

Vergleich von Mehrschichtspiral-Computertomographie und Positronen-Emissions-Tomographie mit [¹⁸F]Fluorodeoxyglukose für die Beurteilung des frühen Ansprechens bei der neoadjuvanten Chemotherapie von Adenokarzinomen des ösophago-gastralen Übergangs

Michael Alexander Frithjof Fischer

München 2006

Institut für Röntgendiagnostik der
Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Rummeny)

**Vergleich von Mehrschichtspiral-Computertomographie und Positronen-
Emissions-Tomographie mit [¹⁸F]Fluordeoxyglukose für die Beurteilung
des frühen Ansprechens bei der neoadjuvanten Chemotherapie von Adeno-
karzinomen des ösophago-gastralen Übergangs**

Michael Alexander Frithjof Fischer

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

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

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. E. Rummeny
2. apl. Prof. Dr. H. A. E. J. Feußner

Die Dissertation wurde am 10.03.2006 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 27.09.2006 angenommen.

**Meinen Eltern
in Dankbarkeit**

Inhaltsverzeichnis:

1	<i>Einleitung: Das Adenokarzinom des Ösophagus</i>	6
1.1	Die historisch-histologische Entwicklung des Adenokarzinoms: Vom Barrett-Ösophagus zum Adenokarzinom	6
1.2	Die Klassifikation des Adenokarzinoms	8
1.3	Die Pathophysiologie des Adenokarzinoms	10
1.4	Die Epidemiologie des Adenokarzinoms	12
1.5	Staging und Therapie des Adenokarzinoms des Ösophagus	14
1.6	Response Evaluation des Adenokarzinoms auf Chemotherapie	16
1.7	Ziele der Arbeit	19
2	<i>Material und Methoden</i>	20
2.1	Patienten und Datenakquisition	20
2.2	Neoadjuvante Chemotherapie	23
2.3	Radiologie	24
2.3.1	CT –Scanner am Klinikum Rechts der Isar	24
2.3.2	CT-Bildgebung	25
2.3.3	CT-Auswertung und Volumetrie	27
2.4	Nuklearmedizin	30
2.4.1	PET-Scanner am Klinikum Rechts der Isar	30
2.4.2	PET-Bildgebung	30
2.4.3	PET-Auswertung und SUV-Bestimmung	31
2.5	Chirurgische Intervention und histopathologische Analyse	32
2.6	Patienten Follow-Up	35
2.7	Statistik	36
3	<i>Ergebnisse</i>	37
3.1	Morphologische und metabolische Änderungen im Zeitverlauf	37
3.1.1	Durchmesser-Änderung	37
3.1.2	Volumen-Änderung	39
3.1.3	SUV-Änderung	41
3.2	Interobservervariabilität	43
3.2.1	Korrelation der axialen Durchmesser	43
3.2.2	Korrelation der Volumina	49
3.3	Zeitdauer der Volumetrie	55
3.4	Histopathologische Analyse	57
3.4.1	Ergebnisse der Histopathologischen Analyse	57
3.4.2	Korrelation der morphologischen Änderungen mit der Histopathologie	58
3.5	Zusammenhang von morphologischen und metabolischen Tumoränderungen	66
3.5.1	Korrelation von Durchmesseränderung mit dem SUV	66
3.5.2	Korrelation von Volumenänderung mit dem SUV	69
3.6	Bestimmung des Ctx-Ansprechens und des rezidivfreien Überlebens	72
4	<i>Diskussion</i>	77

5	<i>Zusammenfassung</i>	87
6	<i>Literaturverzeichnis</i>	88
7	<i>Danksagung</i>	93
8	<i>Lebenslauf</i>	94

Abkürzungen:

AEG	Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction
AUC	Area under the Curve = Fläche unter der Kurve (meist ROC Analyse)
BSA	Body Surface Area
CT	Computertomographie
cTNM	klinischer TNM-Status
Ctx	Chemotherapie
EUS	Endoskopischer Ultraschall (Endosonographie)
FDG	[¹⁸ F]Fluordeoxyglukose
FDG-Uptake	[¹⁸ F]Fluordeoxyglukose Aufnahme in das Tumorgewebe
HE	Hounsfield-Einheit
MSCT	Mehrschichtspiral-Computertomographie
P 53	Syn. TP53 = Tumorsuppressorgen P 53
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pTNM	Postoperativer (histologischer) TNM-Status
PLF-Schema	Auf Cisplatin, Leucovorin und Floururacil basierende Chemotherapie
TNM	Tumor, Nodes, Metastases (Tumor, Lymphknotenbefall, Metastasen)
RECIST	Response Evaluation Criteria for solid Tumors
R0	Kein Resttumor mikroskopisch nachweisbar
ROC	Receiver operating characteristic
ROI	Region of Interest
RX	Resttumor nach Resektion fragwürdig
SCT	Spiral-Computertomographie
SUV	Standardized Uptake Value
U1	Staging-Untersuchung (vor Beginn der CTx)
U2	Frühresponse-Untersuchung (14-Tage nach Beginn der CTx)
U3	Präoperative-Untersuchung
UICC	Unio internationalis contra cancrum (internationale Union gegen den Krebs)
VOI	Volume of interest

1 Einleitung: Das Adenokarzinom des Ösophagus

1.1 *Die historisch-histologische Entwicklung des Adenokarzinoms: Vom Barrett-Ösophagus zum Adenokarzinom*

Die medizinische Forschung beschäftigt sich schon seit Jahrzehnten mit Tumoren des distalen Ösophagus:

Der englische Chirurg Norman Barrett war 1950 der Erstbeschreiber einer gleichnamigen Zylinderepithelmetaplasie im distalen Ösophagus: Des Barrett-Ösophagus oder auch Brachyösophagus. Er beschrieb dabei zwei verschiedene Arten von einem mit Zylinderepithel ausgekleideten distalen Ösophagus: Im ersten Fall handelte es sich um einen angeborenen „zu kurzen“ Ösophagus in Folge dessen der proximale Magenanteil in den Thorax verlagert wird und im zweiten Fall um eine angeborene Ektopie von Magenschleinhaut in der Speiseröhre (Barrett 1950). Erst drei Jahre später gelang es dann Dr. Allison aus Oxford nachzuweisen, dass es sich bei dem Barrett-Ösophagus, nicht wie von N. Barrett beschrieben um eine axiale Gleithernie oder um eine angeborene Läsion sondern um einen durch eine chronische Refluxerkrankung bedingten Prozess handelt (Allison 1953). Dies wurde in der Folge in mehreren Studien bestätigt (Moersch et al. 1959; Hayward 1961). Im Weiteren konnte auch im Tiermodell eine Zylinderepithelmetaplasie als Folge von Refluxösophagitis provoziert werden (Bremner et al. 1970).

Die wichtigste Entdeckung wurde aber im Zusammenhang mit der Pathogenese des Adenokarzinoms des Ösophagus gemacht. Die Zylinderepithelmetaplasie gilt als der wichtigste Vorläufer bzw. Risikofaktor für die Entstehung eines Adenokarzinoms. Aufgrund der bekannten malignen Potenz der Zylinderepithelmetaplasie ist es von größter klinischer Bedeutung die Diagnose eines Barrett-Ösophagus so früh und so akkurat wie möglich zu stellen. Um dabei Verwechslungen mit dem physiologischen Kardiabereich und dessen Zylinderepithel und einer evtl. Gleithernie auszuschließen wurde eine sagittale Ausdehnung von mindestens drei Zentimetern für die Zylinderepithelmetaplasie postuliert bevor ein Barrett-Ösophagus diagnostiziert werden darf. Bis heute wird der Barrett-Ösophagus somit als jede Art von zirkulärer Zylinderepithelmetaplasie im distalen Ösophagus mit mindestens drei Zentimeter Ausdehnung über der Kardie definiert (Borchard 2001).

Es stellte sich in histologischen Untersuchungen außerdem heraus, dass es sich bei der Barrett-Schleimhaut um verschiedene Zylinderepitheltypen handelt. Dabei sind im wesentlichen

drei Entitäten dominierend: Ein Magenfundustyp, mit Parietal und Hauptzellen, ein Kardiatyp, der Ähnlichkeit mit dem Fundustyp besitzt, aber im Gegensatz zu diesem keine Magensäure sezerniert, und einer Metaplasie vom intestinalen Typus, die va. durch Becherzellen charakterisiert wird.

Es zeigte sich, dass in Hinblick auf das Risiko ein Adenokarzinom zu entwickeln sich diese drei Typen stark unterscheiden: So weisen verschiedene Studien nach, dass fast ausschließlich die intestinale Metaplasie als Präkanzerose anzusehen ist, wohingegen die beiden Magentypen faktisch kein malignes Potential besitzen (Reid et al. 1987; Spechler et Goyal 1996). Das Definitionsproblem des Barrett-Ösophagus wurde sogar noch verschärft, als bekannt wurde, daß auch Segmente die kürzer als drei Zentimeter in longitudinaler Ausdehnung und sogar sehr kleine Inseln von Zylinderepithelmetaplasien ein Adenokarzinom verursachen können. Diese neuen Arten des Barrett-Ösophagus wurden dann unter dem Namen: „short segment“ Barrett-Ösophagus zusammengefasst, da sie wie beschrieben nicht die definitionsgemäße Länge von drei Zentimetern erreichen.

Obwohl die heutige Definition des Barrett-Ösophagus nur noch wenig mit der ursprünglichen Beschreibung von N. Barrett gemeinsam hat, blieb er doch Namen gebend für diese Läsion im distalen Ösophagus.

1.2 Die Klassifikation des Adenokarzinoms

Bei der Einteilung der Adenokarzinome herrscht große Uneinigkeit in der Fachliteratur. Die „wahren“ Adenokarzinome des distalen Ösophagus, die sich, wie beschrieben, aus dem Barrett-Ösophagus entwickeln, besitzen eine sehr große Ähnlichkeit mit den Adenokarzinomen des proximalen Magens, wobei der Ursprung des Karzinoms nicht immer eindeutig bestimmbar ist. Während einige Autoren alle Adenokarzinome im Kardiabereich dem Ösophagus zurechnen, werden Sie wiederum von anderen allein den Magenkarzinomen zugerechnet oder als eigene Entität gesehen.

Diese Uneinigkeit ist zum Einen begründet in der Lokalisation der Adenokarzinome am ösophago-gastralen Übergang und zum Anderen an einer fehlenden UICC-Klassifikation und einem fehlenden Staging speziell dieser Tumore.

Diese Arbeit beruft sich im Folgenden auf die Klassifizierung der Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs nach Siewert (Siewert et Stein 1998). Diese haben die „Adenocarcinomas of the esophagogastric junction“ (AEG) als Tumore definiert, die ihr Tumorzentrum innerhalb von fünf Zentimetern ober- bzw. unterhalb der Kardialia besitzen. Dabei werden die drei folgenden Gruppen unterschieden:

- AEG Typ 1: Adenokarzinom des distalen Ösophagus, das normalerweise den oben beschriebenen Ursprung von einer Barrett-Mucosa aus nimmt.
- AEG Typ 2: Adenokarzinom der Kardialia das entweder direkt aus der Kardiaschleimhaut oder ebenfalls aus einer Metaplasie des intestinalen Typus entsteht
- AEG Typ 3: Adenokarzinom des Magens, das obwohl von subkardialen Ursprung den ösophago-gastralen Übergang und den distalen Ösophagus befällt

Die Zuordnung zu den einzelnen Typen erfolgt nach morphologischen Kriterien, wobei die Lokalisation des Tumorzentrums oder bei fortgeschrittenen Karzinomen die Haupttumormasse ausschlaggebend sind.

Neben dieser topographisch-anatomischen Einteilung ist aber die TNM-Klassifikation (**siehe Tabelle 1**) und die Stadieneinteilung der Ösophaguskarzinome (**siehe Tabelle 2**) nach den Richtlinien der internationalen Union gegen Krebs (UICC) von entscheidender prognostischer Bedeutung:

T = Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für einen Primärtumor
Tis	Karzinoma in situ
T1	Tumor infiltriert Lamina propia oder Submucosa
T2	Tumor infiltriert Muskularis propia
T3	Tumor infiltriert Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
N = Regionale Lymphknoten	
NX	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen
M = Fernmetastasen	
MX	Vorhandensein von Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen vorhanden
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 1: TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome

Stadieneinteilung			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIA	T2/T3	N0	M0
Stadium IIB	T1/T2	N1	M0
Stadium III	T3/T4	N1/jedes N	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Tabelle 2: Stadieneinteilung der Ösophaguskarzinome (UICC 1997)

1.3 Die Pathophysiologie des Adenokarzinoms

Zwei Schritte sind im wesentlichen an der Entstehung eines Adenokarzinoms beteiligt: Am Anfang steht beim AEG Typ 1, die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus, der als Defektheilung des durch langjährigen Reflux geschädigten Plattenepithels verstanden wird (siehe Einleitung). Beim AEG Typ 2 + 3 hingegen wird eine Metaplasie des intestinalen Types viel seltener als Ursache des Adenokarzinoms beobachtet und diese wird dann wohl durch eine Helicobakter Pylori Infektion hervorgerufen (Siewert et Stein 1998; **siehe Tabelle3**). Da sich vor allem in dem AEG Typus 3 die Häufigkeit von undifferenzierten Tumoren und Tumoren mit unkonventionellem Wachstumsmuster zunehmen (Siewert et Stein 1998; **siehe Tabelle 3**), sind in diese Studie nur Adenokarzinome des Typus 1 und 2 eingegangen.

In einem zweiten Schritt kommt es zu Dysplasien unterschiedlichen Schweregrades in den Zylinderepithelmetaplasien, die als Vorstufen des Adenokarzinoms anzusehen sind. Die weitere Tumorprogression entspricht der „Mehrschritt-Theorie“ der Karzinogenese (Böcker et al. 2001), wobei sich die einzelnen Entitäten aber deutlich unterscheiden was die Expression von Zytokeratinen, Adhäsionsmolekülen und das Auftreten von p53 Mutationen angeht (Sarbia et al. 1993; Flejou et al. 1994). Aber obwohl Patienten mit einem Barrett-Ösophagus ein im Vergleich zur Normalbevölkerung 30 –125mal höheres Risiko für die Entwicklung eines Adenokarzinoms zeigen (Siewert et Stein 2001), sind doch die Mehrzahl der Barrett-Patienten tumorfrei. Es ist daher immer noch ungewiss, ob es sich vor allem um Umweltreize oder genetische Faktoren handelt, die letztendlich die Tumortransformation auslösen.

Von großer klinischer Bedeutung ist, dass Ösophaguskarzinome sehr früh lymphogen metastasieren. So bestehen bereits bei bis zu 30% der Patienten mit auf die Mukosa und Submukosa begrenzten Karzinomen und bei über 70% der Patienten mit nicht wandüberschreitenden Tumoren Lymphknotenmetastasen (Siewert et Stein 2001). Typisch für das AEG1 ist eine lymphogene Metastasierung sowohl nach apikal (↑) in das Mediastinum als auch nach kaudal (↓) entlang des Truncus coeliacus, wohingegen das AEG2 und 3 vor allem die Lymphknoten des Truncus coeliacus, des Milzhilus und die paraaortalen Lymphknoten befallen (Tachimori et al. 1996; Kodama et al. 1998; **siehe Tabelle 3**)

	AEG I N=308	AEG II N=228	AEG III N=279
Mittleres Diagnosealter	60,9	60,2	62,0
Refluxkrankheit in der Anamnese (%)	84	42	29
Auftreten von intestinaler Metaplasie im distalen Ösophagus = Barrett-Ösophagus (%)	81	11	2
Auftreten von intestinaler Metaplasie in Höhe der Kardia oder unterhalb (%)	75	32	9
Auftreten von G3/G4 (undifferenzierten) Tumoren (%)	51	56	71
Auftreten von Tumoren mit nicht-intestinalem Wachstumsmuster (%)	24	34	45
Primäre Richtung der lymphatischen Metastasierung	↑↓	(↑)↓	↓↓

Tabelle 3: Epidemiologische und Morphologische Besonderheiten der drei AEG-Typen (Siewert et Stein 1998)

1.4 Die Epidemiologie des Adenokarzinoms

Das Adenokarzinom des Ösophagus stellt neben dem Plattenepithelkarzinom die wichtigste Tumorentität des Ösophagus dar. Weltweit ist das Ösophaguskarzinom einer der häufigsten Tumoren und gehört zu den Tumoren mit der schlechtesten Prognose. Der mediane Diagnosezeitpunkt des Adenokarzinoms liegt bei ca. 65 Jahren und damit ca. 10 Jahre über dem der Patienten mit Plattenepithelkarzinom (Moser 1999). Auf Grund dieser späten Diagnosenstellung sind viele Patienten nicht mehr kurativ heilbar.

Das Adenokarzinom ist außerdem der Tumor mit der am schnellsten steigenden Inzidenz in der westlichen Welt und befällt zu 90% Männer mit weißer Hautfarbe. Die Inzidenz aller Ösophaguskarzinome betrug 1999 in Europa etwa 4 –7/100000 bei einer Verteilung von etwa 2/3 Plattenepithelkarzinomen zu 1/3 Adenokarzinomen, wobei eine noch nicht vollendete Verschiebung in Richtung des Adenokarzinom stattfindet (Moser 1999).

So stieg die Inzidenz des AEG 1 der weißen männlichen Bevölkerung der USA von 0,7 pro 100000 im Jahre 1974 – 1976 auf 3,2 im Jahre 1992-1994, was einen Anstieg von mehr als 350% bedeutet (Devesa et al. 1998; **siehe Abbildung 1**). Demgegenüber war während des gleichen Zeitraumes ein Rückgang der Häufigkeiten der Plattenepithelkarzinome von 3,4 auf 2,2 pro 100000 festzustellen und damit eine Umkehrung der ursprünglichen Gewichtungen der beiden Entitäten. Auch das AEG 2 und 3 nahmen in dem untersuchten Zeitraum stark an Häufigkeit zu, wohingegen bei allen übrigen Magenkarzinomen ebenfalls ein leichter Rückgang zu verzeichnen ist (Devesa et al. 1998; **siehe Abbildung 2**). So ist es wohl unter anderem auf diesen dramatischen Anstieg von Adenokarzinomen in den letzten Jahren zurückzuführen, dass diese Tumorentität in jüngster Zeit mehr und mehr ins Interesse der Wissenschaft rückt.

