

# TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Univ.- Prof. Dr. M. Schwaiger)

Vergleich verschiedener Parameter zur Vorhersage des  
Therapieansprechens von Adenokarzinomen des  
Gastroösophagealen Übergangs und Magens mittels FDG-  
PET (Fluoro-Deoxy-Glukose – Positronen-Emissions-  
Tomographie)

Thomas Ott

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der  
Technischen Universität München zu Erlangung des akademischen  
Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. W. A. Weber  
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg  
2. Univ.-Prof. Dr. H. Bartels

Die Dissertation wurde am 31.03.2009 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am  
16.06.2010 angenommen.

Meinen Eltern Anton und Ursula

## Inhaltsverzeichnis

---

1.	Einleitung und Fragestellung.....	7
1.1	Epidemiologie: Adenokarzinome der Speiseröhre und des Magens.....	7
1.2	Problematik der späten Diagnose und aktuelles Therapiekonzept.....	7
1.3	Charakteristika der Positronen – Emissions – Tomographie (= PET).....	8
1.4	Vorteile der PET gegenüber anderen bildgebenden Verfahren.....	10
1.5	Evaluation des Ansprechens auf neoadjuvante Chemotherapie.....	11
1.6	Anwendung der FDG-PET zur Therapiekontrolle bei Ösophagus- und Magenkarzinomen.....	11
1.7	Fragestellung.....	13
2.	Methode, Patienten und Material.....	14
2.1	Patientenkollektiv.....	14
2.2	Erhobene Parameter.....	14
2.2.1	Karzinome des Gastroösophagealen Übergangs: AEG (Adenocarcinoma of the esophagogastric junction) – Typen.....	14
2.2.2	Adenokarzinome des Magens.....	15
2.2.3	PET-Untersuchungen.....	15
2.2.4	Chemotherapie (CTX).....	16
2.2.5	Operation.....	16
2.2.6	TNM – Klassifikation.....	16
2.2.7	Definition des Residualtumors.....	16
2.2.8	Histologie.....	17
2.2.9	Definition: Ansprechen („Response“) auf neoadjuvante Chemotherapie.....	17
2.3	Positronen - Emissions – Tomographie.....	18
2.3.1	Gerät.....	18
2.3.2	Arzneimittel.....	18
2.3.3	Untersuchungsablauf.....	18
2.3.4	PET-Auswertungsprogramm.....	18
2.3.5	Erhobene Parameter der PET – Untersuchung.....	19
2.3.5.1	Definition: Standardized Uptake Value (SUV).....	19

2.3.5.2.	Erhebung der SUV Werte.....	19
2.3.5.3	Nomenklatur.....	20
2.3.6	Auswertbarkeit.....	20
2.4	Vorraussetzungen für die Auswertung.....	20
2.5	Statistische Auswertung.....	21
2.5.1	Statistische Auswertungsprogramme.....	21
2.5.2	Quantifizierung von Veränderungen der FDG–Aufnahme des Tumorgewebes unter präoperativer Chemotherapie.....	21
2.5.3	FDG-Aufnahme von Muskel und Leber.....	22
2.5.4	Korrelation zwischen Tumor SUV und Tumor/Untergrundverhältnissen..	22
2.5.5	Vorgehen bei der Auswertung im Detail.....	23
2.5.5.1	ROC – Analyse, Test nach Youden und Distanz.....	23
2.5.5.2	Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver prädiktiver Wert.....	24
3.	Ergebnisse.....	26
3.1	Charakteristika der untersuchten Patienten.....	26
3.1.1	Patientenkollektiv.....	26
3.1.2	Chemotherapie.....	29
3.2	FDG-Aufnahme von Leber und Muskulatur.....	31
3.2.1	SUVs der Leber.....	31
3.2.2	SUVs der Paravertebralmuskulatur.....	32
3.2.3	Korrelation zwischen Tumor SUVs und Tumor/Untergrund- verhältnissen.....	33
3.3	Histologisches Tumorsprechen, Tumor SUV Werte und Tumor/Untergrundverhältnisse.....	35
3.3.1	Übersicht.....	35
3.3.2	Tumor SUV Durchschnitt von PET 1 bis 3, Mann-Whitney, ROC – Analyse.....	36
3.3.3	Änderungen von PET 1 auf 2, Mann-Whitney, ROC – Analyse.....	38
3.3.4	Änderungen von PET 1 auf 3, Mann-Whitney, ROC – Analyse.....	41
3.4	Schwellenwertfindung.....	44
3.4.1	Übersicht über die Schwellenwerte.....	44
3.4.2	SUV PET 3, Schwellenwert.....	44

3.4.3	Änderungen von PET 1 auf 2, Schwellenwert.....	46
3.4.3.1	Tumor SUV Durchschnitt von PET 1 auf 2, Schwellenwert.....	46
3.4.3.2	Tumor SUV Maximum von PET 1 auf 2, Schwellenwert.....	46
3.4.3.3	Tumor SUV Durchschnitt/Leber von PET 1 auf 2, Schwellenwert.....	48
3.4.3.4	Tumor SUV Durchschnitt/Muskel von PET 1 auf 2 und Tumor SUV Maximum/Leber von PET 1 auf 2, Schwellenwerte.....	49
3.4.3.5	Tumor SUV Maximum/Muskel von PET 1 auf 2, Schwellenwert.....	49
3.4.4	Änderungen von PET 1 auf 3, Schwellenwerte.....	50
3.4.4.1	Tumor SUV Durchschnitt von PET 1 auf 3, Schwellenwert.....	50
3.4.4.2	Tumor SUV Maximum von PET 1 auf 3, Schwellenwert.....	50
3.4.4.3	Zusammenfassung der übrigen Schwellenwerte.....	52
3.5	Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert der FDG-PET bei den bestimmten Schwellenwerten.....	52
3.6	Korrelation von Tumoransprechen und anderen histologischen Parametern.....	55
3.6.1	TNM – Klassifikation.....	55
3.6.1.1	T-Stadium bei Patienten mit und ohne histologischem Ansprechen.....	55
3.6.1.2	Tumorbefall von Lymphknoten (N-Status).....	55
3.6.1.3	Fernmetastasen (M-Status).....	56
3.6.2	Residualtumor (R-Status).....	57
3.6.3	Grading.....	57
3.6.4	Histologische Klassifikation nach Lauren, Vorkommen und Nachweis von Siegelringzellen und Muzin.....	58
3.6.4.1	Lauren – Klassifikation.....	58
3.6.4.2	Siegelringzellen.....	59
3.6.4.3	Nachweis von Muzin.....	59
4.	Diskussion.....	60
4.1	Diskussion des Patientenkollektivs.....	60
4.2	Aufnahme von FDG in Leber und Muskel zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.....	61
4.2.1	SUVs der Leber.....	61
4.2.2	SUVs der Muskulatur.....	62
4.3	Beurteilung des Tumoransprechens anhand der einzelnen	

untersuchten Parameter.....	63
4.3.1 Tumor SUVs.....	63
4.3.1.1 Tumor SUVs im Staging PET.....	63
4.3.1.2 Tumor SUVs der PET 14 Tage nach Beginn der Chemotherapie.....	64
4.3.1.3 Tumor SUVs der präoperativen PET.....	65
4.3.2 Änderungen des Tumor SUVs und Tumor/Untergrundverhältnisse von PET 1 auf 2.....	67
4.3.2.1 Änderungen der Tumor SUVs von PET 1 auf 2.....	67
4.3.2.2 Änderungen der Tumor/Untergrundverhältnissen von PET 1 auf 2.....	70
4.3.3 Änderungen der Tumor SUVs und Tumor/Untergrundverhältnisse im PET 1 auf 3.....	71
4.3.4 Korrelation der Änderungen der Tumor SUVs und Untergrundverhältnisse zwischen PET 1 auf 2 zu PET 1 auf 3.....	75
5. Zusammenfassung.....	77
6. Anhang.....	79
6.1 Tabellen.....	79
6.2 Diagramme.....	81
7. Literaturverzeichnis.....	83
8. Danksagung.....	91

Die Quellen werden nach den Nummern im Literaturverzeichnis in runden Klammern () im Text angegeben.

## 1. Einleitung und Fragestellung

### 1.1 Epidemiologie: Adenokarzinome der Speiseröhre und des Magens

Adenokarzinome des Ösophagus sind seit den späten 70er Jahren in einem bedeutenden Zuwachs an Neuerkrankungen inbegriffen. Während sich die Inzidenz an Plattenepithelkarzinomen leicht rückläufig verhält, ist die Häufigkeit an Adenokarzinomen der Speiseröhre in den letzten 25 Jahren in den USA um den Faktor sechs angestiegen (25). In Deutschland treten derzeit insgesamt circa 4000 Neuerkrankungen pro Jahr auf. Das Adenokarzinom des Magens hingegen erfährt zwar weltweit seit den 30er Jahren einen Rückgang der Inzidenz doch werden in Deutschland circa noch 20 000 Neuerkrankungen pro Jahr registriert.

Die häufigste Präkanzerose der Adenokarzinome des Ösophagus, welche nahezu ausschließlich im distalen Ösophagus lokalisiert ist, stellt die Spezialisierte Intestinale Metaplasie (= Barrett-Ösophagus) dar, deren Entstehung primär durch Gastroösophagealen Reflux, sekundär durch Reflux begünstigende Konditionen wie Adipositas, stressassoziierten Erkrankungen (Kardiovaskuläre Erkrankungen), sowie Rauchen (jedoch weniger durch Alkoholabusus), hauptverantwortlich gebahnt wird. Risikofaktoren für Adenokarzinome des Magens sind hauptsächlich Ernährungsmängel (hoher Anteil an Nitraten, Vitamin A und – C Mangel, gepökelttes Fleisch, und weitere), Umwelteinflüsse (Rauchen, Mienen – Arbeit), ebenso Präkanzerosen wie Adenome, intestinale Metaplasie, wie auch Voroperationen des Magens. Diese Umstände bedingen, durch einen gesteigerten Proliferationsbedarf, der das schadhafte Gewebe ersetzenden Zellen in chronisch entzündeten Geweben, eine vermehrte Synthese von DNS, bei der damit vermehrt Fehler auftreten können, die die neoplastische Potenz der sich teilenden Zellen erhöht (47).

### 1.2 Problematik der späten Diagnose und aktuelles Therapiekonzept

Häufig führt die typische Symptomarmut der Adenokarzinome des Magens und der Speiseröhre dazu, dass Patienten oft erst in lokal fortgeschrittenem Stadium des Tumors einen Arzt konsultieren. In diesem Stadium beträgt nach alleiniger chirurgischer Therapie das 2 Jahresüberleben nur etwa 20% (10, 11). Daher

werden seit einigen Jahren multimodale Therapiekonzepte intensiv untersucht, um das Überleben der Patienten zu verbessern. Ziel ist es dabei durch eine präoperative Chemo- oder Chemoradiotherapie (= neoadjuvante Therapie) den Tumor zu verkleinern und dadurch die Chancen für eine komplette Tumoresektion zu erhöhen. Ein weiteres Ziel ist die frühzeitige systemische Therapie von Mikrometastasen. Einige, aber nicht alle Studien haben einen positiven Effekt der neoadjuvanten Therapie auf das Überleben von Patienten mit Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs gezeigt (1, 10, 28, 35, 60). So konnte zum Beispiel eine Untersuchung von Cunningham bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Ösophagus- und Magenkarzinom durch perioperative Chemotherapie eine Reduktion des Mortalitätsrisikos um 25% verzeichnen (10). Jedoch erscheint der Nutzen der neoadjuvanten Therapie auf eine Subgruppe von Patienten beschränkt zu sein, die eine deutliche, histologisch nachweisbare Regression des Tumorgewebes nach neoadjuvanter Therapie zeigen.

Bei Patienten, die ein histologisches Ansprechen auf eine Cisplatin und Fluoruracil basierte neoadjuvante Therapie aufwiesen, konnten im Verhältnis mehr komplette Resektionen, in geringerem Maße ausgeweiteter Lymphknotenbefall und ein signifikant höheres Überleben ( $p= 0,004$ ) verzeichnet werden (35). So profitieren 20-30% der Patienten (74) von einer neoadjuvanten Chemotherapie (= Responder), wohingegen 70-80% der Patienten nicht ansprechen (=Nonresponder). Jene Patienten durchlaufen eine belastende Therapie, die nahezu keine Aussichten auf Erfolg hat. Daher müssen solche Patienten möglichst frühzeitig identifiziert werden, um Nebenwirkungen und Kosten einer ineffektiven Therapie zu vermeiden. Durch alternative Therapieverfahren kann außerdem möglicherweise die Prognose dieser Patienten verbessert werden.

### 1.3 Charakteristika der Positronen – Emissions – Tomographie (= PET)

Anders als bei der Darstellung der Anatomie in radiologischen bildgebenden Verfahren wie Breischluck, Endosonographie, CT und MRT, ist es durch die PET möglich metabolische Prozesse in Tumorgewebe bildlich darzustellen (74). Markiert man nun Glukose mit radioaktivem Fluor(F18) so entsteht Fluordesoxyglukose (=FDG). Diese FDG wird wie normale Glukose auch über die

Zellmembran durch natriumunabhängige Glukosetransporter in Zelle eingeschleust. Intrazellulär wird FDG ebenso wie Glukose zu FDG-6 Phosphat phosphoryliert, kann dann aber im Gegensatz zu Glukose nicht weiter verstoffwechselt werden und kumuliert somit in den Zellen mit hohem Glukoseverbrauch (62). Misst man nun mittels einer Positronen – Emissions – Tomographie die emittierte Radioaktivität, kann man die Orte hoher Strahlungsintensität räumlich zuordnen und anatomischen Strukturen zuschreiben. Ein weiterer Vorteil der PET stellt die Möglichkeit der quantitativen Auswertung der FDG – Aktivität in regional definierbaren Geweben dar, wobei die pharmakologischen Effekte aufgrund des geringen Bedarfs an der Menge der radioaktiven Substanz keine Störungen der normalen Stoffwechselfvorgänge bewirken (64). Beim Zerfall eines  $^{18}\text{F}$  - Atoms zu Sauerstoff-18 emittiert dieses ein Positron, das in nächster Umgebung mit einem Elektron zusammenstößt. Dadurch werden zwei Gamma - Quanten freigesetzt, die sich mit einer Energie von jeweils 511 keV im  $180^\circ$  Winkel voneinander weg bewegen. Durch zwei Detektoren, die ebenfalls im  $180^\circ$  Winkel zueinander um den Patienten herum angeordnet sind, werden nun die emittierten Gamma – Quanten erfasst und durch eine Koinzidenzschaltung nur diejenigen Signale weiter verwendet, die zum gleichen Zeitpunkt auf den beiden Detektoren eintreffen. So kann man davon ausgehen, dass in der Verbindungslinie zwischen den beiden Detektoren der Zerfall stattgefunden hat. Damit kann eine quantitative Untersuchung mit einer Auflösung von etwa 8 mm durchgeführt werden (47).

Zur Durchführung einer FDG-PET wird dem Patienten eine extrem geringe Menge an Fluor-18 markiertem FDG (weniger als 1 Nanogramm) appliziert, welche sich entsprechend ihren biochemischen Eigenschaften in bestimmten Geweben des Körpers anreichert. Vierzig bis 60 Minuten nach der Injektion wird die durch den radioaktiven Zerfall entstehende Strahlung mit Hilfe des PET -Gerätes gemessen. Aus diesen Daten werden Schnittbilder der Aktivitätsverteilung im Körper des Patienten rekonstruiert. Studien haben gezeigt, dass zu diesem Zeitpunkt nach Injektion die Aktivitätskonzentration gut mit der metabolischen Aktivität von malignen Tumoren korreliert ist. Es kann deshalb für die Quantifizierung der metabolischen Aktivität des Tumorgewebes der so genannte „standardized uptake value“ (SUV) eingesetzt werden. Dieser Parameter normiert die im Tumorgewebe gemessene Aktivitätskonzentration auf die injizierte Aktivität und das

Körpergewicht des Patienten. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass Ösophagus- und Magenkarzinome eine hohe Anreicherung von FDG aufweisen (9, 24, 38, 42, 62, 64). So können diese Tumoren nicht nur mit hoher Sensitivität und Spezifität nachgewiesen werden, sondern man kann auch Änderungen des Tumorstoffwechsels unter Therapie anhand von Änderungen des SUV quantifizieren (62). Diese Tatsache eröffnet die Möglichkeit zu eruieren, in wie weit Tumoren auf eine präoperative Behandlung, beispielsweise durch Chemotherapie reagieren, indem bei einem Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Tumorthherapie an der selben anatomischen Stelle der SUV erhoben und der Unterschied über die Zeit erfasst wird. Verringert sich der gemessene SUV, so kann von einem geringeren Stoffwechselprozess ausgegangen werden, der mit einer Abnahme der vitalen Tumormasse korreliert (63). Mittlerweile entwickelte sich diese Methode zu einem neuen Monitoringverfahren zur Vorhersage des histologischen Ansprechens von Ösophagus- und Magenkarzinomen auf präoperative Chemotherapie (5).

#### 1.4 Vorteile der PET gegenüber anderen bildgebenden Verfahren

Volumina von Tumoren des Magen und der Speiseröhre sind wegen der Dynamik der gastrointestinalen Muskulatur oft nur schwer räumlich zu definieren (21, 69, 70). So ist die PET durch Messung der Stoffwechselaktivität mittels des Standardized Uptake Value geeigneter, Aktivitätsrückgänge über die Therapiedauer nachzuweisen als das CT oder MRT, da diese Methoden nur eine Evaluation der räumlichen Verkleinerung der Tumormasse messen können (14, 63). Des Weiteren kann in der FDG-PET zwischen vitalem und nicht vitalem Tumorgewebe unterschieden werden (5). Während in den meisten Tumorzentren ein CT zu den Erstuntersuchungen zur Einschätzung der Tumorausbreitung (= Staging) zählt, gehen einige Autoren soweit, nur noch Endosonographie mit Feinnadelbiopsie und PET als Kosten einsparendes und für die klinische Evaluation ausreichendes Staging zu propagieren (59, 60, 15). Nebenbei erwähnt beeinflusst die PET in ungefähr 20 % der Fälle das Therapiekonzept beim Staging maßgeblich (44).

## 1.5 Evaluation des Ansprechens auf neoadjuvante Chemotherapie

Becker et al. (6, 7) untersuchte die Zusammenhänge zwischen histologisch definierter Tumorrückbildung an chirurgisch entfernten Gastrektomiepräparaten nach neoadjuvanter Chemotherapie und dem Überleben. Dieser Regressionsgrad wurde anhand dem Anteil vitaler Zellen des Resttumors bestimmt: Grad 1a (komplette Tumorregression): 0% vitale Zellen, Grad 1b (subtotale Tumorregression): weniger als 10% vitale Zellen, Grad 2 (partielle Tumorregression): 10 - 50% vitale Zellen, Grad 3 (minimale oder keine Tumorregression): mehr als 50% vitale Zellen. So zeigte sich mit signifikantem Unterschied ( $p=0,01$ ), dass Patienten mit mehr als 10% vitaler Tumorzellen ein kürzeres Überleben aufwiesen (Median: 40,3 Monate), als jene mit weniger als 10% Resttumorzellen (Median: nicht erreicht; bedeutet: es lebten noch mehr zum Ende des Beobachtungszeitraumes als der Median dieser Gruppe). Während Becker et al. eine quantitative Einteilung des Regressionsgrades bevorzugte, definierte Mandard et al. (33) eine eher qualitative Einteilung: Grad 1: komplette Tumorregression, keine histopathologisch definierbaren Resttumorzellen, nur bindegewebige Narbe (=Fibrose); Grad 2: wenige Resttumorzellen, Fibrose jedoch vorherrschend; Grad 4: Resttumorzellen überwiegend gegenüber der Fibrose; Grad 5: kein Tumorrückgang.

Hermann et al. (23) reevaluierte diese von Mandard et al. entwickelte Einteilung. Es konnten keine Unterschiede zwischen dem Überleben der Grade 2, 3, und 4 nachgewiesen werden. Einzig der Regressionsgrad 1 wies ein 5 Jahres – Überleben von 90% auf. Diese Graduierungssysteme sind durchaus miteinander vergleichbar, wobei das System nach Becker et al. durch quantitative Messung eher schärfere Grenzen zwischen den Regressionsgraden zeichnet als Mandard, der eher qualitativ maß.

## 1.6 Anwendung der FDG-PET zur Therapiekontrolle bei Ösophagus- und Magenkarzinomen

FDG-PET wird immer häufiger zu Therapiekontrollen bei Adenokarzinomen des Ösophagus und Magens heran gezogen.

Weber et al. (65) konnte bei Adenokarzinomen des Ösophagus ab einem Rückgang von mehr als 35% des SUV innerhalb der ersten 14 Tage Chemotherapie mit einer Sensitivität von 89% und einer Spezifität von 75% das spätere histologische Ansprechen vorhersagen. Patienten mit einem metabolischen Ansprechen in der PET zeigten auch ein signifikant längeres Überleben als Patienten, bei denen nach 14 Tagen kein metabolisches Ansprechen festgestellt wurde. In einer Studie von Ott et al. konnten diese Daten prospektiv bestätigt werden. Die Sensitivität und Spezifität der FDG-PET zur Vorhersage des späteren Ansprechens betrug in dieser Studie bei 65 Patienten 80% bzw. 78%. Das mediane Überleben der Patienten mit einem metabolischen Ansprechen in der PET betrug mehr als 50 Monate, während es bei Patienten ohne metabolisches Ansprechen bei nur 18 Monaten lag (41).

Im „MUNICON phase II trial“, veröffentlicht von Lordick et al. (31), wurden Patienten nach 2 Wochen Chemotherapie ebenfalls mit einem Schwellenwert von 35% SUV Reduktion in Nonresponder und Responder eingeteilt. Nonresponder wurden einer sofortigen Operation zugeführt, Responder erhielten weiter Chemotherapie und wurden danach operiert. Dabei wiesen Responder ein rezidivfreies Überleben von circa 30 Monaten auf, Nonresponder von nur circa 14 Monaten.

Um bei Platten- und Adenokarzinomen des Ösophagus das Ansprechverhalten zu definieren, wählte Flamen et al. (19) ein qualitatives Merkmal durch visuelle Einschätzung und ein quantitatives durch Verrechnung der SUVs von Karzinom und Leber und zwar nach Beendigung der Chemotherapie. Das Ansprechverhalten konnte mittels dieser Methode mit einer Sensitivität von 71% und einer Spezifität von 82% vorausgesagt werden.

Ebenfall nach Chemotherapie konnte Duong et al. (13) mittels rein visueller Einschätzung des Resttumors bei 79% der Patienten ein Ansprechen richtig voraussagen.

In einer Studie von Swisher et al. (56) konnte nach Abschluß einer neoadjuvanten Chemoradiotherapie ab einem SUV von größer 4 mit einer Spezifität von 95%, jedoch mit einer Sensitivität von nur 26% Tumorresiduen nachgewiesen werden, also ein Nicht-Ansprechen des Patienten.

## 1.7 Fragestellung

Die oben kurz zusammengefassten Studien und Daten zeigen, dass die FDG-PET ein vielversprechendes Verfahren zur Beurteilung des Therapieansprechens bei Patienten mit Ösophagus- und proximalen Magenkarzinomen darstellt. Viele wichtige methodische Fragestellungen wurden aber in den bisherigen Publikationen nicht berücksichtigt. So ist zum einen nicht klar, zu welchem Zeitpunkt Patienten nach Einleitung der Chemotherapie untersucht werden sollen, um mit möglichst hoher Genauigkeit das Therapieansprechen beurteilen zu können. Zum anderen ist nicht hinreichend untersucht, ob bestimmte quantitative Parameter besser als andere geeignet sind, um die Gruppe der histologischen Responder von den Nonrespondern zu unterscheiden.

Somit hat diese Arbeit zwei Fragestellungen:

1. Wie ist der zeitliche Verlauf des Glukosestoffwechsels von Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs und proximalen Magenkarzinomen unter neoadjuvanter Chemotherapie?
2. Bieten bestimmte quantitative Parameter Vor- oder Nachteile in der Beurteilung des Therapieansprechens? Hierzu wurden mittlere und maximale SUV-Werte sowie Tumor/Organverhältnisse untersucht.

## 2. Methode, Patienten und Material

### 2.1 Patientenkollektiv

Das Kollektiv der Patienten wurde von Februar 1999 bis Juni 2002 am Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München, in Zusammenarbeit mit der Chirurgischen Tagesklinik für Chemotherapie, Station 1 / 15 erhoben. Es besteht aus 180 Patienten mit den Diagnosen: Adenokarzinom des Gastroösophagealen Übergangs und Adenokarzinom des Magens.

### 2.2 Erhobene Parameter

#### 2.2.1 Karzinome des Gastroösophagealen Übergangs: AEG (Adenocarcinoma of the esophagogastric junction) - Typen

Die Nomenklatur der Karzinome des Gastroösophagealen Übergangs wurde lange Zeit kontrovers diskutiert und uneinheitlich angewandt (45). Daher hat die International Gastric Cancer Association (ICGA) und die International Society for Diseases of the Esophagus (ISDE) folgende Nomenklatur nach Siewert festgelegt (47):

- 1) AEG Typ 1: Adenokarzinom des Gastroösophagealen Übergangs (auch: Barrett-Karzinom), welches sich meist aus einem Bereich spezialisierter intestinaler Metaplasie entwickelt und das den Gastroösophagealen Übergang von cranial her infiltrieren kann.
- 2) AEG Typ 2: Echtes Karzinom der Cardia, welches aus dem Epithel der Cardia oder aus einem kurzen Segment intestinaler Metaplasie am Gastroösophagealen Übergang hervorgeht. (Diese Entität wird von einigen Autoren als das „eigentliche Karzinom des Gastroösophagealen Übergangs“ bezeichnet.)
- 3) AEG Typ 3: Subcardiales Magenkarzinom, das den Gastroösophagealen Übergang und den distalen Ösophagus von caudal her infiltriert.

### 2.2.2 Adenokarzinome des Magens

Bei der Einteilung der Magenadenokarzinome wurde, wie bei den Ösophaguskarzinomen, eine rein anatomische Einteilung gewählt.

- 1) Antrum: im distalen Bereich, vor dem Magenausgang
- 2) Corpus: im mittleren Bereich, zwischen Fundus bzw. Cardia und Antrum
- 3) Linitis plastica: Befund bei histologisch schlecht demarkiertem, weit zerstreuten Tumorzellbefall mit genereller Abflachung oder Obliteration der Magenschleimhautfalten und szirrhösem Aspekt.

### 2.2.3 PET-Untersuchungen

In einem ersten Schritt wurden die Basisdaten von allen Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder Magens, die mit FDG-PET untersucht wurden, erhoben. Für die weitere Auswertung wurden die Patienten in folgende Gruppen unterteilt:

- 1) Abgeschlossene Datenerhebung: Patienten, an welchen mindestens zwei PET-Untersuchungen, davon eine vor Beginn der Chemotherapie und eine zwei Wochen nach Beginn der Chemotherapie durchgeführt wurden.
- 2) Ausscheiden aus der Studie: Patienten, die zwar am Klinikum Rechts der Isar behandelt wurden, bei denen aber aus verschiedenen Gründen kein zweites PET nach Beginn der Therapie mehr durchgeführt wurde.
- 3) Patienten, die nach Aufnahme in die Studie außerhalb des Klinikums Rechts der Isar weitertherapiert wurden oder denen nach Aufnahme in die Studie eine andere Diagnose zugewiesen wurde.
- 4) Nur Tumorstaging: Patienten, bei denen nach der FDG-PET Untersuchung der Entschluß zu einer primär chirurgischen Therapie gefasst wurde.
- 5) Palliation: Patienten, die nach der PET 2 oder nach Beginn der Chemotherapie palliativ weiterbehandelt wurden und an welchen keine Operation mit kurativer Intention durchgeführt wurde.
- 6) Rezidivtumoren: Patienten, die mit Verdacht auf ein Rezidiv eines Ösophagus- oder Magenkarzinoms untersucht wurden.

