenzierungsgrad G3 aufwiesen als im ZfKD-Datensatz. Diese Patienten erhielten seltener eine Resektion des Primärtumors. Die Überlebensraten insbesondere der Patienten mit einem Karzinom im Stadium IV, die das SEER-Register und das ZfKD erfasst haben, sind jedoch nur eingeschränkt verwertbar,

da die Fallzahlen gering sind und ein standardisiertes 5-Jahres-Follow-up nicht erhoben wurde.

Es existieren bislang nur Therapieprotokolle aus der Erwachsenenonkologie (siehe Tabelle 13) (Lordick et al., 2022). Diese empfehlen im Stadium IA eine endoskopische oder operative lokale Resektion des Tumors. Ab Stadium IB bis Stadium III sollte eine radikale Gastrektomie inklusive D2-Lymphadenektomie durchgeführt werden. Diese beinhaltet die perigastralen Lymphknoten entlang der großen und kleinen Kurvatur sowie die Lymphknoten entlang der A. gastrica sinistra, A. hepatica communis, A. lienalis, dem Truncus coeliacus und diejenigen im Lig. hepatoduodenale. Dieses Therapieregime lässt sich auf die Magenkarzinome im Kindesalter übertragen. Die aktuellen Therapieempfehlungen im Erwachsenenalter sprechen sich mittlerweile gegen eine Therapie von fortgeschrittenen Karzinomen mit Taxan-basierter Triplett-Chemotherapie aus, die bei vielen der STEP-Patienten im Stadium IV durchgeführt wurde. Der Grund für diese überarbeitete Therapieempfehlung für Stadium IV ist eine gesteigerte Toxizität ohne nachweisbar klaren Überlebensvorteil gegenüber einer Doppeltherapie (Lordick et al., 2022). Bei HER2/neu-positiven und fortgeschrittenen Magenkarzinomen (Prävalenz 10-20%) empfiehlt die Leitlinie in der Erwachsenenonkologie zusätzlich die Therapie mit Trastuzumab (Lordick et al., 2022), (Bang et al., 2010). Im Datensatz der STEP-Patienten wies allerdings keine der untersuchten Tumorproben (n=6) eine solche Überexpression auf, sodass dieser Parameter zwar regelhaft untersucht werden sollte, aber im Kindesalter möglicherweise keine derartige Relevanz aufweist.

In der STEP-Kohorte wurde der PD-L1-Status selten untersucht und nur ein Patient wurde mit einem PD-L1-Antikörper behandelt und dies auch erst in der vierten Therapielinie. Bei Erwachsenen mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen und einem Nachweis einer erhöhten PD-L1-Expression (Combined Positive Score ≥ 5) wird die PD-L1-Hemmung mit Nivolumab unabhängig vom *H. pylori*-Status empfohlen. Bei Infektion mit *H. pylori* zeigt sich aber ein erhöhtes Risiko für Nichtansprechen auf diese Therapie (Lordick et al., 2022), (Che et al., 2022), (Janjigian et al., 2021). Die *H. pylori*-Positivität war in unserer Kohorte durchaus häufig, daher könnte die Wirksamkeit einer PD-L1-Hemmung eingeschränkt sein. Dennoch sollte der PD-L1-Status bei pädiatrischen Magenkarzinomen regelhaft untersucht werden.

Magenkarzinome im Erwachsenenalter im Stadium IV haben wie oben erwähnt eine schlechte Prognose, daher wird in diesen Fällen häufig kein kuratives Therapiekonzept angestrebt. Tumorsektionen spielen bei diesen Patienten daher eine untergeordnete Rolle. Im Kindesalter sollte aber, wenn möglich und vertretbar, ein kurativer Therapieansatz gewählt und zugunsten einer verbesserten Überlebensrate gegebenenfalls auch eine höhere

Tabelle 13: Therapiealgorithmus für Magenkarzinome, vereinfachte Darstellung basierend auf den Leitlinien der ‚European Society for Medical Oncology‘ (Lordick et al., 2022)

Stadium	Operation	Weitere Therapien
IA	Endoskopische oder operative Resektion	-
IB-III	Radikale Gastrektomie und D2 Lymphadenektomie	<ul style="list-style-type: none"> • perioperative Chemotherapie als Triple-Chemotherapie mit Fluoropyrimidin, Platinderivat, Docetaxel (Standard: 5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin, Docetaxel (FLOT)) • adjuvante Chemotherapie, falls keine präoperative verabreicht wurde • Bestrahlung kann bei mikroskopischem Residualtumor (R1) nach Operation in Betracht gezogen werden • MSI-Tumore: keine adjuvante Chemotherapie, neoadjuvantes Downstaging mit FLOT möglich
IV oder lokal fortgeschrittene/ nicht-resezierbare Erkrankung	IV: nur in ausgewählten Fällen	<ul style="list-style-type: none"> • Zweifach-Chemotherapie mit Fluoropyrimidin und Platinderivat + Trastuzumab bei HER2-positiven Tumoren + Nivolumab bei PD-L1-Überexpression (CPS > 5); Pembrolizumab bei PD-L1-Überexpression CPS > 10 möglich • Zweitlinientherapie: Ramucirumab (VEGFR-Inhibitor) und Paclitaxel

Morbidität in Kauf genommen werden. Die Daten zeigen, dass mit multimodalen Therapiekonzepten unter Einbeziehung einer Lokalkontrolle auch im Stadium IV das Überleben verbessert wird. Tumorresektionen spielen daher in Therapiekonzepten mit kurativer Intention bei pädiatrischen Patienten eine relevantere Rolle.

Schlussendlich sollte die Therapiestrategie der pädiatrischen Magenkarzinome auf den evidenzbasierten Leitlinien der Erwachsenenonkologie basieren und in enger Zusammenarbeit mit der Erwachsenenonkologie sowie in internationaler Zusammenarbeit von Experten für seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie, wie beispielsweise der europäischen Arbeitsgruppe EXPeRT, erfolgen. Besonders mikrosatelliteninstabile Tumore (MSI) sind nach PD-L1-Hemmung mit sehr guten Langzeitergebnissen vergesellschaftet (Lordick

et al., 2022), (Taghavi et al., 2012). Die Diagnostik sollte neben *H. pylori*-, HER2/ neu- und PD-L1-Status auch genetische Untersuchungen auf Tumorprädispositionssyndrome beinhalten (Tabelle 14). Patienten mit einem solchen Tumorprädispositionssyndrom oder Häufungen von Magen- und/oder anderen gastrointestinalen Krebserkrankungen in der Familienanamnese sollten eine regelmäßige endoskopische Vorsorge angeboten bekommen. So kann die Chance auf das Erkennen eines Magenkarzinoms bereits in einem frühen und lokalisierten Krankheitsstadium erhöht werden. Dies war bei einem unserer STEP-Patienten der Fall und verhalf zu einem deutlich optimierten Therapieverlauf. Außerdem sollte bei diesen Patienten bei bestätigter *H. pylori* positiven chronischer Gastritis eine Eradikationstherapie begonnen werden. So kann das Risiko für das Auftreten eines Karzinoms reduziert werden (Lee et al., 2016).

Weiter ist es entscheidend, diese seltenen Tumoren im Kindesalter konsequent in speziellen Registern wie dem STEP-Register zu erfassen. Durch die Erfassung mit anschließender Auswertung der diagnostischen und therapeutischen Merkmale kann das Management dieser Tumorerkrankungen weiter verbessert werden.