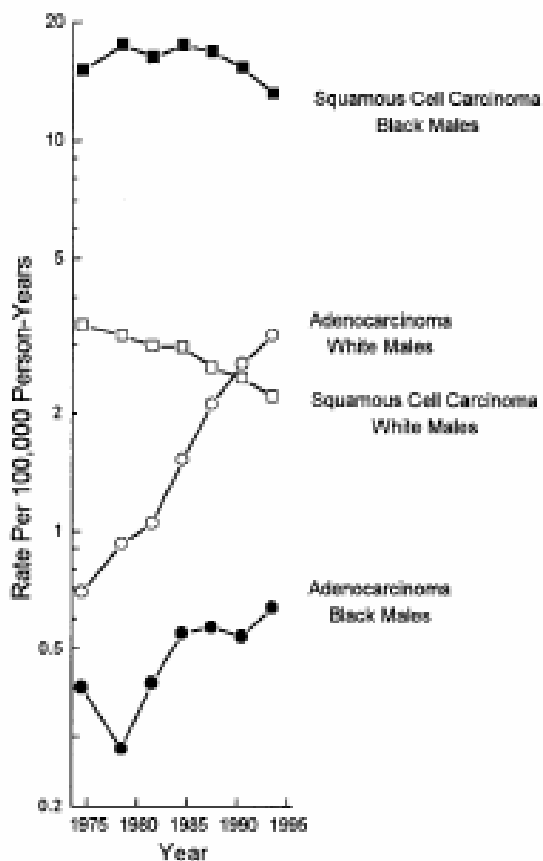


Abbildung 1:

Inzidenz der Ösophaguskarzinome in der U.S. amerikanischen, männlichen Bevölkerung von 1974 bis 1994. Unterteilung nach Rasse und Hauttyp (Devesa et al. 1998).

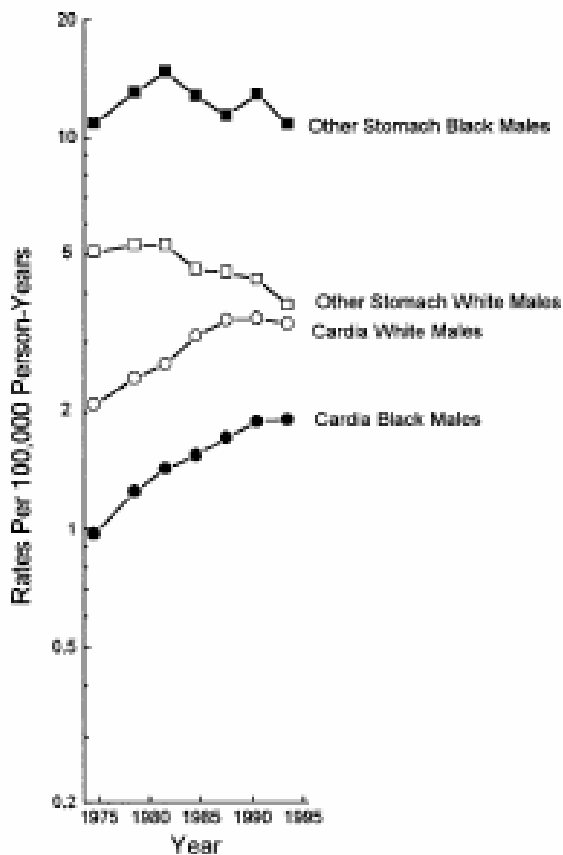


Abbildung 2:

Inzidenz der Magenkarzinome in der U.S. amerikanischen, männlichen Bevölkerung von 1974 bis 1994. Unterteilung nach Rasse und Hauttyp (Devesa et al. 1998).

1.5 Staging und Therapie des Adenokarzinoms des Ösophagus

Den pathophysiologischen und anatomischen Besonderheiten des Adenokarzinoms wird eine allgemeine Therapie der Ösophaguskarzinome, wie sie jahrelang praktiziert wurde, nicht mehr gerecht und so muss ein speziell auf das Adenokarzinom zugeschnittenes Staging- und Therapiekonzept gefordert werden (Lordick et al. 2004).

In **Abbildung 3** ist das Diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Verdacht auf ein Adenokarzinom am Klinikum rechts der Isar zusammengefasst:

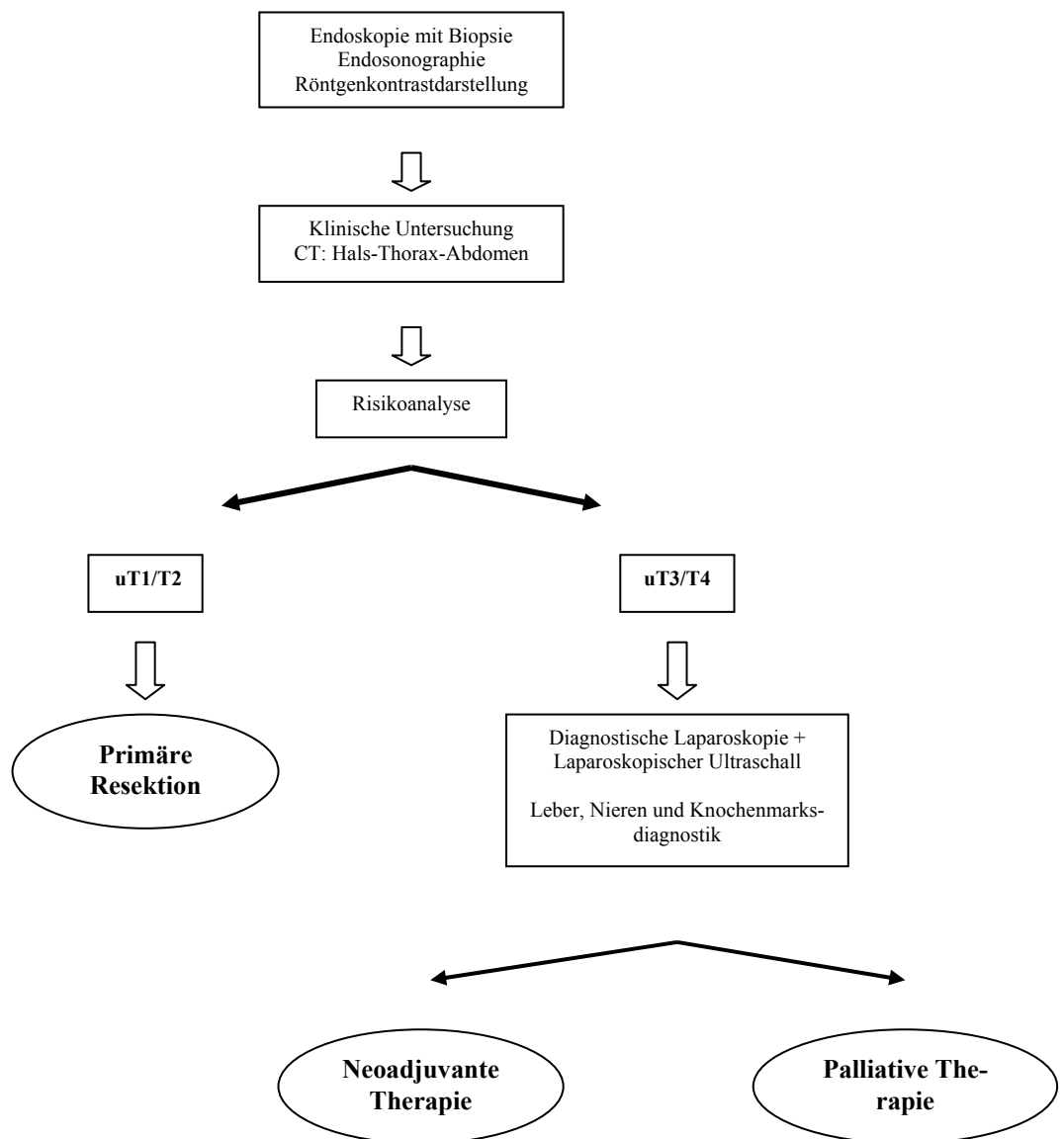


Abbildung 3: Therapieschema am Klinikum rechts der Isar bei Verdacht auf ein Adenokarzinom des Ösophagus (Stein et al. 2000)

Dabei werden nur ca. 30% der Adenokarzinompatienten im Stadium uT1/T2 diagnostiziert und auf direktem Weg einer Ösophagektomie zugeführt. Der Rest (UICC 2b,3) wird entweder nach einer neoadjuvanten Therapie operiert oder wird einer palliativen Therapie, die das Tumorleiden mindern soll, zugeführt (Brücher 2001).

Die radikale Resektion ist der Goldstandard der Therapie des Adenokarzinoms bei Patienten ohne Fernmetastasen und gutem Allgemeinzustand (uT1/T2). Eine komplette Tumorsektion = R0-Resektion mit dem gesamten Lymphabflußsystem hat eine 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 40% im Vergleich zu einer Überlebensrate von ca. 10% bei inkompletter Tumorentfernung (Siewert et Stein 2001; **siehe Abbildung 4**).

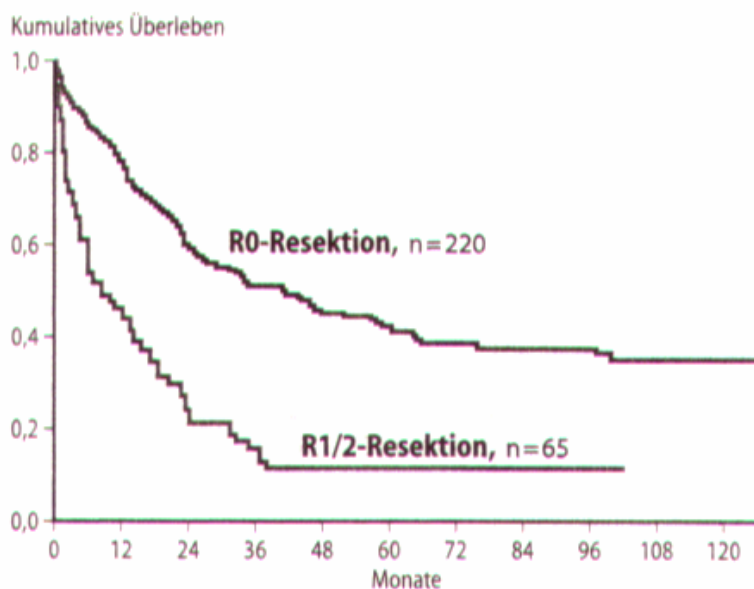


Abbildung 4: Überlebenswahrscheinlichkeit nach R0 bzw. R1/2 Resektion eines Adenokarzinoms im distalen Ösophagus (Siewert et Stein 2001).

Dies zeigt auch die Bedeutung einer neoadjuvanten Chemotherapie (CTx) die helfen soll das Volumen des Primärtumors zu vermindern, Fernmetastasen zu verhindern und eine R0-Resektion zu ermöglichen (Brücher 2001; Fink 1998; Kok 1997). Diese Ziele können bei 30 bis 60% der Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung (UICC 2b,3) erreicht werden (Brücher 2001; Sandler 2000). So kann z.B. eine auf Cisplatin basierende neoadjuvante Polychemotherapie mit darauf folgender radikaler Tumorsektion, wie sie auch in dem Patientengut dieser Arbeit durchgeführt wurde, eine signifikante Überlebensverlängerung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom im Vergleich zu einer primären Resektion im gleichem Tumorstadium bewirken (Siewert et Stein 2001).

1.6 Response Evaluation des Adenokarzinoms auf Chemotherapie

Die neoadjuvante Chemotherapie bedeutet allerdings nicht für jeden Patienten einen Vorteil: Denn wie frühere Studien zeigen, haben Nonresponder einer neoadjuvanten Ctx eine schlechtere Prognose nach Ösophagektomie als Responder (Brücher 2001; Fink et al. 1999; Stein et al. 1994). Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass die Prognose für Nonresponder sogar schlechter ist als für Patienten die direkt operiert werden (Kelsen et al. 1998; Law et al. 1997). Dies ist wahrscheinlich durch die Nebeneffekte der Ctx bedingt, bei der es zu einer Selektion von biologisch aggressiveren Tumorzellen kommt, bei gleichzeitiger Verzögerung des chirurgischen Eingriffs. Daher ist aus therapeutischer Sicht ein diagnostischer Test, der möglichst früh zwischen Responder und Nonresponder unterscheidet, von herausragender Bedeutung für die Prognose der Patienten.

Bisher wurden neben der klinischen Untersuchung vor allem die morphologischen Bildgebungsverfahren für das Staging und für die Response Evaluation nach einer Ctx von Ösophagustumoren herangezogen (Helmberger et al. 1996; Dittler et al. 1994). Die klinische Responsebestimmung, bei der eine Endoskopie durchgeführt, das Gewicht bestimmt und der Symptomverlauf dokumentiert wird, ist allerdings nur wenig aussagekräftig und korreliert mit der Histologie in weniger als 30% der Fälle (Brown et al. 2004; Sendler 2000). Die konventionelle Bildgebung, wie Endosonographie (EUS) und Einschicht-Spiral-CT (SCT) sind ebenfalls nicht in der Lage eine Response auf eine Chemotherapie festzustellen. Frühere Studien zeigen zwar nach Beendigung der Chemotherapie eine mittlere Tumolvolumenabnahme im CT von über 50%, weisen allerdings keine signifikante Korrelation mit der histopathologischen Response auf (Valenzuela et al. 1999; Fujibayashi et al. 1999). So war auch die Übereinstimmung für das Staging des T-Stadiums nur 37–43% bei EUS und 42% im SCT, mit kleinen positiven und negativen Voraussagewerten (58-75 % und 33-41%; Pfau et al. 2000; Jones et al. 1999; Ng et al. 1998). Andere Veröffentlichungen behandeln zwar auch die Responseevaluation von CT auf eine neoadjuvante Chemotherapie, beziehen sich aber nicht auf eine Frühevaluation nach 14 Tagen, sondern auf eine Responsebestimmung nach Ablauf der gesamten Ctx von ca. zwei bis drei Monaten und somit zu einem Zeitpunkt ohne therapeutische Konsequenz (Griffith et al. 1999). Studien, die sich auf die Frühresponse des CT auf neoadjuvante Chemotherapie nach 14 Tagen im Allgemeinen oder die Änderung des Tumolvolumens zu diesem Zeitpunkt im Speziellen untersuchen gibt es hingegen noch nicht. Außerdem bedienen sich alle bisher veröffentlichten Arbeiten einem SCT und keine dem moderneren Mehrschicht-Spiral-CT (MSCT), wie es in dieser Studie der Fall ist.

Auf der Suche nach einer geeigneten Screening-Methode rückte dabei die Positronen-Emissions-Tomographie mit [¹⁸F]Fluorodeoxyglukose (18-FDG PET) in den letzten Jahren mehr und mehr ins Zentrum des Interesses.

Bei 18-FDG PET handelt sich um ein funktionelles Bildgebungsverfahren der Nuklearmedizin, das den Glucoseumsatz in verschiedenen Geweben bestimmen kann und oft für das Staging von Malignomen herangezogen wird. Eine hohe Reproduzierbarkeit der Messwerte (Weber et al. 1999) und eine hohe Genauigkeit bei der Suche des Primärtumors, von Lymphknoten- oder Fernmetastasen des Ösophaguskarzinoms sind bereits belegt worden (Meltzer et al. 2000; Flamen et al. 2000; Rankin et al. 1998) und aktuelle Studien zeigen die Fähigkeit des FDG PET auch eine Unterscheidung zwischen Responder und Nonresponder bei AEGs vorzunehmen (Avril et al. 2001; Ott et al. 2003; Weber et al. 2001; Couper et al. 1998).

Dies wurde zuerst an Brustkrebs- und Lymphom- Patienten untersucht (Weber et al. 2000) und zuletzt konnte anhand von 40 Patienten mit AEG gezeigt werden, dass 14 Tage nach Ctx-Beginn mit einer Sensitivität von 93% und einer Spezifität von 95% zwischen Respondern und Nonrespondern unterschieden werden kann (Weber et al. 2001).

Es ist eine weit verbreitete Annahme, dass morphologische Bildgebungsverfahren, wie die EUS oder das CT, Änderungen der Tumorgöße während einer Chemotherapie nur viele Wochen nach Beginn dieser feststellen können. Da bis zum heutigen Tag keine Studien über morphologische Änderungen für AEGs zum Zeitpunkt der Frühresponse vorliegen (siehe oben), wurde unseres Wissens auch noch nicht untersucht, ob morphologische Änderungen bereits kurz nach Beginn der Ctx auftreten und ob diese Änderungen metabolischen Änderungen vorausgehen oder umgekehrt. Dies ist vor allem bei der Interpretation der FDG-Uptake Änderungen von großer Bedeutung, da ein Teil der FDG-Uptake Abnahme durch mögliche Einflüsse des Partialvolumeneffekts bedingt sein könnten. Der Partialvolumeneffekt besagt, dass bei kleinen Läsionen aufgrund der begrenzten Ortsauflösung des PETs, Messwerte aus dem Tumor und der Umgebung des Tumors gemittelt werden.

Blix et al. haben diesen Effekt bewiesen, indem sie in Untersuchungen mit Phantomzylindern gezeigt haben, dass der „Recovery Koeffizient“ (RC) bei sinkendem Zylinderdurchmesser und steigendem Konzentrationsverhältnis zwischen Zylinder und Hintergrund signifikant schlechter wird (Blix et al. 2002). Da Viele AEGs einen Durchmesser unter 25 mm aufweisen, bedeutet dies, dass es zu einer Überschätzung der eigentlichen Tumoraktivität kommen könnte. Eine FDG-Uptake Abnahme könnte daher durch eine Reduktion des Tumordurchmessers bedingt sein. Dies wiederum könnte wichtige therapeutische Konsequenzen haben,

falls das PET für die Response Evaluation während einer neoadjuvanten Chemotherapie benutzt wird, da die Auswirkungen des Partialvolumeneffektes zu einer Überschätzung der FDG-Uptake Abnahme führen würden.

1.7 Ziele der Arbeit

Ziel der Arbeit war es das Auftreten von morphologischen und metabolischen Änderungen von AEGs frühzeitig, d.h. 14 Tage nach Beginn einer neoadjuvanten Chemotherapie zu untersuchen. Da es zu diesem frühen Zeitpunkt, wie oben beschrieben, unseres Wissens noch keine Forschungsdaten über morphologische Untersuchungsmethoden gibt, stellt sich die Frage, wie früh Änderungen der Tumorgröße auftreten und ob man diese morphologischen Änderungen eventuell durch genauere Mess- und Auswertungsverfahren, wie das MSCT und die Volumetrie, sensitiver erfassen kann als dies bisher durch die Durchmesserbestimmung möglich war. So soll zum Einen festgestellt werden, ob die Volumetrie eine geeignete Methode zur Frühresponsebestimmung einer neoadjuvanten Ctx ist und ob sie der bereits etablierten PET-Diagnostik in der täglichen Routinearbeit ebenbürtig oder sogar überlegen ist.

Zum Anderen stellt sich die Frage, ob Änderungen im Metabolismus Tumorgrößenänderungen vorausgehen oder umgekehrt. Dies ist vor allem bei der Interpretation der FDG-Uptake Änderungen von großer Bedeutung, da ein Teil der FDG-Uptake Abnahme durch mögliche Einflüsse des Partialvolumeneffekts bedingt sein könnten.