Für die Fragestellung dieser Arbeit wurde Gruppe 1 weiter ausgewertet.

#### 2.2.4 Chemotherapie (CTX)

Die Chemotherapie wurde nach den aktuellen Protokollen, welche je nach eingearbeiteter Studienlage und Erfahrung des behandelnden Arztes, sowie der Reaktion des Patienten auf die Behandlung abgeändert oder beibehalten wurden.

#### 2.2.5 Operation

Drei bis vier Wochen nach Komplettierung der Chemotherapie wurde eine totale Ösophagektomie, bzw. Gastrektomie mit am Befund orientierten individuellen Modifikationen durch die Visceralchirurgie des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt. Folgende Methoden wurden dabei angewandt:

- 1) radikale transmediastinale Ösophago – und Fundektomie
- 2) abdomino - rechts - thorakale en-bloc Ösophagektomie mit zervikaler Anastomose
- 3) transhiatal erweiterte Gastrektomie und totale Gastrektomie (47, 54, 55)

#### 2.2.6 TNM – Klassifikation

Die TNM – Klassifikation wurde postoperativ nach Pathohistologie erhoben, gemäß den Kriterien der „American Joint Committee on Cancer Staging for Gastric Cancer“ und „American Joint Committee on Cancer Staging for Esophageal Cancer“ 1997 (3).

#### 2.2.7 Definition des Residualtumors

Die Definition des Residualtumors erfolgte nach der R-Kategorie der „International Union against Cancer“ (UICC) und bezieht sich auf den postoperativ zurückbleibenden Residualtumor. So kann nur eine „R-0“ Resektion als eine kurative Resektion bezeichnet werden, bei der weder makroskopisch noch mikroskopisch ein Residualtumor verblieb. Kategorie: „R-1“ bezeichnet einen

mikroskopisch und „R-2“ einen makroskopisch nachweisbaren Residualtumor postoperativ. (47)

## 2.2.8 Histologie

Zur Evaluation des Ansprechens auf eine neoadjuvante Chemotherapie (= Responseevaluation) wurde bei den untersuchten Operationspräparaten die Klassifikation nach K. Becker herangezogen, da sie eine enge Korrelation zum Überleben aufweist (65). Alle histologischen Befunde wurden vom Institut für Pathologie des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München erhoben.

Regressionsgrad nach Becker (6, 7):

- 1a) komplette Regression: 0% vitale Tumorzellen
- 1b) subtotale Tumorregression: weniger als 10% vitale Tumorzellen
- 2) partielle Tumorregression: 10-50% vitale Tumorzellen
- 3) geringe bis keine Tumorregression: mehr als 50% vitale Tumorzellen

Zusätzlich wurden aus den Pathologieberichten folgende Daten erfasst:

- Tumorgrading
- Klassifikation nach Lauren (30)
- Vorkommen von Siegelringzellen und Muzin

## 2.2.9 Definition: Ansprechen („Response“) auf neoadjuvante Chemotherapie

Für die weitere statistische Auswertung wurden Patienten als histologische Responder bezeichnet, bei denen nach dem Pathologiebefund der Regressionsgrad 1a oder 1b nach Becker vorlag. Alle anderen wurden als Nonresponder eingestuft.

## 2.3 Positronen - Emissions - Tomographie

### 2.3.1 Gerät

Die Positronen - Emissions - Tomographie wurde mit Siemens ECAT EXACT Camera (Knoxville, TN) im 2D – Mode mit einer Schichtdicke von 3 mm und einer räumlichen Auflösung von 6 mm transaxial (FWHM, full – width – half – maximum) durchgeführt.

### 2.3.2 Arzneimittel

Als radioaktives Arzneimittel kam FDGTUM (2 - Fluor(18) - 2 Desoxy - D - Glukose, Halbwertszeit: 109,7 min) zur Anwendung (20).

### 2.3.3 Untersuchungsablauf

Um einen vergleichbaren Glukosestoffwechsel zu erzielen, fasteten die Patienten mindestens 6 Stunden vor der PET – Untersuchung. 40 Minuten nach intravenöser Applikation von 250 bis 400 MBq FDG wurde 20 Minuten lang eine statische Emissions-, danach eine Transmissionsaufnahme durchgeführt, um die Abschwächung zu korrigieren. Die abschwächungs-korrigierten Emissionsbilddaten wurden durch gefilterte Rückprojektion (= filtered-back-projection) rekonstruiert. Der Rekonstruktionsfilter war ein Hanning Filter mit einer „cut-off“ Frequenz von 0,4 Nyquist.

### 2.3.4 PET-Auswertungsprogramm

Die SUVs und Standardabweichungen wurden aus den PET – Bildern mit dem Auswertungsprogramm: mpt\_ww (Munich - PET – Tool) von Univ.-Professor Dr. med. Wolfgang Weber bestimmt.

### 2.3.5 Erhobene Parameter der PET - Untersuchung:

#### 2.3.5.1 Definition: Standardized Uptake Value (SUV) (50)

Mit dem „Standardized Uptake Value“ (SUV) ist es möglich, die FDG – Aufnahme relativ zum Körpergewicht zu standardisieren. Definiert wird der SUV mit der Formel:

$$\text{SUV} = \frac{\text{Aktivitätskonzentration (Bq/ml)} * \text{Körpergewicht (g)}}{\text{Injizierte Aktivität (Bq)}}$$

#### 2.3.5.2 Erhebung der SUV Werte

Aus mehreren aneinandergrenzenden PET - Schnittbildern in der präoperativen PET wurde derjenige Bildschnitt durch das Auswertungsprogramm detektiert, in dem das Korrelat der Tumormasse den maximalen SUV aufweist. Eine kreisförmige „Region of Interest“ (= ROI) mit einem Durchmesser von 1,5 cm wurde über den Bereich gelegt und der durchschnittliche SUV (Tumor Durchschnitt: „TuDur“), der maximale SUV (Tumor Maximum: „TuMax“) und die Standardabweichung („St. Abw.“) protokolliert. Auf demselben Schnittbild wurden sechs weitere ROIs mit einem Durchmesser von 1,5 cm in die Leber positioniert und der durchschnittliche SUV aus den sechs ROIs ermittelt, sowie die Standardabweichung des SUV der Leber. Zwei weitere, ebenfalls gleich konfigurierte ROIs, wurden auf das Korrelat der paravertebralen Muskulatur desselben Schnittbildes positioniert sowie jeweils zwei auf einem Schnittbild cranial und caudal davon. Der durchschnittliche SUV aus allen sechs ROIs und die Standardabweichung wurden ermittelt.

In der zweiten und dritten PET (siehe 2.3.5.3) wurden die SUVs ebenso berechnet, wobei nun die Lokalisation der ROIs des Tumorkorrelats nicht mehr über die digitale Suche nach dem Maximum des SUV bestimmt wurde, sondern in der gleichen Lokalisation wie in der Ausgangsuntersuchung. Die ROIs in Leber und Muskel wurden wie oben beschrieben definiert.

### 2.3.5.3 Nomenklatur

Im Ergebnisteil werden folgende Kurzbezeichnungen für die einzelnen Untersuchungen und Parameter verwendet:

PET 1: PET Untersuchung vor Chemotherapie

PET 2: PET Untersuchung zwei Wochen nach Beginn der Chemotherapie

PET 3: Präoperative PET Untersuchung

Tumor-Durchschnitt 1 (= TuDur1): Durchschnitt des SUV in der ROI über dem Tumor in PET 1.

Tumor-Maximum 1 (= TuMax1): Maximum des SUV in der ROI des Tumors.

Tumor-Standardabweichung: Standardabweichung des Tumor SUVs

Leber-Durchschnitt: Durchschnitt der SUVs der 6 ROIs in der Leber.

Leber-Standardabweichung: Standardabweichung vom Leber- Durchschnitt.

Muskel-Durchschnitt: Durchschnitt der SUV der 6 ROIs der paravertebralen Muskulatur.

### 2.3.6 Auswertbarkeit

Um ein Bild auswerten zu können, musste der SUV im Korrelat des Tumors signifikant höher als der SUV des umgebenden Gewebes sein. Mit folgender Gleichung wurde der Betrag dieses Wertes definiert (38):

$$\text{Limit} = (\text{Leber-Durchschnitt}) * 1,35 + 2 * \text{Leber-Standardabweichung}$$

Ab kleiner gleich dem „Limit“ (auf zwei Dezimalstellen genau), weist der SUV - Wert im Tumorkorrelat nur ungenügenden Kontrast zum Umfeld auf, um eine Veränderung quantifizieren zu können.

### 2.4 Voraussetzungen für die Auswertung

In die Auswertung wurden somit die Patienten aufgenommen, bei denen folgende Voraussetzungen erfüllt waren:

1. PET auswertbar (siehe 2.3.6)
2. mindestens PET 1 und PET 2 durchgeführt
3. Operation in kurativer Intention vollzogen

## 2.5 Statistische Auswertung

Die quantitativen Parameter wurden mit Mittelwerten und Standardabweichungen beschrieben. Für die Beurteilung der diagnostischen Genauigkeit der verschiedenen Parameter für die Vorhersage des histologischen Therapieansprechens wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeordnet: Histologische Nonresponder (= „NR“) und histologische Responder (= „R“). Response (=Ansprechen) wurde definiert als ein Regressionsgrad 1a oder 1b nach Becker (6). Alle anderen Patienten wurden als Nonresponder klassifiziert (31, 38, 41). Nun wurden diese zwei Gruppen mittels der verschiedenen SUVs verglichen und statistisch auf signifikante Unterschiede wie im Folgenden beschrieben getestet.

Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt.

### 2.5.1 Statistische Auswertungsprogramme:

Microsoft® Excel X für Mac® (© 1985-2001 Microsoft Corporation)

SPSS Version 13®

### 2.5.2 Quantifizierung von Veränderungen der FDG–Aufnahme des Tumorgewebes unter präoperativer Chemotherapie

Zur Quantifizierung der FDG-Aufnahme des Tumorgewebes und ihrer Veränderung unter Therapie wurden zwei Ansätze verfolgt. Im ersten Ansatz wurde die FDG-Aufnahme des Tumorgewebes über SUVs bestimmt (s.o). Im zweiten Ansatz wurde die FDG-Aufnahme im Tumor durch die FDG-Aufnahme in der Leber und Skelettmuskulatur dividiert, um so ein Tumor/Untergrundverhältnis zu bestimmen.

### 2.5.3 FDG-Aufnahme von Muskel und Leber

Um festzustellen, ob die SUV Werte von Skelettmuskulatur und Leber großen Schwankungen unterworfen wären, wurde zunächst die Null-Hypothese („Die durchschnittlichen Mediane der SUVs der Leber in den PETs 1,2 und 3 unterscheiden sich nicht signifikant.“) durch den Friedman-Test getestet. Bei Verwerfung wurde die weiterführende Nullhypothese („Der Durchschnitt der Mediane der SUVs der Leber im Vergleich der PETs 1 und 2, 2 und 3, 1 und 3 sind nicht signifikant unterschiedlich.“) nach Wilcoxon getestet.

### 2.5.4 Korrelation zwischen Tumor SUVs und Tumor/Untergrundverhältnissen

Der Zusammenhang zwischen den Tumor/Untergrundverhältnissen und Tumor SUVs wurde mittels linearer Regression untersucht.

Die folgenden Tabellen geben eine Übersicht über die insgesamt ausgewerteten Parameter:

**Tabelle 1 (3 Teiltabellen): Übersicht über die Nomenklatur der Tumor SUVs, der Änderungen der Tumor SUVs und der Änderungen der Tumor/Untergrundverhältnisse, (Änderung =  $\Delta$ )**

Abkürzung	Bedeutung	Berechnung
TuDur	Tumor SUV Durchschnitt	-
TUMax	Tumor SUV Maximum	-
$\Delta$ TuDur 1-2	=Änderung in %: TuDur 1 zu 2	= $(TuDur2/TuDur1) - 1$
$\Delta$ TuDur 1-3	=Änderung in %: TuDur 1 zu 3	= $(TuDur3/TuDur1) - 1$
$\Delta$ TuMax 1-2	=Änderung in %: TuMax 1 zu 2	= $(TuMax2/TuMax1) - 1$
$\Delta$ TuMax 1-3	=Änderung in %: TuMax 1 zu 3	= $(TuMax3/TuMax1) - 1$

Tumor/Untergrundverhältnis	
a	Tumor SUV Durchschnitt/Leber
b	Tumor SUV Durchschnitt/Muskel
c	Tumor SUV Maximum/Leber
d	Tumor SUV Maximum/Muskel

Abkürzung	Bedeutung	Berechnung
$\Delta a_{12}$	= Änderung in %: a1 zu a2	= $(a2 / a1) - 1$
$\Delta b_{13}$	= Änderung in %: a1 zu a3	= $(a3 / a1) - 1$
$\Delta b_{12}$	= Änderung in % : b1 zu b2	= $(b2 / b1) - 1$
$\Delta b_{13}$	= Änderung in % : b1 zu b3	= $(b3 / b1) - 1$
$\Delta c_{12}$	= Änderung in % : c1 zu c2	= $(c2 / c1) - 1$
$\Delta c_{13}$	= Änderung in % : c1 zu c3	= $(c3 / c1) - 1$
$\Delta d_{12}$	= Änderung in % : d1 zu d2	= $(d2 / d1) - 1$
$\Delta d_{13}$	= Änderung in % : d1 zu d3	= $(d3 / d1) - 1$

### 2.5.5 Vorgehen bei der Auswertung im Detail

Die folgenden Parameter wurden in Bezug auf die Korrelation mit dem Tumoransprechen untersucht:

- 1) Tumor SUVs
- 2) die Änderung der Tumor SUVs ( $\Delta TuDur$ ) von PET 1 auf 2, 1 auf 3
- 3) die Änderung Tumor/Untergrundverhältnisse ( $\Delta TuDur/Leber$ ,  $\Delta TuDur/Muskel$ ,  $\Delta TuMax/Leber$ ,  $\Delta TuMax/Muskel$ ) von PET 1 auf 2, 1 auf 3

Im Einzelnen wurden die folgenden Nullhypothesen aufgestellt und statistisch getestet:

*Ad 2.5.5 Position 1)* Nullhypothese getestet nach Mann-Whitney: „Der Durchschnitt der Mediane der SUVs des Tumors der histologischen Nonresponder in PET 1 unterscheidet sich nicht im Vergleich zu dem der histologischen Responder.“ Bei allen drei PETs wurde auf diese Art verfahren.

*ad 2.5.5 Position 2)* Nullhypothese getestet nach Mann - Whitney: „Die mediane prozentuale Änderung der SUV - Werte von PET 1 auf PET 2 bei den Nonrespondern unterscheidet sich nicht signifikant von der der Responder.“

In gleicher Weise wurde die Änderung der SUV Werte von PET 1 auf 3 getestet.

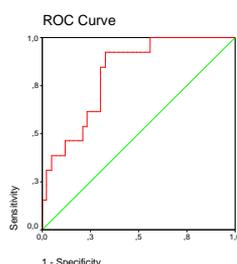
*Ad 2.5.5 Position 3)* Der gleiche statistische Test wurde auf die medianen Tumor/Untergrundverhältnisse bzw. deren prozentualen Änderungen von PET 1 auf PET 2 bzw. von PET1 auf PET3 angewandt.

#### 2.5.5.1 ROC – Analyse, Test nach Youden und Distanz

Unterschieden sich die Responsegruppen nach Mann – Whitney signifikant,

erfolgte die ROC - Analyse („receiver operating characteristics – analysis“), in der für alle möglichen Schwellenwerte die Sensitivität und Spezifität für die Beurteilung des histologischen Tumoransprechens graphisch dargestellt sind (siehe Diagramm 1).

**Diagramm 1: ROC - Analyse – Kurve:  
ein Beispiel**



Im ROC Diagramm wird auf der y-Achse die richtig positive Rate (Sensitivität) und auf der x-Achse die falsch positive Rate (= 1 – richtig negativer Rate bzw. 1 – Spezifität) dargestellt. Je größer die Fläche unter der ROC Kurve (rot in Abbildung 1), desto genauer kann also zwischen Nonrespondern und Respondern unterschieden werden. Die ROC Kurve erlaubt damit die Beurteilung der Sensitivität und Spezifität von diagnostischen Parametern unabhängig von vordefinierten Schwellenwerten.

Für die klinische Anwendung der FDG-PET in der Therapiekontrolle ist es aber erforderlich Schwellenwerte zu definieren, bei deren Überschreiten Patienten als Responder eingestuft werden. Um diese Schwellenwerte festzulegen wurden zwei Verfahren angewandt:

1. ) Es wurde derjenige Punkt in der ROC Kurve gewählt, der die kleinste Distanz von dem optimalen Testergebnis (falsch positiv Rate = 0 und richtig positiv Rate= 1) aufwies. Dazu wurde folgende Formel verwendet:  
$$((1 - \text{Sensitivität})^2 + (1 - \text{Spezifität})^2)^{0,5}$$
2. ) Als Schwellenwert wird der Punkt der ROC Kurve mit dem höchsten „Youden Index“ verwendet: Berechnung: Sensitivität – (1 - Spezifität)

#### 2.5.5.2 Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver prädiktiver Wert

Nun wurden die in der ROC - Analyse ermittelten Schwellenwerte auf Ihre Genauigkeit untersucht, in wie weit die Patienten mit den ermittelten Schwellenwerten der für sie individuell im PET gewonnenen Daten mit dem histopathologischen Befunden in Bezug auf Nonresponse und Response in Zusammenhang gebracht werden konnten. Dazu wurde die Anzahl der nach entsprechenden Schwellenwerten richtig und falsch, positiv bzw. negativ erhobenen Befunde für histologisches Ansprechen gegenübergestellt.

**Tabelle 2: (2 Teiltabellen) Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver prädiktiver Wert**

Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert	Tatsächlich positiv (Histologischer Responder)	Tatsächlich negativ (Histologischer Nonresponder)
Test positiv (Responder nach PET)	A	B
Test negativ (Nonresponder nach PET)	C	D

Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert	Formel
Sensitivität	= $A / (A + C)$
Spezifität	= $D / (B + D)$
positiver prädiktiver Wert	= $A / (A + B)$
negativer prädiktiver Wert	= $D / (D + C)$

Die Sensitivität gibt die Rate an, bei der ein Test positiv (also PET positiv für Responder) ist, wenn das Faktum (also histologischer Responder) tatsächlich vorliegt. Die Spezifität gibt die Rate an, bei der ein Test negativ (also PET: negativ für Responder = Nonresponder) ist und das Faktum (also histologischer Responder) nicht vorliegt (= Nonresponder). Das bedeutet, wenn der Test eine Sensitivität von 100% aufweist, kann jeder histologische Responder (= tatsächlich „positiv“) durch die Methode im PET (Test „positiv“) als Responder detektiert werden, wenn die Spezifität 1,0 aufweist, kann jeder histologische Nonresponder (tatsächlich „negativ“) als solcher im PET (Test „negativ“) erkannt werden. Der positive prädiktive Wert (= „p.p.W.“) gibt die Rate an, bei der ein positives Testergebnis erhoben wird und bei der das Faktum tatsächlich vorliegt. Der negative prädiktive Wert (= „n.p.W.“) gibt die Rate an, bei der ein negatives Testergebnis erhoben wird und das Faktum in Wirklichkeit nicht vorliegt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Charakteristika der untersuchten Patienten

##### 3.1.1 Patientenkollektiv

Es wurden die Daten von 180 Patienten ausgewertet. Davon hatten 119 Patienten ein Ösophaguskarzinom (66% des Gesamtkollektivs), 58 ein Magenkarzinom (32% des Gesamtkollektivs) und bei 3 Patienten (1,7%) blieb die genaue anatomische Zuordnung bzw. histologische Diagnose unklar. Tabelle 3 fasst die Entitäten der Patienten zusammen.

**Tabelle 3: Übersicht der Tumorentitäten aller erhobenen Patienten**

Tumoren aller Patienten	Spezifizierung	Gesamtanzahl
AEGs 119	AEG 1	65
	AEG 2	34
	AEG 3	20
Magenkarzinom 58	Antrum	24
	Corpus	24
	Linitis	8
	Siegelring	1
	Stumpftumor	1
Sonstige 3	Unklar	2
	Kein Tumor	1
<b>Summe</b>		180

Ungeachtet der Darstellbarkeit des Tumors in der PET konnten 108 Patienten einer Responsegruppe zugeteilt werden, 72 nicht. Von den 108 Patienten sprachen 26 (24%) auf die Chemotherapie an, 82 (76%) sprachen nicht an.

Ungeachtet des Ansprechverhaltens konnten von den 119 Ösophaguskarzinomen 86 (72%), von den 58 Magenkarzinomen 32 (55%) im PET visualisiert werden.

Von den 180 Patienten wurde bei 38 (21%) keine Chemotherapie nach der PET-Untersuchung durchgeführt, sondern der Tumor primär reseziert. Bei 3 Patienten (2%) wurde die FDG-PET bei Verdacht auf ein Tumorrezidiv nach vorangegangener Resektion durchgeführt. 24 Patienten (13%) wiesen nach der Komplettierung des prätherapeutischen Stagings ein M1 Stadium auf oder waren aus anderen Gründen nicht operabel. 18 Patienten (10%) wurden außerhalb des

Klinikums Rechts der Isar nach Aufnahme in die Studie weitertherapiert oder bekamen eine andere Diagnose und an 17 Patienten (9%) wurde aus anderen Gründen kein PET 2 durchgeführt.

Insgesamt lagen somit bei 80 (44%) von 180 Patienten, die mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelt wurden, ausreichend Daten für die Auswertung in dieser Arbeit vor.

**Tabelle 4: Übersicht der Daten aller Patienten mit kompletten Daten**

Entitäten aller abgeschlossenen Datensätze	Gesamtanzahl (% der Entität)	Nonresponder Anzahl (% Entität)	Responder Anzahl (% Entität)
AEG1	31 (39%)	22 (71%)	9 (29%)
AEG 2	17 (21%)	11 (65%)	6 (35%)
AEG 3	11 (14%)	8 (73%)	3 (27%)
Antrum	6 (8%)	6 (100%)	0 (0%)
Corpus	9 (11%)	7 (78%)	2 (22%)
Linitis	5 (6%)	4 (80%)	1 (20%)
Siegelring	1 (1%)	1 (100%)	0 (0%)
<b>Summe</b>	<b>80 (100%)</b>	<b>59 (74%)</b>	<b>21 (26%)</b>

Von diesen 80 Patienten mit abgeschlossenen Datensätzen zeigten 56 (70%) eine ausreichende FDG-Anreicherung für eine quantitative Auswertung, dementsprechend waren 24 (30%) nicht auswertbar.

**Tabelle 5: Anzahl und Anteil der auswertbaren Patienten (n=56) an der Gesamtzahl der Patienten mit abgeschlossenen Daten (n=80), nach Tumorentitäten sortiert**

Entitäten bei den abgeschlossenen Daten	Gesamtanzahl	Auswertbar	% (auswertbar)	Auswertbar
AEG 1	31	27	87%	81% der Ösophagus-Karzinome
AEG 2	17	13	76%	
AEG 3	11	8	72%	
Antrum	6	1	17%	38% der Magen-Karzinome
Corpus	10	6	60%	
Linitis	5	1	20%	
<b>Summe</b>	<b>80</b>	<b>56</b>	<b>70% (56 von 80)</b>	

Ein Ansprechen konnte bei 13 (23%) der auswertbaren Patienten beobachtet werden und bei 33% (8 von 24) der nicht auswertbaren Datensätze.

**Tabelle 6: Anzahl und Anteil der Nonresponder (NR) und Responder (R) an den auswertbaren Patienten, nach Tumorentität unterteilt**

Anteil der Response-Gruppen an den auswertbaren Patienten	Auswertbar (%gesamt)	NR (% Entität) (% gesamt)	R (% Entität) (% gesamt)
AEG 1	27 (100%) (48%)	22 (81%) (39%)	5 (19%) (9%)
AEG 2	13 (100%) (23%)	8 (62%) (14%)	5 (38%) (9%)
AEG 3	8 (100%) (14%)	6 (75%) (11%)	2 (25%) (4%)
Antrum	1 (100%) (2%)	1 (100%) (2%)	- (0%) (0%)
Corpus	6 (100%) (11%)	5 (83%) (9%)	1 (17%) (2%)
Linitis	1 (100%) (2%)	1 (100%) (2%)	- (0%) (0%)
Summe	56 (100%)	43 (77%)	13 (23%)

Bei 28 (50%) der 56 auswertbaren Patienten, wurde die PET 3 durchgeführt, und zwar bei 18 Nonrespondern (42%) und 10 Respondern (58%); bei der anderen Hälfte fand die Untersuchung nicht statt.

Den Großteil der Tumorentitäten bei den auswertbaren Daten stellte das AEG Typ 1 mit 48% der Tumoren, gefolgt vom AEG Typ 2 mit 23% und dem AEG Typ 3 mit 14%. Das Corpuskarzinom wurde bei 11%, das Antrumkarzinom, sowie die Linitis plastica nur bei jeweils einem Patienten (jeweils 2%) diagnostiziert. Beim AEG 1 wurden 81% (22 von 27 Patienten) als histologische Nonresponder definiert, beim AEG 2: 62% (8 von 13 Patienten), beim AEG 3: 75% (6 von 8 Patienten) und beim Corpuskarzinom: 83% (5 von 6 Patienten). Ein im Antrum lokalisierter Tumor, sowie eine Linitis plastica kam nur jeweils einmal bei den Nonrespondern vor.

### 3.1.2 Chemotherapie

Die Mehrzahl der auswertbaren Patienten erhielt die im Folgenden beschriebene Chemotherapie nach dem „PLF-Schema“, bestehend aus Cisplatin, 5-Fluoruracil und Leucoforin. Bei 1/3 der Patienten wurde aufgrund individuell klinischer Parameter die Entscheidung gefällt, von diesem Schema abzuweichen, jedoch ähneln die verschiedenen Formen dem PLF - Schema. Alle Arzneimittel wurden intravenös appliziert.

PLF - Schema: 66% der Patienten:

Die präoperative Chemotherapie wurde in zwei Zyklen kombinierter Chemotherapie angewandt. Ein Zyklus wurde folgendermaßen durchgeführt:

Am ersten Tag wurde Cisplatin in einer Dosierung von  $50\text{mg}/\text{m}^2$  (body surface area = „BSA“) über eine Stunde appliziert, gefolgt von Leucoforin  $500\text{ mg}/\text{m}^2$  BSA über zwei Stunden, danach 5-Fluoruracil in einer Dosierung von  $2\text{ mg}/\text{m}^2$  BSA über 24 Stunden. Die Behandlung mit Cisplatin wurde an den Tagen 15 und 29 wiederholt, mit Leucoforin an den Tagen 8, 15, 22, 29 und 36.

Patienten mit AEG 1 wurden zusätzlich mit Paclitaxel in einer Dosierung von  $80\text{ mg}/\text{m}^2$  BSA über einen Zeitraum von 3 Stunden, einen Tag vor Gabe des Cisplatins behandelt.

Im Folgenden werden die angewandten Arzneien und die Anzahl der Zyklen auf eine Dezimalstelle genau differenziert, sowie die Anzahl der Patienten:

Einmal PLF in 0,3 Zyklen; einmal Irinotecan (=Campto) in Kombination mit 5-Fluoruracil in einem Zyklus; einmal Eloxatin mit 5-Fluoruracil und Leucoforin in 0,7 Zyklen; einmal PLF verabreicht, dann mit Irinotecan fortgefahren in 2,2 Zyklen; einmal PLF in 0,5 Zyklen; einmal PLF einmal verabreicht und fort gefahren mit Irinotecan, Leucoforin und 5-Fluoruracil in insgesamt 1,7 Zyklen; einmal PLF und darauf dreimal 5-Fluoruracil allein verabreicht in 1,5 Zyklen; einmal PLF in Kombination mit Irinotecan in insgesamt 2 Zyklen; einmal PLF in Kombination mit Irinotecan in 0,5 Zyklen; einmal PLF kombiniert mit Etoposid in einem Zyklus; PLF in Kombination mit Taxol einmal in einem halben, einmal in einem Zyklus, fünfmal in zwei Zyklen, einmal Irinotecan in Kombination mit Leucoforin, 5-Fluoruracil und

PLF in zweieinhalb Zyklen, einmal OLF–Schema in zwei Zyklen, welches dem PLF Schema (s.o.) gleicht, nur mit Oxaliplatin, anstatt Cisplatin durchgeführt wird.