Tabelle 14: Überblick über genetische Veränderungen und die assoziierten Prädispositionssyndrome (Machlowska et al., 2020), (Lordick et al., 2022), (Hansford et al., 2015)

genetische Veränderung	assoziertes Prädispositionssyndrom
CDH1, CTNNA1	Hereditäres diffuses Magenkarzinom (HDGC)
APC Promotor 1B	Adenokarzinom und proximale Polyposis des Magens (GAPPS)
APC	familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)
BMPR1A, SMAD4	juveniles Polyposis-Syndrom (JPS)
TP53	Li-Fraumeni-Syndrom
MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	Lynch-Syndrom
STK11 (LKB1)	Peutz-Jeghers-Syndrom

Zudem gilt es die Limitationen der Arbeit zu beachten: Da die Daten des SEER-Registers in Altersgruppen zusammengefasst sind (siehe 2.7.2 Auswertung der SEER-Daten), wurde die Altersobergrenze für diese Daten auf 19 Jahre festgelegt. Um eine bessere Vergleichbarkeit der epidemiologischen Datensätze (RKI und SEER) zu gewährleisten, wurde das Einschlussalter bei den RKI-Daten ebenfalls auf 19 Jahre angehoben. Dies erklärt die Altersobergrenze der analysierten Daten von 19 Jahren. Für die Ergebnisse sind dadurch keine relevanten Veränderungen zu erwarten, da nicht davon auszugehen ist, dass sich Charakteristika der Tumore (wie z.B. die Tumorbilogie) zwischen Patienten <18 Jahren und denen von 18-19 Jahren unterscheiden. Lediglich die Stichprobe wird bei Anhebung des Einschlussalters höher, da die Anzahl der Patienten mit Magenkarzinom Richtung Adoleszenz hin zu nimmt.

Zudem ergibt der übermittelte Datensatz des RKI keine Rückschlüsse auf den Zeitraum des Follow-ups beziehungsweise den Zeitpunkt der Outcome-Erfassung, da nur qualitativ das Outcome berichtet wurde, aber nicht die Dauer seit Diagnose. Im abgerufenen SEER-Datensatz war dies zum Zeitpunkt der Datenauswertung ebenfalls nicht patientenspezifisch möglich. Aus diesen Gründen wurde mit den vorliegenden Datensätzen lediglich eine Überlebensrate, aber keine Überlebenswahrscheinlichkeit (zum Beispiel nach Kaplan-Meyer) berechnet. Dies schränkt die Vergleichbarkeit ein, weshalb Aussagen hinsichtlich des Outcomes auch nur zurückhaltend und unter Einbeziehung publizierter Daten vorgenommen wurden.

In den Datensätzen der epidemiologischen Krebsregister (RKI/SEER) sind nicht für alle Patienten bei allen Parametern spezifische Angaben erfasst. Dies könnte die relativen Häufigkeiten des Auftretens einzelner Charakteristika verzerrt haben. Um die Auswirkung dieser Limitation zu reduzieren, wurden verschiedene Datenquellen ausgewertet und identische Parameter miteinander verglichen, um zu evaluieren, ob sich Trends übergreifend wiederfinden lassen.

5 Zusammenfassung

Die Arbeit zeigt detailliert relevante klinische und epidemiologische Merkmale von Magenkarzinomen im Kindesalter. Sie gibt außerdem ausführliche Informationen zu Alters- und Geschlechtsverteilungen und liefert realistische Inzidenzraten für Magenkarzinome in dieser Altersgruppe. Außerdem werden Risikofaktoren wie Krebsprädispositionssyndrome und Immundefekte analysiert und bewertet und die Tumore hinsichtlich ihrer Histologie und Molekulargenetik kategorisiert. Durch detaillierte Informationen zu den Therapiestrategien der Patienten im STEP-Register gelingt es, diese kritisch zu analysieren, mit bestehenden Behandlungskonzepten zu vergleichen und eine Empfehlung für zukünftige Diagnostik- und Therapiestrategien abzugeben.

Für unsere Auswertung nutzten wir Datensätze des ZfKD, des SEER-Registers aus Amerika und des STEP-Registers. Die epidemiologischen Charakteristika wie Alter, Geschlecht, Histologie, Lokalisation, Staging und Grading, Therapie und Outcome wurden ausgewertet und verglichen. Die klinischen Daten des STEP-Registers nutzten wir zusätzlich für detaillierte Verlaufs- und Therapiekonzeptanalysen und zur Erstellung eines Risikoprofils für Magenkarzinome im Kindesalter.

Es lässt sich zusammenfassen, dass Magenkarzinome hauptsächlich bei Mädchen und in der Adoleszenz auftreten. Es handelt sich überwiegend um Adenokarzinome, die außerdem in die Gruppe der nicht kardial lokalisierten Magenkarzinome einzuteilen sind. Die Tumorerkrankungen waren zum Zeitpunkt der Diagnose oft schon weit fortgeschritten (UICC-Stadium III oder IV in 69%) und wurden vom Pathologen überwiegend als G3 (87%) Tumoren klassifiziert.

Therapeutisch erhielten die meisten Patienten in Abhängigkeit vom Stadium eine Operation und/oder Chemotherapie, Bestrahlungen spielten in unseren Daten eine untergeordnete Rolle.

Das Überleben ist stark vom Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose abhängig. Über alle Stadien hinweg überlebten nach unserer Auswertung lediglich 36% der Patienten im Rahmen des erfassten Follow-up.

Wir kommen zu dem Ergebnis, dass eine vollständige Resektion in einem frühen und lokalisierten Stadium die beste Chance auf eine dauerhafte Remission bietet. Weiter fortgeschrittene Stadien, insbesondere Tumoren im Stadium IV, haben hingegen trotz multimodaler Therapie häufig eine schlechte Prognose. Außerdem zeigt sich in der Analyse, dass Tumorprädispositionssyndrome und Immundefekte im Kindesalter häufiger sind und gemeinsam mit einer Infektion mit *H. pylori* eine frühe Krebsentstehung begünstigen können.

Um die Magenkarzinome im Kindesalter optimal therapieren zu können, ist somit eine enge und interdisziplinäre Zusammenarbeit von Kinderonkologen und Onkologen der Erwachsenenmedizin nötig. Um eine optimale Behandlung nach neuestem Forschungsstand und klinischen Erfahrungen gewährleisten zu können, ist aufgrund der Seltenheit zudem eine internationale Kooperation, z.B. im Rahmen der European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors (EXPeRT) unverzichtbar (Ferrari et al., 2021).