Vor diesem Hintergrund sind in dieser Arbeit zusammengefasst folgende Fragestellungen zu klären:

- Sind morphologische Tumoränderungen im MSCT 14 Tage nach Beginn der Chemotherapie erkennbar.
- Falls ja, sind diese durch Messung des Tumorumfanges oder des Durchmessers besser zu bestimmen.
- Korrelieren diese Veränderungen mit der histopathologischen Tumorregression und mit dem Überleben der Patienten
- Korrelieren die metabolischen Veränderungen im PET, bei einem prospektiv verwendeten Cutt-Off Wert von 35%, mit der histopathologischen Tumorregression und mit dem Überleben der Patienten
- Korrelieren die morphologische Änderungen im MSCT mit den metabolischen Änderungen im PET.
- Gibt es einen Zusammenhang von morphologischen und metabolischen Änderungen frühzeitig nach Beginn der Chemotherapie im Sinne eines Partialvolumeneffekts?

2 Material und Methoden

2.1 Patienten und Datenakquisition

Für diese Studie wurden prospektiv 31 Patienten, 24 Männer (78%) und 7 Frauen (22%), mit einem mittleren Alter von $62 \pm 8,1$ Jahren evaluiert (**siehe Tabelle 4**), die sich in dem Zeitraum vom Oktober 2003 bis April 2003 wegen eines Adenokarzinoms des Ösophago-gastralen Übergangs (AEG) im Klinikum rechts der Isar einer neoadjuvanten CTx mit anschließender Ösophagektomie unterzogen und folgende Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten:

Die Einschlusskriterien waren:

- Histologisch gesicherte Diagnose eines AEG 1 oder AEG 2, mit oder ohne Lymphknotenmetastasen und ohne Fernmetastasen (T3/4, Nx, M0)
- Staging bestehend aus Röntgenkontrastdarstellung des Ösophagus, Endosonographie (EUS) und MSCT
- Patienten in ausreichendem Allgemeinzustand für eine auf Cisplatin basierende Chemotherapie und eine anschließende Ösophagektomie.
- Identische Untersuchungszeitpunkte (± 2 d) von CT und PET, wobei mindestens die Staging-Untersuchung (U1) vor und die Frühresponse-Untersuchung (U2) 14 Tage nach Beginn der Chemotherapie durchgeführt wurden.

Die Ausschlusskriterien waren:

- Zweittumor
- Lebenserwartung unter 3 Monaten
- extreme Tumorblutung
- Schwangerschaft
- Diabetes
- Alter unter 18 Jahren

Wie aus den Einschlusskriterien hervorgeht sind in dieser Studie nur Patienten mit AEG I oder AEG II im Stadium T3, Nx, M0 aufgenommen worden. Dies ist darin begründet, dass diese Patienten aufgrund Ihres Tumorstadiums nach dem Therapeutischen Schema des Klinikums rechts der Isar (siehe Gliederungspunkt 1.5) eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten, bevor Sie dann operiert werden. Mit dem Ziel die morphologische und metabolische Response dieser CTx zu evaluieren, bekamen alle 31 Patienten ein FDG-PET und eine Mehrschichtspiral-CT (MSCT) Untersuchung sowohl vor, sowie auch 14 Tage (Maximum 17 Tage) nach Start der CTx. Dies entspricht aus klinischer Sicht einer Staging Untersuchung (U1) und einer Frühresponse-Untersuchung (U2).

18 Patienten beendeten die neoadjuvante CTx. Diese erhielten noch eine präoperative Untersuchung (U3) und wurden drei bis vier Wochen nach der kompletten Ctx ösophagektomiert.

Bei 10 Patienten wurde die CTx frühzeitig abgebrochen, da Sie im PET weniger als 35% Abnahme des „standardized Uptake Value“ (SUVs) zwischen der Staging und der 14 Tage Frühresponse Untersuchung aufwiesen. Diese wurden nach der Auswertung als metabolische Nonresponder eingestuft und direkt einer Ösophagektomie zugeführt.

Drei Patienten wurden als klinische Nonresponder eingeteilt, da Zwei eine im MSCT und Endosonogramm nachweisbare Tumorprogression und ein Patient progrediente Symptome, wie Dysphagie, die ebenfalls auf eine Progression schließen lassen, aufwiesen. Das klinische Staging fand jeweils nach dem ersten Ctx Zyklus statt und daher wurden diese drei Patienten im Anschluss ebenfalls frühzeitig operiert. Zusammenfassend resultiert daraus eine Patientenpopulation von 31 Patienten (7 Frauen; 24 Männer; Alter $62 \pm 8,1$ Jahre), die für die Untersuchung der „Interobserver Variabilität“, der Korrelation der Methoden untereinander und des rezidivfreien Überlebens herangezogen wurde. Für die Korrelation der Ergebnisse mit der histopathologischen Analyse und für die ROC-Analysen betrug die Patientenpopulation 21 Patienten (6 Frauen; 15 Männer; Alter $62 \pm 8,1$ Jahre).

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigt und es wurde ein schriftliches sowie ein mündliches Einverständnis von jedem Patienten eingeholt.

Pat. Nr.	Sex	Alter	AEG	TNM Status	Histologische Analyse		CT Analyse		PET Analyse	
					Becker Score	Histolog. Response	Vol Änderung	CT Response	SUV Änderung	PET Response
1	w	56	I	T3N+	2	N	-19,5%	J	-45,7%	J
2	m	52	II	T3N+	1	J	-42,9%	J	-62,0%	J
3	w	67	I	T3N+	3	N	-1,3%	N	-19,9%	N
4	m	52	II	T3N+	3	N	-17,3%	J	-48,8%	J
5	m	62	I	T3N+	*	N	4,4%	N	-4,1%	N
6	m	53	I	T3N+	1	J	-20,3%	J	-49,3%	J
7	m	67	I	T3N+	*	N	-22,9%	J	-58,4%	J
8	m	42	I	T3N+	3	N	-24,0%	J	-34,9%	N
9	m	63	I	T3N+	*	N	-5,6%	N	-50,1%	J
10	w	73	II	T3N+	3	N	-4,5%	N	-13,8%	N
11	m	61	II	T4N+	3	N	-9,9%	N	-40,2%	J
12	m	44	II	T3N+	3	N	-14,4%	N	-20,5%	N
13	m	65	II	T3N+	1	J	-15,4%	J	-38,2%	J
14	m	60	I	T3N+	*	N	48,2%	N	-16,2%	N
15	m	51	I	T3N+	*	N	84,0%	N	-16,0%	N
16	m	60	II	T3N+	1	J	-14,8%	J	-19,6%	N
17	m	71	I	T3N+	3	N	-11,3%	N	-49,2%	J
18	m	62	II	T3N+	3	N	-35,1%	J	-49,3%	J
19	m	56	II	T3N+	*	N	-4,5%	N	-32,0%	N
20	w	70	I	T3N0	2	N	-28,7%	J	-25,3%	N
21	m	58	I	T3N+	*	N	-25,1%	J	-15,5%	N
22	m	61	II	T3N+	2	N	-10,7%	N	-20,5%	N
23	m	59	II	T3N+	2	N	-15,6%	J	-32,9%	N
24	w	67	I	T3N0	*	N	24,1%	N	-8,5%	N
25	m	51	I	T3N+	*	N	-30,4%	J	-43,3%	J
26	m	69	I	T3N+	*	N	-3,8%	N	-30,6%	N
27	m	61	I	T3N+	*	N	6,0%	N	0,0%	N
28	w	63	I	T3N+	*	N	1,6%	N	-17,5%	N
29	w	49	II	T3N+	*	N	-0,8%	N	-32,4%	N
30	m	66	II	T3N+	1	J	-19,0%	J	-38,7%	J
31	m	50	II	T3N+	1	J	-29,5%	J	-60,4%	J
	7w	61	17 I			6J	-8,4%	15J	-32,1%	13J
	24m	±7,9	14 II			25N	±25%	16N	±17%	18N

*Operation vor Beendigung der kompletten Chemotherapie; ** Nur eine SCT Nachuntersuchung

Tabelle 4: Patientendaten, klinisches Staging und histopathologische Analyse

2.2 Neoadjuvante Chemotherapie

Die präoperative Chemotherapie beinhaltete zwei Zyklen von je 36 Tagen einer Kombinationschemotherapie nach dem PLF-Schema. Am ersten Tag wird Cisplatin mit einer Dosis von 50 mg/m² BSA (Body Surface Area = Körperoberfläche) über eine Stunde, Leucovorin (Folinsäure) mit einer Dosis von 500 mg/m² BSA über zwei Stunden und anschließend Fluoruracil mit einer Dosis von 2 g/m² BSA über 24 Stunden appliziert. Die Cisplatin Behandlung wurde jeweils am 15 und 29 Tag, die Behandlung mit Leukovorin und Fluoruracil jeweils am 8, 15, 22, 29 und 36 Tag jedes Zyklus wiederholt. Der zweite Zyklus war identisch und wurde am 49 Tag nach Start der Ctx begonnen. Patienten, die keine Kontraindikationen gegen ein drittes Medikament aufwiesen, wurden zusätzlich noch mit Paclitaxel mit einer Dosis von 80 mg/m² BSA über 3 Stunden und genau ein Tag vor der Cisplatin Applikation behandelt.

2.3 Radiologie

2.3.1 CT –Scanner am Klinikum Rechts der Isar

2.3.1.1 Siemens Somatom Sensation 16

19 Patienten wurden mit dem Siemens Somatom Sensation 16 (Siemens, Forchheim, Germany; **siehe Bild 1**) untersucht, das folgende Leistungsdaten aufweist:

- 16-Zeilen Mehrschicht-Spiral-CT
- max. Rotationsgeschw.: 500 ms
- Adaptive Array Detector System mit 24 Detektorzeilen
- Röntgenröhre: DURA Akron Q
- Strom: 28-500 mA
- Spannung: 80, 120, 140 kV
- Maximale Röntgengenerator-Leistung: 60 kW



Bild 1: Siemens Somatom Sensation 16

2.3.1.2 Siemens Somatom Volume Zoom

Die restlichen 12 Patienten wurden mit dem Siemens Volume Zoom (Siemens, Forchheim, Germany) untersucht, das die folgenden Leistungsdaten aufweist:

- 4-Zeilen Mehrschicht Spiral-CT
- Durchmesser: 70 cm
- max. Rotationsgeschw.: 500 ms
- Adaptive Array Detector System mit 8 Detektorzeilen
- Röntgenröhre: DURA Akron B
- Strom: 28-500 mA
- Spannung: 80, 120, 140 kV
- Maximale Röntgengenerator-Leistung: 60 kW



Bild 2: Siemens Somatom Volume Zoom

2.3.2 CT-Bildgebung

Alle Patienten erhielten mindestens zwei Untersuchungen mit einem der beiden obigen mehrschichtspiral Computertomographen (MSCT): Eine Untersuchung 0-33 Tage vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie und eine Untersuchung 14 bis 17 Tage nach Beginn der CTx. Von den 18 Patienten, die die CTx beendeten, erhielten 17 noch eine dritte MSCT Untersuchung direkt vor der Resektion und ein Patient erhielt nur eine Einschicht-Computertomographie, die nicht zur Auswertung herangezogen werden konnte.

Die Patientenvorbereitung beinhaltete die orale Applikation von 500ml Wasser direkt vor dem Scan mit anschließender intravenöser Injektion von 40 mg N-Butylscopolamin um den Ösophagus und Magen zu dilatieren. 120 bis 150 ml (adaptiert an das Körpergewicht des Patienten) eines jodhaltigen Kontrastmittels (Imeron 300; Altana, Konstanz) wurden anschließend mit einer Flußgeschwindigkeit von 3 ml/sek intravenös injiziert. Die Injektion erfolgte mit einer automatischen Doppelkopf-Injektionsspritze (Medrad, Germany), die die Applikation eines Kochsalzbolus von 30 ml nach Injektion des Kontratsmittels ermöglicht.

Mit dem 4-Zeilen CT (Somatom Volume Zoom) wurde ein CT-Scan von Thorax und Abdomen in der späten arteriellen (Verzögerung von 30 Sekunden) und anschließend in der portalvenösen Phase (Verzögerung von 80 Sekunden) angefertigt. Dabei wurden die folgenden Scan Parameter verwendet:

- Spulenspannung: 120 kV
- Spulenstrom: 180 mAS
- Kollimation: 4×1 mm
- Schichtdicke: 1.25 mm
- Rekonstruktions-
increment: 0.8 mm

Mit dem 16-Zeilen CT (Somatom Sensation 16) wurden Thorax und Abdomen ausschließlich in einer portalvenösen Phase (Verzögerung von 70 Sekunden) in kraniokaudaler Richtung gescanned.

Dabei kamen die folgenden Scan-Parameter zum Einsatz:

- Spulenspannung: 120 kV
- Spulenstrom: 180 mAS
- Kollimation: 16×0.75 mm
- Schichtdicke: 0.75 mm
- Rekonstruktions-
increment: 0.7 mm

2.3.3 CT-Auswertung und Volumetrie

Die gesamte Auswertung wurde von drei unabhängigen Untersuchern (R1, R2, R3) an einer Siemens Leonardo Workstation (Siemens, Forchheim, Germany) vorgenommen. Die Staging Untersuchung (U1), die Frühresponse Untersuchung (U2) und die eventuelle präoperative Untersuchung (U3) eines Patienten wurden jeweils in dieser Reihenfolge in einer Sitzung bearbeitet und nach folgenden Kriterien bewertet:

Zum einen wurde der maximale Tumordurchmesser in der Transversalebene ermittelt (siehe Bild 3a). Hierzu wurden zunächst aus den axialen Bildern die sagittalen

und koronaren Schichten rekonstruiert, um die Tumor-Ausdehnung besser beurteilen zu können. Anschließend wurde dann die Stelle mit dem größten transversalen Durchmesser bestimmt und von allen drei Untersuchern ausgemessen. Es wurde besonders darauf geachtet, dass jeweils auf der gleichen Höhe bzw. an der gleichen Stelle der Tumordurchmesser in den verschiedenen Aufnahmen gemessen wurde.

In einem zweiten Schritt wurde dann das Tumolvolumen bestimmt (siehe Bild 3b). Die Dünnschichtbilder wurden dafür auf das Programm „Volume“ (Siemens, Forchheim, Deutschland) der Workstation geladen. Für die semiautomatische Auswertung muss eine Ober- und Untergrenze für die Graustufen der Voxel festgelegt werden, die in die Auswertung mit einbezogen werden sollen. Um eventuelle Fehler durch ungenaues Zeichnen oder Gewebsüberschneidungen zu eliminieren

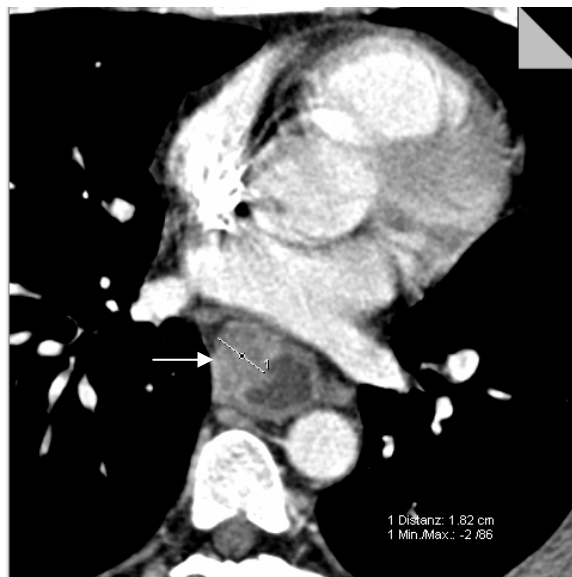


Bild 3a: Bestimmung des maximalen Tumordurchmessers im axialen Schnittbild

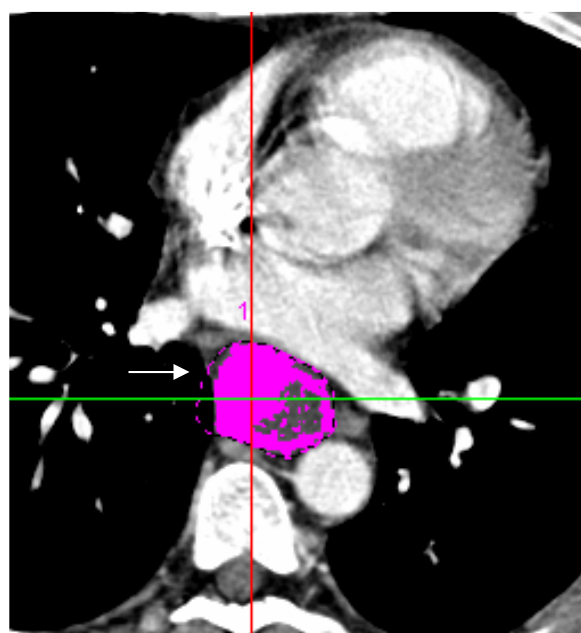


Bild 3b: Bestimmung des Tumolvolumens im axialen Schnittbild mit der „Volume“ Software

wurde der Auswertbereich auf eine Spanne zwischen 5 und 1000 Hounsfield-Einheiten (HE) festgelegt. Gewebe anderer Dichte wird dadurch vom Algorithmus nicht berücksichtigt (z.B. mediastinales Fett, Lungengewebe). Jetzt bestimmt der Untersucher die sagittale Tumorausdehnung und beginnt in den Transversalschnitten von kranial nach kaudal Regions of Interest (ROI) zu definieren. Wenn der Tumor dabei von Gewebe mit ähnlichen HE-Werten wie der Tumor selbst umgeben wird (z.B. Aorta, Herz, Lymphknoten), muss die ROI exakt an der Tumorgrenze verlaufen, wohingegen man bei angrenzendem Gewebe mit unterschiedlichen HEs (z.B. Lunge, Fett) nicht präzise definiert sein muss. Die ROIs müssen mindestens am Anfang und am Ende der kraniokaudalen Tumorausbreitung und an jeder Stelle des Tumors, an der sich die Tumormorphe deutlich ändert, eingezeichnet werden. Bei den Schichten, bei denen nicht speziell eine ROI definiert wurde, extrapoliert der Algorithmus zwischen den angrenzenden ROIs und bestimmt ein „Volume of Interest“ (VOI). Alle Voxel, die in dem VOI liegen und die HEs zwischen 5 und 1000 besitzen werden dann in die Berechnung des Gesamtvolumens eingeschlossen (**siehe Bild 3c**). Anschließend notierte sich jeder Untersucher die benötigte Zeitdauer pro Volumetrie-Einheit und hat damit den Fall beendet.

Um systematische und individuelle Fehler zu vermeiden wurde sowohl bei der Durchmesser-messung als auch bei der Volumetrie folgende Vorgehensweise gewählt:

Vor Beginn der Studie wurde eine Trainingseinheit angesetzt in der 10 nicht studienrelevante Fälle von AEG 1 und 2 Tumoren gemeinsam ausgewertet und anschließend auf Fehlerquellen analysiert wurden. Dies ermöglichte den Untersuchern sich mit der Software anzuvertrauen, Erfahrungen auszutauschen und eine gleiche Auswertungsvorgehensweise festzulegen. Außerdem wurden alle zwei bzw. drei Untersuchungen d.h. Staging, Frühresponse und eventuell das präoperative Staging direkt nacheinander ausgewertet, um intraindividuelle Fehler zu vermeiden. Letzteres zeigt vor allem bei grenzwertigen Befunden Vorteile, da bei zweifelhafter Tumorausdehnung somit auf allen Untersuchungen die gleiche Vorgehensweise gewählt wird.