**Tabelle 7: Chemotherapieschema, Anzahl der Patienten und Anzahl der Zyklen, Abkürzungen PLF-Schema: siehe oben, Campto: Irinotecan, 5FU: 5-Fluoruraci, Eto: Etoposid, Leuco: Leucoforin, OLF-Schema: siehe oben**

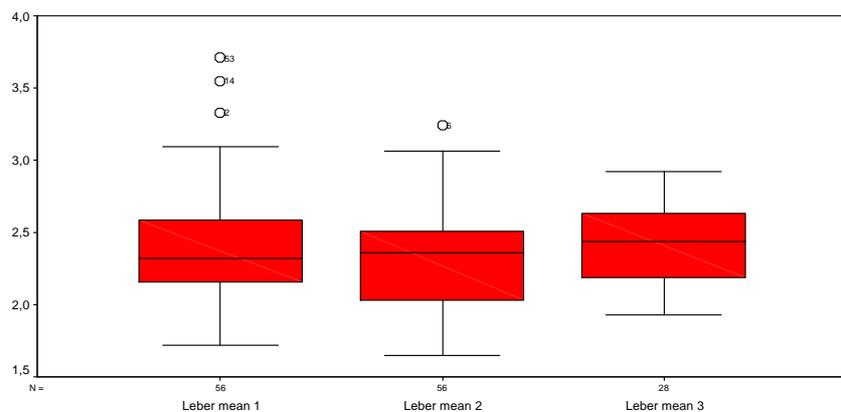
Chemotherapie	Patienten	n (Zyklen)
PLF – Schema	37	1(n=12),2(n=23), 3(n=2)
PLF/Taxol	6	0,5 (n=1), 1(n=1),2(n=5)
PLF(2x)	1	0,3
Campto/5FU	1	1
Eloxatin/5FU/Leucoforin(4x)	1	0,7
PLF(1x)/Campto	1	2,2
PLF(3x)	1	0,5
PLF (1x)/Leuco/Campto/5FU	1	1,7
PLF/5FU(3x)	1	1,5
PLF/Campto	1	2
PLF/Campto(3x)	1	0,5
PLF/Eto	1	1
Campto/Leuco/5FU – PLF	1	2,5
OLF – Schema	1	2
Summe	56	-

### 3.2 FDG-Aufnahme von Leber und Muskulatur

#### 3.2.1 SUVs der Leber

In der PET 1 lag der Median der SUVs der Leber bei 2,32 (Standardabweichung (St. Abw.): 0,42), in PET 2 zeigte sich ein Median von 2,36 (St. Abw.: 0,32), in PET 3 ein Median von 2,44 (St. Abw.: 0,28). Bei der Testung der Nullhypothese nach Friedman, ob sich die Mediane der Leber SUVs in den drei PETs nicht signifikant unterschieden, ergab sich ein  $p = 0,298$ .

**Diagramm 2: Box-plot: SUVs der Leber (Leber mean) in PET 1,2 und 3**



**Case Summaries**

**Tabelle 8: Statistische Werte der Leber-SUVs in PET 1,2 und 3**

	Leber mean 1	Leber mean 2	Leber mean 3
N	56	56	28
Mean	2,40	2,33	2,44
Median	2,32	2,36	2,44
Minimum	1,72	1,65	1,93
Maximum	3,71	3,24	2,92
Std. Deviation	,42	,32	,28

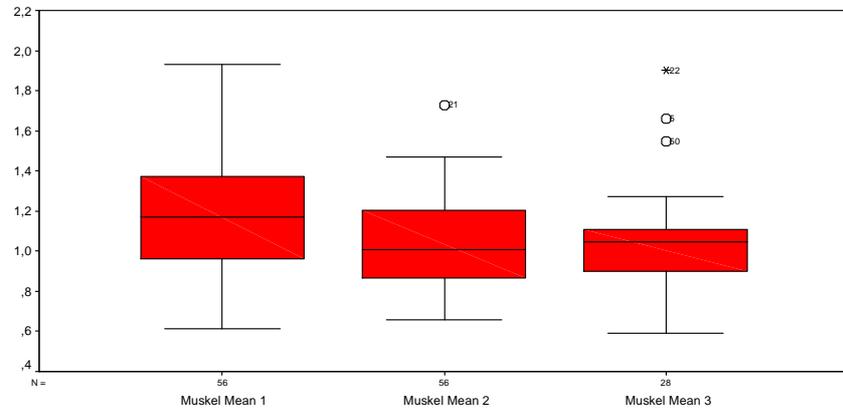
Damit kann die Nullhypothese nicht verworfen werden, das heißt die SUVs der Leber unterschieden sich nicht signifikant über die drei PET Scans.

Wurden nun die Änderungen der SUVs der Leber aufgeteilt nach Responsegruppen betrachtet, ergab sich bei den Nonrespondern sowohl von PET 1 auf 2 als auch von PET 1 auf 3 eine Reduktion um  $-1\%$  mit annähernd gleichen Standardabweichungen (17% und 16%). Die Responder zeigten einen Rückgang der Leber SUVs von PET 1 auf 2 um  $-10\%$  (St. Abw.: 13%) und von PET 1 auf 3

um -4% (St. Abw.: 12%), also eine leichte Zunahme von PET 2 auf 3. Jedoch waren diese Änderungen nicht signifikant.

### 3.2.2 SUVs der Paravertebralmuskulatur

**Diagramm 3: Boxplot: SUVs der Paravertebralmuskulatur (Muskel mean) in PET 1,2 und 3**



Die Paravertebralmuskulatur zeigt generell niedrigere SUVs als die Leber, mit einem Median von 1,17 (St. Abw.: 0,3) in der ersten PET, einem Median von 1,01 (St. Abw.: 0,23) in PET 2 und einem Median von 1,05 (St. Abw.: 0,28) in PET 3. Die Nullhypothese, dass sich die Mediane der SUVs der Paravertebralmuskulatur der drei PETs nicht signifikant unterscheiden, muss nach der Testung nach Friedman ( $p = 0,003$ ) verworfen werden, das heißt die SUVs der Skelettmuskulatur unterschieden sich.

Nach Wilcoxon wurden jene getrennt gegeneinander getestet. Es ergab sich, dass der Median der Muskulatur der ersten PET sich signifikant von dem der zweiten und dritten PET unterschied (PET 1 auf 2:  $p = 0,001$  und PET 1 auf 3:  $p = 0,013$ ), wobei zwischen den Medianen der PET 2 und 3 ( $p = 0,632$ ) kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte.

**Tabelle 9: (2 Teiltabellen): Testung nach Wilcoxon: PET 1 auf 2, PET 2 auf 3 und PET 1 auf 3; Statistische Werte der Paravertebral-SUVs in PET 1,2, und 3**

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	Muskel Mean 2 - Muskel Mean 1	Muskel Mean 3 - Muskel Mean 2	Muskel Mean 3 - Muskel Mean 1
Z	-3,284 <sup>a</sup>	-,478 <sup>a</sup>	-2,475 <sup>a</sup>
Asymp. Sig. (2-tailed)	,001	,632	,013

a. Based on positive ranks.

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

### Case Summaries

	Muskel Mean 1	Muskel Mean 2	Muskel Mean 3
N	56	56	28
Mean	1,18	1,05	1,05
Median	1,17	1,01	1,05
Minimum	,61	,66	,59
Maximum	1,93	1,73	1,90
Std. Deviation	,30	,23	,28

### 3.2.3 Korrelation zwischen Tumor SUVs und Tumor/Untergrundverhältnissen

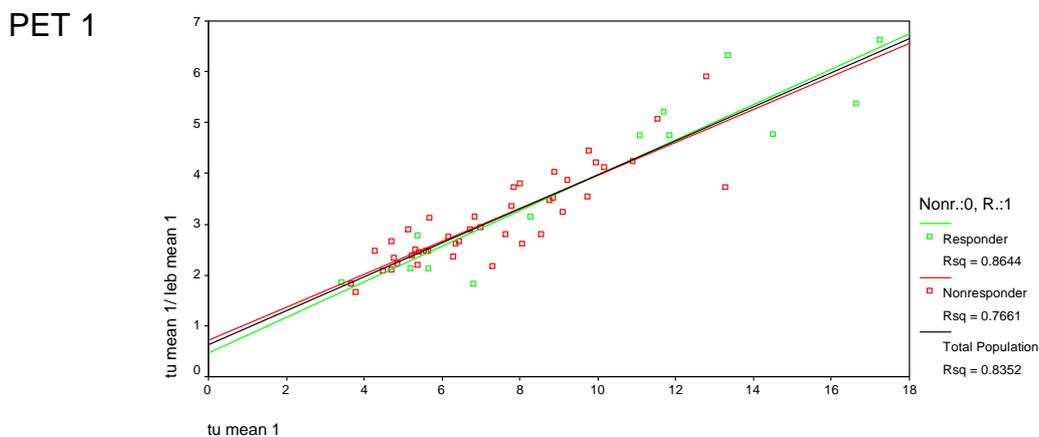
Tabelle 10 und 11 gibt eine Übersicht über die Korrelation zwischen der Tumor/Leberverhältnis und dem Tumor SUV für die drei Untersuchungszeitpunkte.

**Tabelle 10: Korrelation von Tumor/Leberverhältnis zu Tumor SUV Durchschnitt (=Korrelation „a“)**

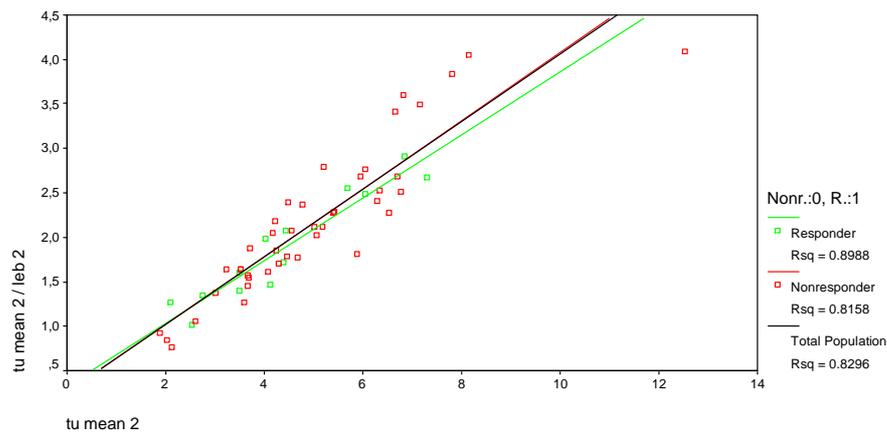
Korrelation von „a“	Gleichung	p	Korrelation
<b>PET 1</b>	$y = 0,626 + 0,337 x$	0,000	0,914
<b>PET 2</b>	$y = 0,276 + 0,378 x$	0,000	0,911
<b>PET 3</b>	$y = - 0,423 + 0,529 x$	0,000	0,975

### Diagramm 4: (3 Abbildungen):

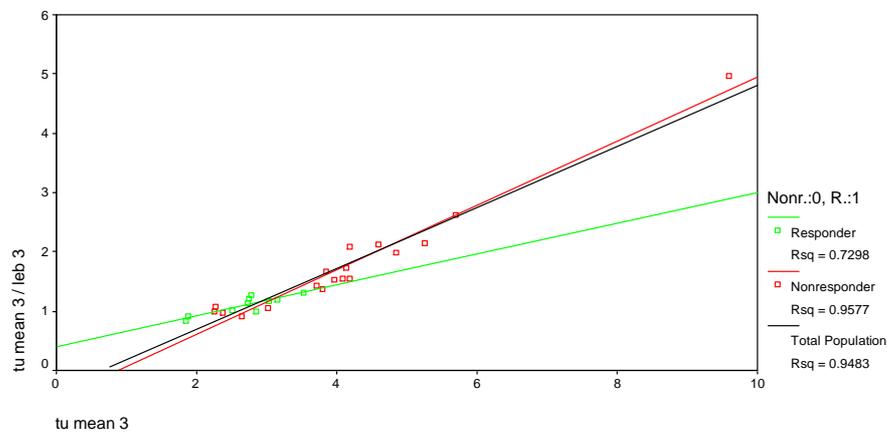
Scatterplot: Tumor/Leberverhältnis (tu mean/mean leb) zu Tumor SUV Durchschnitt (tu mean) mit Response – Gruppen kodierter Regressions-gerade bei PET 1 bis 3; Nonresponder (Nonr.): rot, Responder (R.): grün, alle Patienten zusammen: schwarz



## PET 2



## PET 3



Die Steigung der Regressionsgeraden nahm von PET 1 bis 3 zu. Bis auf wenige Ausreißer bei den Respondern hatte die Punktwolke in PET 1 keine große Streuung. Die Regressionsgerade der Responder lag leicht steiler als die der Nonresponder. In der PET 2 zeigte die Regressionsgerade der Responder eine leicht geringere Steigung als die der Responder, die Ausreißer fanden sich auch hier eher bei den Nonrespondern. Im PET 3 traten die Ausreißer nur noch bei den Nonrespondern auf, wobei die Regressionsgerade der Responder eine deutlich geringere Steigung aufwies als die der Nonresponder. Dies muss allerdings vorsichtig beurteilt werden, da die Zahl der Patienten geringer war als bei PET1 und PET 2 und die unterschiedliche Steigung der beiden Geraden im Wesentlichen von zwei Datenpunkten abhängt. Die Tumor/Muskelverhältnisse zeigten eine schlechtere Korrelation mit den SUV-Werten als die Tumor/Leberverhältnisse (Tabelle 11).

**Tabelle 11: Korrelation von Tumor Durchschnitt/Muskelverhältnis zu Tumor SUV Durchschnitt (=Korrelation „b“); Korrelation von Tumor Maximum/Leberverhältnis zu Tumor SUV Maximum (=Korrelation „c“); Korrelation von Tumor Maximum/Muskelverhältnis zu Tumor SUV Maximum (=Korrelation „d“)**

Korrelation von „b“	Gleichung	p	Korrelation
PET 2	$y = 1,789 + 0,632 x$	0,000	0,785
PET 2	$y = 0,403 + 0,894 x$	0,000	0,828
PET 2	$y = -0,672 + 1,214 x$	0,000	0,916
Korrelation von „c“	Gleichung	p	Korrelation
PET 1	$y = 0,728 + 0,337 x$	0,000	0,907
PET 2	$y = 0,373 + 0,368 x$	0,000	0,900
PET 3	$y = -0,473 + 0,522 x$	0,000	0,966
Korrelation von „d“	Gleichung	p	Korrelation
PET 1	$y = 1,967 + 0,648 x$	0,000	0,777
PET 2	$y = 0,477 + 0,891 x$	0,000	0,806
PET 3	$y = -0,624 + 1,173 x$	0,000	0,888

Alle betrachteten Werte wiesen mit einem p kleiner 0,001 eine signifikante Korrelation zueinander auf. In PET 1, 2 und 3 zeigte sich zwischen Tumor SUV Durchschnitt zu Tumor/Leberverhältnis die jeweils höchste Korrelation (PET 1: 0,914, 2: 0,911, 3: 0,975), sowie die steilste Regressionsgerade, während das Tumor SUV Maximum zu Tumor/Muskelverhältnis eine schlechtere Korrelation aufwies. Die jeweilig höchsten Korrelationen ließen sich bei PET 3 ausmachen.

### 3.3 Histologisches Tumoransprechen, Tumor SUV Werte und Tumor/Untergrundverhältnisse

#### 3.3.1 Übersicht

Zunächst werden die Ergebnisse tabellarisch angeführt. Es folgt eine Beschreibung der Tumor SUV Werte, der Änderungen der SUV Werte und Tumor/Untergrundverhältnisse, aufgeteilt nach den Änderungen von PET 1 auf 2 und von PET 1 auf 3. Zunächst erfolgt die Testung nach signifikanten Unterschieden zwischen Nonrespondern und Respondern, danach die Findung des Schwellenwertes mit der ROC - Analyse und zuletzt die Beurteilung ab

welchem Schwellenwert mit welcher Methode die beste Voraussage für das Ansprechverhalten gemacht werden kann.

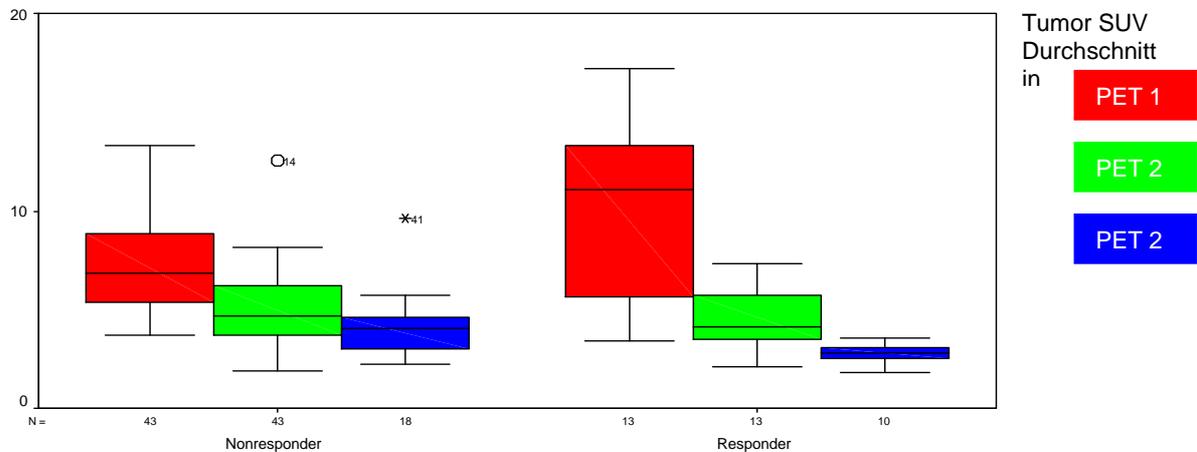
**Tabelle 12: Tumor SUV Durchschnitt (TuDur) und Tumor SUV Maximum (TuMax) von PET 1 bis 3; Änderungen des Tumor SUV Durchschnitts von PET 1 auf 2 ( $\Delta$ TuDur 1-2) und von PET 1 auf 3 ( $\Delta$ TuDur 1-3); Änderungen des Tumor SUV Maximums von PET 1 auf 2 und 1 auf 3 ( $\Delta$ TuMax 1-2, bzw. 1-3); Änderungen des Tumor SUV Durchschnitt/Leberverhältnisses ( $\Delta$ TuDur/Leber), Änderungen des Tumor SUV Durchschnitt/Muskelverhältnisses ( $\Delta$ TuDur/Muskel); Änderungen des Tumor SUV Maximum/Leberverhältnisses ( $\Delta$ TuMax/Leber), Tumor SUV Maximum/Muskelverhältnisses; die Standardabweichung wird als  $\pm$  des Wertes angegeben**

	Responder		Nonresponder	
Absolute SUVs		St. Abw.		St. Abw.
TuDur 1	10,07	$\pm$ 4,61	7,26	$\pm$ 2,40
TuDur 2	4,4	$\pm$ 1,64	5,00	$\pm$ 1,94
TuDur 3	2,7	$\pm$ 0,52	4,14	$\pm$ 1,69
TuMax 1	11,5	$\pm$ 5,07	8,38	$\pm$ 2,65
TuMax 2	5,08	$\pm$ 1,88	5,72	$\pm$ 2,01
TuMax 3	3,29	$\pm$ 0,63	4,87	$\pm$ 1,77
<b>Änderungen von PET 1 auf 2</b>				
$\Delta$ TuDur 1-2	-51,00%	$\pm$ 17,20%	-29,70%	$\pm$ 18,70%
$\Delta$ TuMax 1-2	-51,00%	$\pm$ 16,10%	-30,30%	$\pm$ 17,00%
$\Delta$ TuDur/Leber 1-2	-46,10%	$\pm$ 20,10%	-29,00%	$\pm$ 19,30%
$\Delta$ TuDur/Muskel 1-2	-39,50%	$\pm$ 23,60%	-20,70%	$\pm$ 29,10%
$\Delta$ TuMax/Leber 1-2	-45,90%	$\pm$ 20,10%	-29,50%	$\pm$ 18,00%
$\Delta$ TuMax/Muskel 1-2	-39,10%	$\pm$ 22,70%	-21,00%	$\pm$ 28,40%
<b>Änderungen von PET 1 auf 3</b>				
$\Delta$ TuDur 1-3	-69,90%	$\pm$ 13,80%	-37,50%	$\pm$ 23,50%
$\Delta$ TuMax 1-3	-67,90%	$\pm$ 17,10%	-35,90%	$\pm$ 23,10%
$\Delta$ TuDur/Leber 1-3	-68,00%	$\pm$ 16,20%	-38,80%	$\pm$ 26,80%
$\Delta$ TuDur/Muskel 1-3	-62,80%	$\pm$ 22,50%	-27,30%	$\pm$ 28,60%
$\Delta$ TuMax/Leber 1-3	-66,30%	$\pm$ 17,40%	-37,20%	$\pm$ 26,00%
$\Delta$ TuMax/Muskel 1-3	-61,10%	$\pm$ 23,80%	-25,40%	$\pm$ 27,60%

### 3.3.2 Tumor SUV Durchschnitt von PET 1 bis 3, Mann-Whitney, ROC - Analyse

Die Nonresponder zeigten beim Tumor SUV Durchschnitt und -Maximum niedrigere SUV in PET 1 (7,26 und 8,38) als die Responder (10,70 und 11,50). In PET gleichen sich die SUVs der Nonresponder denen der Responder an. In PET 3 lagen die SUVs der Responder (2,70 und 3,29) unter denen der Nonresponder (4,14 und 4,87). Die größten Standardabweichungen fanden sich stets in PET 1, die geringsten in PET 3.

**Diagramm 5: Boxplot: Tumor SUV Durchschnitt in PET 1, PET 2 und PET 3 bei Nonrespondern und Respondern**



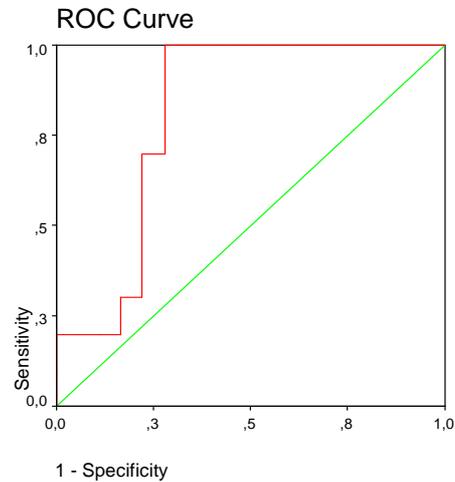
Nonr.:0, R.:1

Beim Test nach Mann Whitney zur Unterscheidbarkeit zwischen Nonrespondern und Respondern ergaben sich beim Tumor SUV Durchschnitt in PET 1 ein p von 0,055, in PET 2 von 0,273 und in PET 3 von 0,007. Das heißt: Nonresponder und Responder unterscheiden sich signifikant im PET 3 im Merkmal: Tumor SUV Durchschnitt und in PET 1 nur grenzwertig signifikant. In PET 2 hingegen musste die Nullhypothese angenommen werden, das heißt die Tumor SUVs unterscheiden sich nicht zwischen Nonrespondern und Respondern. In der ROC - Analyse von PET 3 zeigte sich, dass die Zuteilung zu einer Response - Gruppe mit einer Area under the curve von 0,811 als nicht zufällig erachtet werden konnte. Erhob man nun bei einem grenzwertig signifikantem Unterschied von  $p=0,055$  im Mann-Whitney Test von PET 1 in der ROC - Analyse die Fläche unter der Kurve, so zeigte sich eine Fläche von 0,68, die zwar größer als 0,5 ist, jedoch nur mit grenzwertiger Signifikanz.

**Tabelle 13: Tumor SUV Durchschnitt in PET 1 bis 3 mit p-Wert und Fläche unter der Kurve der ROC - Analyse**

Tumor- SUVs	p-Wert	Fläche	Diagramm Nr.
TuDur 1	0,055	0,68	6
TuDur 2	0,273	--	
TuDur 3	0,007	0,811	

**Diagramm 6: Fläche unter der Kurve von Tumor SUV Durchschnitt in PET 3; Betrag der Flächen: siehe Tabelle 13 (Sensitivity = Sensitivität; Specifity = Spezifität)**



Nur im PET 3 konnten anhand des SUV Wertes Nonresponder von Respondern adäquat unterschieden werden.

### 3.3.3 Änderungen von PET 1 auf 2, Mann-Whitney, ROC - Analyse

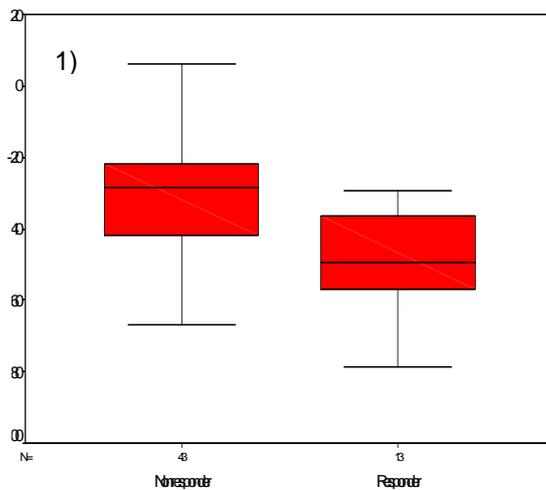
Bei der Änderung des Tumor SUV Durchschnitts bzw. -Maximums wiesen die Nonresponder die größte Reduktion bei der Änderung des Tumor SUV Maximums mit 30,3 % auf, die geringste bei der Änderung des Tumor SUV Durchschnitts mit 29,7%. Bei den Respondern fand sich die größte Änderung beim Tumor SUV Durchschnitt und beim -Maximum gleichermaßen mit 51,0 %. Betrachtet man die Änderung bei den Tumor/Untergrundverhältnissen bei den Nonrespondern, fand man bei der Änderung: Tumor Maximum/Leber mit 29,5 % die größte Reduktion, die geringste bei Tumor Durchschnitt/Muskel mit 20,7 %. Die Responder zeigten die höchste Reduktion bei der Änderung von Tumor Durchschnitt/Leber mit 46,1 % und die geringste bei der Änderung: Tumor Maximum/Muskel mit 39,1 %.

So war für alle Parameter die Reduktion unter Therapie bei den Respondern stets höher als bei den Nonrespondern. Die Standardabweichungen waren bei den Tumor/Untergrundverhältnissen mit den Leber SUVs bei den

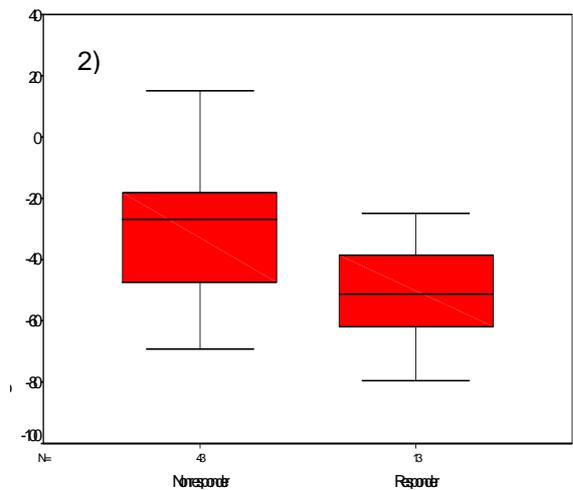
Nonrespondern jeweils geringer (19,3 % und 18,0 %) als bei den Respondern (20,1 %), bei der Verrechnung mit Muskel SUVs jedoch genau diametral.