6 Literaturverzeichnis

Literatur

- Abele, M., Grabner, L., Blessing, T., Block, A., Agaimy, A., Kratz, C., Simon, T., Calaminus, G., Heine, S., Corbacioglu, S., Christiansen, H., Schneider, D. T. & Brecht, I. B. (2023), 'Epidemiology and characteristics of gastric carcinoma in childhood-an analysis of data from population-based and clinical cancer registries', *Cancers* **15**(1), 317.
- Allum, W. H., Blazeby, J. M., Griffin, S. M., Cunningham, D., Jankowski, J. A., Wong, R., of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain, A., Ireland, the British Society of Gastroenterology & the British Association of Surgical Oncology (2011), 'Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer', *Gut* **60**(11), 1449–1472.
- Anderson, W. F., Camargo, M. C., Fraumeni, J. F. J., Correa, P., Rosenberg, P. S. & Rabkin, C. S. (2010), 'Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in us adults', *JAMA* **303**(17), 1723–1728.
- Bachmeyer, C., Monge, M., Cazier, A., Le Deist, F., de Saint Basile, G., Durandy, A., Fischer, A. & Mougeot-Martin, M. (2000), 'Gastric adenocarcinoma in a patient with x-linked agammaglobulinemia', *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* **12**(9), 1033–1035.
- Bang, Y.-J., Van Cutsem, E., Feyereislova, A., Chung, H. C., Shen, L., Sawaki, A., Lordick, F., Ohtsu, A., Omuro, Y., Satoh, T., Aprile, G., Kulikov, E., Hill, J., Lehle, M., Rüschoff, J., Kang, Y.-K. & Investigators, T. T. (2010), 'Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of her2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (toga): a phase 3, open-label, randomised controlled trial', *Lancet* **376**(9742), 687–697. Epub 2010 Aug 19. Erratum in: *Lancet*. 2010 Oct 16;376(9749):1302.
- Bianchi, L. K., Burke, C. A., Bennett, A. E., Lopez, R., Hasson, H. & Church, J. M. (2008), 'Fundic gland polyp dysplasia is common in familial adenomatous polyposis', *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **6**(2), 180–185.
- Bornschein, J., Selgrad, M., Warnecke, M., Kuester, D., Wex, T. & Malfertheiner, P. (2010), 'H. pylori infection is a key risk factor for proximal gastric cancer', *Digestive Diseases and Sciences* **55**(11), 3124–3131. Epub 2010 Jul 29.
- Brecht, I. & Schneider, D. (2019), 'Seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie (STEP) 2.0'.
- Bustamante, R. H. & Romero, W. (2021), 'Gastric adenocarcinoma in childhood: a case report and a literature review', *Cirugia Pediatrica* **34**(3), 151–155.
- Chang, V. Y., Federman, N., Martinez-Agosto, J., Tatishchev, S. F. & Nelson, S. F. (2013), 'Whole exome sequencing of pediatric gastric adenocarcinoma reveals an atypical

- presentation of li-fraumeni syndrome', *Pediatric Blood & Cancer* **60**(4), 570–574. Epub 2012 Sep 26.
- Che, H., Xiong, Q., Ma, J., Chen, S., Wu, H., Xu, H. & Hou, B. (2022), 'Association of helicobacter pylori infection with survival outcomes in advanced gastric cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors', *BMC Cancer* **22**(1), 904.
- Chen, J., Kong, Y., Weng, S., Dong, C., Zhu, L., Yang, Z., Zhong, J. & Yuan, Y. (2017), 'Outcomes of surgery for gastric cancer with distant metastases: a retrospective study from the seer database', *Oncotarget* **8**(3), 4342–4351.
- Conley, M. E., Ziegler, M. M., Borden, S. t., Huff, D. S. & Boyle, J. T. (1988), 'Multifocal adenocarcinoma of the stomach in a child with common variable immunodeficiency', *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* **7**(3), 456–460.
- Conti, C. B., Agnesi, S., Scaravaglio, M., Masseria, P., Dinelli, M. E., Oldani, M. & Uggeri, F. (2023), 'Early gastric cancer: Update on prevention, diagnosis and treatment', *International Journal of Environmental Research and Public Health* **20**(3), 2149.
- Correa, P. (2013), 'Gastric cancer: overview', *Gastroenterology Clinics of North America* **42**(2), 211–217. Epub 2013 Feb 21.
- Correa, P. & Piazuelo, M. B. (2012), 'The gastric precancerous cascade', *Journal of Digestive Diseases* **13**(1), 2–9.
- Crew, K. D. & Neugut, A. I. (2006), 'Epidemiology of gastric cancer', *World Journal of Gastroenterology* **12**(3), 354–362.
- Desar, I. M. E., van Deuren, M., Sprong, T., Jansen, J. B. M. J., Namavar, F., Vandenbroucke-Grauls, C. M. J. E. & van der Meer, J. W. M. (2009), 'Serum bactericidal activity against helicobacter pylori in patients with hypogammaglobulinaemia', *Clinical and Experimental Immunology* **156**(3), 434–439.
- Dinarvand, P., Davaro, E. P., Doan, J. V., Ising, M. E., Evans, N. R., Phillips, N. J., Lai, J. & Guzman, M. A. (2019), 'Familial adenomatous polyposis syndrome: An update and review of extraintestinal manifestations', *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* **143**(11), 1382–1398. Epub 2019 May 9.
- Erdmann, F., Kaatsch, P., Grabow, D. & Spix, C. (2020), German childhood cancer registry - annual report 2019 (1980-2018), Annual report, Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz.
- Ferlay, J., Shin, H.-R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C. & Parkin, D. M. (2010), 'Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008', *International Journal of Cancer* **127**(12), 2893–2917.
- Ferrari, A., Brecht, I. B., Gatta, G., Schneider, D. T., Orbach, D., Cecchetto, G., Godzinski, J., Reguerre, Y., Bien, E., Stachowicz-Stencel, T., Ost, M., Magni, C., Kearns, P., Vassal, G., Massimino, M., Biondi, A., Bisogno, G. & Trama, A. (2019), 'Defining and

- listing very rare cancers of paediatric age: consensus of the joint action on rare cancers in cooperation with the european cooperative study group for pediatric rare tumors', *European Journal of Cancer* **110**, 120–126. Epub 2019 Feb 19.
- Ferrari, A., Schneider, D. T., Bisogno, G., Reguerre, Y., Godzinski, J., Bien, E., Stachowicz-Stencel, T., Cecchetto, G., Brennan, B., Roganovic, J., Ben-Ami, T., Virgone, C., Farinha, N. R., Mancini, S., Orbach, D. & Brecht, I. B. (2021), 'Facing the challenges of very rare tumors of pediatric age: The european cooperative study group for pediatric rare tumors (expert) background, goals, and achievements', *Pediatric Blood & Cancer* **68**(Suppl 4), e28993.
- Ferrari, A. & Sultan, I. (2010), 'When adult cancers occur in children', *Expert Review of Anticancer Therapy* **10**(11), 1683–1685.
- Fitzgerald, R. C., Hardwick, R., Huntsman, D., Carneiro, F., Guilford, P., Blair, V., Chung, D. C., Norton, J., Ragnauth, K., Van Krieken, J. H., Dwerryhouse, S., Caldas, C. & Consortium, I. G. C. L. (2010), 'Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research', *Journal of Medical Genetics* **47**(7), 436–444. Erratum in: *J Med Genet.* 2011 Mar;48(3):216. Correction of author name: Van Krieken, Nicola [corrected to Van Grieken, Nicola C].
- Fuchs, C. S. & Mayer, R. J. (1995), 'Gastric carcinoma', *New England Journal of Medicine* **333**(1), 32–41.
- Galiatsatos, P. & Foulkes, W. D. (2006), 'Familial adenomatous polyposis', *American Journal of Gastroenterology* **101**(2), 385–398.
- Garrean, S., Hering, J., Saied, A., Jani, J. & Espat, N. J. (2008), 'Gastric adenocarcinoma arising from fundic gland polyps in a patient with familial adenomatous polyposis syndrome', *American Surgeon* **74**(1), 79–83.
- Gatta, G., van der Zwan, J. M., Casali, P. G., Siesling, S., Dei Tos, A. P., Kunkler, I., Otter, R., Licitra, L., Mallone, S., Tavilla, A., Trama, A., Capocaccia, R. & working group, R. (2011), 'Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in europe', *European Journal of Cancer* **47**(17), 2493–2511. Epub 2011 Oct 25.
- Half, E., Bercovich, D. & Rozen, P. (2009), 'Familial adenomatous polyposis', *Orphanet Journal of Rare Diseases* **4**, 22.
- Hansford, S., Kaurah, P., Li-Chang, H., Woo, M., Senz, J., Pinheiro, H., Schrader, K., Schaeffer, D. F., Shumansky, K., Zogopoulos, G., Santos, T. A., Claro, I., Carvalho, J., Nielsen, C., Padilla, S., Lum, A., Talhouk, A., Baker-Lange, K., Richardson, S., Lewis, I., Lindor, N. M., Pennell, E., MacMillan, A., Fernandez, B., Keller, G., Lynch, H., Shah, S. P., Guilford, P., Gallinger, S., Corso, G., Roviello, F., Caldas, C., Oliveira, C., Pharoah, P. D. & Huntsman, D. G. (2015), 'Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: Cdh1 mutations and beyond', *JAMA Oncology* **1**(1), 23–32. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2015 Apr;1(1):110.