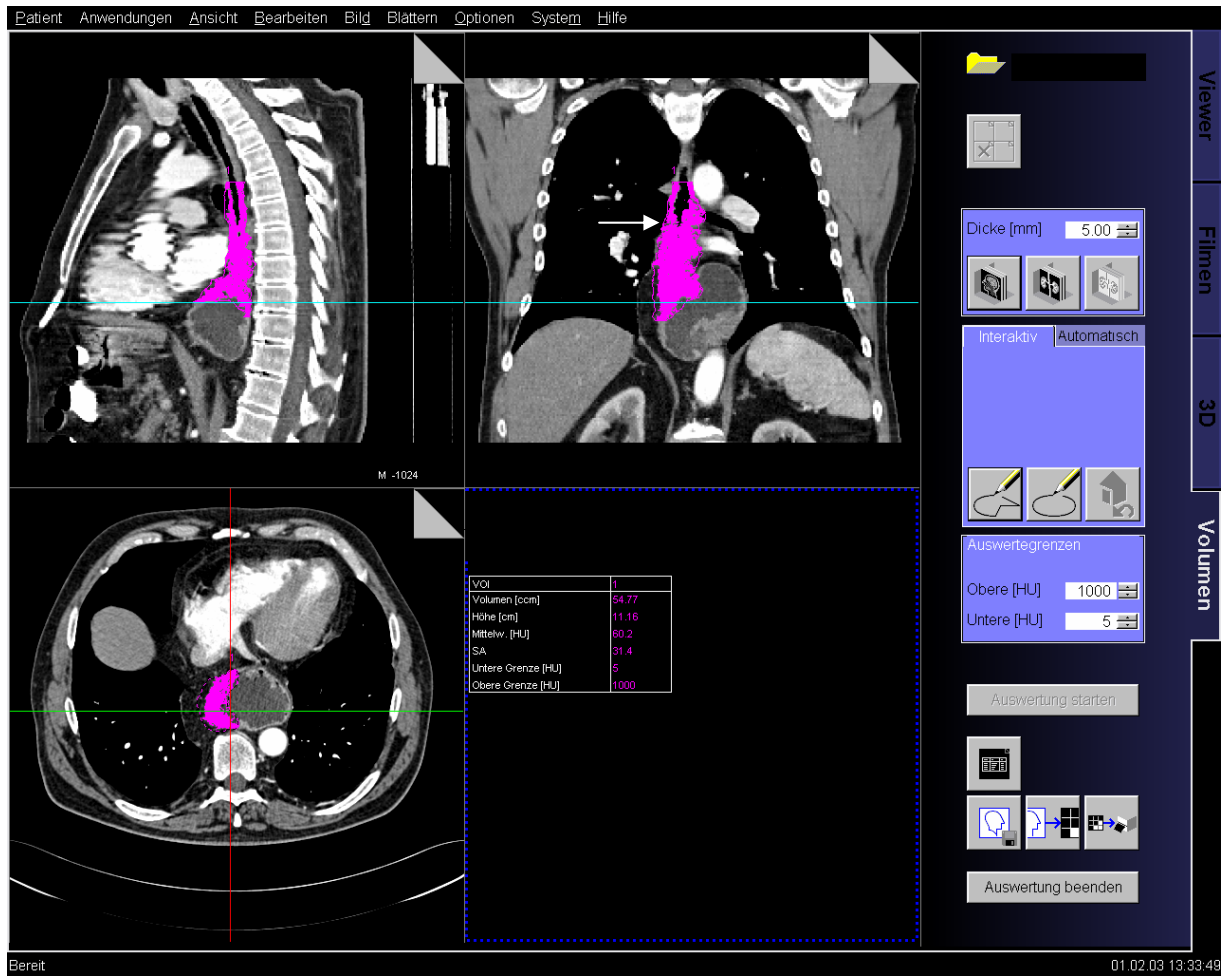


Bild 3c: MSCT-Scan eines großen AEGI (Pfeil) über einer axialen Gleithernie:
 Ausschnitt aus der Benutzeroberfläche des Programms „Volume“ der Leonardo Workstation. Das gemessene Tumervolumen ist pink dargestellt. Bei Abbildung a und b handelt es sich um axiale Schichten des gleichen Patienten.

2.4 Nuklearmedizin

2.4.1 PET-Scanner am Klinikum Rechts der Isar

Alle PET-Aufnahmen wurden an einem Siemens ECAT EXACT Scanner (Siemens CTI, Knoxville, TN, **siehe Bild 4**) am Klinikum rechts der Isar durchgeführt. Es handelt sich dabei um einen ein dezidiertes Vollring-PET-System. Das Gerät ist mit Wismutgermanat-Kristallen ausgestattet und verfügt über eine räumliche Auflösung von ca. 8 mm bei klinischen Aufnahmen mit FDG. Der Scanner besitzt ein axiales Gesichtsfeld von 162 mm und rotierende Germanium-68-Linienquellen zur Transmissionsmessung.



Bild 4: Siemens ECAT EXACT Scanner

2.4.2 PET-Bildgebung

Identisch zum CT erhielt auch jeder Patient eine FDG-PET Untersuchung vor und 14 Tage nach Beginn der Chemotherapie, wie es das Studienprotokoll vorsieht. Von den 18 Patienten, die die Ctx beendeten, erhielten 16 Patienten noch ein drittes PET drei bis vier Wochen nach Ende der Ctx.

Die Patienten mussten mindestens 6 Stunden vor der Untersuchung nüchtern bleiben, um den Blutinsulinspiegel zu senken und einen standardisierten Glukose Metabolismus zu erreichen. Die Blutglukosewerte wurden vor jeder PET Untersuchung gemessen. Alle gemessenen Werte lagen unter 150 mg/dl und zeigten keine signifikanten Änderungen während der Ctx.

Als Radiopharmazeutikum diente bei allen Untersuchungen 2-^(18F)Fluor-2-Deoxy-Glucose, kurz FDG (Halbwertszeit von ^{18F}: 108,7 min). Zuerst wurden statische Emissionsaufnahmen der Tumorregion von 20 min Dauer, 40 min nach intravenöser Injektion von 300 bis 370 MBq FDG angefertigt. Im Anschluss an die Emissionsaufnahmen wurden die Transmissionsaufnahmen für die Schwächungskorrektur durchgeführt. Im Gegensatz zu den Emissionsaufnahmen ist hier die Zeit pro Bettposition nicht mit einer fixen Zeit festgelegt, sondern es wird eine feste Anzahl von Ereignissen (4 Millionen Koinzidenzereignisse) aufgenommen. Hier-

durch ist eine ähnliche statistische Qualität der Aufnahme bei unterschiedlichem Körpergewicht der Patienten bzw. unterschiedlichem Alter der Transmissionsquellen sichergestellt. Um die schwächungskorrigierten Emissionswerte zu erhalten, wurden die Bilddaten mit Hilfe eines Hanning Filters, der eine cut-off Frequenz von 0,4 cycles/pixel besitzt, in gefilterter Rückprojektion rekonstruiert

2.4.3 PET-Auswertung und SUV-Bestimmung

Die Auswertung der Daten wurde von zwei unabhängigen Readern (R4, R5) durchgeführt und erfolgte auf Workstations der Nuklearmedizinischen Klinik am Klinikum rechts der Isar mittels der ROI-Technik (Regions of Interest) und dem Auswertungsprogramm MPT (Munich PET Tool).

Für die quantitative Auswertung der Tumore wurde eine kreisförmige ROI mit einem Durchmesser von 1,5 cm manuell auf die Stelle des Tumors platziert, die die meiste FDG Anreicherung zeigte. Diese Werte wurden für schwächungskorrigierte und nichtschwächungskorrigierte PET-Scans vom selben Untersuchungstag ermittelt. Aus den schwächungskorrigierten Datensätzen wurde außerdem sogenannte "standardized uptake Values" (SUVs) in Abhängigkeit zum jeweiligen Patientengewicht nach folgender Formel errechnet (Stahl et al. 2003):

$$\frac{\text{Gemessene Konzentrations-Aktivität [Bq/ml]} \times \text{Körpergewicht [g]}}{\text{Injizierte Aktivität [Bq]}}$$

2.5 Chirurgische Intervention und histopathologische Analyse

29 der 31 Patienten wurden im Durchschnitt 3,4 Wochen nach Beendigung der Ctx operiert. Patienten mit AEG1 (n=17) erhielten eine transmediastinale Ösophagektomie mit anschließendem Magenhochzug und Patienten mit AEG2 (n=14) (**siehe Tabelle 4**) eine transmediastinal erweiterte Gastrektomie unter Mitnahme des distalen Ösophagus und mit einer erweiterten Lymphknotenentfernung.

Bei der transmediastinalen (transhiatalen) Ösophagektomie wird die Speiseröhre stumpf transabdominal bzw. transcervikal aus dem Mediastinum gelöst ohne dass eine Thorakotomie nötig ist (**siehe Abbildung 5**). Eine Lymphadenektomie kann dabei nur im unteren Mediastinum sowie im Bauch- und Halsbereich durchgeführt werden. Für die Rekonstruktion der Speisepassage wird aus dem Magen parallel zur großen Kurvatur ein Schlauch gebildet der dann mit dem zervikalem Speiserörestumpf anastomosiert wird (**siehe Abbildung 6**).

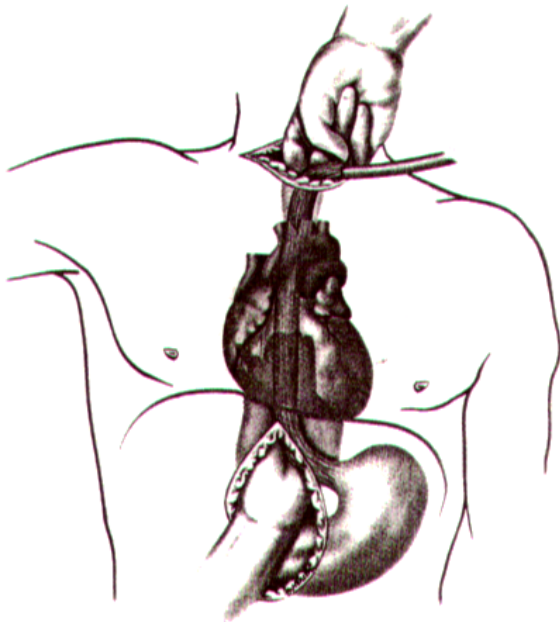


Abbildung 5:

Transmediastinale Ösophagektomie
(Siewert et Stein 2001)

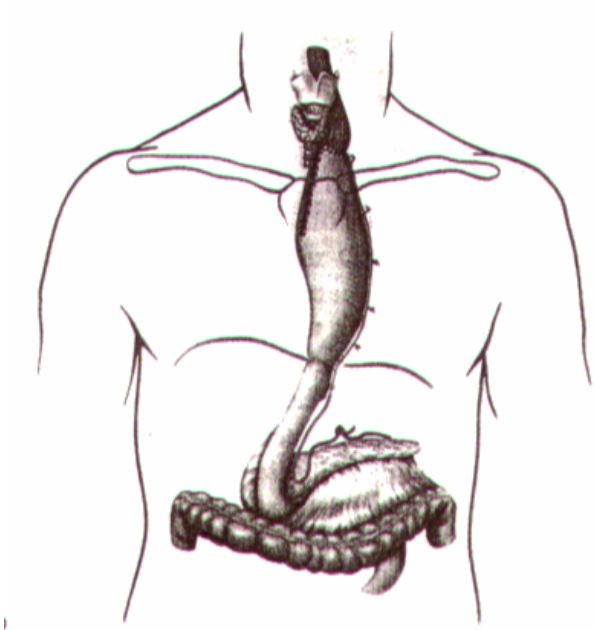


Abbildung 6:

Speiseröhrenersatz durch Interposition eines Magenschlauchs (Siewert et Stein 2001)

Beim AEG 2 wird der distale Ösophagus nach dem gleichen Prinzip wie bei der transmediastinalen Ösophagektomie reseziert aber gleichzeitig eine erweiterte Gastrektomie durchgeführt. Als Speiseröhren bzw. Magen Ersatz wird hier eine Ösophagojejunostomie nach Roux-Y durchgeführt (siehe **Abbildung 7**; Siewert et Stein 2001).

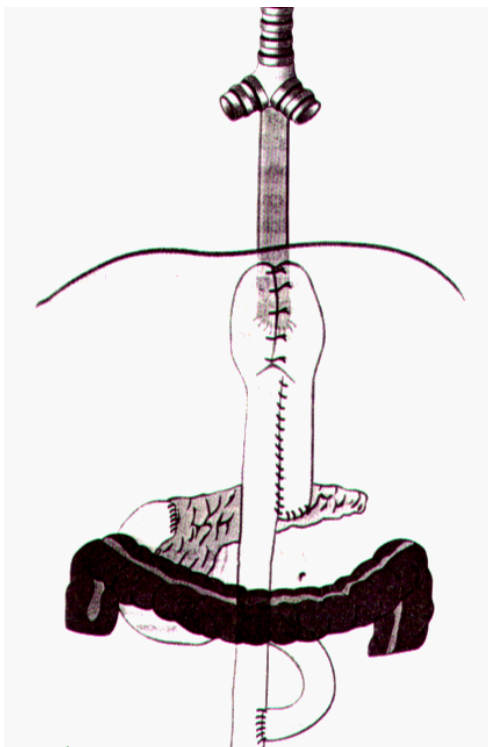


Abbildung 7:

Ösophagojejunostomie nach Roux-Y (Siewert et Stein 2001)

Das Tumorsektat wurde jeweils in die Pathologie überführt und durch einen erfahrenen Pathologen histologisch analysiert. Dabei wurde anhand der Einteilung nach Becker, die eine Weiterentwicklung der Einteilung nach Mandard (**siehe Tabelle 6**) darstellt, die Tumorregression durch die Ctx erfasst. Bei der Bestimmung der Tumorregression handelt es sich bei Becker um den prozentualen Anteil von vitalen Residualtumorzellen im Verhältnis zum makroskopischen Fibrose-Areal. Anhand des jeweiligen Regressionsgrades nach Becker werden die Resektate außerdem, wie in **Tabelle 5** dargestellt, in histopathologische Responder bzw. Nonresponder eingeteilt:

Regressions-grad	Beschreibung (Prozent von vitalen Residualtumorzellen im Verhältniss zum Fibrose-Areal)	Response
1a	0% (totale Tumorregression)	JA
1b	<10% (subtotale Tumorregression)	JA
2	10-50% (partielle Tumorregression)	Nein
3	>50% (Keine Tumorregression)	Nein

Tabelle 5: Einteilung nach Becker (Becker 2003)

Regressions-grad	Beschreibung
1	Komlette Regression; Kein Residualtumor
2	Wenig Residualtumor bei großem Fibrose-Areal
3	Mehr Residualtumor; Überwiegen des Fibrose-Areals
4	Residualtumor größer als Fibrose-Areal
5	Keine Regression; Kein Fibrose-Areal vorhanden

Tabelle 6: Einteilung nach Mandard (Mandard 1994)

Alle Patienten mit einem Regressionsgrad 1 (1a oder 1b) nach Becker werden somit als histopathologische Responder (n=6), alle Patienten mit Regressionsgrad 2 und 3 als histopathologische Nonresponder (n=12) angesehen. 3 Patienten wurden als klinische Nonresponder eingeteilt, da bei diesen die Ctx nach dem ersten Durchgang aufgrund einer Tumorprogression

abgebrochen werden musste. Zwar wiesen alle drei Patienten mehr als 50% Residualtumor im Verhältnis zum Fibrose-Areal auf, trotzdem wurden diese nicht als histopathologische Non-responder eingeteilt, da die Ösophagektomie vor Beendigung der Ctx durchgeführt wurde und damit der Becker Score nicht angewendet werden kann. Somit wurden 6 von 21 Patienten als histopathologische Responder und die restlichen 15 als Nonresponder (klinisch oder histopathologisch) eingeteilt (**siehe Tabelle 4**)

2.6 Patienten Follow-Up

Nach der Operation wurden die Patienten im ersten Jahr alle drei Monate, im zweiten und dritten Jahr alle 6 Monate und von da an alle 12 Monate zur Kontrolle ins Klinikum rechts der Isar bestellt. Dabei wurde jeweils ein CT von Thorax und Abdomen und eine Endoskopie des „Residualösophagus“ durchgeführt. Ein lokales Tumorrezidiv musste durch eine Biopsie gesichert werden. Die rezidivfreie Zeit wurde von Beginn der Ctx bis zum Auftreten des Rezidives bzw. bis zum Auftreten von Fernmetastasen berechnet.

2.7 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte unter Einsatz der Statistik-Softwareprogramme Statview (Version 5.0, SAS Institute Inc., Cary, NY, USA) und SPSS für Windows (SPSS 11.5, Chicago, Illinois, USA) sowie der Tabellenkalkulation Microsoft Excel (Microsoft Excel 2003, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Quantitative Werte wurden mit dem Mittelwert \pm einer Standardabweichung angegeben. Für inter- und intraindividuelle Vergleiche sowohl von absoluten als auch relativen Werten (Volumetrie, Durchmesser, SUV und Zeitdauer der Volumetrie) kamen der paired t-test zur Anwendung.

Zur Ermittlung der Interobserver Variabilität diente eine lineare Regression und mit der Spearman rank Korrelation wurde auf statistische Signifikanz getestet. Auch für die relativen Änderungen von Durchmesser und Volumen im Verhältnis zum Becker Score wurde die Spearman rank Korrelation verwendet. Die diagnostische Qualität des MSCT bzw. PET in der Response Evaluation wurde durch eine ROC-Analyse (receiver operating characteristic) untersucht. Der optimale Cutt-Off Wert zur Unterscheidung zwischen Responder und Non-responder wurde durch den Punkt der Kurve, mit dem geringsten Abstand von dem 0% Falsch-Positiven und dem 100% Richtig-Positiven Wert, bestimmt. Die Fläche unter der Kurve (Area under the Curve = AUC) wurde mit dem entsprechenden 95% Signifikanzintervall erstellt. Die Statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen den verschiedenen ROC-Kurven basierte dabei auf dem 95% Signifikanzintervall des Unterschiedes der jeweiligen AUCs. Das rezidivfreie Überleben wurde ab dem ersten Tag der Chemotherapie berechnet und anhand einer Kaplan-Meier Kurve dargestellt.

Alle in dieser Arbeit angewandten Tests beziehen sich auf ein Signifikanzniveau von 5%.