Bei der Änderung der Tumor SUV Durchschnitte und -Maxima, sowie der Tumor/Untergrundverhältnisse von PET 1 auf 2 unterschieden sich stets die Nonresponder von den Respondern signifikant mit einem p von kleiner 0,05 nach Mann-Whitney. Die größte Fläche unter der Kurve (siehe Tabelle 14) mit 0,830 fand man bei der Änderung des Tumor SUV Maximums von PET 1 auf 2, die zweit größte Fläche mit 0,812 bei Änderung des Tumor SUV Durchschnitts. Die Flächen bei Betrachtung der Tumor/Untergrundverhältnisse waren stets kleiner. Wobei die Fläche des Tumor SUV Durchschnitts, sowie des Maximums zum Untergrund „Leber“ größer waren ( $\Delta TuDur/Leber: 0,733$ ,  $\Delta TuMax/Leber: 0,732$ ) als die zum Untergrund „Muskel“ ( $\Delta TuDur/Muskel: 0,697$ ,  $\Delta TuMax/Muskel: 0,682$ ).

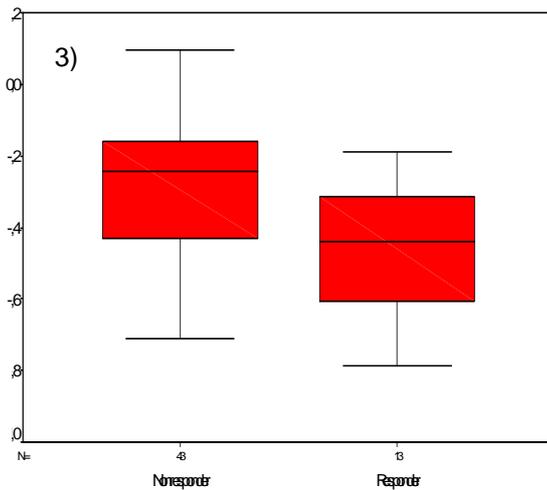
**Diagramm 7 (4 Abbildungen): Boxplot: Änderungen in Prozent von PET 1 auf 2 bei: 1) Tumor SUV Maximum, 2) Tumor SUV Durchschnitt, 3) Tumor SUV Durchschnitt/Leber, 4) Tumor SUV Maximum/Muskel**



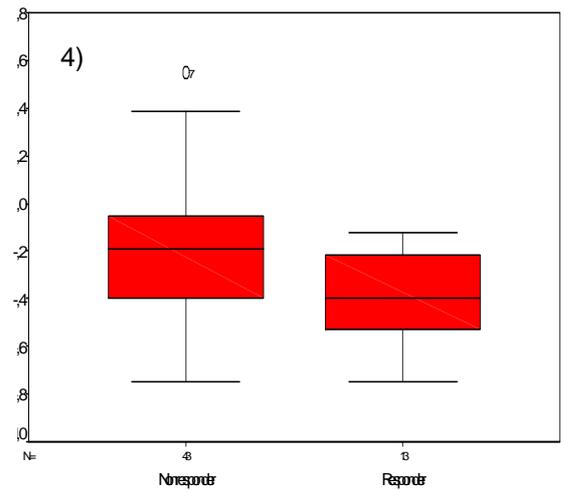
Tumor SUV Maximum in PET 1 auf 2



Tumor SUV Durchschnitt in PET 1 auf 2



Tumor SUV Durchschnitt/Leber in PET 1 auf 2

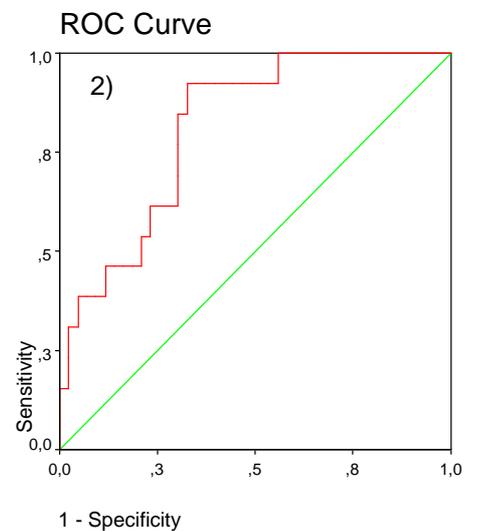
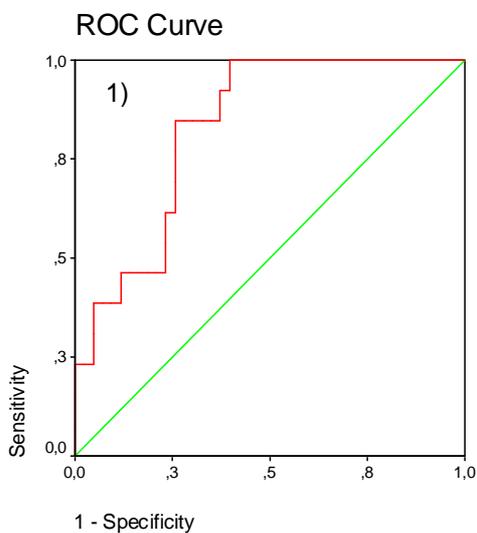


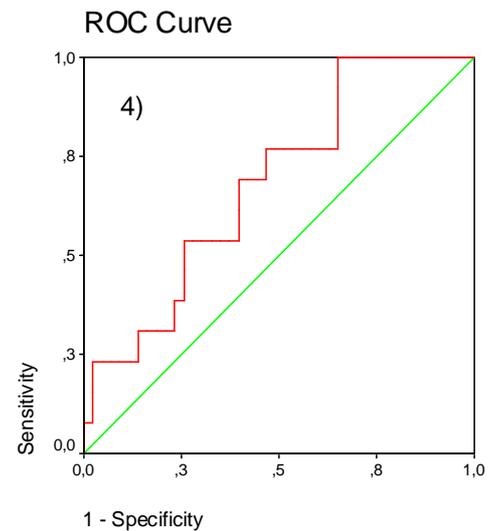
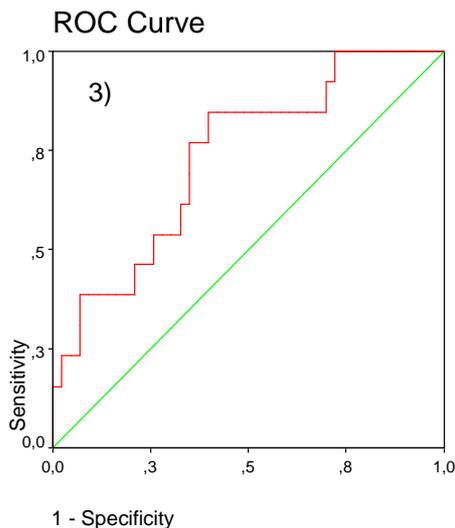
Tumor SUV Maximum/Muskel in PET 1 auf 2

**Tabelle 14: Tumor/Untergrundverhältnisse bei den Änderungen von PET 1 auf 2 mit p-Wert und Fläche unter der Kurve der ROC - Analyse**

Tumor/Untergrund-Verhältnisse	p-Wert	Fläche	Diagr.8 Nr.
$\Delta TuDur$ 1-2	0,001	0,812	2
$\Delta TuMax$ 1-2	0,000	0,830	1
$\Delta TuDur/Leber$ 1-2	0,011	0,733	3
$\Delta TuDur/Muskel$ 1-2	0,043	0,687	-
$\Delta TuMax/Leber$ 1-2	0,012	0,732	-
$\Delta TuMax/Muskel$ 1-2	0,049	0,682	4

**Diagramm 8: (4 Abbildungen) Beispiele der "Fläche unter der Kurve" bei Änderung von PET 1 auf 2 zum Vergleich bei: 1) Tumor SUV Maximum, 2) Tumor SUV Durchschnitt, 3) Tumor SUV Durchschnitt/Leber, 4) Tumor SUV Maximum/Muskel, Betrag der Flächen: siehe Tabelle 14**



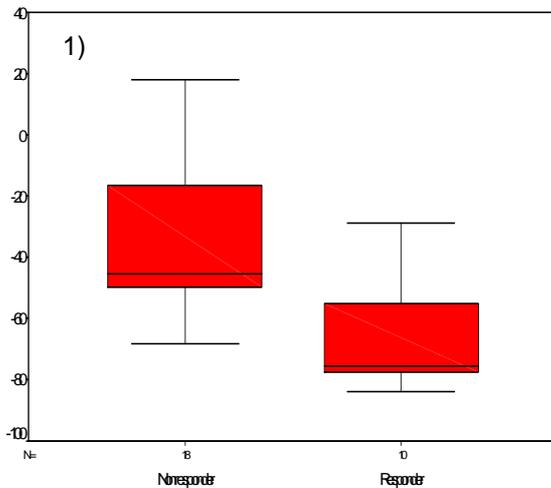


Somit ließ sich bei allen Änderungen der Tumor SUVs und Verrechnungen mit den Untergrundverhältnissen zwischen Nonresponder und Responder unterscheiden.

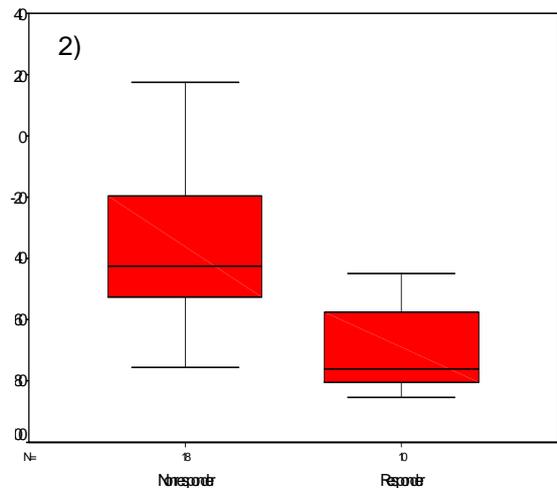
### 3.3.4 Änderungen von PET 1 auf 3, Mann-Whitney, ROC - Analyse

Für die Änderung des Tumor SUV Durchschnitts und -Maximums lagen die Nonresponder mit einer maximalen Reduktion bei Änderung des Tumor Durchschnitts von 37,5 % weit unter der der Responder von 69,9 %. Die geringste Reduktion zeigte sich bei der Änderung des durchschnittlichen Tumor SUVs mit 35,9 % bei den Nonrespondern. Bei der Änderung der Tumor/Untergrundverhältnisse lag bei den Nonrespondern das Maximum bei Tumor Durchschnitt/Leber mit 38,8 %, die geringste Reduktion bei Tumor Maximum/Muskel mit 25,4 %. Die Responder wiesen die höchste Reduktion bei Tumor Durchschnitt/Leber mit 68,0 % auf, die geringste bei Tumor Maximum/Muskel mit 61,1 %. Somit zeigten auch bei sämtlichen Tumor/Untergrundverhältnissen die Responder jeweils eine dem Betrag nach größere Reduktion als die Nonresponder. Die Standardabweichungen waren nun durchweg bei den Nonrespondern höher als bei den Respondern (siehe auch Tabelle 12).

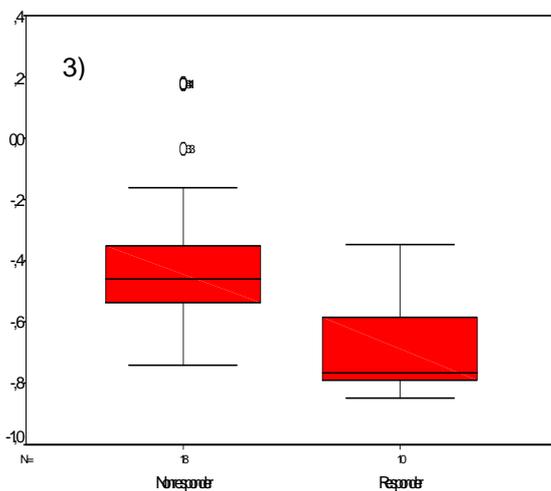
**Diagramm 9 (4 Abbildungen): Boxplot: Änderungen von PET 1 auf 3 bei: 1) Tumor SUV Maximum, 2) Tumor SUV Durchschnitt, 3) Tumor SUV Durchschnitt/Leber, 4) Tumor SUV Maximum/Muskel**



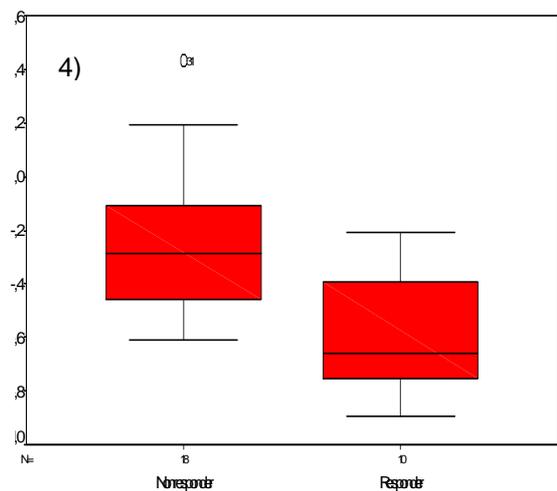
Tumor SUV Maximum in PET 1 auf 3



Tumor SUV Durchschnitt in PET 1 auf 3



Tumor SUV Durchschnitt/Leber in PET 1 auf 3



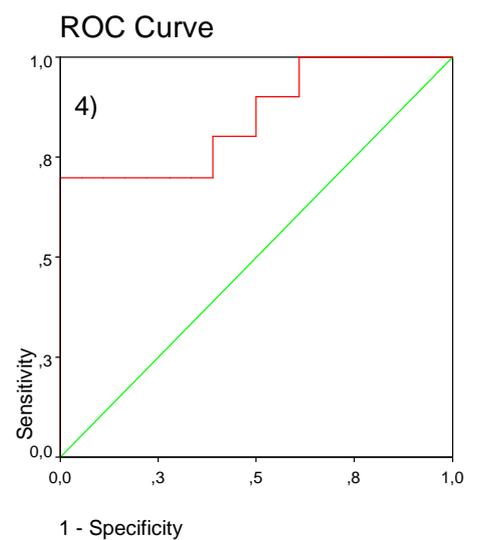
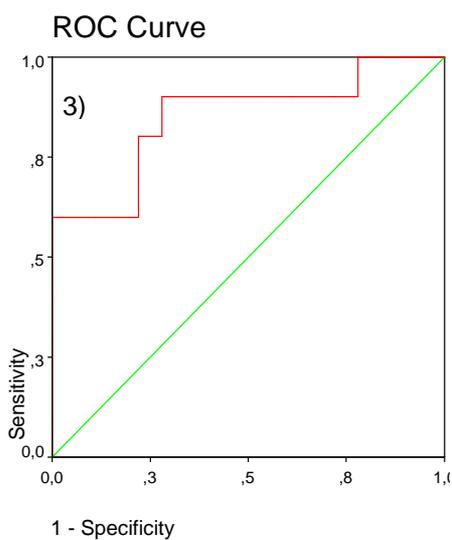
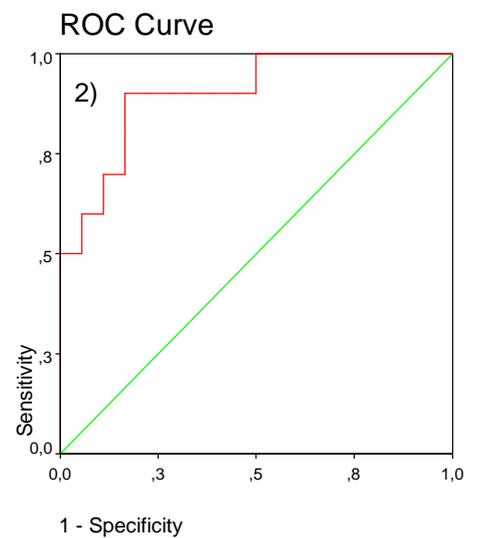
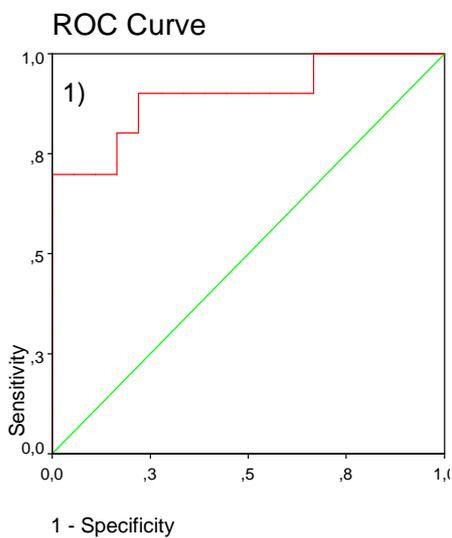
Tumor SUV Maximum/Muskel in PET 1 auf 3

Auch bei den Änderungen von PET 1 auf 3 waren die Unterschiede zwischen den beiden Response – Gruppen mit einem p von stets kleiner 0,05 nach Mann-Whitney signifikant. Die größte Fläche unter der Kurve ergab sich mit 0,900 bei der Änderung des Tumor Durchschnitts, die zweitgrößte mit 0,894 bei der Änderung des Tumor Maximums wobei sich bei den Tumor/Untergrundverhältnissen die Flächen alle gleichermaßen auf 0,850 beliefen.

**Tabelle 15: Tumor/Untergrundverhältnisse bei den Änderungen von PET 1 auf 3 mit Fläche unter der Kurve der ROC - Analyse**

SUVs/Untergrund-Verhältnisse	p-Wert	Fläche	Diagr.10 Nr.
$\Delta TuDur$ 1-3	0,001	0,900	2
$\Delta TuMax$ 1-3	0,001	0,894	1
$\Delta TuDur/Leber$ 1-3	0,003	0,850	3
$\Delta TuDur/Muskel$ 1-3	0,003	0,850	-
$\Delta TuMax/Leber$ 1-3	0,003	0,850	-
$\Delta TuMax/Muskel$ 1-3	0,003	0,850	4

**Diagramm 10: (4 Abbildungen) Beispiele der „Fläche unter der Kurve“ bei Änderung von PET 1 auf 3 zum Vergleich bei: 1) Tumor SUV Maximum, 2) Tumor SUV Durchschnitt, 3) Tumor SUV Durchschnitt/Leber, 4) Tumor SUV Maximum/Muskel, Betrag der Flächen: siehe Tabelle 15**



Es ließ sich damit bei allen Änderungen der Tumor SUVs und Verrechnungen mit den Untergrundverhältnissen in PET 1 auf 3 zwischen Nonrespondern und Respondern unterscheiden.

### 3.4 Schwellenwertfindung

#### 3.4.1 Übersicht über die Schwellenwerte

In der Tabelle 16 werden die ermittelten Schwellenwerte angegeben. Im Folgenden wird die Entscheidungsfindung einzelner Werte erläutert.

**Tabelle 16: Schwellenwerte der SUVs und Tumor/Untergrundverhältnisse; Erläuterungen der Entscheidungsfindung bei den einzelnen Werten: siehe unten**

Objekt	Schwellenwert
SUV	
TuDur 3	3,615
Änderungen PET 1 auf 2	
$\Delta TuDur$ 1-2	-31,3%
$\Delta TuMax$ 1-2	-36,2%
$\Delta TuDur/Leber$ 1-2	-28,8%
$\Delta TuDur/Muskel$ 1-2	-36,2%
$\Delta TuMax/Leber$ 1-2	-33,7%
$\Delta TuMax/Muskel$ 1-2	-11,3%
Änderungen PET 1 auf 3	
$\Delta TuDur$ 1-3	-53,3%
$\Delta TuMax$ 1-3	-51,6%
$\Delta TuDur/Leber$ 1-3	-50,7%
$\Delta TuDur/Muskel$ 1-3	-50,6%
$\Delta TuMax/Leber$ 1-3	-66,6%
$\Delta TuMax/Muskel$ 1-3	-61,3%

#### 3.4.2 SUV PET 3, Schwellenwert

Nur in PET 3 kann durch alleinige Auswertung der SUVs zwischen Nonrespondern und Respondern unterschieden werden.

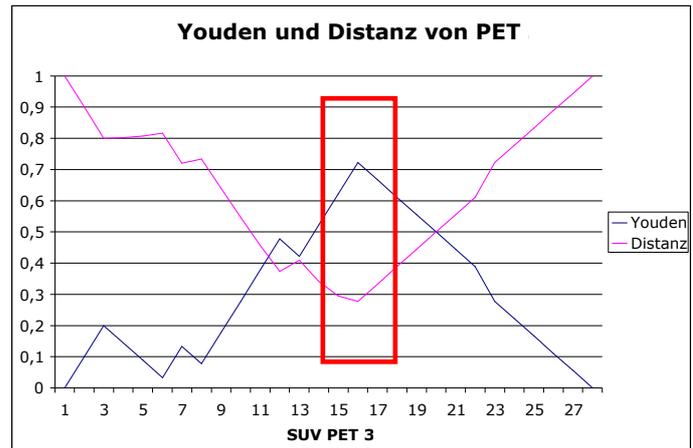
Um den optimalen Schwellenwert zu bestimmen, mit dem eine statistisch möglichst gute Zuteilung in eine Responsegruppe erfolgen kann, wurden die SUVs der einzelnen Patienten in der ROC - Analyse dem Betrag nach aufgelistet. Da der Schwellenwert eine höchste Sensitivität und Spezifität haben sollte, ist der Wert am besten dafür geeignet, der maximal weit von der rechten unteren Ecke der ROC - Analyse -Kurve (= geringste Spezifität und Sensitivität) entfernt ist und der die geringste Distanz zur linken oberen Ecke (= höchste Sensitivität und

Spezifität) aufweist (siehe 2.5.4.2). Dies kann nach dem Maximum durch den „Youden –Index“ (= „Youden“) und dem Minimum der „Distanz“ ermittelt werden.

**Tabelle 17: Tumor SUV Durchschnitt in PET 3 aufgelistet nach ROC - Analyse mit den Ergebnissen nach Youden und Distanz. Beim rot unterlegten Schwellenwert: SUV von 3,615 findet sich in der ROC - Analyse - Kurve zugleich die geringste Distanz vom linken oberen Eck (Maximum an Sensitivität und Spezifität) und die maximal weiteste Entfernung vom rechten unter Eck (Minimum an Sensitivität und Spezifität)**

TuDur PET 3	Positiv, wenn kleiner gleich	Sensitivität	1 – Spezifität	Youden	Distanz
	0,840	0,000	0,000	0,000	1,000
	1,860	0,100	0,000	0,100	0,900
	2,065	0,200	0,000	0,200	0,800
	2,260	0,200	0,056	0,144	0,802
	2,325	0,200	0,111	0,089	0,808
	2,440	0,200	0,167	0,033	0,817
	2,570	0,300	0,167	0,133	0,720
	2,685	0,300	0,222	0,078	0,734
	2,735	0,400	0,222	0,178	0,640
	2,760	0,500	0,222	0,278	0,547
	2,815	0,600	0,222	0,378	0,458
	2,930	0,700	0,222	0,478	0,373
	3,025	0,700	0,278	0,422	0,409
	3,095	0,800	0,278	0,522	0,342
	3,335	0,900	0,278	0,622	0,295
<b>Max und Min</b>	<b>3,615</b>	<b>1,000</b>	<b>0,278</b>	<b>0,722</b>	<b>0,278</b>
	3,755	1,000	0,333	0,667	0,333
	3,825	1,000	0,389	0,611	0,389
	3,905	1,000	0,444	0,556	0,444
	4,025	1,000	0,500	0,500	0,500
	4,110	1,000	0,556	0,444	0,556
	4,160	1,000	0,611	0,389	0,611
	4,390	1,000	0,722	0,278	0,722
	4,720	1,000	0,778	0,222	0,778
	5,050	1,000	0,833	0,167	0,833
	5,470	1,000	0,889	0,111	0,889
	7,645	1,000	0,944	0,056	0,944
	10,600	1,000	1,000	0,000	1,000

**Diagramm 11: Graphische Darstellung von Youden und Distanz; roter Rahmen: des Maximums nach Youden und des Minimums der Distanz beim Schwellenwert**



### 3.4.3 Änderungen von PET 1 auf 2, Schwellenwert

#### 3.4.3.1 Tumor SUV Durchschnitt von PET 1 auf 2, Schwellenwert

Es ergab sich der Schwellenwert bei einer Reduktion von  $-31,3\%$  nach Youden und Distanz gleichermaßen.

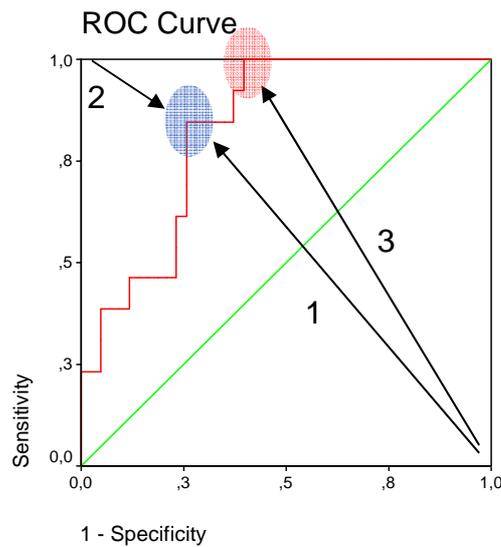
#### 3.4.3.2 Tumor SUV Maximum von PET 1 auf 2, Schwellenwert

Bei der Testung nach Youden ergaben sich zwei Maxima: 0,604 (bei einer Reduktion von  $-36,2\%$ , blaue Ellipse in Diagramm 12) und 0,590 (bei  $-29,3\%$ , rote Ellipse in Diagramm 12). Im Diagramm 13 werden die zwei Maxima und das Minimum nach Youden und Distanz deutlicher erkennbar. Der erste Wert nach Youden (Pfeil 1 im Diagramm 12 und 13) deckt sich mit dem einzigen und eindeutigen Minimum der Distanz (Pfeil 2 im Diagramm 12 und 13). So wurde jener Wert zur weiteren Auswertung verwendet, auch wenn dieser nach Youden um 0,014 kleiner war als das rein mathematisch errechnete Maximum der Youden-Kurve (Pfeil 3 im Diagramm 12 und 13).

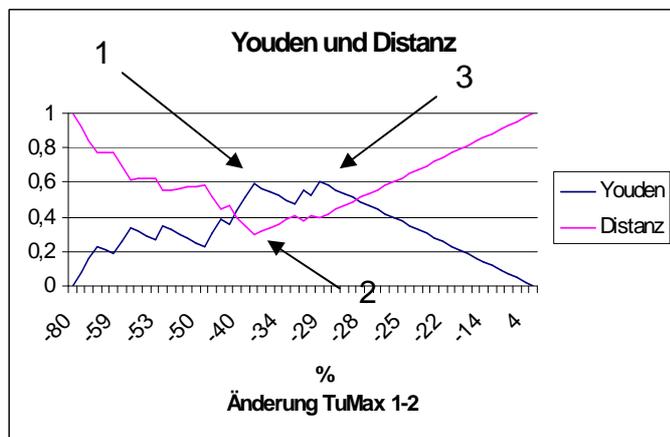
**Tabelle 18: Änderung des Tumor SUV Maximums von PET 1 auf 2 aufgelistet nach ROC - Analyse mit den Ergebnissen nach Youden und Distanz; Schwellenwert: rot; diskutierter Wert: grün**

$\Delta TuMax$ 1-2	Positiv, wenn kleiner gleich	Sensitivität	1 - Spezifität	Youden	Distanz
	...	....	...	...	...
	-36,4	0,769	0,256	0,513	0,345
<b>Min und 2. Max</b>	<b>-36,2</b>	<b>0,846</b>	<b>0,256</b>	<b>0,590</b>	<b>0,299</b>
	-35,8	0,846	0,279	0,567	0,319
	-35,5	0,846	0,302	0,544	0,339
	-34,5	0,846	0,326	0,521	0,360
	-33,2	0,846	0,349	0,497	0,381
	-32,5	0,846	0,372	0,474	0,403
	-30,9	0,923	0,372	0,551	0,380
	-29,5	0,923	0,395	0,528	0,403
<b>Max</b>	<b>-29,3</b>	<b>1,000</b>	<b>0,395</b>	<b>0,605</b>	<b>0,395</b>
	-29,3	1,000	0,419	0,581	0,419
	...	....	....	....	...