- Hejna, M., Wöll, E., Tschandl, P. & Raderer, M. (2016), 'Cutaneous paraneoplastic disorders in stomach cancer: Collaboration between oncologically active dermatologists and clinical oncologists', *Critical Reviews in Oncology/Hematology* **103**, 78–85. Epub 2016 Apr 27.
- Henson, D. E., Dittus, C., Younes, M., Nguyen, H. & Albores-Saavedra, J. (2004), 'Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the united states, 1973-2000: increase in the signet ring cell type', *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* **128**(7), 765–770.
- Hizawa, K., Iida, M., Yao, T., Aoyagi, K. & Fujishima, M. (1997), 'Juvenile polyposis of the stomach: clinicopathological features and its malignant potential', *Journal of Clinical Pathology* **50**(9), 771–774.
- Humar, B., Blair, V., Charlton, A., More, H., Martin, I. & Guilford, P. (2009), 'E-cadherin deficiency initiates gastric signet-ring cell carcinoma in mice and man', *Cancer Research* **69**(5), 2050–2056. Epub 2009 Feb 17.
- Janjigian, Y. Y., Shitara, K., Moehler, M., Garrido, M., Salman, P., Shen, L., Wyrwicz, L., Yamaguchi, K., Skoczylas, T., Campos Bragagnoli, A., Liu, T., Schenker, M., Yanez, P., Tehfe, M., Kowalyszyn, R., Karamouzis, M. V., Bruges, R., Zander, T., Pazo-Cid, R., Hitre, E., Feeney, K., Cleary, J. M., Poulart, V., Cullen, D., Lei, M., Xiao, H., Kondo, K., Li, M. & Ajani, J. A. (2021), 'First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (checkmate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial', *Lancet* **398**(10294), 27–40. Epub 2021 Jun 5.
- Karimi, P., Islami, F., Anandasabapathy, S., Freedman, N. D. & Kamangar, F. (2014), 'Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention', *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* **23**(5), 700–713. Epub 2014 Mar 11.
- Katoh, H. & Ishikawa, S. (2021), 'Lifestyles, genetics, and future perspectives on gastric cancer in east asian populations', *Journal of Human Genetics* **66**(9), 887–899. Epub 2021 Jul 16.
- Kinlen, L. J., Webster, A. D. B., Bird, A. G., Haile, R., Peto, J., Soothill, J. F. & Thompson, R. A. (1985), 'Prospective study of cancer in patients with hypogammaglobulinaemia', *Lancet* **1**(8423), 263–266.
- Laurén, P. (1965), 'The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. an attempt at a histo-clinical classification', *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica* **64**, 31–49.
- Lee, Y.-C., Chiang, T.-H., Chou, C.-K., Tu, Y.-K., Liao, W.-C., Wu, M.-S. & Graham, D. Y. (2016), 'Association between helicobacter pylori eradication and gastric cancer incidence: A systematic review and meta-analysis', *Gastroenterology* **150**(5), 1113–1124.e5. Epub 2016 Feb 2.

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2019), *S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.0*. AWMF Registernummer: 032/009OL. Verfügbar unter: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/> (abgerufen am: 04.04.2024).
- Leone, P., Vacca, A., Dammacco, F. & Racanelli, V. (2018), 'Common variable immunodeficiency and gastric malignancies', *International Journal of Molecular Sciences* **19**(2), 451.
- Lin, C.-H., Lin, W.-C., Lai, I.-H., Wu, S.-F., Wu, K.-H. & Chen, A.-C. (2015), 'Pediatric gastric cancer presenting with massive ascites', *World Journal of Gastroenterology* **21**(11), 3409–3413.
- Liu, R., Li, S., Yang, W.-H. & Wang, L. (2013), 'Ipex syndrome, foxp3 and cancer', *Journal of Syndromes* **1**(1), 7.
- Liu, X. & Chu, K. M. (2014), 'E-cadherin and gastric cancer: cause, consequence, and applications', *Biomed Research International* **2014**, 637308. Epub 2014 Aug 12.
- Lordick, F., Al-Batran, S.-E., Arnold, D., Borner, M., Bruns, C. J., Eisterer, W., Faber, G., Gockel, I., Köberle, D., Lorenzen, S., Möhler, M., Pritzkuleit, R., Stahl, M., Thuss-Patience, P., Wöll, E. & Zander, T. (2024), 'Magenkarzinom', Online. In Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), Zugriff am: 21.04.2024.
URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>
- Lordick, F., Carneiro, F., Cascinu, S., Fleitas, T., Haustermans, K., Piessen, G., Vogel, A. & Smyth, E. (2022), 'Gastric cancer: Esmo clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up', *Annals of Oncology* **33**.
- Lynch, H. T., Grady, W., Suriano, G. & Huntsman, D. (2005), 'Gastric cancer: new genetic developments', *Journal of Surgical Oncology* **90**(3), 114–133; discussion 133.
- Machlowska, J., Baj, J., Sitarz, M., Maciejewski, R. & Sitarz, R. (2020), 'Gastric cancer: Epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies', *International Journal of Molecular Sciences* **21**(11), 4012.
- Matsuyama, S., Ohkura, Y., Eguchi, H., Kobayashi, Y., Akagi, K., Uchida, K., Nakachi, K., Gustafsson, J.-A. & Hayashi, S.-i. (2002), 'Estrogen receptor beta is expressed in human stomach adenocarcinoma', *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* **128**(6), 319–324. Epub 2002 Apr 11.
- McGill, T. W., Downey, E. C., Westbrook, J., Wade, D. & de la Garza, J. (1993), 'Gastric carcinoma in children', *Journal of Pediatric Surgery* **28**(12), 1620–1621.
- Milne, A. N. A., Carneiro, F., O'Morain, C. & Offerhaus, G. J. A. (2009), 'Nature meets nurture: molecular genetics of gastric cancer', *Human Genetics* **126**(5), 615–628. Epub 2009 Aug 6.