3 Ergebnisse

3.1 Morphologische und metabolische Änderungen im Zeitverlauf

3.1.1 Durchmesser-Änderung

Der Absolutwert des maximalen, axialen Tumordurchmesser (Dax) betrug für Untersucher 1 (R1) bei der Staging Untersuchung (U1) im Mittel 20,3 mm ($\pm 10,0$; n=31). In der Frühresponse Untersuchung (U2), 14 Tage später, war ein Rückgang auf 19,1 mm ($\pm 9,2$ mm; n=31) festzustellen und bei der präoperativen Untersuchung (U3), nach Beendigung der CTx, ein weiterer Rückgang auf 13,9 mm ($\pm 4,5$ mm; n=17). Dies entspricht einer Abnahme von U1 zu U2 von $-4,1\%$ ($\pm 19,8\%$; n=31) und U1 zu U3 von $-25,9\%$ ($\pm 26,9\%$; n=15), und damit jeweils einer signifikanten Größenreduktion ($p=0,0422$ und $p=0,0013$; paired t-test).

Die Absolutwerte für Untersucher 2 (R2) betragen für die Staging Untersuchung (U1) im Mittel 22,4 mm ($\pm 9,6$ mm; n=31). In U2 wurde ein Rückgang auf 21,9 mm ($\pm 9,6$ mm; n=31) und in U3 ein Rückgang auf 16,1 ($\pm 6,0$ mm; n=17) gemessen. Die relative Abnahme von U1 auf U2 und U1 auf U3 beträgt somit $-1,6\%$ ($\pm 12,5\%$; n=31) und $-25,6\%$ ($\pm 20,5\%$; n=17), was nur von U1 auf U3 einer signifikanten Größenreduktion entspricht ($p=0,2866$ und $p=0,0002$).

Die Absolutwerte für Untersucher 3 (R3) betragen für U1 im Mittel: 20,7 mm ($\pm 7,3$ mm; n=31), für U2: 19,5 mm ($\pm 6,7$ mm; n=31) und für U3: 16,1 mm ($\pm 4,9$ mm; n=17). Die Größenreduktion von U1 auf U2 von $-3,8\%$ ($\pm 18,3\%$; n=31) und von U1 auf U3 von $-19,6\%$ ($\pm 24,8\%$; n=17) war abermals signifikant ($p=0,0437$; $p=0,0008$).

Einen Überblick über die Ergebnisse der Durchmesserbestimmung der drei Untersucher gibt **Tabelle 7**.

Nimmt man die einzelnen Werte aller drei Untersucher und bildet daraus jeweils einen Mittelwert so bekommt man einen imaginären 4. Untersucher, der den Durchschnitt der drei Untersucher repräsentiert. Für diesen Untersucher ergeben sich folgende Werte: 21,2 mm ($\pm 8,6$; n=31) im Mittel für die Staging Untersuchung (U1); 20,2 mm ($\pm 7,9$ mm; n=31) für die Früh-

response Untersuchung (U2) und 15,3 mm ($\pm 4,7$ mm; n=17) für die präoperativen Untersuchung (U3). Dies entspricht einer Abnahme von U1 zu U2 von $-3,1\%$ ($\pm 12\%$; n=31) und U1 zu U3 von -29% ($\pm 19,8\%$; n=15), und damit jeweils einer signifikanten Größenreduktion ($p=0,0157$ und $p=0,0002$; paired t-test; **siehe Tabelle 9**).

No	CT- Dax											
	Staging			Frühresponse			Präoperativ			U1 auf U2		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
1	19	22	16	18	20	18	8	15	7	-5%	-9%	11%
2	30	31	27	32	29	19	15	14	9	7%	-6%	-27%
3	18	14	14	18	14	18	*	*	*	0%	0%	31%
4	27	27	23	21	28	21	25	27	21	-22%	4%	-6%
5	19	24	19	20	22	14	*	*	*	4%	-8%	-23%
6	21	22	21	13	19	19	13	9	10	-39%	-14%	-9%
7	19	19	18	17	16	13	*	*	*	-13%	-16%	-27%
8	21	30	16	19	28	15	12	13	15	-6%	-7%	-3%
9	25	30	15	26	27	16	*	*	*	4%	-10%	6%
10	18	22	14	19	21	13	*	*	*	4%	-5%	-2%
11	36	49	40	31	48	31	28	31	21	-14%	-3%	-23%
12	19	25	17	16	23	16	14	20	13	-14%	-8%	-7%
13	16	16	17	17	15	10	11	15	9	6%	-6%	-40%
14	12	15	13	21	16	19	*	*	*	73%	7%	48%
15	20	21	17	18	27	23	*	*	*	-8%	29%	39%
16	29	22	21	21	20	19	21	19	10	-28%	-9%	-6%
17	21	18	22	17	26	15	15	13	19	-19%	44%	-31%
18	16	15	15	15	15	14	16	13	17	-9%	0%	-8%
19	15	14	10	14	15	12	*	*	*	-5%	7%	13%
20	13	12	10	14	9	9	15	10	10	10%	-25%	-16%
21	34	37	34	32	37	36	*	*	*	-5%	0%	8%
22	42	50	54	41	50	48	*	*	*	-2%	0%	-11%
23	22	28	38	20	26	43	19	23	22	-13%	-7%	13%
24	9	9	7	10	10	7	*	*	*	13%	11%	-6%
25	16	16	17	18	16	17	*	*	*	9%	0%	1%
26	20	19	17	16	18	14	*	*	*	-18%	-5%	-18%
27	13	15	13	12	15	12	*	*	*	-8%	0%	-8%
28	16	15	18	14	14	19	*	*	*	-10%	-7%	6%
29	18	18	20	16	18	19	*	*	*	-7%	0%	-5%
30	16	15	17	15	14	17	11	13	15	-2%	-7%	0%
31	22	23	34	22	23	25	13	8	11	0%	0%	-26%
	21 \pm 7	22 \pm 10	20 \pm 10	19 \pm 7	22 \pm 10	19 \pm 9	16 \pm 5	16 \pm 7	14 \pm 5	-4% \pm 18%	-2% \pm 13%	-4% \pm 20%

*Operation vor Beendigung der Chemotherapie

Tabelle 7: Durchmesser Absolut- und Relativwerte (Untersuchung U1 auf Untersuchung U2) der Untersucher R1, R2 und R3

3.1.2 Volumen-Änderung

Das mittlere absolute Tumolvolumen (Vol) von Untersucher 1 (R1) betrug in U1: $62,3\text{cm}^3$ ($\pm 56,4\text{cm}^3$, $n=31$). In U2 war ein Rückgang auf $55,2\text{cm}^3$ ($\pm 48,9\text{cm}^3$; $n=31$) und in U3 war sogar eine Abnahme auf $30,1\text{cm}^3$ ($\pm 16,1\text{cm}^3$; $n=17$) gemessen worden. Die prozentuale Abnahme von U1 zu U2 betrug $-7,8\%$ ($\pm 22,0\%$; $n=31$) und von U1 zu U3 $-46,3\%$ ($\pm 25,8\%$; $n=17$) und damit ist eine signifikante Volumenabnahme sowohl zum Zeitpunkt der Frühresponse als auch Präoperativ ($p=0,0073$; $p=0,0002$; paired t-test) zu messen.

Die mittleren Absolutwerte von Untersucher 2 (R2) betragen in U1: $59,5\text{cm}^3$ ($\pm 53,0\text{cm}^3$; $n=31$), in U2: $53,6\text{cm}^3$ ($\pm 49,8\text{cm}^3$; $n=31$) und in U3: $28,9\text{cm}^3$ ($\pm 13,8\text{cm}^3$; $n=17$). Dies ergibt eine Abnahme zwischen U1 und U2 von $-8,4\%$ ($\pm 33,2\%$; $n=31$) und zwischen U1 und U3 von $-46,4\%$ ($\pm 18,3\%$; $n=17$) und damit eine signifikante Volumenreduktion ($p=0,0357$; $p<0,0001$; paired t-test).

Die mittleren Absolutwerte von Untersucher 3 betragen in U1: $61,6\text{cm}^3$ ($\pm 57,2\text{cm}^3$; $n=31$), in U2: $54,9\text{cm}^3$ ($\pm 51,3\text{cm}^3$; $n=31$) und in U3: $30,3\text{cm}^3$ ($\pm 15,3\text{cm}^3$; $n=17$). Damit weist auch Untersucher 3 eine signifikante Volumenreduktion zwischen U1 und U2 von $-8,9\%$ ($\pm 22,7\%$; $p=0,0092$; $n=31$) und zwischen U1 und U3 von $-42,8\%$ ($\pm 23,7\%$; $p=0,0005$; $n=17$) auf.

Einen Überblick über die Ergebnisse der Volumetrie der drei Untersucher gibt **Tabelle 8**.

Für die absoluten Tumorumfänge (Vol) wurde vergleichbar zu der Durchmesserbestimmungen ebenfalls der imaginäre 4. Untersucher aus den Mittelwerten der drei Untersucher ermittelt. Dabei ergaben sich folgende Absolutwerte: U1: $61,2\text{cm}^3$ ($\pm 55,3\text{cm}^3$, $n=31$); U2: $54,6\text{cm}^3$ ($\pm 49,8\text{cm}^3$; $n=31$) und U3: $29,8\text{cm}^3$ ($\pm 14,3\text{cm}^3$; $n=17$). Die prozentuale Abnahme von U1 zu U2 betrug $-8,4\%$ ($\pm 24,5\%$; $n=31$) und von U1 zu U3 $-45,2\%$ ($\pm 21,4\%$; $n=17$). Wie bei dem axialen Durchmesser ist auch bei den Volumina ein signifikanter Unterschied nach 14 Tagen und präoperativ festzustellen ($p=0,0107$; $p=0,0002$; paired t-test). Vergleicht man die Volumetrie mit der Durchmesserbestimmung so zeigt sich in einem frühen Stadium (14 Tagen nach Ctx-Beginn) kein signifikanter Unterschied ($p=0,1311$). Erst nach Beendigung der Ctx war der Tumorrückgang signifikant höher als bei der Durchmesserbestimmung ($p<0,0001$).

No	CT- Volumen											
	Staging			Frühresponse			Präoperativ			U1 auf U2		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
1	30	25	30	25	20	23	15	12	12	-17%	-19%	-22%
2	69	56	69	36	37	37	15	15	14	-49%	-34%	-46%
3	46	38	40	43	38	41	29	27	31	-7%	1%	2%
4	61	49	43	56	34	38	53	33	34	-8%	-31%	-13%
5	40	39	46	42	34	57	41	21	46	4%	-13%	22%
6	47	52	54	39	39	43	18	17	20	-16%	-26%	-20%
7	30	32	32	23	24	26	*	*	*	-25%	-26%	-18%
8	52	66	67	38	52	51	22	28	29	-27%	-21%	-24%
9	45	47	47	41	42	47	*	*	*	-8%	-10%	2%
10	65	68	63	65	68	55	56	60	49	-1%	0%	-13%
11	181	161	181	161	154	155	61	58	64	-11%	-4%	-14%
12	52	85	81	42	72	74	25	36	35	-19%	-15%	-9%
13	27	45	28	22	33	27	17	22	16	-17%	-27%	-2%
14	41	39	47	63	60	64	36	36	50	55%	54%	36%
15	59	42	48	91	100	77	*	*	*	55%	136%	61%
16	84	85	81	73	74	65	32	36	24	-12%	-13%	-20%
17	59	53	61	53	49	52	43	42	43	-10%	-9%	-15%
18	35	34	48	26	20	29	14	17	12	-26%	-40%	-39%
19	23	20	23	22	18	23	*	*	*	-6%	-7%	0%
20	32	32	17	23	15	16	21	13	6	-28%	-53%	-5%
21	104	96	107	75	73	82	*	*	*	-28%	-24%	-23%
22	321	300	313	286	273	275	*	*	*	-11%	-9%	-12%
23	56	52	61	48	42	53	43	32	46	-14%	-19%	-13%
24	16	17	15	22	18	20	*	*	*	37%	6%	30%
25	52	53	48	37	37	32	*	*	*	-28%	-30%	-33%
26	82	76	72	79	73	69	*	*	*	-3%	-4%	-4%
27	17	13	15	18	16	14	*	*	*	4%	22%	-8%
28	38	37	35	37	39	35	*	*	*	-1%	6%	0%
29	38	38	35	39	35	37	*	*	*	1%	-8%	5%
30	43	32	45	31	28	37	18	17	16	-29%	-11%	-17%
31	68	66	82	49	44	60	17	27	25	-28%	-33%	-27%
	62 ±57	60 ±53	62 ±56	55 ±51	54 ±50	55 ±49	30 ±15	29 ±14	30 ±16	-9% ±23%	-8% ±33%	-8% ±22%

*Operation vor Beendigung der Chemotherapie

Tabelle 8: Volumen Absolut- und Relativwerte (Untersuchung U1 auf Untersuchung U2) der Untersucher R1, R2 und R3

3.1.3 SUV-Änderung

Die Durchschnittswerte für den SUV betragen $7,2 (\pm 3,1; n=31)$ für die U1, $4,8 (\pm 1,9; n=31)$ für die U2 und $2,9 (\pm 1,0; n=17)$ für die U3. Daraus errechnet sich ein mittlerer Rückgang von $-32,1\% (\pm 17\%; p<0,001; n=31)$ von U1 auf U2 und ein Rückgang von $-55,4\% (\pm 18,4\%; p<0,001; n=16)$ von U1 auf U3, womit beide Unterschiede höchste Signifikanz aufweisen. Einen Überblick über die Werte des „Durchschnittsuntersuchers“ der drei Methoden gibt **Tabelle 9**.

Abbildung 8 hingegen stellt die Abnahme des SUVs, des Volumens und des Durchmessers im Zeitverlauf dar. Wie der deutliche Unterschied zum Zeitpunkt der Frühresponse vermuten lässt, zeigt der Methodenvergleich, dass die Abnahme des SUVs signifikant höher ist als die jeweiligen Abnahmen des Tumordurchmessers und des Tumolvolumens (jeweils $p<0,0001$). Präoperativ ist hingegen nur gegenüber dem Tumordurchmesser ein signifikanter Unterschied feststellbar ($p<0,0001$), wohingegen der P-Wert in Relation zum Tumolvolumen keine Signifikanz annimmt ($p=0,8147$).

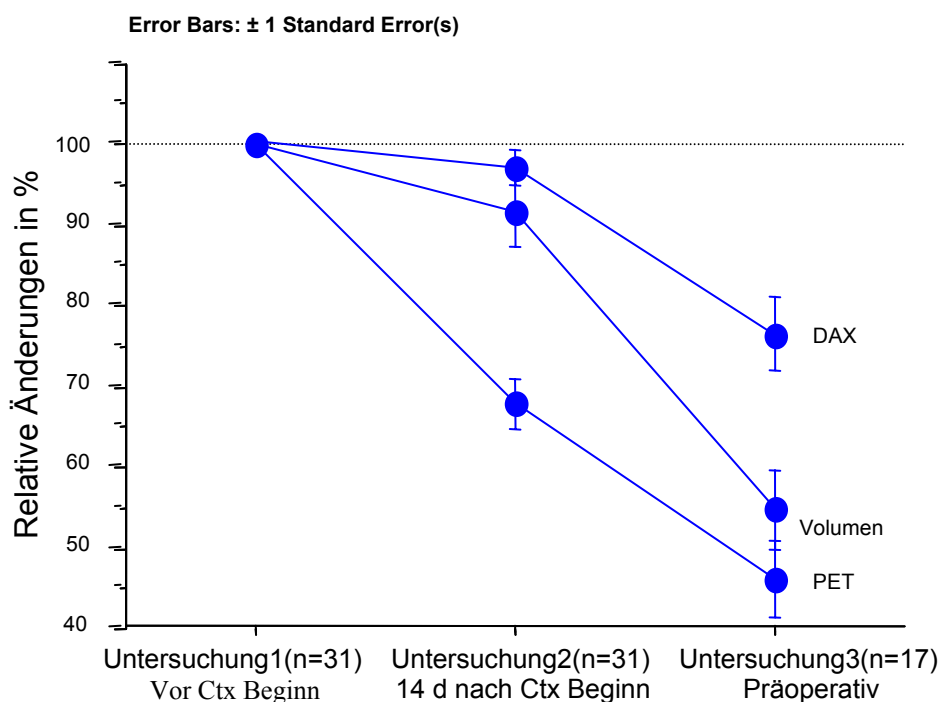


Abbildung 8: Zeitverlauf von Durchmesser, Volumen und SUV Abnahme (Mittelwerte der 31 bzw. 17 Patienten)

No	PET				CT							
	Staging	Früh- respons	Prä- opera- tiv	U1/U2	Staging		Frühresponse		Präoperativ		U1/U2	
					Dax	Vol	Dax	Vol	Dax	Vol	Dax	Vol
1	9	5	2	-46%	19	28	19	23	10	13	-1%	-19%
2	12	4	3	-62%	29	65	27	37	13	15	-9%	-43%
3	12	10	*	-20%	15	41	17	41	14	29	10%	-1%
4	4	2	2	-49%	26	51	23	42	24	40	-8%	-17%
5	6	5	4	-4%	20	42	19	44	18	36	-9%	4%
6	17	9	2	-49%	21	51	17	40	11	18	-21%	-20%
7	5	2	2	-58%	19	31	15	24	*	*	-18%	-23%
8	8	5	3	-35%	22	62	21	47	13	26	-5%	-24%
9	8	4	4	-50%	23	46	23	43	*	*	0%	-6%
10	7	6	*	-14%	18	65	18	62	18	55	-1%	-4%
11	5	3	3	-40%	42	174	37	157	27	61	-13%	-10%
12	5	4	4	-20%	20	72	18	62	16	32	-10%	-14%
13	3	2	2	-38%	16	33	14	27	12	18	-14%	-15%
14	6	5	*	-16%	13	42	19	62	15	41	42%	48%
15	8	6	*	-16%	19	50	23	89	*	*	20%	84%
16	7	5	4	-20%	24	83	20	71	17	31	-14%	-15%
17	6	3	*	-49%	20	58	20	51	16	43	-2%	-11%
18	7	4	*	-49%	16	39	15	25	15	14	-5%	-35%
19	10	7	*	-32%	13	22	14	21	*	*	5%	-4%
20	5	4	3	-25%	12	27	11	18	11	14	-10%	-29%
21	6	5	*	-16%	35	102	35	77	*	*	1%	-25%
22	4	3	2	-20%	49	311	46	278	*	*	-4%	-11%
23	9	6	4	-33%	29	56	30	47	21	40	-2%	-16%
24	9	9	*	-9%	8	16	9	20	*	*	6%	24%
25	5	5	*	-21%	16	51	17	36	*	*	3%	-30%
26	5	3	*	-31%	19	77	16	74	*	*	-14%	-4%
27	5	5	*	0%	14	15	13	16	*	*	-5%	6%
28	6	5	*	-18%	16	37	16	37	*	*	-4%	2%
29	7	5	*	-32%	19	37	18	37	*	*	-4%	-1%
30	6	4	4	-39%	16	40	15	32	13	17	-3%	-19%
31	13	5	3	-60%	26	72	23	51	11	23	-9%	-30%
	7 ±3	5 ±2	3 ±1	-31% ±17%	21 ±9	61 ±55	20 ±8	55 ±50	15 ±5	30 ±14	-3% ±12%	-8% ±25%

*Operation vor Beendigung der Chemotherapie

Tabelle 9: Absolute und relative Durchschnittswerte der Reader (=Untersucher 4) für PET und CT

3.2 Interobservervariabilität

3.2.1 Korrelation der axialen Durchmesser

Die Übereinstimmung der Absolutwerte des axialen Tumordurchmessers zwischen den Untersuchern untereinander war in U1 und in U2 für alle Untersucher höchst signifikant ($p=0,001-0,003$). In der präoperativen Untersuchung (U3) war die Korrelation, außer zwischen Untersucher 3 (R3) gegen Untersucher 2 (R2), ebenfalls signifikant ($p=0,104$), aber in geringeren Maße im Vergleich zu U1 und U2 ($p=0,0159$; $p=0,0162$).