**Diagramm 12: Graphische Darstellung des Minimums der Distanz (Pfeil 2), der beiden Maxima nach Youden (Pfeil 1 und 3) in der ROC - Analyse Kurve sowie das Zusammenfallen der beiden Größen in der blauen Ellipse**



**Diagramm 13: Graphische Darstellung von Youden und Distanz bei Änderung von Tumor Durchschnitt/Leber von PET 1 auf 2: Youden mit zwei Maxima (Pfeil 1,3) und Distanz mit einem Minimum (Pfeil 2).**



### 3.4.3.3 Tumor SUV Durchschnitt/Leber von PET 1 auf 2, Schwellenwert

Ähnlich wie bei der Änderung des Tumor SUV Maximums von PET 1 auf 2 erbrachte die Berechnung nach Youden und Distanz nach mathematischem Minimum und Maximum unterschiedliche Schwellenwerte. Bei einem Schwellenwert von  $-28,8\%$  lag das Maximum des Testes nach Youden bei  $0,450$ , das Minimum der Distanz bei  $0,424$ . Hätte man den Schwellenwert von  $-31,2\%$  angenommen, so würde der Test nach Youden ein Maximum von  $0,423$ , die Distanz ein Minimum von  $0,418$  zeigen.

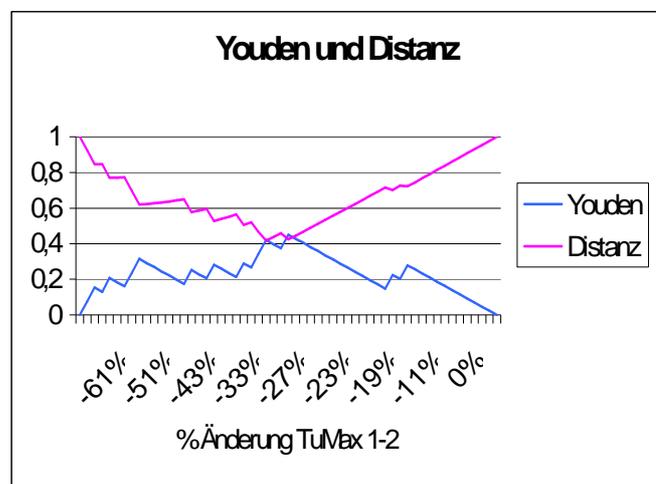
**Tabelle 19: Änderung von Tumor Durchschnitt/Leber von PET 1 auf 2 aufgelistet nach ROC - Analyse mit den Ergebnissen nach Youden und Distanz; Schwellenwert: rot; diskutierter Wert: grün**

$\Delta TuDur/Leber$ 1-2	Positiv, wenn kleiner gleich	Sensitivität	1 – Spezifität	Youden	Distanz
	...	...	...	...	...
Min	-31,2%	0,769	0,349	0,420	0,418
	-30,1%	0,769	0,372	0,397	0,438
	-29,1%	0,769	0,395	0,374	0,458
Max	-28,8%	0,846	0,395	0,451	0,424
	...	.....	...	...	...

**Tabelle 20: Differenz der Beträge nach Youden und Distanz bei Änderung von Tumor Durchschnitt/Leber von PET 1 auf 2**

Differenz der Beträge nach Youden und Distanz ( $\Delta TuDur/Leber$ 1-2)	Youden – Betrag	Distanz – Betrag
Beim Schwellenwert nach Youden	0,4508	0,4242
Beim Schwellenwert nach Distanz	0,4204	0,4182
Differenz	0,0304	0,0060

**Diagramm 14: Graphische Darstellung von Youden und Distanz bei Änderung von Tumor Durchschnitt/Leber von PET 1 auf 2**



Die Differenz nach Youden war circa um den Faktor 5 größer als die nach der Distanz, also wurde das Maximum nach Youden zur Bestimmung des Schwellenwertes verwendet, wobei zu bemerken ist, dass die Punkte sehr nahe beieinander liegen.

#### 3.4.3.4 Tumor SUV Durchschnitt/Muskel von PET 1 auf 2 und Tumor SUV Maximum/Leber von PET 1 auf 2, Schwellenwerte

Es ergab sich nach Youden und Distanz eindeutig für die Änderung von Tumor Durchschnitt/Muskel von PET 1 auf 2 ein Schwellenwert von  $-36,2\%$  und beim Tumor SUV Maximum/Leber von  $-33,7\%$ .

#### 3.4.3.5 Tumor SUV Maximum/Muskel von PET 1 auf 2, Schwellenwert

Hier zeigten sich wiederum zwei unterschiedliche Schwellenwerte nach Youden und Distanz.

**Tabelle 21: Änderung von Tumor Maximum/Muskel von PET 1 auf 2 aufgelistet nach ROC - Analyse mit den Ergebnissen nach Youden und Distanz; Schwellenwert: rot; diskutierter Wert: grün**

$\Delta TuMax/Muskel$ 1-2	Positiv, wenn kleiner gleich	Sensitivität	1 - Spezifität	Youden	Distanz
	...	...	...	...	...
<b>Min</b>	<b>-24,6%</b>	<b>0,692</b>	<b>0,395</b>	<b>0,297</b>	<b>0,501</b>
	-23,6%	0,692	0,419	0,274	0,520
	-23,3%	0,692	0,442	0,250	0,538
	-22,4%	0,692	0,465	0,227	0,558
	-21,6%	0,769	0,465	0,304	0,519
	-20,4%	0,769	0,488	0,281	0,540
	-18,8%	0,769	0,512	0,258	0,561
	-18,3%	0,769	0,535	0,234	0,583
	-18,2%	0,769	0,558	0,211	0,604
	-17,4%	0,769	0,581	0,188	0,626
	-15,9%	0,769	0,605	0,165	0,647
	-15,2%	0,769	0,628	0,141	0,669
	-15,1%	0,769	0,651	0,118	0,691
	-14,1%	0,846	0,651	0,195	0,669
	-12,7%	0,923	0,651	0,272	0,656
<b>Max</b>	<b>-11,3%</b>	<b>1,000</b>	<b>0,651</b>	<b>0,349</b>	<b>0,651</b>
	...	...	...	...	...

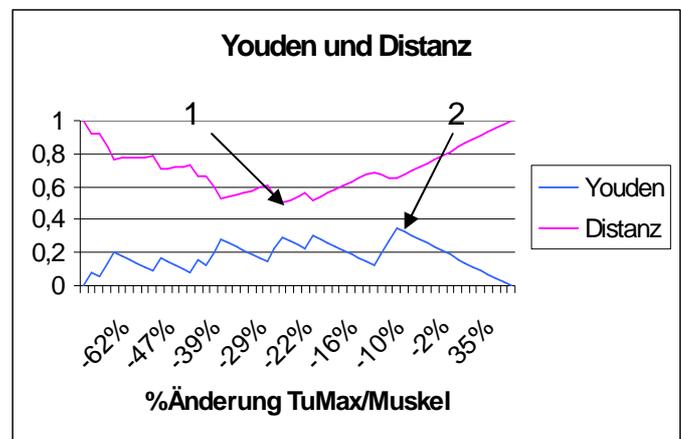
**Tabelle 22: Differenz der Beträge nach Youden und Distanz bei Änderung von Tumor Maximum/Muskel von PET 1 auf 2**

Differenz der Beträge nach Youden und Distanz ( $\Delta TuMax/Muskel$ 1-2)	Youden – Betrag	Distanz – Betrag
Bei Cutoff nach Youden	0,3488	0,6512
Bei Cutoff nach Distanz	0,2970	0,5010
Differenz	0,0518	0,1502

Die Differenz bei der Berechnung nach Youden war ungefähr 3 mal größer als die bei der nach Distanz, so wurde der Schwellenwert von  $-11,3\%$ , der durch die Berechnung nach Youden definiert worden war, zur Auswertung herangezogen.

Die beiden Punkte liegen weit auseinander.

**15: Graphische Darstellung von Youden und Distanz bei Änderung von Tumor Maximum/Muskel von PET 1 auf 2; Pfeil 1: Minimum nach Distanz, Pfeil 2: Maximum nach Youden**



### 3.4.4 Änderungen von PET 1 auf 3, Schwellenwerte

#### 3.4.4.1 Tumor SUV Durchschnitt von PET 1 auf 3, Schwellenwert

Beim Tumor SUV Durchschnitt von PET 1 auf 3 ergab sich sowohl nach dem Youden Index als auch nach der Distanzberechnung ein Schwellenwert von  $-53,3\%$ .

#### 3.4.4.2 Tumor SUV Maximum von PET 1 auf 3, Schwellenwert

Die Testung nach Distanz und Youden ergab bei der Änderung des Tumor SUV Maximums von PET 1 auf 3 wiederum zwei Maxima. So waren die Maxima nach Youden mit 0,7, nach Distanz mit 0,3 bei  $-69,1\%$  Reduktion und nach Youden mit

0,677, nach Distanz mit 0,243 bei -51,6% Reduktion. Die Differenz bei der Testung der Distanz war zwischen den betrachteten Minima größer, also bestand ein prominenterer Unterschied zwischen diesen als bei der Testung nach Youden.

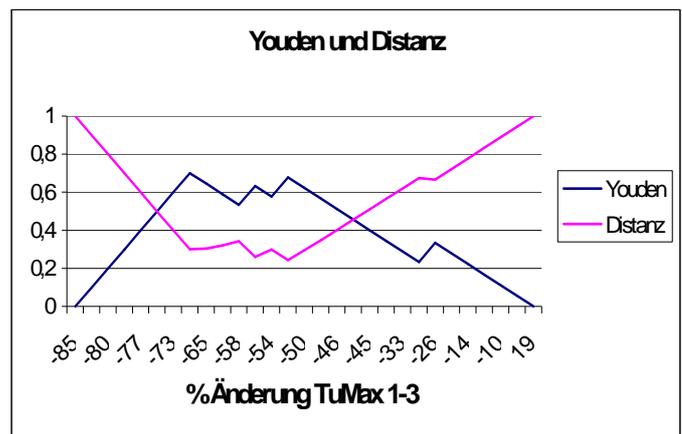
**Tabelle 23: Änderung des Tumor SUV Maximum von PET 1 auf 3 aufgelistet nach ROC - Analyse mit den Ergebnissen nach Youden und Distanz; Schwellenwert: rot**

$\Delta TuMax$ 1-3	Positiv, wenn kleiner gleich	Sensitivität	1 - Spezifität	Youden	Distanz
	...	...	...	...	...
<b>Max</b>	<b>-69,1</b>	<b>0,700</b>	<b>0,000</b>	<b>0,700</b>	<b>0,300</b>
	-65,4	0,700	0,056	0,644	0,305
	-62,0	0,700	0,111	0,589	0,320
	-58,3	0,700	0,167	0,533	0,343
	-54,7	0,800	0,167	0,633	0,260
	-53,7	0,800	0,222	0,578	0,299
<b>Min</b>	<b>-51,6</b>	<b>0,900</b>	<b>0,222</b>	<b>0,678</b>	<b>0,244</b>
	...	...	...	...	...

**Tabelle 24: Differenz der Beträge nach Youden und Distanz bei Änderung von Tumor Maximum von PET 1 auf 3**

Differenz der Beträge nach Youden und Distanz ( $\Delta TuMax$ 1-3)	Youden – Betrag	Distanz – Betrag
Bei Cutoff nach Youden	0,7000	0,300
Bei Cutoff nach Distanz	0,6778	0,2437
Differenz	0,0222	0,0563

**Diagramm 16: Graphische Darstellung von Youden und Distanz bei Änderung von Tumor Maximum von PET 1 auf 3**



### 3.4.4.3 Zusammenfassung der übrigen Schwellenwerte

Tumor SUV Durchschnitt/Leber von PET 1 auf 3: –50,7%.

Tumor SUV Durchschnitt/Muskel von PET 1 auf 3: –50,6%.

Tumor SUV Maximum/Leber von PET 1 auf 3: –66,6%.

Tumor SUV Maximum/Muskel von PET 1 auf 3: –61,3%.

### 3.5 Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert der FDG-PET bei den bestimmten Schwellenwerten

Für PET 3 wurde der Schwellenwert von 3,615 (ab dem kleiner gleich im PET 3 ein Patient als Responder gilt) dem histologischen Ansprechen gegenübergestellt.

Für PET 1 auf 2 und PET 1 auf 3 wurden die Änderungen der SUVs, bzw. Tumor/Untergrundverhältnisse dem histologischen Ansprechen gegenübergestellt. Dabei wurden natürlich diejenigen als Responder definiert, die dem Betrag nach die höchste Änderung aufwiesen.

So konnten in einer Vier-Felder Tafel die Ergebnisse der Responseevaluation mittels PET gegen die mittels Histologie aufgetragen werden. Es ergaben sich Sensitivität und Spezifität sowie positiver und negativer prädiktiver Wert für die einzelnen Schwellenwerte.

Es werden die Tabellen beispielhaft für PET 3 und die Änderung des Tumor SUV Durchschnitts von PET 1 auf 2 ausgeführt.

**Tabelle 25: (2 Teiltabellen) Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert für den Schwellenwert von PET 3; in Klammern die Anzahl (n) der Patienten in den verschiedenen Kategorien.**

<b>Schwellenwert 3,615 für PET 3</b>	<b>Tatsächlich positiv (n von Histo Responder)</b>	<b>Tatsächlich negative (n von Histo Nonresponder)</b>
Test positiv (n von SUV < 3,615)	A (10)	B (5)
Test negativ (n von SUV > 3,615)	C (0)	D (13)

Sensitivität und Spezifität PET 3	Sensitivität	Spezifität	positiver prädiktiver Wert	negativer prädiktiver Wert
Formel	$A / (A+C)$	$D / (B+D)$	$A / (A+B)$	$D / (C +D)$
%	100%	72,2%	66,7%	100%

**Tabelle 26: (2 Teiltabellen) Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert des Schwellenwertes der Änderung des Tumor SUV Durchschnitts von PET 1 auf 2**

Schwellenwert -31,3% $\Delta TuDur$ 1-2	Histo Responder	Histo Nonresponder
< -31,3 %	12	14
> -32,3 %	1	29

Sensitivität und Spezifität $\Delta TuDur$ 1-2	Sensitivität	Spezifität	Positiver prädiktiver Wert	Negativer prädiktiver Wert
%	92,3%	67,4%	46,2%	96,7%

**Tabelle 27: (2 Teiltabellen): Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse: Anzahl der Patienten nach der Einteilung der Tabelle 25 und 26, Anzahl n (von A,B,C,D nach Tabelle 2), Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert für die einzelnen Schwellenwerte**

Anzahl der Patienten der richtig und falsch negativ und positiven Ergebnisse	Schwellenwert	n (A)	n (B)	n (C)	n (D)
SUV					
TuDur 3	<3,615	10	5	0	13
Änderungen PET 1 auf 2					
TuDur 1-2	-31,3%	12	14	1	29
$\Delta TuMax$ 1-2	-36,2%	11	11	2	32
$\Delta TuDur/Leber$ 1-2	-28,8%	11	17	2	25
$\Delta TuDur/Muskel$ 1-2	-36,2%	8	12	5	31
$\Delta TuMax/Leber$ 1-2	-33,7%	10	15	3	28
$\Delta TuMax/Muskel$ 1-2	-11,3%	13	28	0	15
Änderungen PET 1 auf 3					
$\Delta TuDur$ 1-3	-53,3%	9	3	3	25
$\Delta TuMax$ 1-3	-51,6%	9	4	1	14
$\Delta TuDur/Leber$ 1-3	-50,7%	9	5	1	13
$\Delta TuDur/Muskel$ 1-3	-50,6%	8	3	2	15
$\Delta TuMax/Leber$ 1-3	-66,6%	7	0	3	18
$\Delta TuMax/Muskel$ 1-3	-61,3%	7	0	3	18

Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert	Schwellenwert	Sensitivität	Spezifität	Positiver prädiktiver Wert	negativer prädiktiver Wert
SUV					
TuDur 3	<3,615	100%	72%	67%	100%
Änderungen PET 1 auf 2					
$\Delta$ TuDur 1-2	-31,3%	92%	67%	46%	97%
$\Delta$ TuMax 1-2	-36,2%	85%	74%	50%	94%
$\Delta$ TuDur/Leber 1-2	-28,8%	85%	60%	39%	92%
$\Delta$ TuDur/Muskel 1-2	-36,2%	62%	72%	40%	86%
$\Delta$ TuMax/Leber 1-2	-33,7%	77%	65%	40%	90%
$\Delta$ TuMax/Muskel 1-2	-11,3%	100%	35%	32%	100%
Änderungen PET 1 auf 3					
$\Delta$ TuDur 1-3	-53,3%	90%	83%	75%	89%
$\Delta$ TuMax 1-3	-51,6%	90%	78%	69%	93%
$\Delta$ TuDur/Leber 1-3	-50,7%	90%	72%	64%	93%
$\Delta$ TuDur/Muskel 1-3	-50,6%	80%	83%	73%	88%
$\Delta$ TuMax/Leber 1-3	-66,6%	70%	100%	100%	86%
$\Delta$ TuMax/Muskel 1-3	-61,3%	70%	95%	100%	86%

Bei den Änderungen von PET 1 auf 2 lagen die höchste Sensitivität sowie der höchste negative prädiktive Wert von 100% bei Änderung des Tumor Maximum/Muskel, wobei hier auch die geringste Spezifität (35%) und der kleinste positive prädiktive Wert (32%) vorlagen.

Das heißt man kann mit hoher Wahrscheinlichkeit einen Responder als solchen richtig vorhersagen, jedoch mit nur ungenügender Wahrscheinlichkeit einen Nonresponder. Die zweit höchste Sensitivität (92%) sowie der zweithöchste negative prädiktive Wert (97%) fanden sich bei Änderung des Tumor SUV Durchschnitts. Die höchste Spezifität (74%) und der höchste positive prädiktive Wert (50%) zeigten sich bei Änderung des Tumor SUV Maximums. Während die Sensitivität, der negative prädiktive Wert und die Spezifität (mit einer Ausnahme) stets über 60% lagen, wies der positive prädiktive Wert nur Beträge kleiner gleich 50% auf.

Bei den Änderungen von PET 1 auf 3 fand sich die höchste Sensitivität (90%) beim Tumor Durchschnitt, -Maximum und Tumor Durchschnitt/Leber gleichermaßen, also weniger als bei den Änderungen von PET 1 auf 2, ebenso der negative prädiktive Wert der einzelnen Verrechnungen, bei welchem sich das Maximum bei Tumor Maximum und Tumor Durchschnitt/Leber (93%) belief. Die

Spezifität sowie der positive prädiktive Wert stiegen im Verhältnis zu PET 1 auf 2 an, wobei sich die höchste Spezifität (100%) bei Tumor Maximum/Muskel, der höchste positive prädiktive Wert (100%) bei Tumor Maximum/Leber und -/Muskel zeigte.

### 3.6 Korrelation von Tumoransprechen und anderen histologischen Parametern

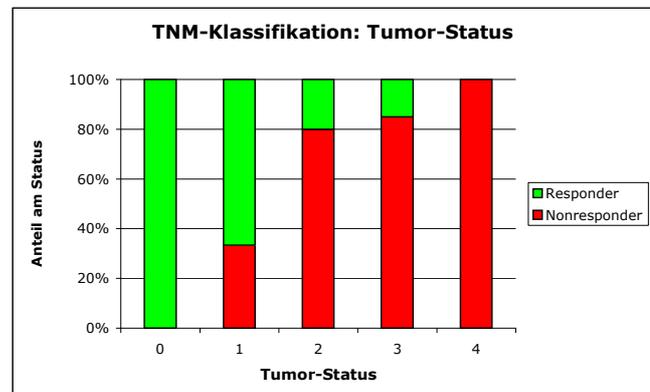
#### 3.6.1 TNM – Klassifikation

##### 3.6.1.1 T-Stadium bei Patienten mit und ohne histologischem Ansprechen

Der postoperativ erhobene TNM-Status zeigte bei den Nonrespondern kein T0-Status, einen Patienten mit T1, die Kategorien T2 mit 20 Patienten und T3 mit 17 Patienten, während bei 5 Patienten ein T4 diagnostiziert wurde. Bei den Respondern fanden sich 3 Patienten mit T0-Status, auf T1-Status entfielen 2 Patienten, ein T2-Status wurde bei 5 Patienten und T3-Status bei 3 Patienten und kein T4 Status beobachtet.

**Tabelle 28, Diagramm 17: TNM-Klassifikation: Anzahl n und Anteil der Nonresponder (NR) und Responder (R) am Tumor-Status**

T-Status (Anteil am Status)	n (NR) (%)	n (R) (%)	Summe (n) 100%
0	- (0)	3 (100)	3
1	1 (33)	2 (67)	3
2	20 (80)	5 (20)	25
3	17 (85)	3 (15)	20
4	5 (100)	- (0)	5
Summe	43	13	56

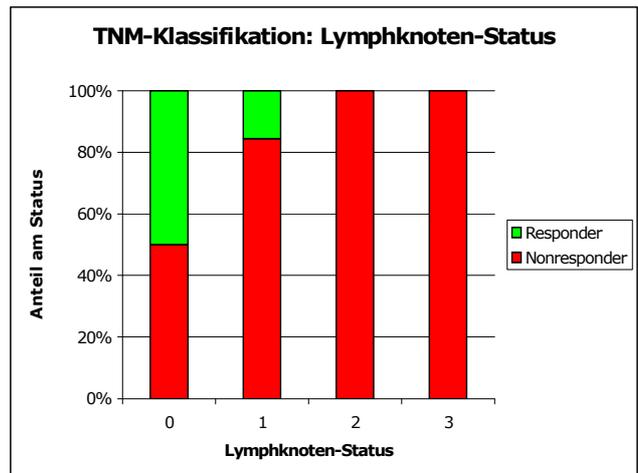


##### 3.6.1.2 Tumorbefall von Lymphknoten (N-Status)

Die Verteilung des Lymphknoten (N = Nodus)–Status ähnelte der Verteilung des Tumor–Status. Die genauen Zahlen können der Tabelle entnommen werden.

**Tabelle 29, Diagramm 18: TNM-Klassifikation: Anzahl n und Anteil der Nonresponder (NR) und Responder (R) am Lymphknoten-Status (N-Status)**

N-Status (Anteil am Status)	n (NR) (%)	n (R) (%)	Summe
0	8 (50)	8 (50)	16
1	26 (81)	5 (16)	32
2	6 (100)	- (0)	6
3	3 (100)	- (0)	3
Summe	43	13	56

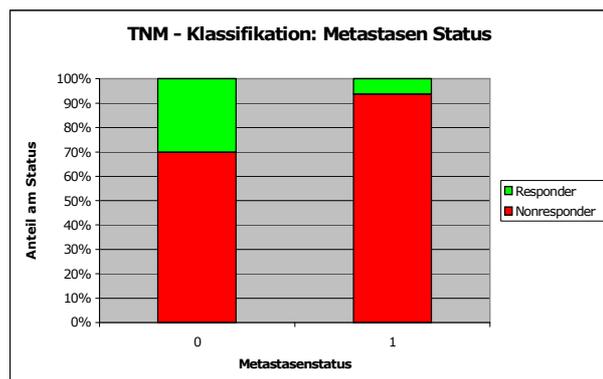


### 3.6.1.3 Fernmetastasen (M-Status)

Bei der Mehrzahl der Patienten (71%) wurden keine Fernmetastasen gefunden. Bei den Respondern fand sich nur ein positiver Metastasen-Status, bei den Nonrespondern erwartungsgemäß häufiger. Die genauen Zahlen können der Tabelle entnommen werden.

**Tabelle 30, Diagramm 19: TNM-Klassifikation: Anzahl n und Anteil der Nonresponder (NR) und Responder (R) am Metastasen-Status**

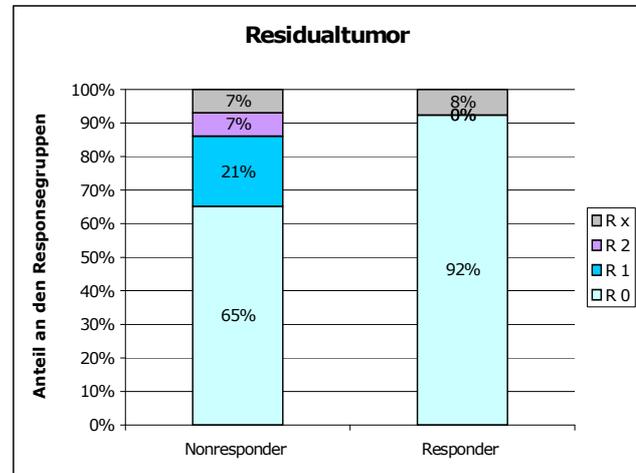
Metastasen (Anteil am Status)	n (NR) (%)	n (R) (%)	Summe
0	28 (65)	12 (93)	40
1	15 (35)	1 (7)	16
Summe	43	13	56



### 3.6.2 Residualtumor (R-Status)

**Tabelle 31, Diagramm 20: Anzahl n und Anteil des Residualtumors an den Nonrespondern (NR) und Respondern (R)**

Residualtumor (Anteil an den Response- gruppen)	n (NR) (%)	n (R) (%)	Summe
R 0	28 (65)	12 (92)	40
R 1	9 (21)	- (0)	9
R 2	3 (7)	- (0)	3
R x	3 (7)	1 (8)	4
Summe	43	13	56



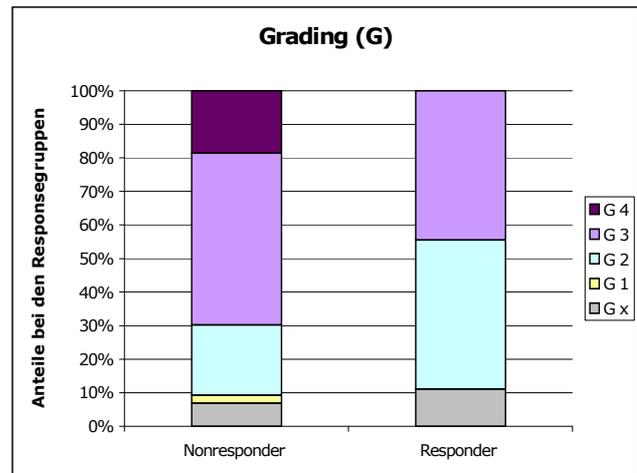
Die Verteilung der Patienten in der Kategorie der Residualtumordefinition getrennt nach Nonrespondern und Respondern zeigte, dass bei 12 (92%) der 13 Responder eine R0 Resektion erreicht werden konnte, und einer (8%) keiner R-Kategorie zugeteilt werden konnte. Bei den Nonrespondern konnte bei nur 28 Patienten (65%) eine R0 Resektion durchgeführt werden und bei 9 Patienten (21%) eine R1 Resektion. Bei 3 Patienten (7%) verblieb ein makroskopisch sichtbarer Residualtumor (R2) und 3 Fälle (7%) konnten keiner R-Kategorie zugeteilt werden.

### 3.6.3 Grading

Das Grading definiert den histologischen Differenzierungsgrad des Tumors und reicht über GX (=nicht bestimmbar) von G1 (=hoch differenziert) bis G4 (=undifferenziert). Beim postoperativen Grading des Tumors konnte bei den Nonrespondern der Hauptanteil im histologisch eher undifferenzierten Bereich gefunden werden (G3-G4). Bei den Respondern fanden sich dagegen keine G4 Tumoren und weniger G3 Tumoren, während der prozentuale Anteil der G2 Tumoren höher war als bei den Nonrespondern.