- Moertel, C. G., Childs, D. S. J., Reitemeier, R. J., Colby, M. Y. J. & Holbrook, M. A. (1969), 'Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer', *Lancet* **2**(7626), 865–867.
- Okuda, M., Nomura, K., Kato, M., Lin, Y., Mabe, K., Miyamoto, R., Okumura, A. & Kikuchi, S. (2019), 'Gastric cancer in children and adolescents in japan', *Pediatric International* **61**(1), 80–86. Epub 2019 Jan 14.
- Oliveira, C., Pinheiro, H., Figueiredo, J., Seruca, R. & Carneiro, F. (2015), 'Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management', *Lancet Oncology* **16**(2), e60–e70.
- Oliveira, C., Senz, J., Kaurah, P., Pinheiro, H., Sanges, R., Haegert, A., Corso, G., Schouten, J., Fitzgerald, R., Vogelsang, H., Keller, G., Dwerryhouse, S., Grimmer, D., Chin, S.-F., Yang, H. K., Jackson, C. E., Seruca, R., Roviello, F., Stupka, E., Caldas, C. & Huntsman, D. (2009), 'Germline *cdh1* deletions in hereditary diffuse gastric cancer families', *Human Molecular Genetics* **18**(9), 1545–1555. Epub 2009 Jan 24.
- Pernot, S., Voron, T., Perkins, G., Lagorce-Pages, C., Berger, A. & Taieb, J. (2015), 'Signet-ring cell carcinoma of the stomach: Impact on prognosis and specific therapeutic challenge', *World Journal of Gastroenterology* **21**(40), 11428–11438.
- Petrovchich, I. & Ford, J. M. (2016), 'Genetic predisposition to gastric cancer', *Seminars in Oncology* **43**(5), 554–559. Epub 2016 Sep 22.
- Pietrantonio, F., Miceli, R., Raimondi, A., Kim, Y.-W., Kang, W. K., Langley, R. E., Choi, Y. Y., Kim, K.-W., Nankivell, M. G., Morano, F., Wotherspoon, A., Valeri, N., Kook, M.-C., An, J. Y., Grabsch, H. I., Fucà, G., Noh, S. H., Sohn, T. S., Kim, S., Di Bartolomeo, M., Cunningham, D., Lee, J., Cheong, J.-H. & Smyth, E. C. (2019), 'Individual patient data meta-analysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer', *Journal of Clinical Oncology* **37**(35), 3392–3400. Epub 2019 Sep 12.
- Powell, J. & McConkey, C. C. (1990), 'Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites', *British Journal of Cancer* **62**(3), 440–443.
- Pyo, J.-H., Ahn, S., Lee, H. S., Min, B.-H., Lee, J. H., Shim, S. G., Choi, M. I. G., Lee, J. H., Sohn, T. S., Bae, J. M., Kim, K.-M., Yeon, S. J., Jung, S. H., Kim, J. J. & Kim, S. G. (2016), 'Clinicopathological features and prognosis of mixed-type t1a gastric cancer based on lauren's classification', *Annals of Surgical Oncology* **23**(Suppl 5), 784–791. Epub 2016 Sep 9.
- Qin, L., Wang, L., Zhang, J., Zhou, H., Yang, Z., Wang, Y., Cai, W., Wen, F., Jiang, X., Zhang, T., Ye, H., Long, B., Qin, J., Shi, W., Guan, X., Yu, Z., Yang, J., Wang, Q. & Jiao, Z. (2022), 'Therapeutic strategies targeting upar potentiate anti-pd-1 efficacy in diffuse-type gastric cancer', *Science Advances* **8**(21), eabn3774. Epub 2022 May 25.
- Qu, Y., Dang, S. & Hou, P. (2013), 'Gene methylation in gastric cancer', *Clinical Chimica Acta* **424**, 53–65. Epub 2013 May 10.

- RKI (2021), Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe, Report, Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland.
- Shin, C. M., Kim, N., Yang, H. J., Cho, S. I., Lee, H. S., Kim, J. S., Jung, H. C. & Song, I. S. (2010), ‘Stomach cancer risk in gastric cancer relatives: interaction between helicobacter pylori infection and family history of gastric cancer for the risk of stomach cancer’, *Journal of Clinical Gastroenterology* **44**(2), e34–e39.
- Smyth, E. C., Nilsson, M., Grabsch, H. I., van Grieken, N. C. & Lordick, F. (2020), ‘Gastric cancer’, *Lancet* **396**(10251), 635–648.
- Staines Boone, A. T., Torres Martínez, M. G., López Herrera, G., de Leija Portilla, J. O., Espinosa Padilla, S. E., Espinosa Rosales, F. J. & Lugo Reyes, S. O. (2014), ‘Gastric adenocarcinoma in the context of x-linked agammaglobulinemia: case report and review of the literature’, *Journal of Clinical Immunology* **34**(2), 134–137. Epub 2013 Dec 12.
- Subbiah, V., Varadhachary, G. R., Herzog, C. E. & Huh, W. W. (2011), ‘Gastric adenocarcinoma in children and adolescents’, *Pediatric Blood & Cancer* **57**(3), 524–527. Epub 2011 Jan 24.
- Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (2021), ‘SEER*Stat Database: Incidence - SEER Research Plus Data, 18 Registries, Nov 2020 Sub (2000-2018) - Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2019 Counties’, Online. Released April 2021, based on the November 2020 submission, Zugriff am: 21.04.2024.
URL: www.seer.cancer.gov
- Sweet-Cordero, E. A. & Biegel, J. A. (2019), ‘The genomic landscape of pediatric cancers: Implications for diagnosis and treatment’, *Science* **363**(6432), 1170–1175.
- Taghavi, S., Jayarajan, S. N., Davey, A. & Willis, A. I. (2012), ‘Prognostic significance of signet ring gastric cancer’, *Journal of Clinical Oncology* **30**(28), 3493–3498. Epub 2012 Aug 27.
- Takahashi, M., Sakayori, M., Takahashi, S., Kato, T., Kaji, M., Kawahara, M., Suzuki, T., Kato, S., Kato, S., Shibata, H., Murakawa, Y., Yoshioka, T. & Ishioka, C. (2004), ‘A novel germline mutation of the lkb1 gene in a patient with peutz-jeghers syndrome with early-onset gastric cancer’, *Journal of Gastroenterology* **39**(12), 1210–1214.
- Talley, N. J., Fock, K. M. & Moayyedi, P. (2008), ‘Gastric cancer consensus conference recommends helicobacter pylori screening and treatment in asymptomatic persons from high-risk populations to prevent gastric cancer’, *American Journal of Gastroenterology* **103**(3), 510–514.
- Taylor, V. M., Ko, L. K., Hwang, J. H., Sin, M.-K. & Inadomi, J. M. (2014), ‘Gastric cancer in asian american populations: a neglected health disparity’, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* **15**(24), 10565–10571.
- Tessler, R. A., Dellinger, M., Richards, M. K., Goldin, A. B., Beierle, E. A., Doski, J. J., Goldfarb, M., Langer, M., Nuchtern, J. G., Raval, M. V., Vasudevan, S. & Gow, K. W. (2019), ‘Pediatric gastric adenocarcinoma: A national cancer data base review’, *Journal of Pediatric Surgery* **54**(5), 1029–1034. Epub 2019 Feb 6.

- Torres, J., Pérez-Pérez, G., Goodman, K. J., Atherton, J. C., Gold, B. D., Harris, P. R., de la Garza, A. M., Guarner, J. & Muñoz, O. (2000), 'A comprehensive review of the natural history of helicobacter pylori infection in children', *Archives of Medical Research* **31**(5), 431–469.
- Uemura, N., Okamoto, S., Yamamoto, S., Matsumura, N., Yamaguchi, S., Yamakido, M., Taniyama, K., Sasaki, N. & Schlemper, R. J. (2001), 'Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer', *New England Journal of Medicine* **345**(11), 784–789.
- Van Cutsem, E., Sagaert, X., Topal, B., Haustermans, K. & Prenen, H. (2016), 'Gastric cancer', *Lancet* **388**(10060), 2654–2664. Epub 2016 May 5.
- Waldum, H. L. & Fossmark, R. (2018), 'Types of gastric carcinomas', *International Journal of Molecular Sciences* **19**(12), 4109.
- Warschkow, R., Baechtold, M., Leung, K., Schmied, B. M., Nussbaum, D. P., Gloor, B., Blazer, D. G. I. & Worni, M. (2018), 'Selective survival advantage associated with primary tumor resection for metastatic gastric cancer in a western population', *Gastric Cancer* **21**(2), 324–337. Epub 2017 Jun 23.
- Witzig, R., Schönberger, B., Fink, U., Busch, R., Gundel, H., Sendler, A., Peschel, C., Siewert, J. R. & Lordick, F. (2006), 'Delays in diagnosis and therapy of gastric cancer and esophageal adenocarcinoma', *Endoscopy* **38**(11), 1122–1126.
- Wu, M. & Krishnamurthy, K. (2023), *Peutz-Jeghers Syndrome*, Treasure Island (FL), StatPearls [Internet].
- Zheng, N., Xiao, X. M., Dong, K. R., Chen, L., Ma, Y. Y. & Li, K. (2016), 'Primary gastric tumors in infants and children: 15 cases of 20-year report', *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* **142**(5), 1061–1067. Epub 2016 Jan 12.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätskinderklinik Tübingen, Abteilung für pädiatrische Onkologie und Hämatologie unter Betreuung von Privatdozentin Dr. med. Ines Brecht und unter Co-Betreuung durch Dr. med. Michael Abele durchgeführt.