Betrachtet man allerdings die relativen Durchmesser Änderungen U1 zu U2 und U1 zu U3 stellt man fest, dass es für U1 zu U2 keine signifikante Korrelation und für U1 zu U3 nur eine schwache Korrelation zwischen den 3 Untersuchern gibt ($r^2=0,002-0,144$; $p=0,38/0,28/0,49$ und $r^2=0,238-0,403$; $p=0,0131/0,0272/0,0436$).

Diese Ergebnisse sind in **Abbildung 9 - 13** dargestellt.

Abbildung 9a,b,c: Interobservervariabilität der absoluten Durchmesserwerte von Untersuchung 1

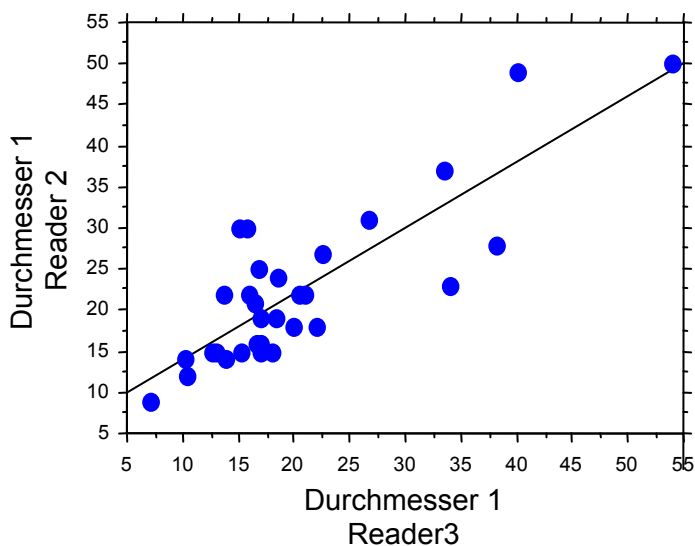


Abbildung 9a:

Durchmesservergleich R2/R3:
Es besteht ein signifikanter
Zusammenhang zwischen den
Ergebnissen beider Reader
($p=0,0002$)

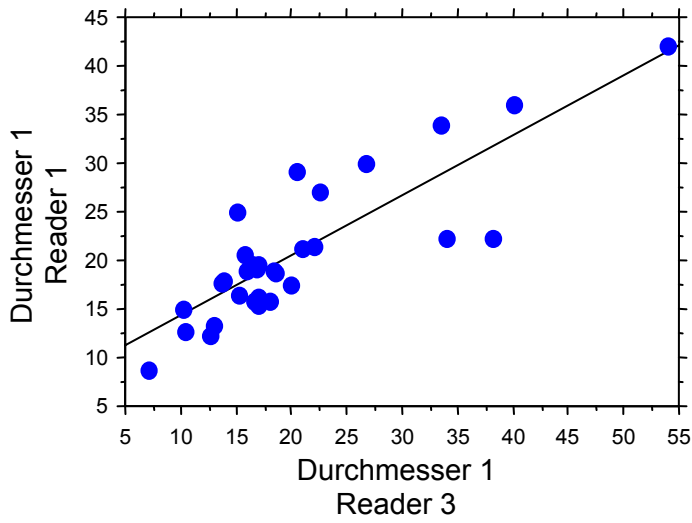


Abbildung 9b:

Durchmesservergleich R1/R3:
Es besteht ein signifikanter
Zusammenhang zwischen den
Ergebnissen beider Reader
($p < 0,0001$)

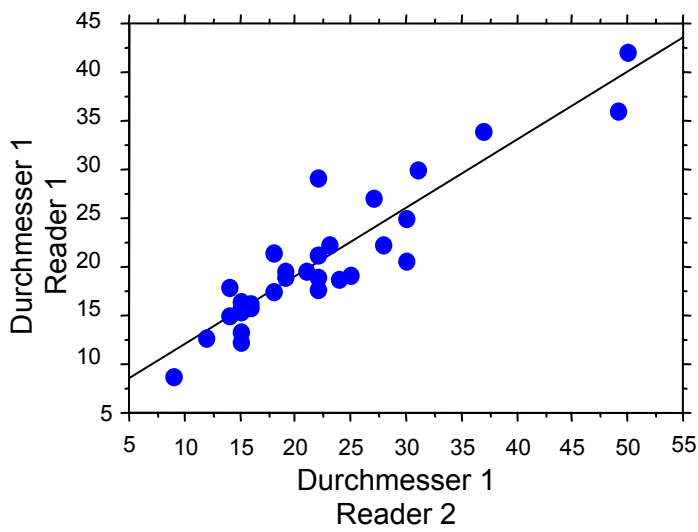


Abbildung 9c:

Durchmesservergleich R1/R2:
Es besteht ein signifikanter
Zusammenhang zwischen den
Ergebnissen beider Reader
($p < 0,0001$)

Abbildung 10a,b,c: Interobservervariabilität der absoluten Durchmesserwerte von Untersuchung 2

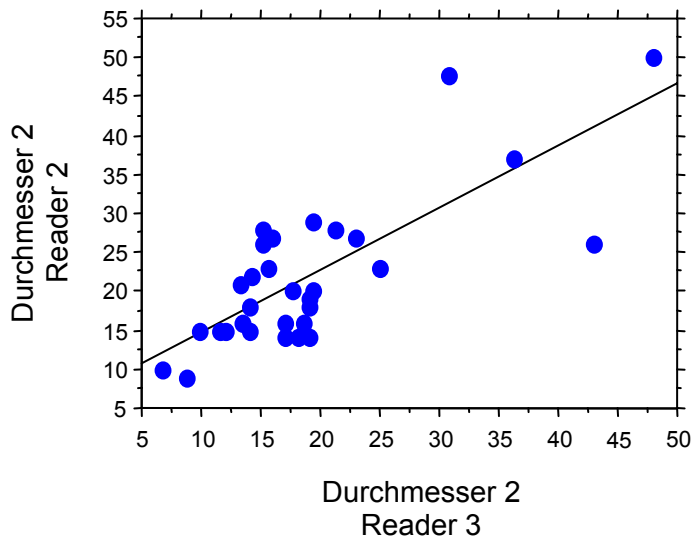


Abbildung 10a:

Durchmesservergleich R2/R3:
Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Ergebnissen beider Reader ($p=0,0004$)

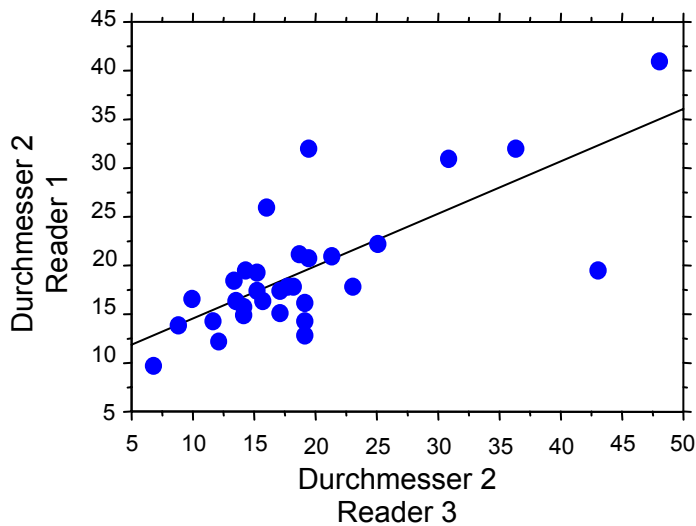


Abbildung 10b:

Durchmesservergleich R1/R3:
Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Ergebnissen beider Reader ($p=0,0003$)

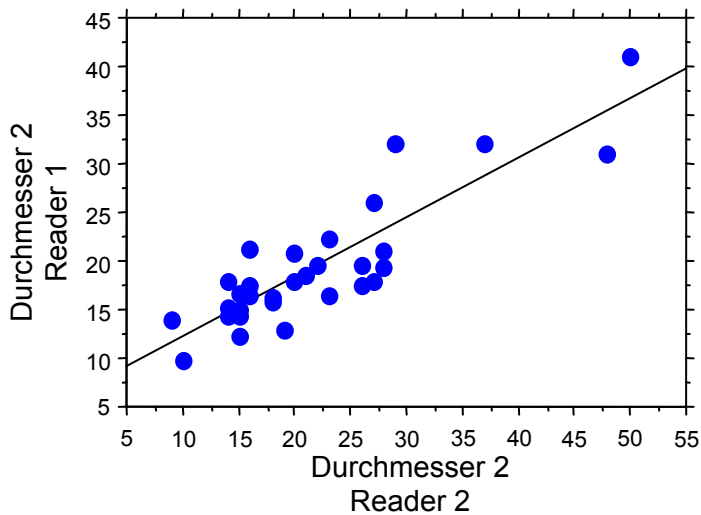


Abbildung 10c:

Durchmesservergleich R1/R2:
Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Ergebnissen beider Reader ($p<0,0001$)

Figur 11a,b,c: Interobservervariabilität der absoluten Durchmesserwerte von Untersuchung 3

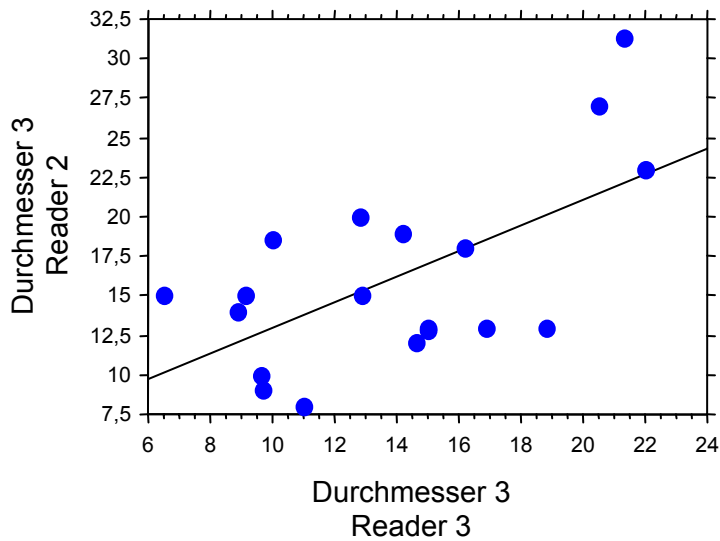


Abbildung 11a:

Durchmesservergleich R2/R3:
Es besteht kein signifikanter
Zusammenhang zwischen den
Ergebnissen beider Reader
($p=0,1043$)

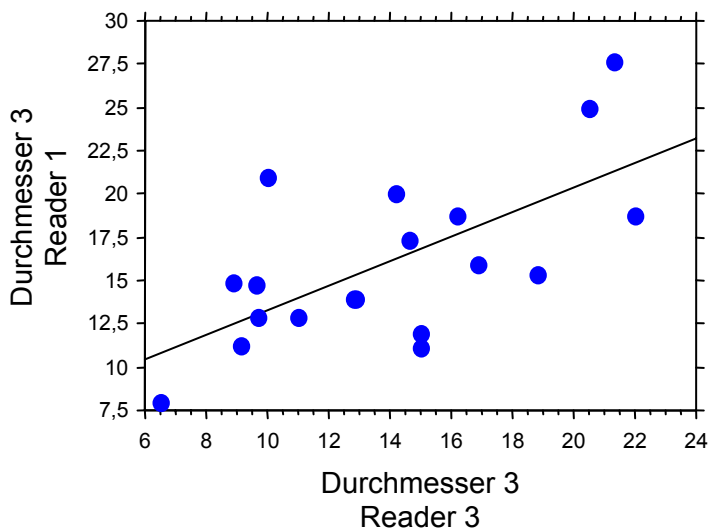


Abbildung 11b:

Durchmesservergleich R1/R3:
Es besteht ein signifikanter
Zusammenhang zwischen den
Ergebnissen beider Reader
($p=0,0162$)

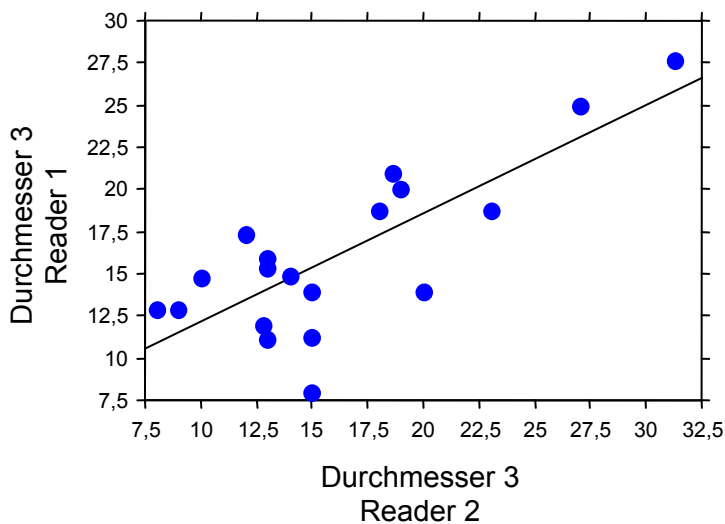


Abbildung 11c:

Durchmesservergleich R1/R2:
Es besteht ein signifikanter
Zusammenhang zwischen den
Ergebnissen beider Reader
($p=0,0159$)

Abbildung 12a,b,c: Interobservervariabilität der Durchmesseränderung von Untersuchung 1 auf Untersuchung 2

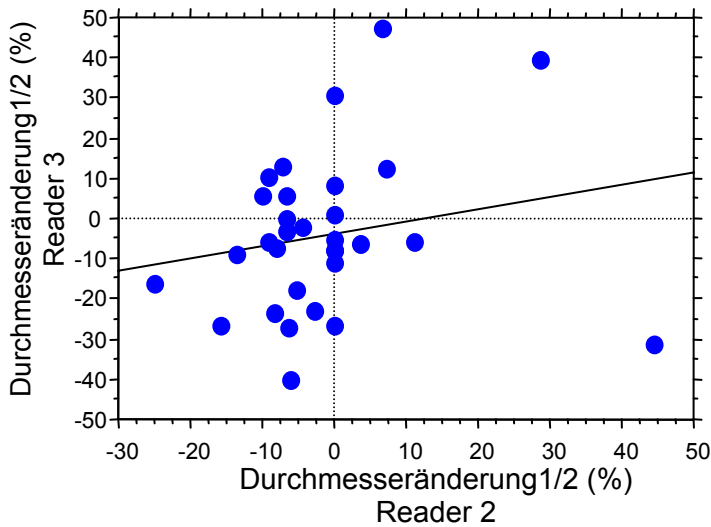


Abbildung 12a:

Durchmesseränderung R2/R3:
Es besteht kein signifikanter
Zusammenhang zwischen den
Ergebnissen beider Reader
 $p=(0,2760)$

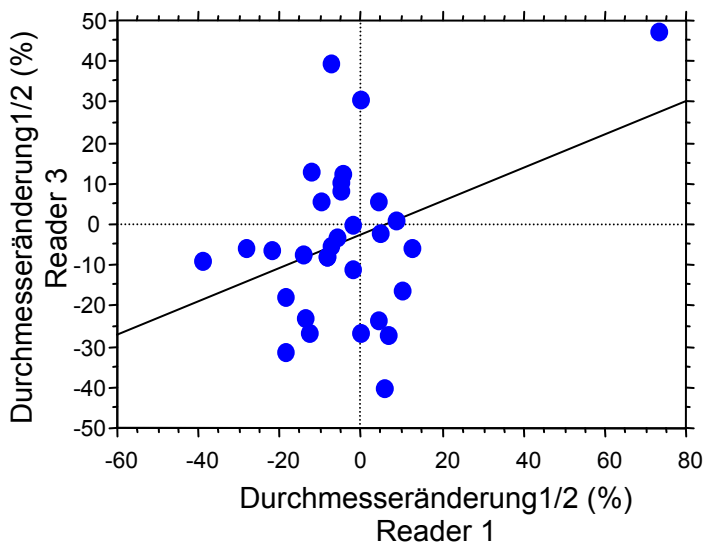


Abbildung 12b:

Durchmesseränderung R1/R3:
Es besteht kein signifikanter
Zusammenhang zwischen den
Ergebnissen beider Reader
 $p=(0,3842)$

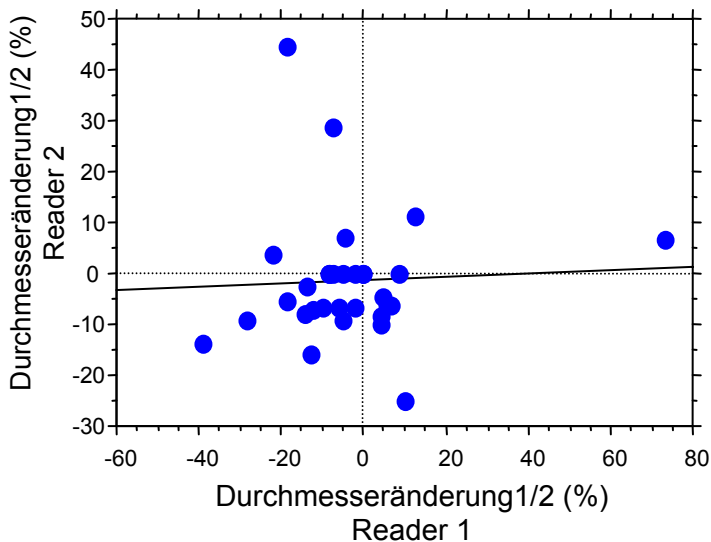


Abbildung 12c:

Durchmesseränderung R1/R2:
Es besteht kein signifikanter
Zusammenhang zwischen den
Ergebnissen beider Reader
 $p=(0,4946)$

Abbildung 13a,b,c: Interobservervariabilität der Durchmesseränderung von Untersuchung 1 auf Untersuchung 3