**Tabelle 32, Diagramm 21: Anzahl n und Anteil des Grading bei Nonrespondern (NR) und Respondern (R)**

Grading (Anteil an den Responsegruppen)	n (NR) (%)	n (R) (%)	Summe
X	3 (7)	1 (8)	4
1	1 (2)	- (0)	1
2	9 (21)	4 (31)	13
3	22 (51)	8 (62)	30
4	8 (19)	- (0)	8
Summe	43	13	56



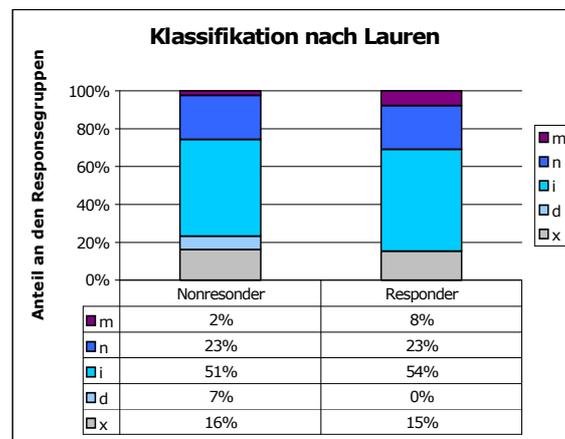
### 3.6.4 Histologische Klassifikation nach Lauren, Vorkommen und Nachweis von Siegelringzellen und Muzin

#### 3.6.4.1 Lauren – Klassifikation

Die Klassifikation nach Lauren unterteilt in folgende Typen: d= diffus, i= intestinal, n= nicht klassifizierbar, m= Mischtyp, wobei „x“ für einen nicht zu erhebenden Befund steht. Die Zahlen können der Tabelle entnommen werden.

**Tabelle 33, Diagramm 22: Anzahl n und Anteil an der Lauren-Klassifikation bei Nonrespondern (NR) und Respondern (R)**

Lauren	NR	R	Summe
X	7	2	9
D	3	-	3
I	22	7	29
N	10	3	13
M	1	1	2
Summe	43	13	56



### 3.6.4.2 Siegelringzellen

Beim Großteil der Nonresponder: 38 von 43 (entsprechend 88%) konnten keine Siegelringzellen nachgewiesen werden, ebenso bei den Respondern: 11 von 13 (entsprechend 84%). Nur bei 2 Nonrespondern (entsprechend 7%) kamen Siegelringzellen vor, aber bei keinem der Responder.

**Tabelle 34, Diagramm 23: Vorkommen von Siegelringzellen bei Nonrespondern und Respondern**

Siegelringzellen	NR	R	Summe
X	2	2	4
N	38	11	49
Y	3	-	3
Summe	43	13	56

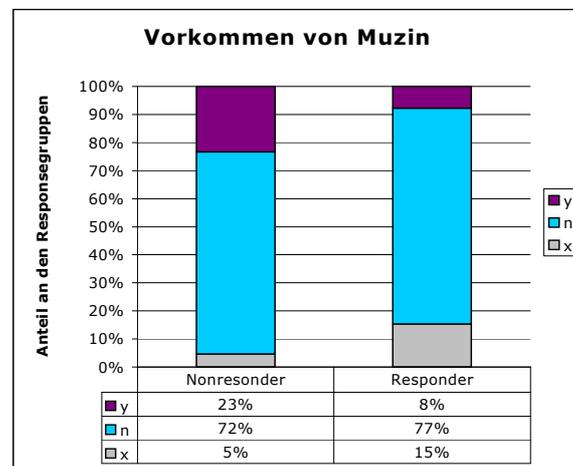


### 3.6.4.3 Nachweis von Muzin

Die Verteilung ähnelte der der Siegelringzellen, wobei der größte Anteil von 72% bei den Nonrespondern gefunden wurde, wohingegen nur bei einem (entsprechend 8%) Patienten in der Gruppe der Responder Muzin nachgewiesen werden konnte.

**Tabelle 35, Diagramm 24: Nachweis von Muzin bei Nonrespondern und Respondern**

Muzin	NR	R	Summe
x	2	2	4
n	31	10	41
y	10	1	11
Summe	43	13	56



## 4. Diskussion

### 4.1 Diskussion des Patientenkollektivs

Von 180 Patienten, die im Untersuchungszeitraum eine FDG-PET Untersuchung erhielten, hatten 119 (66%) ein Ösophaguskarzinom und 60 (33%) ein Magenkarzinom. Diese Zahlen bezüglich der Verteilung von Magen und Ösophagus Neoplasien entsprechen zwar nicht dem derzeitigen Verhältnis der Prävalenz dieser Tumorentitäten, spiegeln aber die epidemiologische Entwicklung wider, die spätestens seit den 70er Jahren einen prominenten Anstieg der Inzidenz von Adenokarzinomen des Ösophagus und des Gastroösophagealen Übergangs verzeichnen, während das Neuauftreten der eigentlichen Magenkarzinome eine eher rückläufige Tendenz aufweist (45, 46, 25).

Betrachtet man die Visualisierbarkeit der Karzinome im PET des Gesamtkollektivs, ungeachtet des Ansprechverhaltens, so ließen sich 72% der Ösophaguskarzinome aber nur 55% der Magenkarzinome in der FDG-PET mit ausreichendem Kontrast in der PET darstellen. Ähnliche Angaben finden sich in der Literatur (39, 50, 67).

Dabei war der Anteil der in der PET gut kontrastierenden Tumoren erwartungsgemäß bei den AEGs höher (AEG 1: 78%, AEG 2: 76%, AEG 3: 72%) als bei den Magenkarzinomen (Antrum: 17%, Corpus: 60%, Linitis: 20%) (39).

AEG Typ 1 unterscheidet sich vom Typ 2 in vielerlei Hinsicht. Beispielsweise findet sich AEG Typ 1 wesentlich häufiger beim männlichen Geschlecht und mit einem signifikant höheren Anteil bei Patienten mit Hiatushernien sowie der Anamnese eines gastroösophagealen Refluxes und einer intestinalen Metaplasie (46). Obwohl sich AEG Typ 2 (und 3) ebenso aus kurzen Segmenten intestinaler Metaplasie heraus entwickeln können, kann es bei AEG Typ 2 nur in weniger als 40% und bei AEG 3 nur in 10% der Fälle beobachtet werden. AEG Typ 2 findet sich dagegen häufiger mit Helikobakter Infektionen assoziiert, sowie mit einer Anamnese von Nikotin - und Alkoholabusus (54, 75). Deutlich sind auch die Unterschiede, die sich auf die Expression von Cytokeratinen, die Prävalenz von

p53 Mutationen und den Unterschied zwischen undifferenziertem und nicht-intestinales Wachstumsmuster beziehen (45). Lymphographische Studien zeigen für Tumoren des unteren Ösophagus ein Streuverhalten nach caudal, sowie auch cranial entlang der coelischen Achse, für Tumoren der Cardia und subkardialen Region dagegen vornehmlich entlang der coelischen Achse, dem Milzhilus und den paraaortalen Lymphknoten (47).

Ein weiterer Aspekt ist, dass beim AEG Typ 2 oftmals durch geringere Glukoseaufnahme als beim AEG Typ 1 eine schlechtere Darstellbarkeit in der PET resultiert, sowie oftmals kleinere und daher schwieriger erfassbare Volumina verzeichnet werden (18, 75).

#### 4.2 Aufnahme von FDG in Leber und Muskel zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

##### 4.2.1 SUVs der Leber

Die FDG-Aufnahme in der Leber blieb bei allen Untersuchungen weitgehend konstant. Zudem fand sich zu allen Untersuchungszeitpunkten eine gute Korrelation zwischen dem Tumor/Leber Verhältnis und dem Tumor SUV. Somit scheint die Leber als Referenzgewebe für die Stoffwechselaktivität der Tumoren geeignet zu sein. Ein Vergleich des Tumor SUVs mit den Leber SUVs kann somit im Rahmen der Qualitätskontrolle eingesetzt werden, um Fehler in der Berechnung des Tumor SUVs zu finden. Nach den vorliegenden Daten kann z.B. ausgeschlossen werden, dass sich der SUV eines Tumors deutlich verändert, während das Tumor/Leberverhältnis keine wesentliche Änderung zeigt. In diesen Fällen muss deshalb angenommen werden, dass bei der Bestimmung des Tumor SUVs ein Fehler unterlaufen ist. Potentielle Fehlerquellen sind z.B. eine inkorrekte Zerfallskorrektur oder eine nicht korrekt gemessene injizierte Aktivitätsmenge. Flamen et al. (5) wählte eine ähnliche Methode, bei der eine „Tumor-to-liver-ratio“ (= „TUR“) erhoben wurde. Um das SUV Maximum des Tumors in der PET vor der Chemotherapie mit dem SUV Maximum nach Abschluss derselbigen besser kontrastieren zu können, wurde der SUV einer ROI mit circa 16 cm<sup>2</sup> aus der Leber verrechnet. Flamen et al. verwendete diese Referenz nur, beurteilte sie aber nicht.

In der vorliegenden Studie hier fanden sechs ROIs mit einer Gesamtfläche von 10,5 cm<sup>2</sup> Verwendung.

#### 4.2.2 SUVs der Muskulatur

Die Paravertebralmuskulatur weist niedrigere SUVs als die Leber und einen signifikanten Unterschied von PET 1 auf 2 und von PET 1 auf 3 auf. Das heißt, dass der SUV im ersten PET signifikant höher war als in den folgenden PET 2 und 3, in welchen sich die SUVs nicht mehr signifikant unterschieden. Paravertebrales Muskelgewebe reagiert also in den ersten 14 Tagen Chemotherapie mit einer leichten, aber statistisch signifikanten Abnahme der SUV – Aufnahme, was bedeutet dass die Paravertebralmuskulatur in den ersten 14 Tagen Chemotherapie ihren Stoffwechsel messbar reduziert.

Die Ursache für dieses Phänomen ist nicht klar. Den Patienten wurden die Zytostatika in einer Tagesklinik appliziert und waren zum allergrößten Teil nicht bettlägerig. So kann die Reduktion des Stoffwechsels auch nicht auf eine Immobilisation zurückgeführt werden.

In diesem Zusammenhang treten Unterschiede bei der Korrelation zwischen den Tumor SUVs und den Tumor/Muskel bzw. Tumor/Leber Verhältnissen zu Tage. Die Korrelation zwischen dem Tumor/Muskel Verhältnis und dem Tumor/SUV war weniger eng als zwischen dem Tumor SUV und dem Tumor/Leber Verhältnis. (PET 1 Tumor SUV Durchschnitt/Muskel: 0,785, Tumor SUV Maximum/Muskel: 0,777, dagegen PET 1 Tumor SUV Durchschnitt/Leber 0,914, Tumor SUV Maximum/Leber 0,907). Außerdem verändert sich die Steigung der Regressionsgeraden zwischen dem Tumor SUV und dem Tumor/Muskelverhältnis über die Zeit. Dies ist die Folge der, unter Therapie abnehmenden FDG Anreicherung im Muskelgewebe.

Eine Studie in der SUVs aus Muskelgewebe als Referenzwert Verwendung fanden, wurde in Zusammenhang der Responseevaluation von verschiedenen Tumorentitäten, darunter auch Magen- und Speiseröhrenkarzinomen, im Jahre 1991 von Ichiya et al (24) veröffentlicht. Dabei wurden 26 Patienten vor und nach Chemotherapie in Bezug auf eine Änderung einer „tumor-to-muscle ratio“ (= „TMR“) untersucht. Drei oder 4 rechteckige ROIs von 5,7 bis 7,3 cm<sup>2</sup> wurden über

Tumor und Muskel gelegt und verrechnet. Es konnten signifikante Abnahmen in der TMR vor allem bei rezidivfreien Patienten beobachtet werden, wobei die Methode der TMR verwendet, jedoch nicht kritisch diskutiert wurde.

Anhand der Daten der vorliegenden Arbeit scheint sich das Muskelgewebe weniger gut als das Lebergewebe als Referenzgewebe zu eignen, erstens verändert es sich unter Therapie und zweitens weist es eine geringere FDG-Konzentration als die Leber auf.

Dadurch haben zufällige Schwankungen der gemessenen FDG-Konzentration einen größeren Einfluss auf das Tumor/Muskelerhältnis als auf das Tumor/Leberverhältnis.

Als Konsequenz daraus war das Tumor/Muskelerhältnis schlechter als das Tumor/Leberverhältnis und die Tumor SUV-Werte geeignet, Histologische Responder von Nonrespondern zu unterscheiden.

#### 4.3 Beurteilung des Tumoransprechens anhand der einzelnen untersuchten Parameter

##### 4.3.1 Tumor SUVs

###### 4.3.1.1 Tumor SUVs im Staging PET

Die Histologischen Responder zeigen in der PET 1 beim Tumor Durchschnitt und -Maximum höhere SUV Werte als die Nonresponder (Beispiel: Tumor Durchschnitt: 10,07 versus 7,26;  $p=0,055$ ), während sie sich in PET 2 angleichen ( $p=0,273$ ) und in PET 3 schließlich die Responder signifikant niedrigere SUVs aufweisen (2,70 versus 4,14;  $p=0,007$ ).

Die Beobachtung eines höheren SUV bei Respondern in PET 1 teilt diese Studie mit Stahl et al. (51), wobei auch dort die Unterschiede nicht signifikant waren. Choi et al. (8) konnte signifikante Unterschiede ( $p=0,001$ ) bezüglich des Ansprechens in der Staging PET nachweisen, wobei dort bei genauerem Hinsehen die PET für das Staging (prätherapeutische T- und N- Klassifikation) von

Plattenepithelkarzinomen quantitativ bezüglich der Tumurlänge und vor allem des Lymphknotenbefalls angewandt wurde und nicht allein der SUV -Wert.

Mochiki et al. (36) konnte bei Adenokarzinomen des Magens im PET beim primären Staging ab einem SUV Wert von größer als 4,0 mit einem p-Wert von 0,05 einen signifikanten Unterschied in Bezug auf das 2-Jahres-Überleben feststellen: Je höher der SUV desto schlechter war die Prognose; allerdings stieg die in jener Studie gemessene Höhe des SUVs gleichsinnig mit dem Grad der befallenen Lymphknoten, was eine schlechte Prognose an sich darstellt. Bemerkenswerter Weise konnten in der Studie von Mochiki die Tumoren, welche schlecht in der PET darstellbar waren, auch mit einer wesentlich höheren 2 Jahres-Überlebensrate in Zusammenhang gebracht werden. Im Gegensatz zu den hier dargestellten Daten wurden die Patienten in der Studie von Mochiki et al. jedoch primär operiert. Somit ließe sich die Hypothese aufstellen, dass Patienten mit hohem SUV besser auf eine Chemotherapie ansprechen, jedoch ohne Chemotherapie eine schlechtere Prognose aufweisen als Patienten mit niedrigem SUV. Es muss allerdings auch berücksichtigt werden, dass die Studie von Mochiki et al. nicht nur lokal fortgeschrittene Tumoren, sondern auch T1 und T2 Tumoren eingeschlossen hat. Aufgrund der geringen Größe von T1 und T2 Tumoren kann der SUV des Tumorgewebes aufgrund von Partialvolumeneffekten deutlich unterschätzt werden. Auf der anderen Seite ist das T-Stadium ein wichtiger prognostischer Faktor bei Patienten mit Magenkarzinomen. Somit könnte die Korrelation zwischen hohem SUV und ungünstiger Prognose auch durch die Korrelation von SUV und Tumorgröße bedingt sein.

#### 4.3.1.2 Tumor SUVs der PET 14 Tage nach Beginn der Chemotherapie

In PET 2 unterschieden sich die SUVs der beiden Responsegruppen mit einem p-Wert von 0,273 nicht signifikant. Es überschneiden sich also zu einem großen Teil die SUVs der Responder mit denen der Nonresponder, was im Boxplot augenscheinlich wird (siehe Diagramm 7).

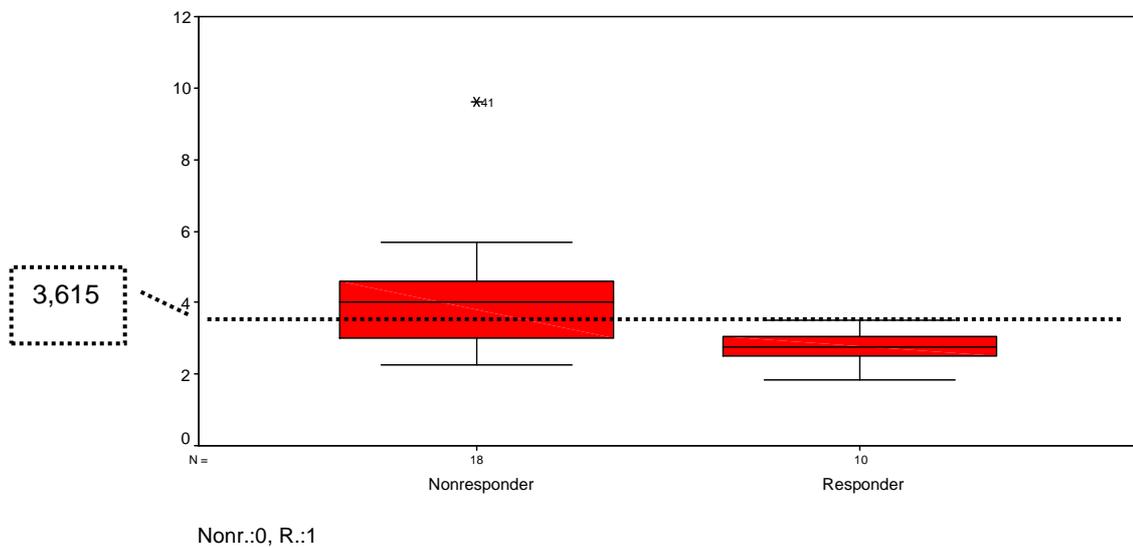
#### 4.3.1.3 Tumor SUVs der präoperativen PET

In PET 3, dem präoperativen PET, wiesen die Responder signifikant niedrigere SUV Werte auf als die Nonresponder (p-Wert: 0,007), wobei die Fläche unter der Kurve in der ROC - Analyse für PET 3: 0,811 ergab. Dass bei Histologischen Respondern in der PET nach präoperativer Chemotherapie signifikant niedrigere SUVs gemessen wurden als bei den Nonrespondern, deckt sich mit verschiedenen Veröffentlichungen:

Duong et al. (13) führte an 20 von 53 eingeschlossenen Patienten nur eine PET nach Komplettierung der neoadjuvanten Chemo- und Radiotherapie durch. Durch eine rein visuelle Methode der PET Auswertung konnten 79% der Patienten richtig einer Responsegruppe zugeteilt werden, die aufgrund histologischer und klinischer Parameter evaluiert wurde. Es wurden Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome zusammengefasst, obgleich diese unterschiedlicher Entität sind und in der FDG Aufnahme differieren (50, 52, 39). Jene Veröffentlichung ist eine der wenigen, welche Patienten mit nur einem PET nach - ohne vergleichbaren PETs vor - neoadjuvanter Therapie einschloss. Fast alle anderen Studien verwenden die Änderungen zwischen PETs ob SUV gestützt oder visuell erhoben.

Wird nun in der vorliegenden Studie der in der ROC – Analyse nach Youden und Distanz eruierte Schwellenwert von 3,615 auf die Vorhersagbarkeit von Ansprechverhalten getestet, ergeben sich eine Sensitivität von 100%, eine Spezifität von 72%, ein positiver prädiktiver Wert von 67% und ein negativer prädiktiver Wert von 100%.

**Diagramm 25: Schwellenwert von 3,615: 100% der histologischen Responder befanden sich unterhalb dieses Wertes**



Swisher et al. (56) wählte ein einer 83 Patienten mit vornehmlich Adeno-, aber auch Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus umfassenden Studie für die Interpretation des präoperativen PET ein Verbleiben eines Tumorrestes nach Radio-Chemotherapie als zu testende Größe, mit folgenden statistischen Werten: ab einem SUV kleiner 3 ergab sich eine Sensitivität von 46% und eine Spezifität von 62% für residuelles Tumorgewebe, ab einem SUV größer 4 eine Sensitivität von 26%, eine Spezifität von 95%. Der für die Unterscheidung von Respondern und Nonrespondern verwendete Schwellenwert liegt also im gleichen Bereich wie in der vorliegenden Studie. Auf den ersten Blick scheinen jedoch die Daten für Sensitivität und Spezifität deutlich zu differieren.

Beim Vergleich müssen zwei Aspekte berücksichtigt werden.

In der vorliegenden Studie wurde die Sensitivität und Spezifität für das Tumoransprechen und nicht für das verbleiben vom residuellen Tumorgewebe berechnet. Insofern entspricht die Sensitivität in der Studie von Swisher et al. (46%) der Spezifität in der hier dargestellten Studie (72%). Umgekehrt entspricht die Spezifität in der Studie von Swisher et al. (62%) der Sensitivität in der hier dargestellten Studie (100%). Die verbleibenden Unterschiede lassen sich zum Teil dadurch erklären, dass in der vorliegenden Studie auch Patienten als Responder klassifiziert wurden, wenn noch bis zu 10% vitale Tumorzellen vorhanden waren. Im Gegensatz dazu wurden in der Studie von Swisher et al. nur Patienten mit

einem Tumorstadium ypT0 als Responder klassifiziert. Verwendet man die strengere Definition von Swisher et al. für die Daten dieser Studie, so ergibt sich bei einem Schwellenwert von SUV 4.0 eine Spezifität von 100% für vitales Tumorgewebe (also ypT 1 bis 4) bei einer Sensitivität von 35%. Aus dieser Perspektive heraus nähern sich die Ergebnisse der beiden Studien an.

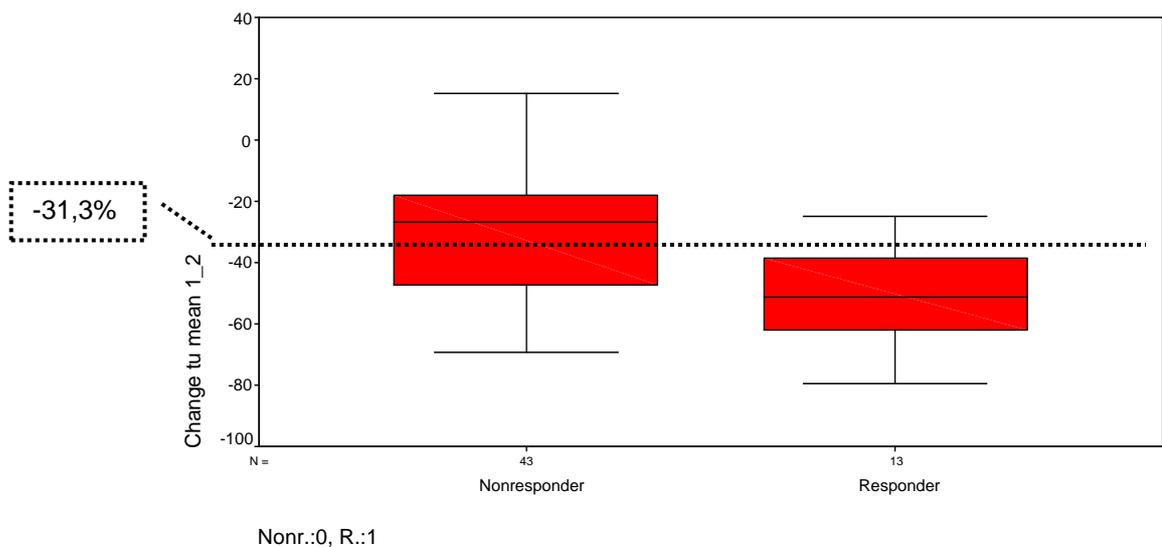
Letztendlich muss jedoch noch berücksichtigt werden, dass bei Swisher et al. Patienten nach neoadjuvanter Radiochemotherapie untersucht wurden. Entzündliche Veränderungen in der Ösophagusschleimhaut nach Radiochemotherapie können dabei die Spezifität der FDG-PET verringern.

#### 4.3.2 Änderungen des Tumor SUVs und Tumor/Untergrundverhältnisse von PET 1 auf 2

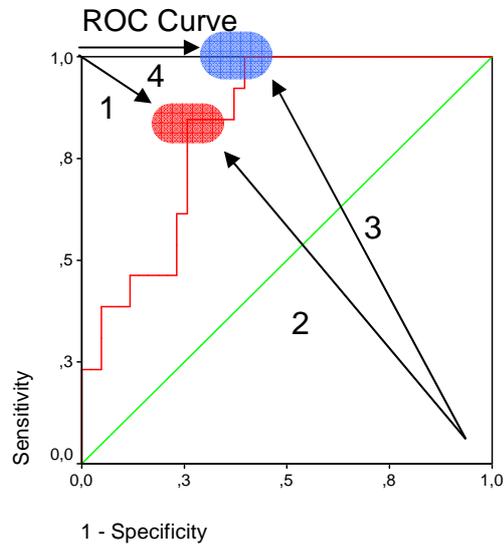
##### 4.3.2.1 Änderungen der Tumor SUVs von PET 1 auf 2

Für einen Schwellenwert von  $-31,3\%$  beim Tumor SUV Durchschnitt ergab sich eine Sensitivität von 92%, eine Spezifität von 67%, ein positiver prädiktiver Wert von 46% und einer negativer prädiktiver Wert von 97% bei einem Maximum des Youden Index und einem Minimum der Distanz.

**Diagramm 26: Boxplot der Änderungen des Tumor SUV Durchschnitts von PET 1 auf 2 (Change tu mean 1\_2) getrennt nach Responsegruppen**

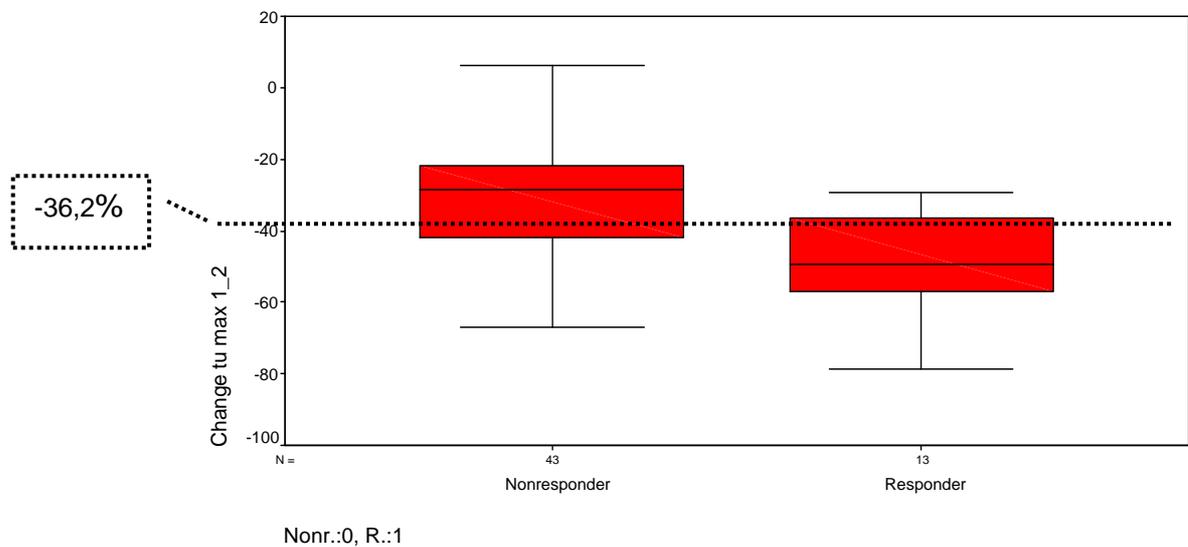


**Diagramm 27: ROC – Analyse – Graph für die Änderungen des Tumor SUV Durchschnitts von PET 1 auf 2 mit dem Maximum nach Youden (Pfeil 3) und der zweitgeringsten Distanz (Pfeil 4) bei der blauen Ellipse, dem zweithöchsten Maximum nach Youden (Pfeil 2) und dem Minimum der Distanz (Pfeil 1) bei der roten Ellipse.**



Betrachtet man nun das Tumor SUV Maximum, so ergab sich nach dem rein mathematischen Maximum nach Youden (Pfeil 3 in Diagramm 27) ein Schwellenwert von  $-29,3\%$  bei der blauen Ellipse im Diagramm 32. Allerdings war hier die Distanz zum linken oberen Eck des Diagramms wesentlich größer (Pfeil 4 in Diagramm 27) als bei der roten Ellipse (Pfeil 1 Diagramm 27), wobei sich die Werte nach Youden bei beiden Punkten kaum voneinander unterschieden. Es würden also noch mehr Nonresponder fälschlich als Responder kategorisiert. Daher wurde der Schwellenwert von  $-31,3\%$  (bei der roten Ellipse) festgelegt.