Die Konzeption des Forschungsprojektes erfolgte in Zusammenarbeit mit PD Dr. med. Ines Brecht und Dr. med. Michael Abele.

Die Supervision des Forschungsprojektes erfolgte durch PD Dr. med. Ines Brecht und Prof. Dr. med. Dominik Schneider.

Im Rahmen der Arbeit wurden Daten von Patienten des STEP-Registers analysiert. Durch die behandelnden Kliniken und beteiligte Institutionen erfolgte die Bereitstellung von Behandlungsdaten und -dokumenten nach Aufklärung und Einschluss von Patienten in das STEP-Register (Prof. Dr. med. Abbas Agaimy, PD Dr. med. Andreas Block, Prof. Dr. med. Christian Kratz, Prof. Dr. med. Thorsten Simon, Dr. med. Gabriele Calaminus, Dr. med. Sabine Heine, Prof. Dr. med. Selim Corbacioglu und Prof. Dr. med. Holger Christiansen). Hierbei wurden im STEP-Register hinterlegte Daten dieser Patienten ergänzend herangezogen, die durch PD Dr. med. Ines Brecht, Prof. Dr. med. Dominik Schneider, Dr. med. Michael Abele und Dr. med. Tabea Blessing gesammelt wurden.

Für das Projekt erforderliche Variablen und Parameter wurden vor der Analyse von mir in Zusammenarbeit mit Dr. med. Michael Abele festgelegt. Zur Erhebung dieser projektspezifischen Daten wurden Behandlungsdokumente von Patienten des STEP-Registers von mir in Zusammenarbeit mit Dr. med. Michael Abele angefordert, gesichtet, erhoben und ausgewertet.

Die Daten des RKI und SEER-Registers wurden anhand der eigens definierten Variablen von mir in Zusammenarbeit mit Dr. med. Michael Abele beantragt/angefordert, abgerufen und analysiert.

Die Methodik der Analyse, die Datenanalyse und statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich nach Anleitung durch Dr. med. Michael Abele und PD Dr. med. Ines Brecht.

Bezogen auf die vorangegangene Veröffentlichung der Ergebnisse dieser Promotionsarbeit erfolgte das Verfassen des Originalentwurfs durch mich, Dr. med. Michael Abele und PD Dr. med. Ines Brecht. Die Korrektur und Überarbeitung erfolgten durch mich, Dr. med. Michael Abele, Dr. med. Tabea Blessing, Prof. Dr. med. Abbas Agaimy, PD Dr. med. Andreas Block, Prof. Dr. med. Christian Kratz, Prof. Dr. med. Thorsten Simon, Dr. med. Gabriele Calaminus, Dr. med. Sabine Heine, Prof. Dr. med. Selim Corbacioglu, Prof. Dr.

med. Holger Christiansen, Prof. Dr. med. Dominik Schneider und PD Dr. med. Ines Brecht.
Ich versichere, das Manuskript dieser Doktorarbeit selbständig nach Anleitung durch Dr.
med. Michael Abele und PD Dr. med. Ines Brecht verfasst zu haben und keine weiteren als
die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 12. Mai 2024

Lisa Höfler (geb. Grabner)

8 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Abele M*, Grabner L*, Blessing T, Block A, Agaimy A, Kratz C, Simon T, Calaminus G, Heine S, Corbacioglu S, Christiansen H, Schneider DT, Brecht IB. *Epidemiology and Characteristics of Gastric Carcinoma in Childhood-An Analysis of Data from Population-Based and Clinical Cancer Registries*. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 3;15(1):317. doi: [10.3390/cancers15010317](https://doi.org/10.3390/cancers15010317).

*These authors contributed equally to this work

9 Anhang

Tabelle 15: Klassifikation nach TNM (Lordick et al., 2024)

Klassifikation	Tumor
T	Primärtumor
T1	oberflächlich infiltrierender Tumor
T1a	Tumor infiltrierte Lamina propria oder Muscularis Mucosae
T1b	Tumor infiltrierte Submucosa
T2	Tumor infiltrierte Muscularis propria
T3	Tumor infiltrierte Subserosa ohne Invasion des viszeralen Peritoneums
T4a	Tumor perforiert Subserosa (viszerales Peritoneum)
T4b	Tumor infiltrierte benachbarte Strukturen
N	regionale Lymphknoten
NO	keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in 1-2 Lymphknoten
N2	Metastasen in 3-6 Lymphknoten
N3a	Metastasen in 7-15 Lymphknoten
N3b	Metastasen in 16 oder mehr Lymphknoten
M	Fernmetastasen
MO	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen oder positive peritoneale Zytologie

Tabelle 16: UICC-Stadieneinteilung (Lordick et al., 2024)

UICC Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	NO	MO
IA	T1a	NO	MO
	T1B	NO	MO
IB	T2	NO	MO
	T1	N1	MO
IIA	T3	NO	MO
	T2	N1	MO
	T1	N2	MO
IIB	T4a	NO	MO
	T3	N1	MO
	T2	N2	MO
	T1	N3	MO
IIIA	T4a	N1	MO
	T3	N2	MO
	T2	N3	MO
IIIB	T4b	NO/1	MO
	T4a	N2	MO
	T3	N3	MO
IIIC	T4b	N2/3	MO
	T4a	N3	MO
IV	jedes T	jedes N	M1

Tabelle 17: ICD-O-3-Codes Topographie nach DIMDI*

ICD-O Topographie- Code	Beschreibung
C16.0	Kardia
C16.1	Fundus ventriculi
C16.2	Corpus ventriculi
C16.3	Antrum pyloricum
C16.4	Pylorus
C16.5	Kleine Krümmung
C16.6	Große Krümmung
C16.8	Mehrere Teilbereiche überlappend
C16.9	Magen, nicht näher bezeichnet
D37.1	Neubildung des Magens unsicherer oder unbekannter Art

* <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2013/block-c15-c26.htm>

Tabelle 18: Überblick über den RKI-Datensatz

Geschlecht	Alter bei Diag.	ICD-O Morphologie Code	Lokalisation nach ICD-O Topographie Code	Grading	Staging (UICC)	OP	Bestrahlung	Chemotherapie	Tod	Dauer Diag. bis Tod (Jahre)
m	18,9	Karzinom, o.n.A.	nicht näher bezeichnet	3	IV	ja	-	ja	ja	1,9
w	17,4	Karzinom, o.n.A.	Corpus ventriculi	3	IV	ja	nein	ja	ja	0,4
m	18,3	Plattenepithelkarzinom, o.n.A.	Kardia	2	IV	-	-	-	nein	-
w	15,8	Adenokarzinom, o.n.A.	Kardia	3	IIB	nein	nein	nein	ja	1,5
w	18,3	Adenokarzinom, o.n.A.	Kardia	3	IV	nein	ja	ja	ja	0,5
w	17,7	Adenokarzinom, o.n.A.	nicht näher bezeichnet	3	-	-	-	-	ja	1,1
m	16,6	Adenokarzinom, o.n.A.	Kardia	2	-	-	-	-	ja	2,3
w	15,8	Adenokarzinom, o.n.A.	Kardia	2	-	nein	nein	ja	ja	1,1
Fortgesetzt auf nächster Seite										