**Diagramm 28: Boxplot der Änderungen des Tumor SUV Maximums von PET 1 auf 2 (Change tu max 1\_2) getrennt nach Responsegruppen**



Im Vergleich zum Tumor SUV Durchschnitt büßt beim Tumor SUV Maximum die Sensitivität wie auch in geringerem Maße der negative prädiktive Wert zugunsten der Spezifität und des positiven prädiktiven Wertes ein.

Weber et al. (65) kam in einer 40 Patienten umfassenden Studie mit gleichem Design, jedoch ausschließlich AEG Typ 1 und 2 und Anwendung des Durchschnittlichen Tumor SUV, zu ähnlichen Ergebnissen: Bei 37 der 40 Patienten ergab sich bei einem Schwellenwert von  $-35\%$  SUV Rückgang eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 75% für die Vorhersage Histologischen Ansprechens auf präoperative Chemotherapie, wobei sich der negative prädiktive Wert für Responder auf 95% belief. Responder wiesen eine durchschnittliche Reduktion von  $-54\%$ , Nonresponder von  $-15\%$  auf. Diese Zahlen sind mit denen in dieser Studie was die Responder betrifft nahezu kongruent. Die Unterschiede bezüglich der höheren Spezifität bei Weber et al. (65) lassen sich durch den in der vorliegenden Studie niedrigeren Schwellenwert (35% versus 31%) erklären und den damit verbundenen höheren Anteil an Histologischen Nonrespondern unter den PET Respondern.

Lordick et al. (31) veröffentlichte Ergebnisse der Studie „MUNICON phase II trial“. Diese Studie ist die erste, in der die PET Diagnostik als Entscheidungskriterium für die Therapie bei Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs

eingesetzt wurde. Einhundertzehn auswertbare Patienten wurden nach 2 Wochen neoadjuvanter Chemotherapie mittels eines Schwellenwertes von größer gleich 35% SUV Abnahme in Metabolische Responder und Nonresponder nach derselben Methode wie in der vorliegenden Studie, eingeteilt. Die Responder wurden weiter über 12 Wochen mit Chemotherapie behandelt, wohingegen die Patienten, die im PET als Nonresponder galten, einer sofortigen chirurgischen Tumorresektion zugeführt wurden. In der FDG-PET ergaben sich 54 Responder und 50 Nonresponder nach 14 Tagen Chemotherapie. Die Metabolischen Responder in der MUNICON phase II trial Studie konnten ein rezidivfreies Überleben von 29,7 Monaten vorweisen, die Metabolischen Nonresponder von nur 14,1 Monaten. Zugleich zeigten Metabolische Responder, bei welchen auch ein histologisches Ansprechen nachgewiesen werden konnte (n=29) ein signifikant längeres rezidivfreies Überleben als die metabolischen Responder (p-Wert: 0,006), welche kein Histologisches Ansprechen aufwiesen. Bei 29 Histologischen Respondern von 110 Patienten insgesamt belief sich der Anteil der Histologischen Responder auf 26%, was ebenfalls auch mit den Zahlen der vorliegenden Studie, sowie weiteren (38, 65) gut vergleichbar ist.

#### 4.3.2.2 Änderungen der Tumor/Untergrundverhältnissen von PET 1 auf 2

Verrechnet man die SUVs eines Tumors mit einem Referenzorgan wie in der vorliegenden Arbeit mit den SUVs der Leber und des Muskels, so könnten Kreuzkallibrationen des Aktivimeters mit dem PET Scanner umgangen werden. Diese Methode ist auch weniger anfällig gegenüber einer partiell paravenösen Injektion, da sich in diesem Fall sowohl die Anreicherung im Tumor als auch im Referenzgewebe verringert. Im Gegensatz dazu werden SUV Werte ohne Referenz bei partiell paravenöser Injektion zu niedrig bestimmt.

Jedoch lagen bei den Änderungen Tumor/Untergrundverhältnisse fast alle Werte für Sensitivität und Spezifität sowie für positiven und negativen prädiktiven Wert unter denen der Änderungen bei Tumor SUV Durchschnitt und –Maximum bis auf eine Ausnahme: Tumor SUV Maximum/Muskel.

Hier ergab sich folgendes Problem: Bei Tumor SUV Maximum/Muskel liegt bei einem Schwellenwert nach Youden von  $-11,3\%$  die Sensitivität bei  $100\%$ . So werden zwar alle histologischen Responder eingeschlossen werden, aber es wird bei einem positiven prädiktiven Wert von nur  $32\%$  auch ein Großteil der eigentlichen Histologischen Responder zu der Gruppe der Metabolischen Nonresponder gezählt.

Die Patienten, welche einen Rückgang von mehr als  $11,3\%$  aufweisen und Histologische Responder sind, werden folglich auch nur in  $32\%$  der Fälle mit der PET als Responder richtig identifiziert werden können. Also ist mit dieser Verrechnungsweise nur ein geringer Teil der Patienten richtig in die Gruppe der Responder zuteilbar.

So erbrachten die Verrechnungen mit SUVs der Leber und des Muskels von PET 1 auf 2 keine nennenswerte Verbesserung bezüglich der Vorhersagbarkeit des Ansprechens auf die neoadjuvante Chemotherapie.

Zusammenfassend betrachtet kann ein Histologischer Nonresponder bei einem Rückgang des Tumor SUV Durchschnitts von höchstens  $31,3\%$  mit einem negativen prädiktiven Wert von  $97\%$  richtig vorausgesagt werden. Ein Responder kann durch die Änderung des Tumor SUV Durchschnitts von PET 1 auf 2 mit einem maximalen positiven prädiktiven Wert von  $50\%$  also gar nicht vorhergesagt werden.

#### 4.3.3 Änderungen der Tumor SUVs und Tumor/Untergrundverhältnisse im PET 1 auf 3

Bei den Änderungen von PET 1 auf 3 zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Nonrespondern und Respondern bei p-Werten kleiner gleich  $0,003$ . Die Schwellenwerte für die Trennung von Histologischen Respondern und Nonrespondern sind dem Betrag nach wesentlich größer als bei der Änderung von PET 1 auf 2, da der Tumorstoffwechsel im Verlauf der Therapie weiter abnahm. Ein Vergleich mit den Veränderungen von PET 1 zu PET 2 kann nur eingeschränkt erfolgen, da die untersuchte Patientengruppe für die Veränderungen von PET 1 zu PET 3 wesentlich kleiner war.

Bei den Nonrespondern wurde maximal eine Reduktion von 38,8 % bei dem Tumor SUV Durchschnitt/Leber - Untergrundverhältnis verzeichnet, die Responder wiesen durchwegs Reduktionen von mehr als 61 % auf. Die „Fläche unter der Kurve“ sind alle gleich bei 0,850 und damit etwas größer als bei den Änderungen von PET 1 auf 2. Dieser Unterschied ist möglicherweise auf die geringere Anzahl von Patienten zurückzuführen (56 bei PET 1 auf 2, 28 bei PET 1 auf 3).

Kroep et al. (29) veröffentlichte 2003 eine Studie mit 13 an lokal fortgeschrittenen Plattenepithel- und Adenokarzinomen des Ösophagus erkrankten Patienten, in welcher die Daten einer PET nach zwei Zyklen Chemotherapie auf die Vorhersagbarkeit des Ansprechens auf die Behandlung eruiert wurden. Abgesehen vom Regime der Chemotherapie und anderen Details, sind die Methoden der Histopathologischen Responseevaluation mit denen in dieser Studie hier in hohem Maße kongruent. Kroep et al. definierte am Histopathologischen Ansprechen mittels ROC - Analyse bei ähnlicher Vorgehensweise der PET Durchführung, eine Reduktion der Tumor – SUVs als Schwellenwert folgendermaßen: ab einem Rückgang von 40% nach 2 Zyklen Chemotherapie konnte mit einer Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 86% eine Vorhersage des histopathologischen Ansprechens gemacht werden, wobei die durchschnittliche Reduktion der Nonresponder bei 19%, die der Responder bei 65% lag. Im präoperativen PET wurde der Schwellenwert auf 60% festgesetzt, bei den Nonrespondern konnte ein Rückgang um 22%, bei den Responder von 85% beobachtet werden. Die Beträge der Reduktionen im präoperativen PET sind bei den Respondern durchweg höher als in der vorliegenden Studie (85% versus 70%), bei den Nonrespondern jedoch kleiner (22% versus 37,5%). Diese Unterschiede ließen sich mit der verhältnismäßig kleinen Fallzahl (n= 13) erklären. Interessanter Weise liegen die Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur vorliegenden Studie in gleich hohen Bereichen (83-100%), also sowohl nach 2 Zyklen, als auch nach 2 Wochen neoadjuvanter Chemotherapie. Die relativ höhere Sensitivität und Spezifität bei Kroep et al. gegenüber der vorliegenden Arbeit erklärt sich wahrscheinlich daher, dass bei Kroep et al. nicht nach 2 Wochen, sondern nach 2 Zyklen die Evaluation durchgeführt wurde, was einen wesentlich längeren Zeitrahmen umfasst. Dies kann sich in einer in höherem Maße stattgehabten Reduktion des Tumorgewebes als in der vorliegenden Arbeit widerspiegeln.

Cuong et al. (13) führte eine Studie mit 53 Patienten durch, von denen nur 33 eine Staging - PET vorweisen konnten. Es wurden Adeno- und Plattenepithelkarzinome der Speiseröhre und des Gastroösophagealen Übergangs untersucht. Da die PET Untersuchung im 3-dimensionalen Modus durchgeführt wurde lag die applizierte Aktivität mit 70-120 MBq bei weniger als der Hälfte der verwendeten Aktivität in der vorliegenden Studie. Es erfolgte eine Beurteilung der PET, indem rein visuell dichotom in metabolisches Ansprechen versus Nicht-Ansprechen unterteilt wurde. Diese Unterteilung wurde im Zusammenhang mit der postoperativen Histologie sowie dem Überleben ausgewertet. Es konnten signifikante Unterschiede ( $p=0,001$ ) bezüglich des Metabolischen Ansprechverhaltens festgestellt werden, wobei das relative Sterberisiko bei den Metabolischen Nonrespondern nahezu 6 mal höher lag als bei den Respondern und mit einer Genauigkeit von 81% in eine Responsegruppe eingeteilt werden konnte. Eine Sensitivität wird nicht dezidiert formuliert. In den statistischen Tendenzen decken sich die Ergebnisse mit denen der vorliegenden Studie.

Flamen et al. (19) untersuchte Adeno- und Plattenepithelkarzinome von 36 Patienten, bei denen eine präoperative Radiochemotherapie durchgeführt wurde. Erhoben wurde eine visuelle Beurteilung im Vergleich von einer „PET vor-“ zu einer „PET nach neoadjuvanter Therapie“ und so in „kompletten-“, „quasi-kompletten Rückgang“ und „progrediente Erkrankung“ eingeteilt. Darauf wurde eine „tumor-to-liver uptake ratio“ (=„TUR“) gemessen und in Zusammenhang mit der visuellen Beurteilung gebracht. Für „komplettes Ansprechen“ und „quasi komplettes Ansprechen“ wurde eine TUR von 82-86% eruiert, bei teilweisem Ansprechen ein TUR-Median von 54%, bei unveränderter Erkrankung von 7% und bei Progression von -17%. Die Sensitivität der PET für eine Voraussage des Ansprechens, definiert durch eine pT0N0M0-Klassifizierung, lag bei 71%, der positive prädiktive Wert bei 67%, die Spezifität betrug 82% und der negative prädiktive Wert 50%, wobei die Genauigkeit für die Evaluation des Ansprechens bei den Adenokarzinomen höher war (81%) als bei Plattenepithelkarzinomen (67%). Flamen et al. begründete die falsch positive Rate an Respondern und den relativ niedrigen negativen prädiktiven Wert durch eine bei Bestrahlung oftmals induzierte Entzündung der Speiseröhre und damit höherem FDG Uptake des Gewebes, was bei Chemotherapie eher selten zu beobachten ist. Die falsch negative Rate wurde auf minimal verbleibende Tumorreste im Tumorbett

zurückgeführt. Was zusätzlich ein Grund für die im Verhältnis zu der vorliegenden Studie niedrigere Sensitivität sein könnte, ist die Definition für „Ansprechen“: Flamen et al. wählte die TNM Klassifikation mit den Kriterien T0N0M0, um einen kompletten Response zu bestätigen. Im Gegensatz dazu verwendet die vorliegende Studie den rein histologisch erhobenen Regressionsgrad im Tumorbett (siehe Punkt 2.2.9), der in hohem Maße mit dem Überleben korreliert (7). So konnte in der vorliegenden Studie eine höhere Sensitivität erlangt werden.

Downey et al. (12) untersuchte 39 Patienten (davon 26 mit Adeno- und 13 mit Plattenepithelkarzinomen der Speiseröhre), die eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhielten. Das Responseverhalten wurde auf das 2-Jahresüberleben bezogen, der Schwellenwert bei 60% Reduktion des SUV Maximums vom prätherapeutischen auf das präoperative PET festgelegt. So wiesen Patienten ab einer Änderung von weniger als 60% ein 2-Jahres Überleben von 63% und ab einer Reduktion von mehr als 60% ein 2-Jahres Überleben von 89% auf, wobei der Unterschied zwischen Nonrespondern und Respondern als signifikant galt ( $p=0,055$ ). Sowohl die statistischen Größen als auch der Betrag der Reduktion bewegt sich in den in der vorliegenden Studie beschriebenen Bereichen.

Arslan et al. (4) evaluierte 24 Patienten mit Ösophaguskarzinomen, die neoadjuvante Radiochemotherapie erhielten und aufgrund der postoperativen Histologie in Responder (T0M0N0 oder „nur mikroskopisch nachweisbarer Resttumor“) und Nonresponder (alle anderen) unterteilt wurden. Die PET-Auswertung wurde zum einen visuell (in der PET vor Operation: „kein oder nur leichter FDG Uptake“ – „abgeschwächter, aber abnorm hoher FDG Uptake“ – „keine Änderung des FDG-Uptake“), zum anderen mittels einer dreidimensionalen quantifizierenden Technik mit Messung des SUV Maximums und -Durchschnitts in einem den Tumorbereich umfassenden Voxel mit 0,43 cm Kantenlänge, durchgeführt. Während in der vorliegenden Studie die Änderung von PET 1 auf 3 zur Evaluation herangezogen wurde, verwendete Arslan et al. (4) den prozentualen Anteil der Restaktivität im Tumorbereich als Objekt der Analyse. Diese ergab, dass die visuelle Beurteilung mit einem  $p$  von 0,03 nur mit dem SUV Maximum korrelierte, interessanterweise aber nur die in der PET errechnete Änderung des Tumolvolumens von PET 1 auf 3 einen signifikanten Unterschied ( $p=0,03$ ) bezüglich der Vorhersage des Ansprechens erbringen konnte. Die

visuelle Einteilung in Response – Gruppen ergab eine Sensitivität von 61%, eine Spezifität von 33%, einen positiven prädiktiven Wert von 73% und einen negativen prädiktiven Wert von 22%. Dies steht im Gegensatz zu der vorliegenden Studie und den oben angeführten Veröffentlichungen. So mögen eventuell Unterschiede in der PET – Durchführung und ihrer Verarbeitung von Bedeutung für das Ergebnis sein oder eine zu kleine Stichprobe.

Couper et al. (9) veröffentlichte 1998 Untersuchungen an 14 Patienten mit Adeno- und Plattenepithelkarzinomen, von denen 10 eine neoadjuvante Chemotherapie in kurativer Intention erhielten. Er wandte eine „Tumor-to-liver-ratio“ (=„TLR“) an, die anders als die gleich klingende Methode von Flamen et al. (19) aber ähnlicher der Methode von Arslan et al. (4) auf Voxel basierte, jedoch auch mit einer prätherapeutischen PET und einer PET nach 1 bis 2 Zyklen (8 bis 13 Wochen) Chemotherapie durchgeführt wurde. Als Response – Referenz dienten klinisch Gewichtsverlust und Dysphagie, röntgenologisch wurde der CT-Befund herangezogen. Obgleich diese Studie keinen Schwellenwert nennt ab welcher Reduktion der „TLR“ ein Ansprechen vorliegt, so werden doch höhere Übereinstimmungen von klinischem Ansprechen und PET-Reduktion um mehr als 30% vermerkt als im Vergleich mit dem CT – Befund allein. Sicherer Nonresponse fand sich bei der Zunahme der „TLR“ über die Dauer der Chemotherapie, wohingegen ab einem Rückgang von mehr als 36% das längste erkrankungsfreie Überleben nachgewiesen werden konnte. Auch diese Studie konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen SUV – Entwicklung eines Patienten während der neoadjuvanten Behandlung bestätigen.

#### 4.3.4 Korrelation der Änderungen der Tumor SUVs und Untergrundverhältnisse zwischen PET 1 auf 2 zu PET 1 auf 3

Setzt man die Änderungen von PET 1 auf 2 zu PET 1 auf 3 in Beziehung zueinander, so findet man bei den Respondern hohe Korrelationen bei Änderung des Tumor SUV Durchschnitts und -Maximums sowie Tumor SUV Maximum/Leber (0,750; 0,733 und 0,814). Die Punktwolke ist also relativ nahe um die Regressionsgerade herum angeordnet. Nicht signifikante Korrelationen können nur bei Tumor SUV Durchschnitt/Leber und Tumor SUV Maximum/Muskel verzeichnet werden (p-Werte: 0,101 und 0,097).

Das bedeutet, dass für die Änderungen von PET 1 auf 3 bei Tumor SUV Maximum/Leber die größte Abhängigkeit gegenüber den Änderungen von PET 1 auf 2 bestehen. Die Steigung der Regressionsgeraden ist stets positiv, das heißt, die Reduktion von PET 1 auf 2 steht in positivem Zusammenhang (je mehr desto mehr, bzw. vice versa) mit denen von PET 1 auf 3. Der Schnittpunkt der Regressionsgeraden mit der Y-Achse befindet sich stets im Negativen, da es sich um eine Reduktion handelt.

Das bedeutet: Bei den Respondern kann bei Betrachtung des Tumor SUVs oder des Tumor/Leberverhältnisses in relativ hohem Maße von der Änderung von PET 1 auf 2 auf die Änderung von PET 1 auf 3 geschlossen werden.

Bei den Nonrespondern findet man nur bei den Änderungen des Tumor SUV Durchschnitts und -Maximums signifikante, wenn auch dem Betrag nach nicht besonders hohe Korrelationen zwischen den Änderungen von PET 1 auf 2 zu PET 1 auf 3 (0,520 und 0,573). Bei den Tumor/Untergrundverhältnissen findet sich keine signifikante Korrelation, das heißt, die Punktwolke um die Regressionsgerade streut mehr als bei den Respondern und bei den verrechneten Werten ist keine Korrelation nachweisbar. Also besteht bei den Nonrespondern nur ein geringer Zusammenhang bei den Tumor SUVs zwischen den Änderungen von PET 1 auf 2 zu 1 auf 3.

Wieder et al. (70) konnte ebenso in einer 20 Patienten umfassenden Studie, bei der eigentlich CT- Befunde und PET Befunde in Bezug auf Ihre Genauigkeit Ansprechverhalten vorhersagen zu können, im Zentrum der Analyse stehen, zeigen, dass Änderungen des SUV innerhalb von 14 Tagen Chemotherapie in hohem Maße mit den Änderungen nach Abschluss der Chemotherapie korrelieren ( $p = 0,0007$ ).

## 5. Zusammenfassung

Nur etwa 20%-30% der Patienten mit lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs und Magens zeigen ein günstiges Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie. Vorangegangene Arbeiten haben ergeben, dass sich diese Subgruppe von Patienten mit Hilfe der Positronen Emissions Tomographie mit dem Glukoseanalogon [<sup>18</sup>F]Fluorodeoxyglukose (FDG-PET) frühzeitig erfassen läßt. Ziel dieser Arbeit war es verschiedene methodische Ansätze zur Beurteilung des Therapieansprechens in der PET zu vergleichen. Im Einzelnen wurden dazu der Einfluß des Untersuchungszeitpunkts, die Bedeutung der Tumorabgrenzung („region of interest“, (ROI) Definition) sowie unterschiedliche Verfahren zur Normalisierung der FDG Anreicherung des Tumorgewebes verglichen. Als Referenzstandard diente das Histologische Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie.

Bei 80 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs oder Magens ergaben sich dabei die folgenden Ergebnisse: Die mittlere und maximale FDG-Aufnahme des Tumorgewebes zeigten unter neoadjuvanter Therapie einen sehr ähnlichen Verlauf. Mit Hilfe beider Parameter konnte das histologische Ansprechen auf die Therapie mit vergleichbarer Genauigkeit vorhergesagt werden. Bei einer Änderung der mittleren FDG-Anreicherung um weniger als 31% nach 2 Wochen Chemotherapie konnte im untersuchten Patientengut mit 97% Wahrscheinlichkeit von einem Nicht-Ansprechen ausgegangen werden, bei einer Änderung der maximalen FDG Anreicherung im Tumor um weniger als 36% mit 94% Wahrscheinlichkeit. Die FDG Anreicherung nach 2 Wochen Therapie selbst war dagegen nicht mit dem Tumoransprechen korreliert. Zur frühzeitigen Beurteilung des Therapieansprechens sind somit eine Ausgangsuntersuchung vor Therapie und eine Verlaufskontrolle unter laufender Therapie erforderlich.

Wurde die Veränderungen der FDG-Anreicherung im Tumor auf die Leber normalisiert, so ergab sich eine vergleichbare Genauigkeit wie für die nicht normalisierte FDG Anreicherung im Tumor. Eine Normalisierung auf die Muskulatur verringerte dagegen die diagnostische Genauigkeit. Ursache dafür war

die variable und unter Therapie systematisch rückläufige FDG-Anreicherung in der Muskulatur.

Der Vergleich von verschiedenen Untersuchungszeitpunkten ergab, dass sich 2 Wochen nach Einleitung einer neoadjuvanten Therapie das Tumoransprechen bereits mit ähnlicher Genauigkeit wie am Ende der Therapie beurteilen läßt. Alle Tumoren mit histologischem Ansprechen zeigten nach Abschluß der Therapie einen mittleren „standardized uptake value“ (SUV) von weniger als 3.6. Im Gegensatz zeigten nur 28% der histologisch nicht ansprechenden Tumoren einen SUV von weniger als 3.6.

Diese Ergebnisse bestätigen, dass mit Hilfe der FDG-PET bereits nach einem kurzen Therapieintervall mit hoher Wahrscheinlichkeit diejenigen Patienten detektiert werden, die keinen Vorteil aus einer neoadjuvanten Chemotherapie ziehen können. Dies kann zu einer Optimierung der Lebensqualität der Betroffenen beitragen, indem früher alternative Therapien eingesetzt werden können. Sowohl die Abnahme des Tumor SUVs als auch die Abnahme des Tumor/Leberverhältnisses kann für die Beurteilung des Ansprechens auf die neoadjuvante Chemotherapie eingesetzt werden. Auch maximale und mittlere SUVs erbringen bei der Beurteilung des Therapieansprechens ähnliche Ergebnisse. Die FDG-PET erweist sich anhand dieser Daten als ein robustes Verfahren zur frühzeitigen Beurteilung der Effektivität einer neoadjuvanten Chemotherapie.

## 6. Anhang

Alle Tabellen und Diagramme stammen aus eigener Quelle des Autors.

### 6.1 Tabellen

- 1: (3 Teiltabellen): Übersicht über die Nomenklatur der Tumor SUVs, der Änderungen der Tumor SUVs und der Änderungen der Tumor/Untergrundverhältnisse, (Änderung =  $\Delta$ )
- 2: (2 Teiltabellen) Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver prädiktiver Wert
- 3: Übersicht der Tumorentitäten aller erhobenen Patienten
- 4: Übersicht der Daten aller Patienten mit kompletten Daten
- 5: Anzahl und Anteil der auswertbaren Patienten (n=56) an der Gesamtzahl der Patienten mit abgeschlossenen Daten (n=80), nach Tumorentitäten sortiert
- 6: Anzahl und Anteil der Nonresponder (NR) und Responder (R) an den auswertbaren Patienten, nach Tumorentität unterteilt
- 7: Chemotherapieschema, Anzahl der Patienten und Anzahl der Zyklen, Abkürzungen PLF-Schema: siehe oben, Campto: Irinotecan, 5FU: 5-Fluoruraci, Eto: Etoposid, Leuco: Leucoforin, OLF-Schema: siehe oben
- 8: Statistische Werte der Leber-SUVs in PET 1,2 und 3
- 9: (2 Teiltabellen): Testung nach Wilcoxon: PET 1 auf 2, PET 2 auf 3 und PET 1 auf 3; Statistische Werte der Paravertebral-SUVs in PET 1,2, und 3
- 10: Korrelation von Tumor/Leberverhältnis zu Tumor SUV Durchschnitt (=Korrelation „a“)
- 11: Korrelation von Tumor Durchschnitt/Muskelverhältnis zu Tumor SUV Durchschnitt (=Korrelation „b“); Korrelation von Tumor Maximum/Leberverhältnis zu Tumor SUV Maximum (=Korrelation „c“); Korrelation von Tumor Maximum/Muskelverhältnis zu Tumor SUV Maximum (=Korrelation „d“)
- 12: Tumor SUV Durchschnitt (TuDur) und Tumor SUV Maximum (TuMax) von PET 1 bis 3; Änderungen des Tumor SUV Durchschnitts von PET 1 auf 2 ( $\Delta$ TuDur 1-2) und von PET 1 auf 3 ( $\Delta$ TuDur 1-3); Änderungen des Tumor SUV Maximums von PET 1 auf 2 und 1 auf 3 ( $\Delta$ TuMax 1-2, bzw. 1-3); Änderungen des Tumor SUV Durchschnitt/Leberverhältnisses ( $\Delta$ TuDur/Leber), Änderungen des Tumor SUV Durchschnitt/Muskelverhältnisses ( $\Delta$ TuDur/Muskel); Änderungen des Tumor SUV Maximum/Leberverhältnisses ( $\Delta$ TuMax/Leber) und Tumor SUV Maximum/Muskelverhältnisses; die Standardabweichung wird als  $\pm$  des Wertes angegeben
- 13: Tumor SUV Durchschnitt in PET 1 bis 3 mit p-Wert und Fläche unter der Kurve der ROC – Analyse
- 14: Tumor/Untergrundverhältnisse bei den Änderungen von PET 1 auf 2 mit p-Wert und Fläche unter der Kurve der ROC - Analyse
- 15: Tumor/Untergrundverhältnisse bei den Änderungen von PET 1 auf 3 mit Fläche unter der Kurve der ROC – Analyse
- 16: Schwellenwerte der SUVs und Tumor/Untergrundverhältnisse; Erläuterungen der Entscheidungsfindung bei den einzelnen Werten: siehe unten

- 17: Tumor SUV Durchschnitt in PET 3 aufgelistet nach ROC - Analyse mit den Ergebnissen nach Youden und Distanz. Beim rot unterlegten Schwellenwert: von SUV von 3,615 findet sich in der ROC - Analyse - Kurve zugleich die geringste Distanz vom linken oberen Eck (Maximum an Sensitivität und Spezifität) und die maximal weiteste Entfernung vom rechten unter Eck (Minimum an Sensitivität und Spezifität)
- 18: Änderung des Tumor SUV Maximums von PET 1 auf 2 aufgelistet nach ROC - Analyse mit den Ergebnissen nach Youden und Distanz; Schwellenwert: rot; diskutierter Wert: grün
- 19: Änderung von Tumor Durchschnitt/Leber von PET 1 auf 2 aufgelistet nach ROC - Analyse mit den Ergebnissen nach Youden und Distanz; Schwellenwert: rot; diskutierter Wert grün
- 20: Differenz der Beträge nach Youden und Distanz bei Änderung von Tumor Durchschnitt/Leber von PET 1 auf 2
- 21: Änderung von Tumor Maximum/Muskel von PET 1 auf 2 aufgelistet nach ROC - Analyse mit den Ergebnissen nach Youden und Distanz; Schwellenwert: rot; diskutierter Wert: grün
- 22: Differenz der Beträge nach Youden und Distanz bei Änderung von Tumor Maximum/Muskel von PET 1 auf 2
- 23: Änderung des Tumor SUV Maximum von PET 1 auf 3 aufgelistet nach ROC - Analyse mit den Ergebnissen nach Youden und Distanz; Schwellenwert: rot
- 24: Differenz der Beträge nach Youden und Distanz bei Änderung von Tumor Maximum von PET 1 auf 3
- 25: (2 Teiltabellen) Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert für den Schwellenwert von PET 3
- 26: (2 Teiltabellen) Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert des Schwellenwertes der Änderung des Tumor SUV Durchschnitts von PET 1 auf 2
- 27: (2 Teiltabellen): Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse: Anzahl der Patienten nach der Einteilung der Tabelle 25+26, Anzahl n (von A,B,C,D nach Tabelle 2), Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert für die einzelnen Schwellenwerte
- 28: TNM-Klassifikation: Anzahl n und Anteil der Nonresponder (NR) und Responder (R) am Tumor-Status
- 29: TNM-Klassifikation: Anzahl n und Anteil der Nonresponder (NR) und Responder (R) am Lymphknoten-Status (N-Status)
- 30: TNM-Klassifikation: Anzahl n und Anteil der Nonresponder (NR) und Responder (R) am Metastasen-Status
- 31: Anzahl n und Anteil des Residualtumors an den Nonrespondern (NR) und Respondern (R)
- 32: Anzahl n und Anteil des Grading bei Nonrespondern (NR) und Respondern (R)
- 33: Anzahl n und Anteil an der Lauren-Klassifikation bei Nonrespondern (NR) und Respondern (R)
- 34: Vorkommen von Siegelringzellen bei Nonrespondern und Respondern
- 35: Nachweis von Muzin bei Nonrespondern und Respondern

## 6.2 Diagramme

- 1: ROC - Analyse – Kurve: ein Beispiel
- 2: Boxplot: SUVs der Leber (Leber mean) in PET 1,2 und 3
- 3: Boxplot: SUVs der Paravertebralmuskulatur (Muskel mean) in PET 1,2 und 3
- 4: (3 Abbildungen): Scatterplot: Tumor/Leberverhältnis (tu mean / mean leb) zu Tumor SUV Durchschnitt (tu mean) mit Response – Gruppen kodierter Regressionsgerade bei PET 1 bis 3; Nonresponder (Nonr.): rot, Responder(R.): grün, alle Patienten zusammen: schwarz
- 5: Boxplot: Tumor SUV Durchschnitt in PET 1, PET 2 und PET 3 bei Nonrespondern und Respondern
- 6: Fläche unter der Kurve von Tumor SUV Durchschnitt in PET 3, Betrag der Flächen: siehe Tabelle 13 (Sensitivity = Sensitivität; Specificity = Spezifität)
- 7: (4 Abbildungen): Boxplot: Änderungen in Prozent von PET 1 auf 2 bei: 1) Tumor SUV Maximum, 2) Tumor SUV Durchschnitt, 3) Tumor SUV Durchschnitt/Leber, 4) Tumor SUV Maximum/Muskel
- 8: (4 Abbildungen) Beispiele der „Fläche unter der Kurve“ bei Änderung von PET 1 auf 2 zum Vergleich bei: 1) Tumor SUV Maximum, 2) Tumor SUV Durchschnitt, 3) Tumor SUV Durchschnitt/Leber, 4) Tumor SUV Maximum/Muskel, Betrag der Flächen: siehe Tabelle 14
- 9: (4 Abbildungen): Boxplot: Änderungen von PET 1 auf 3 bei: 1) Tumor SUV Maximum, 2) Tumor SUV Durchschnitt, 3) Tumor SUV Durchschnitt/Leber, 4) Tumor SUV Maximum/Muskel
- 10: (4 Abbildungen) Beispiele der „Fläche unter der Kurve“ bei Änderung von PET 1 auf 3 zum Vergleich bei: 1) Tumor SUV Maximum, 2) Tumor SUV Durchschnitt, 3) Tumor SUV Durchschnitt/Leber, 4) Tumor SUV Maximum/Muskel, Betrag der Flächen: siehe Tabelle 15
- 11: Graphische Darstellung von Youden und Distanz; roter Rahmen: Zusammenfallen des Maximums nach Youden und des Minimums der Distanz beim Schwellenwert
- 12: Graphische Darstellung des Minimums der Distanz (Pfeil 2), der beiden Maxima nach Youden (Pfeil 1 und 3) in der ROC - Analyse Kurve sowie das Zusammenfallen der beiden Größen in der blauen Ellipse
- 13: Graphische Darstellung von Youden und Distanz bei Änderung von Tumor Durchschnitt/Leber von PET 1 auf 2: Youden mit zwei Maxima (Pfeil 1,3) und Distanz mit einem Minimum (Pfeil 2).
- 14: Graphische Darstellung von Youden und Distanz bei Änderung von Tumor Durchschnitt/Leber von PET 1 auf 2
- 15: Graphische Darstellung von Youden und Distanz bei Änderung von Tumor Maximum/Muskel von PET 1 auf 2; Pfeil 1: Minimum nach Distanz, Pfeil 2: Maximum nach Youden
- 16: Graphische Darstellung von Youden und Distanz bei Änderung von Tumor Maximum von PET 1 auf 3
- 17: TNM-Klassifikation: Anzahl n und Anteil der Nonresponder (NR) und Responder (R) am Tumor-Status
- 18: TNM-Klassifikation: Anzahl n und Anteil der Nonresponder (NR) und Responder (R) am Lymphknoten-Status (N-Status)
- 19: TNM-Klassifikation: Anzahl n und Anteil der Nonresponder (NR) und Responder (R) am Metastasen-Status

- 20: Anzahl n und Anteil des Residualtumors an den Nonrespondern (NR) und Respondern (R)
- 21: Anzahl n und Anteil des Grading bei Nonrespondern (NR) und Respondern (R)
- 22: Anzahl n und Anteil der Lauren-Klassifikation bei Nonrespondern (NR) und Respondern (R)
- 23: Vorkommen von Siegelringzellen bei Nonrespondern und Respondern
- 24: Nachweis von Muzin bei Nonrespondern und Respondern
- 25: Schwellenwert von 3,615: 100% der histologischen Responder befanden sich unterhalb dieses Wertes
- 26: Boxplot der Änderungen des Tumor SUV Durchschnitts von PET 1 auf 2 (Change tu mean 1\_2) getrennt nach Responsegruppen
- 27: ROC – Analyse – Graph für die Änderungen des Tumor SUV Durchschnitts von PET 1 auf 2 mit dem Maximum nach Youden (Pfeil 3) und der zweitgeringsten Distanz (Pfeil 4) bei der blauen Ellipse, dem zweithöchsten Maximum nach Youden (Pfeil 2) und dem Minimum der Distanz (Pfeil1) bei der roten Ellipse
- 28: Boxplot der Änderungen des Tumor SUV Maximums von PET 1 auf 2 (Change tu max 1\_2) getrennt nach Responsegruppen

## 7. Literaturverzeichnis

- 1: Ajani J., Komaki R., Putnam J. B., Walsh G., Nesbit J., Pisters P. W., Lynch P. M., Vaporciyan A., Smythe R., Lahoti S., Raijman I., Swisher S., Martin F. D., Roth J. A.: A three - step strategy of induction chemotherapy then chemoradiation followed by surgery in patients with potentially resectable carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction; *Cancer* (2001), Vol 92, No 2, 279-286
- 2: Ajani J. A., Mansfield P. F., Lynch P. M., Pister P. W., Feig B., Dumas P., Evans D. B., Raijman I, Hargraves K., Curley S., Ota D. M.: Enhanced staging and all chemotherapy preoperatively in patients with potentially resectable gastric carcinoma; *Journal of Clinical Oncology* (1999), Vol 17, No 8, 2403-2411.
- 3: American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois; AJCC cancer staging manual, Sixth Edition (2002), Springer Verlag New York, Inc.
- 4: Arslan N., Miller T. R., Dehdashti F., Battafarano R. J., Siegel B. A.: Evaluation of response to neoadjuvant therapy by quantitative 2-Desoxy-2-(18F)Fluoro-D-Glucose with positron emission tomography in patients with esophageal cancer; *Molecular Imaging an Biology* (2002), Vol 4, No 4, 301-310
- 5: Avril N. E., Weber W. A.: Monitoring response to treatment in patients utilizing PET; *Radiologic Clinics of North America* (2005), Vol 43, 189 – 204
- 6: Becker K., Mueller J., Fink U., Siewert J. R., Höfler H.: Morphologic response evaluation of gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy; *Verl. Dtsch. Ges. Path.* (2000), Vol 84, 164-174
- 7: Becker K., Müller J. D, Schuhmacher C., Ott K., Fink U., Busch R., Böttcher K., Siewert J. R., Höfler H.: Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy; *Cancer* (2003), Vol 98, 1521-1530
- 8: Choi J. Y., Jang H. J., Shim Y. M., Kim K., Lee K. S., Lee K. H., Choi Y, Choe Y. S., Kim B. T.: 18F-FDG PET in patients with squamous cell carcinoma undergoing curative surgery: prognostic implications; *Journal of Nuclear Medicine* (2004), Vol 45, 1843-1850
- 9: Couper W., McAteer D., Wallis F., Norton M., Welch A., Nicolson M, Park K. G. M.: Detection of of response to chemotherapy using positron emission tomography in patients with esophageal and gastric cancer; *British Journal of Surgery* (1998), Vol 85, 1403-1406
- 10: Cunningham D., Allum W. H., Stenning S. P., Thompson J. N., Van de Velde C. J. H., Nicolson M., Scrafte J. H., Lofts F. J., Falk S. J., Iveson T. J., Smith D. B., Langley R. E., Verma M., Weeden S., Chua M. S., Chua Y. J.:

Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer; *New England Journal of Medicine* (2006), Vol 355, No 1, 11-20

- 11: DeMeester S. R.: Adenocarcinoma of the esophagus and cardia. A review of the disease and its treatment; *Annals of Surgical Oncology* (2006), Vol 13 (1), 1-19
- 12: Downey R. J., Akhurst T., Ilson D., Ginsberg R., Bains M. S., Gonen M., Koong H., Gollub M., Minsky B. D., Zakowskie M., Turnbull A., Larson S. M., Rusch V.: Whole body 18FDG-PET and the response of esophageal cancer to induction therapy: Results of a prospective trial; *Journal of Clinical Oncology* (2003), Vol 21, No 3, 428-432
- 13: Duong C. P., Hicks R. J., Weih L. A., Drummond E., Leong T., Michael M., Thomas R. J. S.: FDG-PET status following chemoradiotherapy provides high management impact and powerful prognostic stratification on oesophageal cancer; *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (2006), Vol 33, No 7, 770-778
- 14: Flamen P.: Positron emission tomography in colorectal cancer; *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* (2002) Vol 16, 237-251
- 15: Flamen P.: Positron emission tomography in gastric and esophageal cancer, Review; *Current Opinion in Oncology* (2004), Vol 16, No 4, 359-363
- 16: Flamen P., Lerut T., Haustermans K., van Cutsem E., Mortelmans L.: Position of positron emission tomography and other imaging diagnostic modalities in esophageal cancer; *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, (2004), Vol 48, 96-108
- 17: Flamen P., Lerut A., van Cutsem E., Cambier J. P., Maes A., de Wever W., Peeters M., de Leyn P., van Raemdonck D., Mortelmans L.: The Utility of Positron emission tomography for the diagnose and staging or recurrent esophageal cancer; *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* (2000), Vol 129, 1085-1092
- 18: Flamen P., Lerut A., van Cutsem E.: Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma; *Journal of Clinical Oncology* (2000), Vol 18, 3202-3210
- 19: Flamen P., van Cutsem E., Lerut A., Cambier J. P., Hausermans K., Bormans G., De Leyn P., van Raemdock D., Wever W. D., Ectors N., Maes A., Mortelmans L.: Positron emission tomography for assessment of the response to induction radiochemotherapy in locally advanced oesophageal cancer; *Annals of Oncology* ( 2002), Vol 13, 261-268
- 20: Gebrauchsinformation und Fachinformation: FTGTUM Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: Klinikum rechts der Isar der TU München, Nuklearmedizinische Klinik

- 21: Gregoire V.: Is the any future in radiotherapy planning without the use of PET: anraveling myth...; *Radiotherapy and Oncology* (2994), Vol 73, 261-263
- 22: Helmberger H., Baum U., Dittler H. J., Sendler A., Schulte B., Herter B., Fink U., Gerhardt P.: Adenocarcinoma of the gastro-esophageal junction: CT for monitoring during neoadjuvant chemotherapy, *European Journal of Radiology* (1996), Vol 23, 107-110
- 23: Hermann R. M., Horstmann O., Haller F., Perske C., Christiansen H., Hille A., Schmidberger H., Füzési L.: Histomorphological tumor regression of esophageal carcinoma after neoadjuvant radiochemotherapy: which score to use? *Diseases of the Esophagus* (2006), Vol 19, 329-334
- 24: Ichiya Y, Kuwabara Y, Otsuka M., Tahara T., Yoshikai T., Fukumura T., Jingu K., Masuda K.: Assessment of response to cancer therapy using fluorine-18-Fluorodesoxyglucose and positron emission tomography; *Journal of Nuclear Medicine* (1991), Vol 32, 1655-1660
- 25: Junginger T., Gockel I., Kneist W., Gönner U.: Das Ösophaguskarzinom – Diagnostik und interdisziplinäres Therapiekonzept; *Ärzteblatt Rheinland-Pfalz* (2006), No 8, 18-23
- 26: Kalish R. J., Clancy P. E., Orringer M. B., Appelman H. D.: Clinical, epidemiologic and morphologic comparison between adenocarcinomas arising in Barrett's esophageal mucosa and in the gastric cardia; *Gastroenterology* (1984), Vol 86, 461-467
- 27: Kelloff G. J., Hoffmann J. M., Johnson B., Scher H. I., Siegel B. A., Cheng E. Y., Cheson B. D., O'Shaughnessy J., Guyton K. Z., Mankoff D. A., Shankar L., Larson S. M., Sigman C. C., Schilsky R. L., Sullivan D. C.: Progress and promise of FDG-PET imaging for cancer patient management and oncologic drug development; *Clinical Cancer Research* (2005), Vol 11, No 8, 2785-2808
- 28: Kelsen D. P., Ginsberg R., Pajak T. F., Sheahan D. G., Gunderson L., Mortimer J., Estes N., Haller D. G., Ajani J., Kocha W., Minsky B. D., Roth J. A.: Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer; *New England Journal of Medicine* (1998), Vol 339, 1979-1984
- 29: Kroep J. R., van Groeningen C. J., Cuesta M. A., Craanen M. E., Hoekstra O. S., Comans E. F. I., Bloemena E., Hoekstra C. J., Golding R. P., Twisk J. W. R., Peters G. J., Pinedo H. M., Lammertdama A. A.: Positron emission tomography using 2-deoxy-2-(18F)-fluoro-d-glucose for response monitoring in locally advanced gastroesophageal cancer; a comparison of different analytical methods; *Molecular Imaging and Biology* (2003), Vol 5, No. 5, 337-346

- 30: Lauren P.: The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal type carcinoma: An attempt at a histo-clinical classification; *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica* (1965), Vol 64, 31-43
- 31: Lordick F., Ott K., Krause B. J., Weber W. A., Becker K., Stein H. J., Lorenzen S., Schuster T., Wieder H., Herrman K., Bredenkamp R., Höfler H., Fink U., Peschel C., Schwaiger M., Siewert J. R.: PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial; *Lancet Oncology* (2007), Vol 8, 797-807
- 32: Macdonald J. S., Smalley S. R., Benedetti J., Hundahl S. A., Estes N. C., Stemmermann G. N., Haller D. G., Ajani J., Gunderson L. L., Jessup J. M., Martenson J. A.: Chemotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction; *New England Journal of Medicine* (2001), Vol 345, No 10, 725-730
- 33: Mandard A. M., Dalibard F., Mandard J. C., Marnay J., Henry-Amar M., Petiot J. F., Roussel A., Jacob J. H., Segol P., Samama G., Ollivier J. M., Bonvalot S., Gignoux M.: Pathological assessment of tumor regression after preoperative chemotherapy of esophageal carcinoma; *Cancer* (1994), Vol 73, 2680-2686
- 34: McAteer D., Wallis F., Couper G., Norton M., Welch A., Bruce D., Park K., Nicolson M., Gilbert F. J., Sharp P.: Evaluation of 18F-FDG positron emission tomography in gastric and oesophageal carcinoma; *British Journal of Radiology* (1999), Vol 72, 525-529
- 35: Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: A randomised controlled trial; *Lancet* (2002), Vol 359, 1727-1733
- 36: Mochiki E., Kuwano H., Kato H., Asao T., Oriuchi N., Endo K.: Evaluation of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography for gastric cancer; *World Journal of Surgery* (2004), Vol 28, 247-253
- 37: Moertel C. G., Hanley J. A.: The effect of measuring error on the results of therapeutic trials in advanced cancer; *Cancer* (1976); Vol 38, 388-394
- 38: Ott K., Fink U., Becker K., Stahl A., Dittler H. J., Busch R., Stein H. J., Lordick F., Link T., Schwaiger M., Siewert J. R., Weber W. A.: Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: Results of a prospective trial; *Journal of Clinical Oncology* (2003), Vol 21, No 24, 4604-4610
- 39: Ott K., Lordick F., Herrmann K., Krause B. J., Schuhmacher C., Siewert J. R.: The new credo: Induction chemotherapy in locally advanced gastric cancer. Consequences for surgical strategies; *Gastric Cancer* (2008), Vol 11, 1-9

- 40: Ott K., Weber W. A., Fink U., Helmberger H., Becker K., Stein H. J., Müller J., Schwaiger M., Siewert J. R.: Fluorodesoxyglucose - positron emission tomography in adenocarcinomas of the distal esophagus and cardia; *World Journal of Surgery* (2003), Vol 27, 1035-1039
- 41: Ott K., Weber W. A., Lordick F., Becker K., Busch R., Herrmann K., Wieder H., Fink U., Schwaiger M., Siewert J. R.: Metabolic imaging predicts response, survival and recurrence in adenocarcinoma of the esophagogastric junction; *Journal of Clinical Oncology* (2006), Vol 24, No 29, 4692-4698
- 42: Ott K., Weber W. A., Siewert J. R.: The importance of PET in diagnosis and response evaluation of esophageal cancer; *Diseases of the esophagus* (2006), Vol 19, 433-442
- 43: Pieterman R. M., van Putten J. W., Meuzelaar J. J., Mooyaart E. L., Vaalburg W., Koeter G. H., Fiedler V., Pruijm J., Groen H. M.: Preoperative staging of non-small-cell-lung cancer with positron-emission tomography; *New England Journal of Medicine* (2000), Vol 343, 254-261
- 44: Schwaiger M.: Functional imaging for assessment of therapy; *The British Journal of Radiology* (2002), Vol 75, 67-73
- 45: Siewert J. R., Stein H. J.: Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *British Journal of Surgery* 1998, 85, 1457-1459
- 46: Siewert J. R.: *Chirurgie, siebte komplett überarbeitete Auflage*. Springer Verlag, 2000
- 47: Siewert J. R., Sendler A, Fink U., Harder F., Rothmund M.: *Praxis der Visceralchirurgie – Onkologische Chirurgie*; Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (2001), 49-488
- 48: Siewert J. R., Stein H. J., Sendler A., Fink U.: Surgical resection for cancer of the cardia; *Seminars in Surgical Oncology* (1999), Vol 17, 125-131
- 49: Spaepen K., Stroobants S., Dupont P., Bormans G.: (18-F) FDG PET monitoring of tumor response to chemotherapy: Does 18-F FDG uptake correlate with the viable tumor cell fraction?: *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (2003), DOI: 10.1007/s00259-003-1120-6
- 50: Stahl A., Ott K., Weber W. A., Becker K., Link T., Siewert J. R., Schwaiger M., Fink U.: FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathologic findings; *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (2003), Vol 30, No 2, 288-295
- 51: Stahl A., Ott K., Schwaiger M., Weber W. A.: Comparison of different SUV-based methods for monitoring cytotoxic therapy with FDG PET; *European*

Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2004), Vol 31, No 11, 1471-1479

- 52: Stahl A., Stollfuss J., Ott K., Wieder H., Fink U., Schwaiger M., Weber W. A.: FDG PET and CT in locally advanced adenocarcinoma of the distal esophagus; *Nuklearmedizin* (2005), Vol 44, 249-255
- 53: Stahl A., Wieder H., Wester H. J., Piert M., Lordick F., Ott K., Rummeny E., Schwaiger M., Weber W. A.: PET/CT molecular imaging in abdominal oncology; *Abdominal Imaging* (2004), Vol 29, 288-397
- 54: Stein H. J., Feith M., Siewert J. R.: Cancer of the esophagogastric junction; *Surgical Oncology* (2000), Vol 9, 35-41
- 55: Stein H. J., Feith M., Siewert J. R.: Individualized surgical strategies for cancer of the esophagogastric junction; *Annales Chirurgiae et Gynaecologiae* (2000), Vol 89, 191-198
- 56: Swisher S. G., Erasmus J., Maish M., Correa A. M., Macpinlac H., Ajani J., Cox J. D., Komaki R. R., Hong D., Lee H. K., Putnam J. B., Rice D. C., Smythe W. R., Thai L., Vaporciyan A. A., Walsh G. S., Wu T. T., Roth J. A.: 2-Fluor-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography imaging is predictive of pathologic response and survival after preoperative chemoradiation in patients with esophageal carcinoma; *Cancer* (2004), Vol 101, 1776-1785
- 57: Therasse P., Arbbuck S. B., Eisenhauer E. A., Wanders J., Kaplan R. S., Bubinstein L., Verweij J., van Glabbeke M., van Oosterom A. T., Christian M. C., Gwyther S. G.: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors – Special Article; *Journal of the National Cancer Institute* (2000), Vol 92, No 3, 205-216
- 58: Urban S. G., Orringer M. B., Turrisi A., Iannettoni M., Forastiere A., Strawderman M.: Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma; *Journal of Clinical Oncology* (2001), Vol 19, No 2, 305-313
- 59: Wallace M. B., Nietert P. J., Earle C., Krasna M. J., Hawes R. H., Hoffman B. J., Reed C. E.: An analysis of multiple staging management strategies for carcinoma of the esophagus: Computed tomography, endoscopic ultrasound, positron emission tomography, and thoracoscopy/laparoscopy; *Annals of Thoracic Surgery* (2002), Vol 74, 1026-1032
- 60: Walsh T. N., Noonan N., Hollywoon D., Kelly A., Stat C., Keeling N., Hennessy T. P. J.: A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma; *New England Journal of Medicine* (1996), Vol 335, 462-467

- 61: Watanabe H., Jass J. R., Sobin L. H.: Histological typing of esophageal and gastric tumors; 2nd Edition WHO International Histological Classification of Tumors (1999), Springer Verlag
- 62: Weber W. A.: Positron emission tomography as an imaging biomarker; Journal of Clinical Oncology (2006), Vol 24, No 20, 3282-3292
- 63: Weber W. A.: Use of PET Monitoring cancer therapy and predicting outcome; Journal of Nuclear Medicine (2005), 46, 983-995
- 64: Weber W. A., Avril N., Schwaiger M.: Relevance of positron emission tomography (PET) in Oncology; Strahlentherapie und Onkologie (1999), Vol 175, 356-373
- 65: Weber W. A., Ott K, Becker M., Dittler H. J., Helmberger H., Avril N., Meisetschläger G., Busch R., Siewert J. R., Schwaiger M., Fink U.: Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinoma of the esophagogastric junction by metabolic imaging. Journal of Clinical Oncology 2001), Vol 19, No 12, 3058-3065
- 66: Weber W. A., Ott K.: Imaging of esophageal and gastric cancer; Seminars in Oncology (2004), Vol 31, No 4, 530-541
- 67: Weber W. A., Ott K., Lordick F.: PET bei Ösophagus und Magenkarzinom; Der Nuklearmediziner (2003), Vol 26, 104-109
- 68: Weber W. A., Ziegler S. I., Thödtmann R., Hanauske A. R., Schwaiger M.: Reproducibility of metabolic measurements for evaluating 2-(F-18)-fluorodesoxy-D-glucose uptake at PET; Journal of Nuclear Medicine (1999), Vol 40, 1771-1777
- 69: Westerterp M., van Westreenen H. L., Reitsma J. B., Hoekstra O. S., Stroker J., Fockens P., Jager P. L., van Eck-Smit B. L. F., Plukker J. T. M., van Lanschot J. J. B., Sloof G. W.: Esophageal cancer: CT, Endoscopic US and FDG PET for assessment or response to neoadjuvant therapy – Systemic Review; Radiology (2005), Vol 236, 841-851
- 70: Wieder H. A., Beer A. J., Lordick F., Ott K., Fischer M., Rummeny E. J., Ziegler S. I., Siewert J. R., Schwaiger M., Weber W. A.: Comparison of changes in tumor metabolic activity and tumor size during chemotherapy of adenocarcinoma of the esophagogastric junction; Journal of Nuclear Medicine (2005), Vol 46, No 12, 2029-2034
- 71: Wieder H. A., Brücher B. L. D., Zimmermann F., Becker K., Lordick F., Beer A, Schwaiger M., Fink U., Siewert J. R., Stein H. J., Weber W. A.: Time course of tumor metabolic activity during chemotherapy of esophageal squamous cell carcinoma and response to treatment; Journal of Clinical Oncology (2004) Vol 22, No 5, 900-908

- 72: Wieder H. A., Herrmann K., Ott K., Krause B. J.: 18F-FDG-PET zur Therapieverlaufskontrolle beim Ösophaguskarzinom; Radiologie (2007), Vol 47, 110-114
- 73: Wieder H. A., Ott K., Lordick F., Becker K., Stahl A., Herrmann K., Fink U., Siewert J. R., Schwaiger M., Weber W. A.: Prediction of tumor response by FDG-PET: comparison of the accuracy of single and sequential studies in patients with adenocarcinomas of the esophagogastric junction; European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2007), Vol 34, 1925-1932
- 74: Wieder H. A., Schwaiger M.: PET und PET/CT – Stellenwert bei Ösophaguskarzinom - Übersichtsarbeit; Institutsaufgabe, Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, Germany
- 75: Wijnhoven B. P. L., Siersema P. D., Hop W. C. J., van Dekken H., Tilanus H. W.: Adenocarcinomas of the distal oesophagus and gastric cardia are one clinical entity; British Journal of Surgery (1999) Vol 86, 529-535
- 76: Wijnhoven B. P. L., Tilanus H. W., Dinjens W. N. M.: Molecular biology of Barrett's adenocarcinoma, Annals of Surgery (2001), Vol 233, No 3, 322-337

## 8. Danksagung

Ich möchte mich bei allen herzlich bedanken, die mir halfen, diese Dissertation zu schreiben. Stellvertretend für die vielen Menschen, mit denen ich während dieser Zeit zusammen arbeiten durfte, möchte ich mich bei folgenden besonders bedanken:

Herr Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang A. Weber

Herr Dr. Florian Lordick

Frau Dr. Katja Ott

Frau Dr. Raymonde Busch

Herr Dr. Hinrich A. Wider

Herr Dr. Alexander Stahl

Frau Debby Ranieri

Frau Amy Claus

Frau Birgit Meissner

Krankenpflege der 1/15

Archiv der Nuklearmedizin

Archiv der Chirurgie

Meinen Eltern Anton und Ursula Ott

Meiner Freundin Verena Klein