Tabelle 18: fortgesetzt von vorheriger Seite

Geschlecht	Alter bei Diag.	ICD-O Morphologie Code	Lokalisation nach ICD-O Topographie Code	Grading	Staging (UICC)	OP	Bestrahlung	Chemotherapie	Tod	Dauer Diag.-Tod in Jahren
w	0,0	Adenokarzinom, o.n.A.	Corpus ventriculi	3	-	nein	nein	nein	nein	-
m	19,8	Adenokarzinom, o.n.A.	Kardia	2	-	-	-	-	nein	-
w	12,7	Adenokarzinom, intestinaler Typ	Corpus ventriculi	3	IV	-	-	-	ja	0,8
m	19,2	Karzinom, diffuser Typ	Corpus ventriculi	3	IIA	-	-	-	nein	-
w	17,8	Karzinom, diffuser Typ	Antrum pyloricum	-	IV	ja	nein	ja	ja	0,7
w	19,6	Karzinom, diffuser Typ	Corpus ventriculi	3	IV	nein	nein	nein	ja	0,0
m	19,7	Karzinom, diffuser Typ	Corpus ventriculi	-	IV	ja	nein	ja	nein	-
w	18,8	Karzinom, diffuser Typ	nicht näher bezeichnet	3	-	-	-	-	ja	0,7
Fortgesetzt auf nächster Seite										

Tabelle 18: fortgesetzt von vorheriger Seite

Geschlecht	Alter bei Diag.	ICD-O Morphologie Code	Lokalisation nach ICD-O Topographie Code	Grading	Staging (UICC)	OP	Bestrahlung	Chemotherapie	Tod	Dauer Diag.-Tod in Jahren
w	12,3	Karzinom, diffuser Typ	Antrum pyloricum	-	-	-	-	-	ja	0,2
m	16,8	Karzinom, diffuser Typ	Kardia	3	-	-	-	-	nein	-
m	15,4	mischzelliges Adenokarzinom	Antrum pyloricum	-	-	ja	-	-	nein	-
w	18,2	schleimbildendes Adenokarzinom	Kardia	3	-	-	-	-	nein	-
m	18,5	schleimbildendes Adenokarzinom	Kardia	3	III/IV	ja	ja	ja	ja	1,6
w	18,1	Siegelringzellkarzinom	nicht näher bezeichnet	-	IA	-	-	-	nein	-
m	3,8	Siegelringzellkarzinom	nicht näher bezeichnet	-	IA	-	-	-	nein	-
w	17,6	Siegelringzellkarzinom	nicht näher bezeichnet	3	IA	ja	-	-	nein	-
Fortgesetzt auf nächster Seite										

Tabelle 18: fortgesetzt von vorheriger Seite

Geschlecht	Alter bei Diag.	ICD-O Morphologie Code	Lokalisation nach ICD-O Topographie Code	Grading	Staging (UICC)	OP	Bestrahlung	Chemotherapie	Tod	Dauer Diag.-Tod in Jahren
w	16,8	Siegelringzellkarzinom	Corpus ventriculi	3	IA	ja	-	-	nein	-
m	0,0	Siegelringzellkarzinom	Antrum pyloricum	-	IB	ja	nein	nein	nein	-
w	18,3	Siegelringzellkarzinom	Pylorus	3	IV	nein	nein	ja	ja	1,0
w	14,6	Siegelringzellkarzinom	nicht näher bezeichnet	-	-	nein	nein	nein	ja	0,3
m	3,5	Siegelringzellkarzinom	nicht näher bezeichnet	-	-	-	-	-	nein	-
w	19,0	Siegelringzellkarzinom	nicht näher bezeichnet	-	-	nein	nein	nein	nein	-
m	3,1	Siegelringzellkarzinom	Corpus ventriculi	-	-	-	-	-	nein	-

Tabelle 19: Übersicht über Verteilung von Lokalisation, Staging, Grading, Therapie und Outcome nach Morphologie (SEER)

ICD-O-3 Morphologie Code	WHO Klassifikation	Anzahl und Anteil (n=56)	Laurén Klassifikation (n=34)	Lokalisation	Grading	Staging	Therapie	Outcome
8140/3	Adenocarcinoma NOS	22 (39,3%)	-	Kardia (n=7), Antrum (n=5), kl. Kurvatur (n=1), gr. Kurvatur (n=1), überlappend (n=2), o.n.A. (n=6)	G2 (n=1), G3 (n=13), X (n=8)	I (n=1), IV (n=10), X (n=11)	Chemo (n=16), Radiatio (n=6), OP (n=5)	15/22 tot
8144/3	Adenocarcinoma NOS	2 (3,6%)	Intestinal type (8,8%)	Kardia (n=1), o.n.A. (n=1)	G2 (n=2)	I (n=1), IV (n=1)	Chemo (n=1), Radiatio (n=1), OP (n=1)	2/2 tot
8211/3	Tubular Adeno- carcinoma	1 (1,8%)		Korpus (n=1)	G2 (n=1)	I (n=1)	Chemo (n=1), OP (n=1)	0/1 tot

Fortgesetzt auf nächster Seite

Tabelle 19: fortgesetzt von vorheriger Seite

ICD-O-3 Morphologie Code	WHO Klassifikation	Anzahl und Anteil (n=56)	Laurén Klassifikation (n=34)	Lokalisation	Grading	Staging	Therapie	Outcome
8145/3	Carcinoma, diffuse type	5 (8,9%)	Diffuse type (88,2%)	Antrum (n=1), gr. Kurvatur (n=1), o.n.A. (n=3)	G3 (n=3), X (n=2)	III (n=1), IV (n=2), X (n=2)	Chemo (n=4), Radiatio (n=1), OP (n=1)	5/5 tot
8490/3	Signet-ring cell carcinoma	25 (44,6%)		Kardia (n=2), Antrum (n=2), gr. Kurvatur (n=1), Pylorus (n=2), überlappend (n=4), Fundus (n=3), Korpus (n=2), o.n.A. (n=9)	G3 (n=19), X (n=6)	I (n=5), II (n=1), IV (n=10), X (n=9)	Chemo (n=19), Radiatio (n=3), OP (n=10)	17/25 tot
Fortgesetzt auf nächster Seite								

Tabelle 19: fortgesetzt von vorheriger Seite

ICD-O-3 Morphologie Code	WHO Klassifikation	Anzahl und Anteil (n=56)	Laurén Klassifikation (n=34)	Lokalisation	Grading	Staging	Therapie	Outcome
8255/3	Adenocarcinome with mixed subtypes	1 (1,8%)	Indeterminate type (2,9%)	Pylorus (n=1)	G3 (n=1)	X (n=1)	Chemo (n=1), Radiatio (n=1), OP (n=1)	1/1 tot
8010/3	Carcinoma NOS	4 (-)	-	Korpus (n=1), Antrum (n=1), Pylorus (n=1), o.n.A. (n=1)	G3 (n=1), X (n=3)	IV (n=2), X (n=2)	Chemo (n=3), Radiatio (n=0), OP (n=3)	3/4 tot

Tabelle 20: Vergleichende und gemeinsame Auswertung der SEER- und RKI-Daten

	gesamt	RKI-Daten (n=31)	SEER-Daten (n=60)
Geschlecht (n=91)			
m	39 (42,9%)	13 (41,9%)	26 (43,3%)
w	52 (57,1%)	18 (58,1%)	34 (56,7%)
Alter (n=91)			
< 10 Jahre	5 (5,5%)	5 (16,1%)	0 (0%)
10-14 Jahre	13 (14,3%)	3 (9,7%)	10 (16,7%)
15-19 Jahre	73 (80,2%)	23 (74,2%)	50 (83,3%)
Histologie (n=91)			
Adenokarzinom	90 (98,9%)	30 (96,8%)	60 (100%)
davon SRCC	35 (38,5%)	10 (32,3%)	25 (41,7%)
Plattenepithelkarzinom	1 (1,1%)	1 (3,2%)	0 (0%)
Lokalisation (n=62)			
Kardia	19 (30,6%)	9 (40,9%)	10 (25%)
Fundus	3 (4,8%)	0 (0%)	3 (7,5%)
Korpus	12 (19,4%)	8 (36,4%)	4 (10%)
Antrum	13 (21,0%)	4 (18,2%)	9 (22,5%)
Pylorus	5 (8,1%)	1 (4,5%)	4 (10%)
kleine Kurvatur	1 (1,6%)	0 (0%)	1 (2,5%)
große Kurvatur	3 (4,8%)	0 (0%)	3 (7,5%)
mehrere Teilbereiche	6 (9,7%)	0 (0%)	6 (15%)
ohne nähere Bezeichnung	29 (-)	9 (-)	20 (-)
T-Stadium (n=38)			
1	15 (39,5%)	4 (30,8%)	11 (44,0%)
2	9 (23,7%)	2 (15,4%)	7 (28,0%)
3	6 (15,8%)	3 (23,1%)	3 (12,0%)
4	8 (21,1%)	4 (30,8%)	4 (16,0%)
unbekannt	53 (-)	18 (-)	35 (-)

Fortgesetzt auf nächster Seite

Tabelle 20: fortgesetzt von vorheriger Seite

	gesamt	RKI-Daten (n=31)	SEER-Daten (n=60)
N-Stadium (n=43)			
0	21 (48,8%)	5 (41,7%)	16 (51,6%)
1	14 (32,6%)	4 (33,3%)	10 (32,3%)
2	4 (9,3%)	2 (16,7%)	2 (6,5%)
3	4 (9,3%)	1 (8,3%)	3 (9,7%)
unbekannt	48 (-)	19 (-)	29 (-)
M-Stadium (n= 54)			
0	21 (38,9%)	7 (43,8%)	14 (36,8%)
1	33 (61,1%)	9 (56,3%)	24 (63,2%)
unbekannt	37 (-)	15 (-)	22 (-)
UICC-Stadium (n=51)			
I	13 (25,5%)	5 (31,3%)	8 (22,9%)
II	3 (5,9%)	2 (12,5%)	1 (2,9%)
III	1 (2,0%)	0 (0%)	1 (2,9%)
IV	34 (66,7%)	9 (56,3%)	25 (71,4%)
unbekannt	40 (-)	15 (-)	25 (-)
Grading (n=61)			
low-grade (G1/G2)	8 (13,1%)	4 (20,0%)	4 (9,8%)
high-grade (G3)	53 (86,9%)	16 (80,0%)	37 (90,2%)
unbekannt	30 (-)	11 (-)	19 (-)
Therapie (n=91)			
Operation	31 (35,1%)	9 (29,0%)	22 (36,7%)
Bestrahlung	10 (11,0%)	2 (6,5%)	8 (13,3%)
Chemotherapie	53 (58,2%)	8 (25,8%)	45 (75%)
Outcome (n=91)			
überlebt	33 (36,3)	16 (51,6%)	17 (28,3%)
verstorben	58 (63,7)	15 (48,4%)	43 (71,7%)

Tabelle 21: Übersicht über die STEP-Patienten

Pat-ID	Geschl.	Alter b. Diag.	Morth. ICD-O	Lok. ICD-O	TNM	UICC/ Grading	Metastasen	Vorer- krankungen	<i>H. pylori</i> - Status	Tumor- marker/ -genetik	lok. Therapie	Medi- kamente	Outcome
1	w	7,4	8255/3	16.2	T4N2M1	IV/G3	Leber, Pe- ritoneum, kleines Becken	Typ-B-Gastritis, latente Hypothy- reose	pos	Her2neu neg		6 Zyklen 5FU, Cisplatin, Doceta- xel	überlebt 0,3J
2	m	15,4	8255/3	16.6	T3N0M1	IV/G2	Peritoneum (singulär)	aut-rez Agam- maglobulinämie, Dystrophie mit Entwicklungs- verzögerung, Typ-A-Gastritis	pos	Her2neu neg	Gastrektomie (R0), Chole- zystektomie, Lymphadenekto- mie D2		überlebt 6,5J
3	w	12,7	8144/3	16.2	T4N1M1	IV/G2/G3	Peritoneum, LK	PJS, chr. Ga- stritis, polypöse Hyperplasie, dysembryoblas- tischer Tumor (WHO I°)	neg	CA72-4, Her2neu neg, Mutation im STK-11-Gen	lokale Hyperther- mie	Docetaxel/ Cis- platin/ 5FUim Wechsel mit Epirubicin/ Cis- platin/ 5FU, Salvatherapie: Oxaliplatin/ Irinotecan/ Leukovorin/ 5FU	DOD nach 0,8J
Fortgesetzt auf nächster Seite													

Tabelle 21: fortgesetzt von vorheriger Seite

Pat-ID	Geschl.	Alter b. Diag.	Morth. ICD-O	Lok. ICD-O	TNM	UICC/ Grading	Metastasen	Vorer- krankungen	<i>H. pylori</i> - Status	Tumor- marker/ -genetik	lok. Therapie	Medi- kamente	Outcome
4	w	16,7	8481/3	16.2	TxN1M1	IV/G3	Leber, Lunge, LK, Skelett	Korpusgastritis	pos	CK27, Her2neu neg, CK20 partiell positiv		Docetaxel/ Oxa- liplatin/ 5FU → allergische Reaktion auf Oxaliplatin → Umstellung auf Irinotecan/ 5FU/ Folinsäure; nach Progress Umstellung auf Paclitaxel/ Ramu- cirumab, später Nivolumab	DOD nach 1J
5	w	16,1	8490/3	16.6	T3N0M0	II/G3		chr. Gastritis mit Hyperplasie	pos		Gastrektomie (R0), Lymphadenekto- mie D2	FLOT (4 Zyklen neoadj., 2 Zyklen adj)	überlebt 1,8J
6	w	16	8490/3	16.2	TxN1M1	IV/G3	Peritoneum, LK, Ovarien	chr. Gastritis, APC-Resistenz, Faktor-V- Mutation, Mangel an IgG und IgA	pos	CDH-1- Mutation, TP53- Mutation, Überex- pression MSTR1 (RON), Her2neu neg		5 Zyklen FLOT	DOD nach 1,2J
7	w	14,3	8490/3	16.2	T1aN0M0	IA/G3		chr. Gastritis	pos	CDH-1- Mutation	Gastrektomie (R0), Lympha- denektomie D2		überlebt 2,8J

Fortgesetzt auf nächster Seite

Tabelle 21: fortgesetzt von vorheriger Seite

Pat-ID	Geschl.	Alter b. Diag.	Morth. ICD-O	Lok. ICD-O	TNM	UICC/ Grading	Metastasen	Vorer- krankungen	<i>H. pylori</i> - Status	Tumor- marker/ -genetik	lok. Therapie	Medi- kamente	Outcome
8	w	16,1	8255/3	16.2	T1aN0M0	IA/G3		chr. Typ-A- Gastritis mit hyperplasti- schen Polypen, Hypogammaglo- bulinämie mit IgA und IgG-Mangel	neg		endoskopische Resektion (R0)		überlebt 0,7J