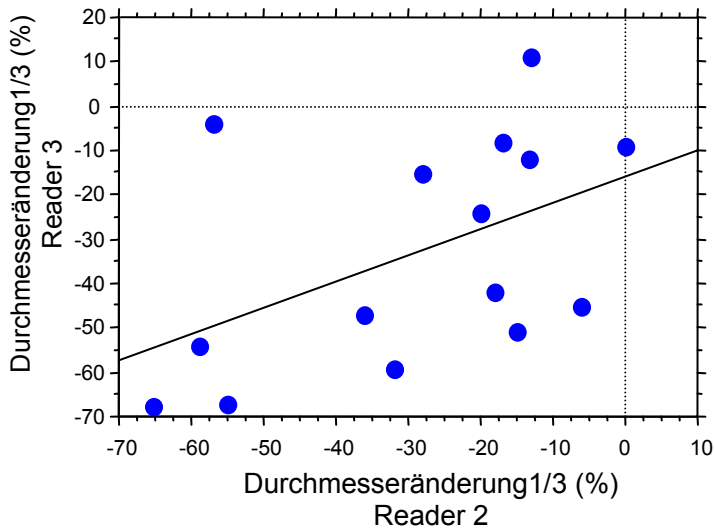


Abbildung 13a:

Durchmesseränderung R2/R3:
Es besteht ein knapp signifikanter Zusammenhang zwischen den Ergebnissen beider Reader ($p=0,0436$)

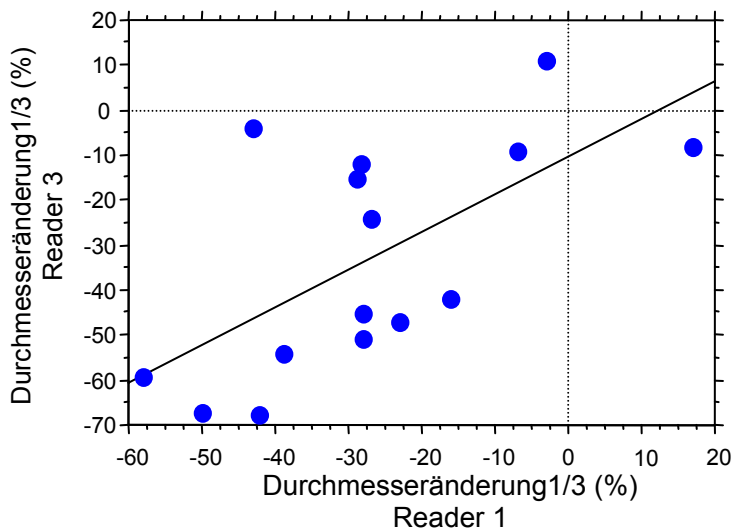


Abbildung 13b:

Durchmesseränderung R1/R3:
Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Ergebnissen beider Reader ($p=0,0272$)

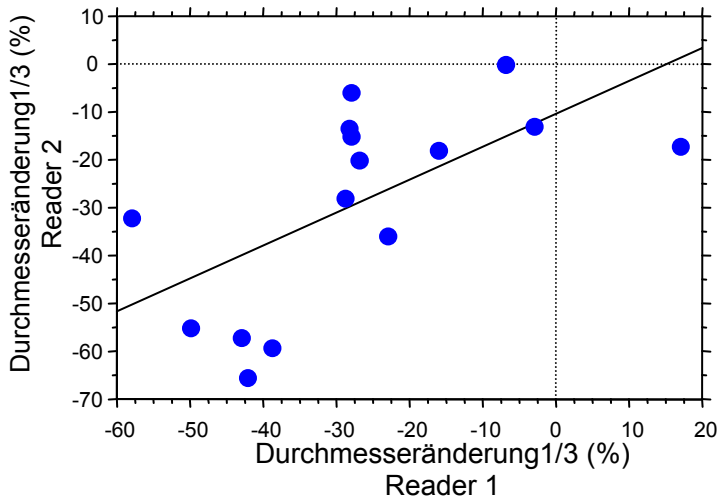


Abbildung 13c:

Durchmesseränderung R1/R2:
Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Ergebnissen beider Reader ($p=0,0131$)

3.2.2 Korrelation der Volumina

Der p-Wert bei der Korrelation der absoluten Volumenwerte war sowohl für U1 als auch U2 kleiner als 0,0001 und daher vergleichbar gut wie die Korrelation der absoluten Durchmesser. Die Korrelation der U3 Werte zeigt sich aber im Gegensatz zum Durchmesser für die Volumetrie ebenfalls höchst signifikant ($p=0,002$; $p=0,003$; $p=0,006$).

Auch die Interobservervariabilität der relativen Volumenwerte war deutlich geringer als die der Durchmesser, mit signifikanten Werten für alle drei Untersucher ($r^2=0,062 - 0,83$; $p<0,001$).

Diese Ergebnisse sind in den **Abbildung 14-18** dargestellt.

Abbildung 14a,b,c: Interobservervariabilität der absoluten Volumenwerte von Untersuchung 1

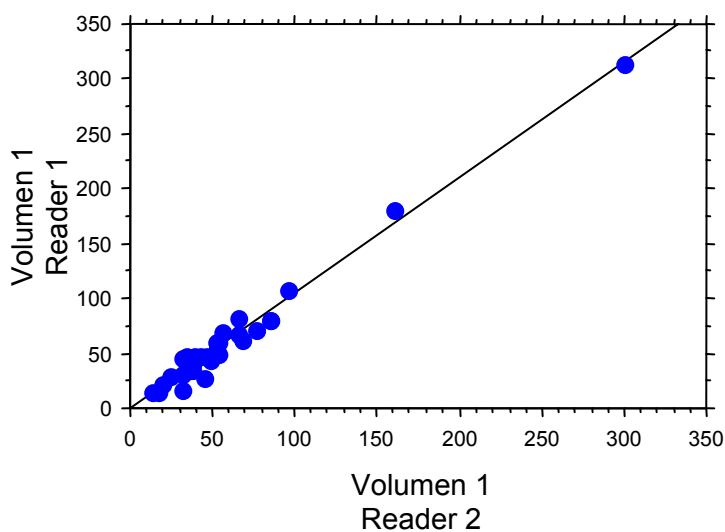


Abbildung 14a:

Volumenvergleich R2/R3:
Es besteht ein signifikanter
Zusammenhang zwischen den
Ergebnissen beider Reader
($p<0,0001$)

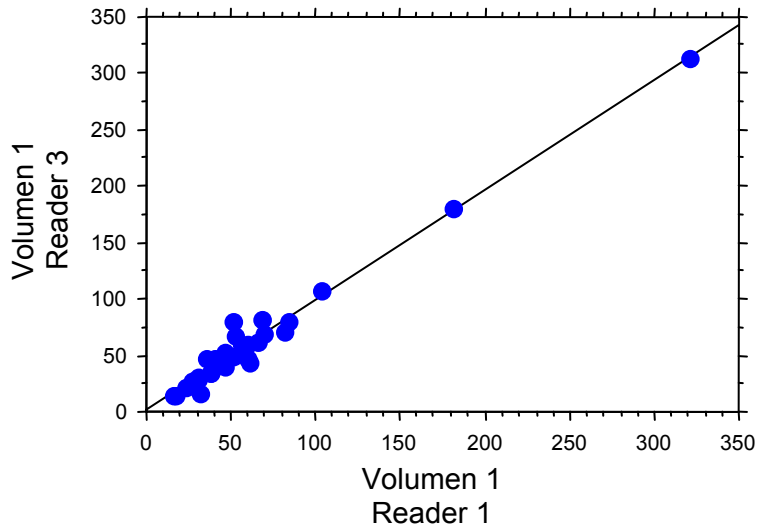


Abbildung 14b:

Volumenvergleich R1/R3:
Es besteht ein signifikanter
Zusammenhang zwischen den
Ergebnissen beider Reader
($p < 0,0001$)

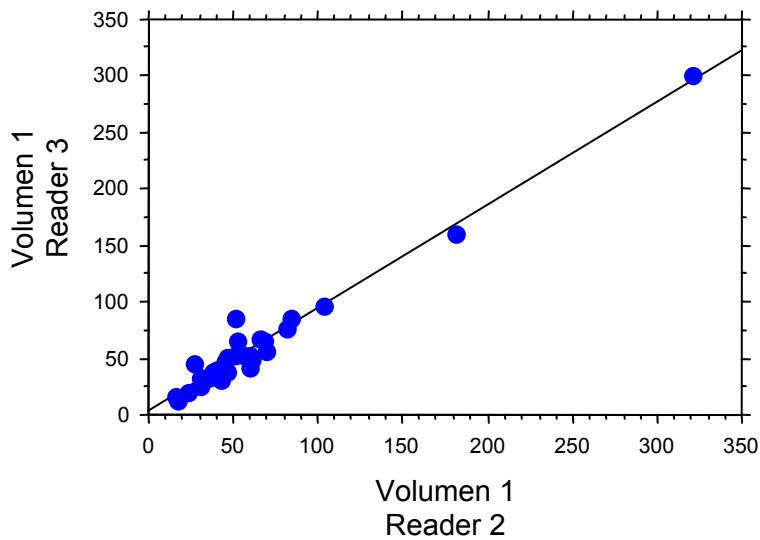


Abbildung 14c:

Volumenvergleich R1/R2:
Es besteht ein signifikanter
Zusammenhang zwischen den
Ergebnissen beider Reader
($p < 0,0001$)

Abbildung 15a,b,c: Interobservervariabilität der absoluten Volumenwerte von Untersuchung 2

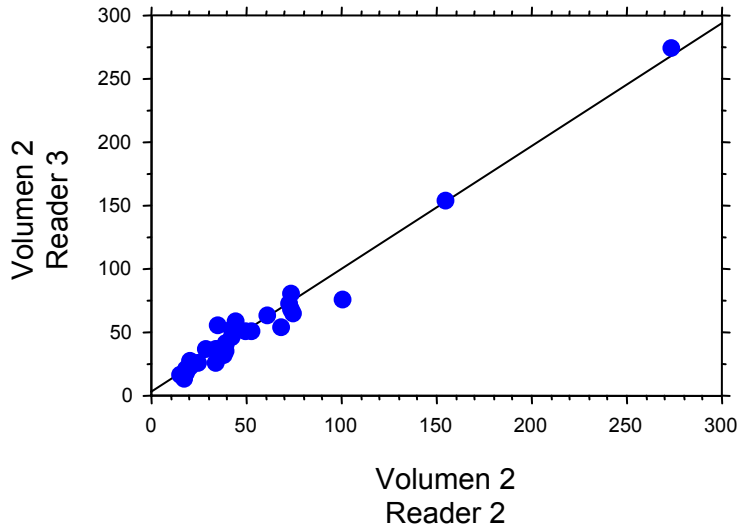


Abbildung 15a:

Volumenvergleich R2/R3:
Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Ergebnissen beider Reader ($p < 0,0001$)

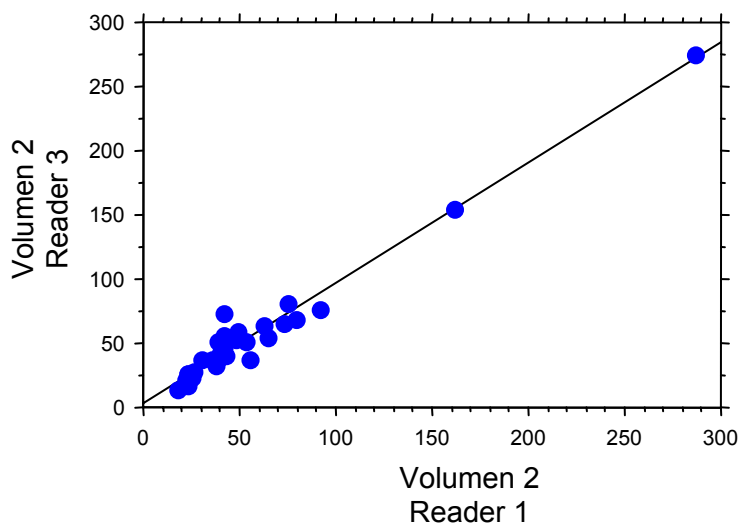


Abbildung 15b:

Volumenvergleich R1/R3:
Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Ergebnissen beider Reader ($p < 0,0001$)

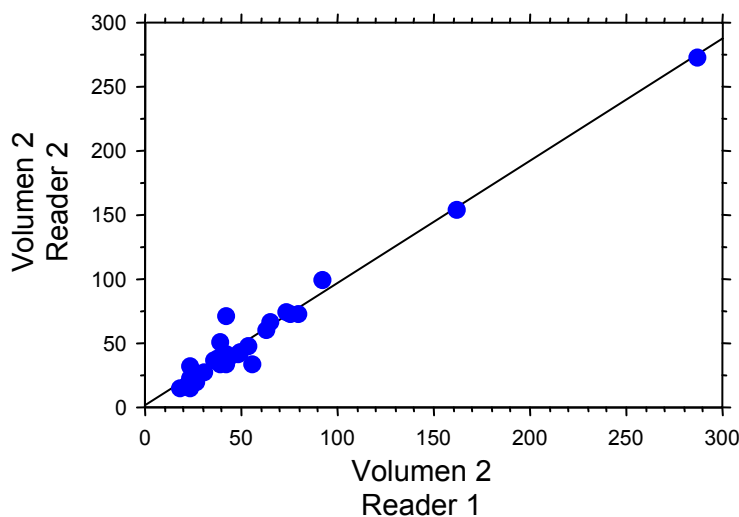


Abbildung 15c:

Volumenvergleich R1/R2:
Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Ergebnissen beider Reader ($p < 0,0001$)

Abbildung 16a,b,c: Interobservervariabilität der absoluten Volumenwerte von Untersuchung 3

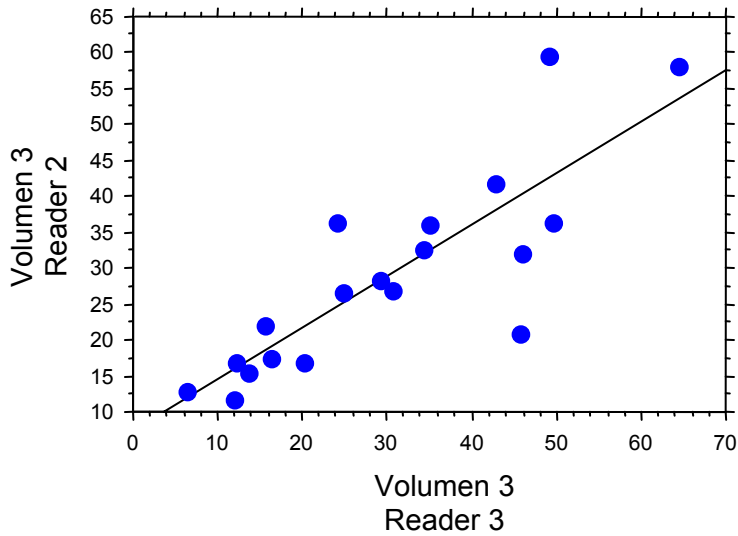


Abbildung 16a:

Volumenvergleich R2/R3:
Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Ergebnissen beider Reader ($p=0,0003$)

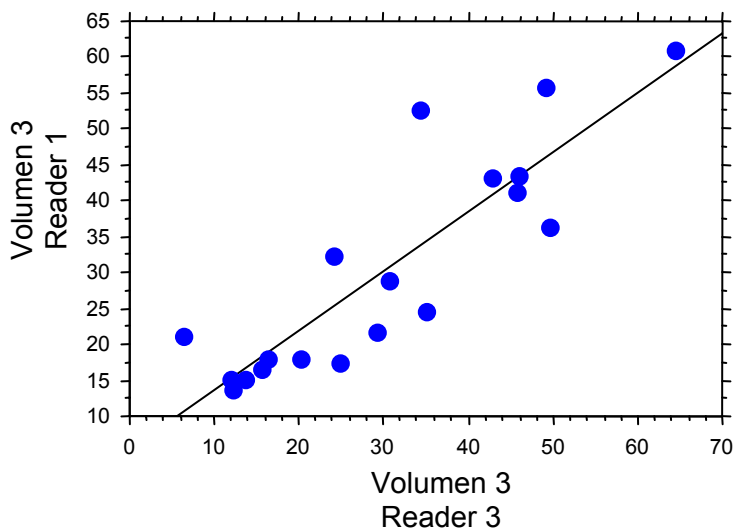


Abbildung 16b:

Volumenvergleich R1/R3:
Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Ergebnissen beider Reader ($p=0,0002$)

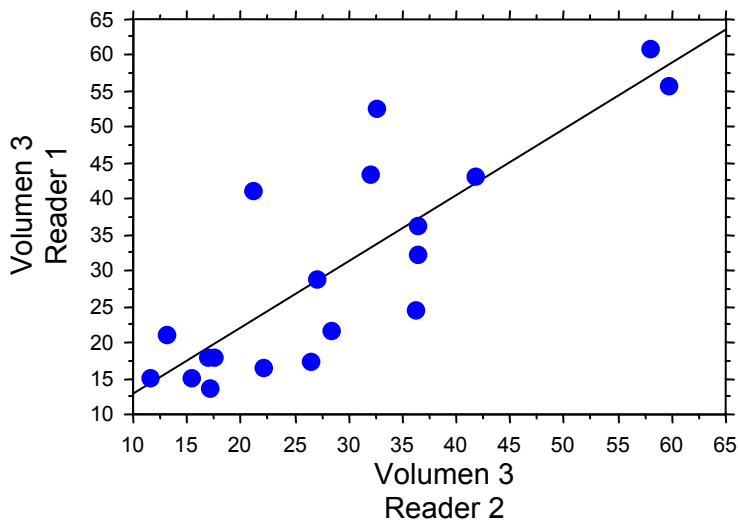


Abbildung 16c:

Volumenvergleich R1/R2:
Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Ergebnissen beider Reader ($p=0,0006$)

Abbildung 17a,b,c: Interobservervariabilität der Volumenänderung von Untersuchung 1 auf Untersuchung 2

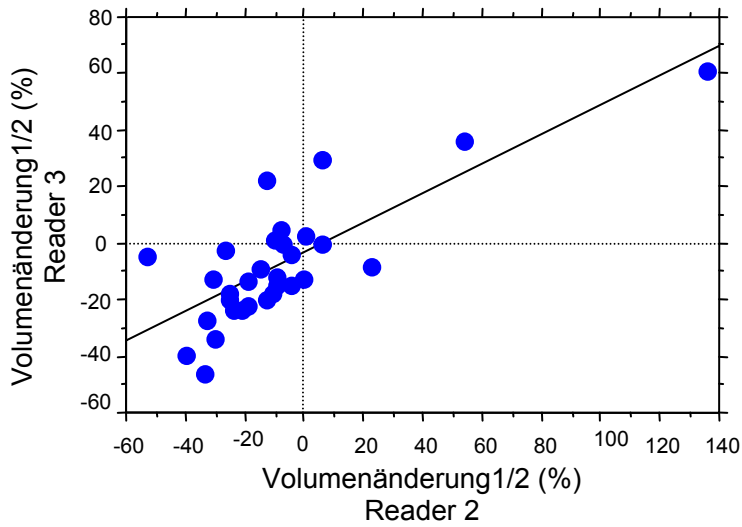


Abbildung 17a:

Volumenänderung R2/R3:
Es besteht ein signifikanter
Zusammenhang zwischen den
Ergebnissen beider Reader
($p=0,0001$)

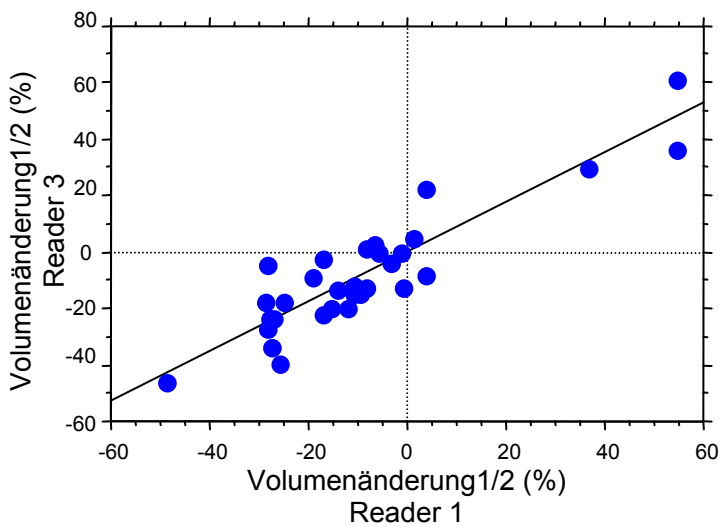


Abbildung 17b:

Volumenänderung R1/R3:
Es besteht ein signifikanter
Zusammenhang zwischen den
Ergebnissen beider Reader
($p<0,0001$)

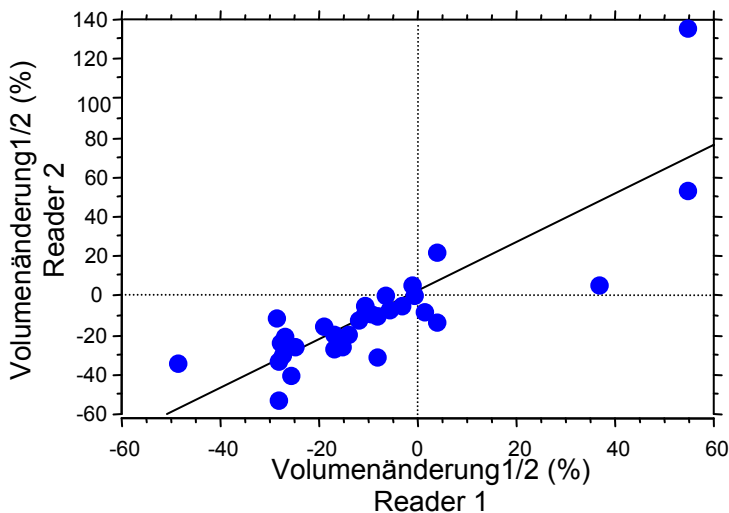


Abbildung 17c:

Volumenänderung R1/R2:
Es besteht ein signifikanter
Zusammenhang zwischen den
Ergebnissen beider Reader
($p<0,0001$)

Abbildung 18a,b,c: Interobservervariabilität der Volumenänderung von Untersuchung 1 auf Untersuchung 3

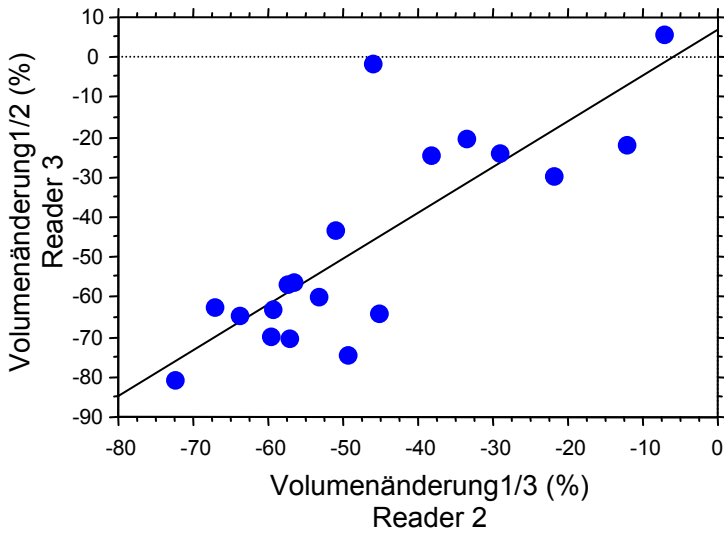


Abbildung 18a:

Volumenänderung R2/R3:
Es besteht ein signifikanter
Zusammenhang zwischen den
Ergebnissen beider Reader
($p < 0,0014$)

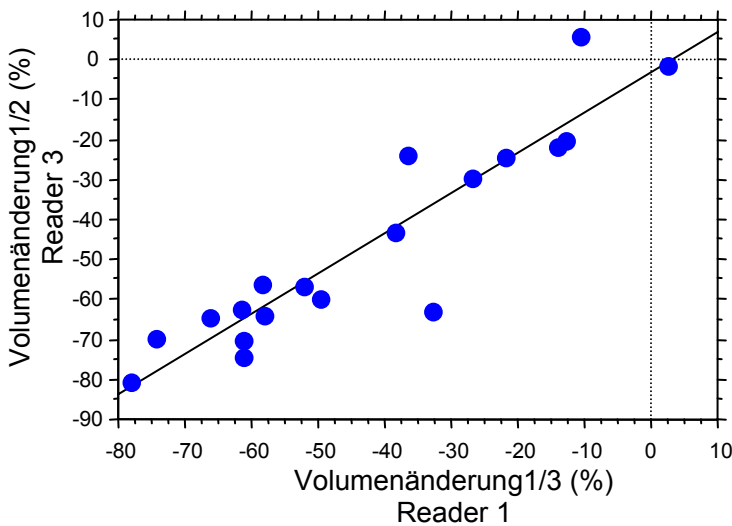


Abbildung 18b:

Volumenänderung R1/R3:
Es besteht ein signifikanter
Zusammenhang zwischen den
Ergebnissen beider Reader
($p = 0,0001$)

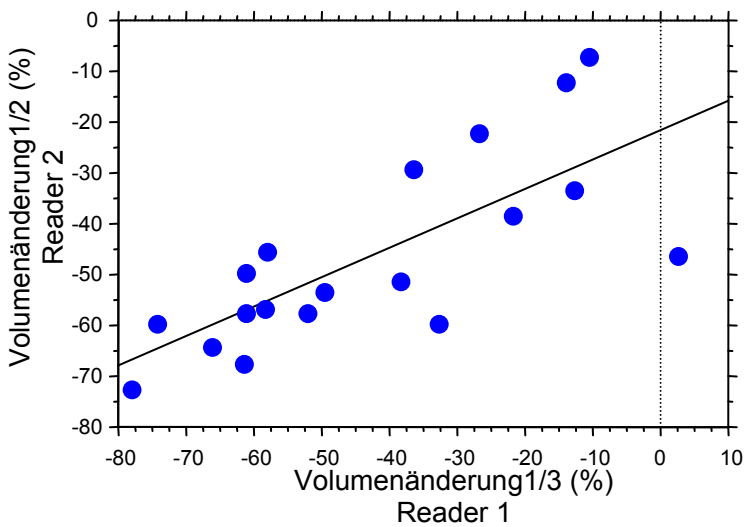


Abbildung 18c:

Volumenänderung R1/R2:
Es besteht ein signifikanter
Zusammenhang zwischen den
Ergebnissen beider Reader
($p = 0,0006$)

3.3 Zeitdauer der Volumetrie

Die mittlere Zeitdauer für die Volumetrie der Staging Untersuchung betrug $8,6 \pm 2,0$ min (Mittelwert aller Untersucher). Im speziellen benötigte Untersucher 3, der über die größte radiologische Erfahrung verfügte, $5,6 \pm 1,7$ min; Untersucher 2, mit der zweit größten radiologischen Erfahrung, benötigte $9,2 \pm 3,7$ min und Untersucher 1, mit der geringsten radiologischer Erfahrung, $11,1 \pm 4,6$ min (**siehe Abbildung 19a**). Der Unterschied zwischen Untersucher 3 im Vergleich zu den Beiden anderen Untersuchern in Bezug auf die benötigte Volumetrie-Zeit war dabei signifikant ($p < 0,0001$), wohingegen keine Signifikanz zwischen Untersucher 2 und 1 festzustellen war ($p = 0,09$).

Die mittlere Zeitdauer für die Frühresponse Untersuchung war ähnlich zur Staging Untersuchung und betrug (Mittel aller Untersucher) $8,2 \pm 2,2$ min. Untersucher 3 benötigte im Mittel $5,4 \pm 1,6$ min, Untersucher 2: $8,8 \pm 2,9$ min und Untersucher 1: $10,3 \pm 5,2$ min (**siehe Abbildung 19b**). Auch hier zeigt sich der Unterschied zwischen Untersucher 3 zu den beiden anderen Untersuchern im Bezug auf die benötigte Zeit signifikant ($p < 0,0001$), wohingegen die Unterschiede zwischen Untersucher 2 und 1 abermals keine Signifikanz aufweisen ($p = 0,15$).

Alle Werte sind in **Tabelle 10** zusammenfassend dargestellt.

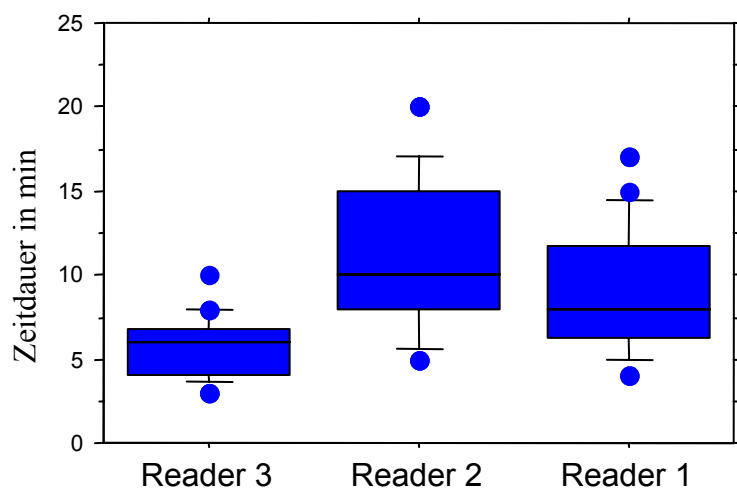


Abbildung 19a:

Mittlere Volumetriedauer der Untersuchung 1:
R3 zeigt eine signifikant kürzere Bearbeitungszeit als R2 und R1

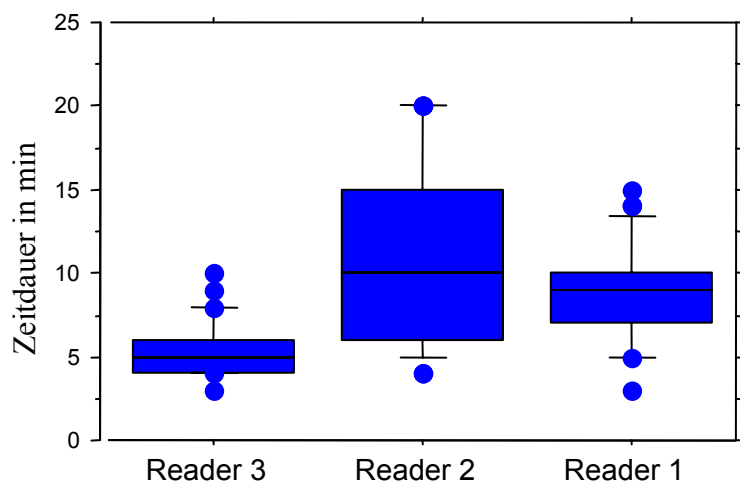


Abbildung 19b:

Mittlere Volumetriedauer der Untersuchung 2:
R3 zeigt eine signifikant kürzere Bearbeitungszeit als R2 und R1

No	Messdauer für Untersuchung 1				Messdauer für Untersuchung 2			
	R1	R2	R3	Durchschnitt	R1	R2	R3	Durchschnitt
1	14	10	3	9,0	11	10	3	8,0
2	7	15	6	9,3	8	15	5	9,3
3	14	8	4	8,7	11	5	5	7,0
4	10	20	4	11,3	10	20	5	11,7
5	8	11	7	8,7	10	10	5	8,3
6	6	15	4	8,3	5	10	5	6,7
7	5	10	3	6,0	6	10	4	6,7
8	7	15	7	9,7	6	15	8	9,7
9	6	10	6	7,3	7	7	4	6,0
10	17	15	6	12,7	14	15	6	11,7
11	11	20	5	12,0	12	20	4	12,0
12	7	15	6	9,3	7	15	5	9,0
13	11	15	6	10,7	9	15	6	10,0
14	9	15	5	9,7	10	15	6	10,3
15	12	8	8	9,3	13	4	6	7,7
16	15	15	4	11,3	15	20	4	13,0
17	10	10	6	8,7	8	10	4	7,3
18	5	6	7	6,0	3	6	4	4,3
19	4	9	8	7,0	5	7	9	7,0
20	7	6	4	5,7	9	5	5	6,3
21	12	6	3	7,0	10	4	4	6,0
22	17	6	6	9,7	14	6	7	9,0
23	7	5	4	5,3	7	5	5	5,7
24	6	12	5	7,7	7	7	4	6,0
25	13	10	6	9,7	10	7	6	7,7
26	11	8	6	8,3	10	8	4	7,3
27	4	20	10	11,3	7	20	10	12,3
28	8	5	6	6,3	9	5	5	6,3
29	8	5	7	6,7	9	5	6	6,7
30	5	10	4	6,3	5	10	5	6,7
31	9	8	8	8,3	7	8	8	7,7
	9,2	11,1	5,6	8,6	8,8	10,3	5,4	8,2

Tabelle 10: Zeitdauer der Volumetrie von Untersuchung 1 und 2 für alle 3 Untersucher

3.4 Histopathologische Analyse

3.4.1 Ergebnisse der Histopathologischen Analyse

Der pathologische TNM Status der 29 Operations-Präparate, ergab 26 Patienten mit T3N1M0, zwei Patienten mit T3N0M0 und einen Patient mit T4N1M0.

Bei der Bestimmung des Regressionsgrades nach Becker (siehe Gliederungspunkt 2.5) wurden 6 Patienten als Responder (Becker-Score = 1) eingestuft, da sie weniger als 10% vitales Tumorgewebe im Resektat aufwiesen. Die restlichen 23 Patienten waren somit Nonresponder, da deren Tumore eine Restvitalität von mehr als 10% aufwiesen. Im speziellen bedeutet dies: Vier der 23 Nonresponder wurden mit einem Score 2 mit 10 bis 50% Restvitalität und die restlichen 19 wurden als Score 3, mit mehr als 50% Restvitalität, eingeteilt.

Zwei Patienten unterzogen sich keiner Operation, da sowohl bildgebend (SUV, Fernmetastasen, Tumorvergrößerung) als auch klinisch (Dysphagie) ein Tumorprogress vorlag. Da die klinischen Befunde in diesen Fällen so eindeutig waren, kann ein Fortschreiten des Tumors auch histopathologisch angenommen werden, weshalb sie auch in der Auswertung als histopathologische Nonresponder erscheinen.

Diese Ergebnisse werden in **Tabelle 4** zusammengefasst .

3.4.2 Korrelation der morphologischen Änderungen mit der Histopathologie

3.4.2.1 Korrelation von Durchmesseränderung und Becker-Score

Die Korrelation der histopathologischen Regression, ermittelt durch den Becker Score, mit der relativen Durchmesseränderung (Mittel aller drei Untersucher) von U1 auf U2 ist knapp statistisch signifikant ($p=0,053$). Betrachtet man allerdings die Untersucher im Einzelnen kann bei keinem der drei Untersucher zwischen U1 und U2 eine signifikante Korrelation zur histopathologischen Regression beobachtet werden ($p=0,679/0,185/0,237$). Obwohl die Durchmesseränderungen von U1 auf U3 signifikant größer waren als die frühen Änderungen von U1 zu U2 verbesserte sich die Korrelation mit der Histopathologie präoperativ nicht wesentlich ($p=0,061$; Mittel aller drei Untersucher). Diese Ergebnisse werden in den **Abbildungen 20 und 21** dargestellt.

Abbildung 20a,b,c,d: Korrelation der Durchmesserabnahme von U1 auf U2 mit der histopathologischen Analyse

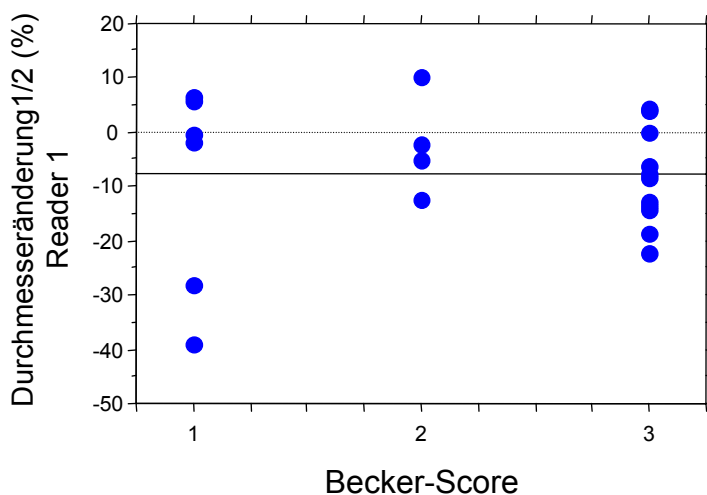


Abbildung 20a:

Korrelation von Durchmesserabnahme 1/2 (R1) und dem Becker-Score:
Es besteht kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,6790$)

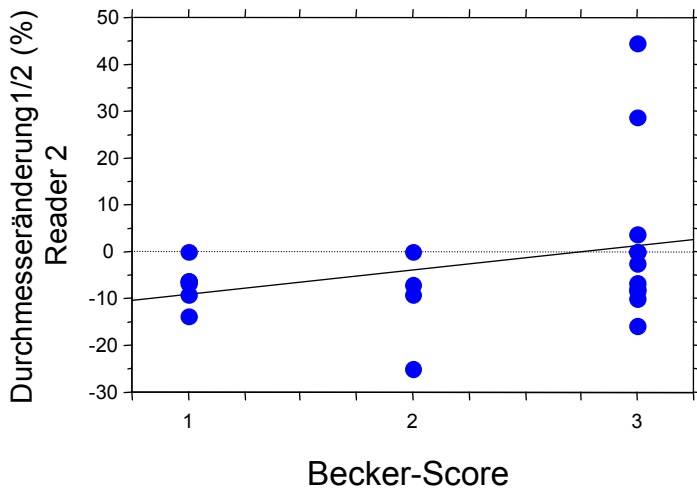


Abbildung 20b:
 Korrelation von Durchmesserabnahme1/2 (R2) und dem Becker-Score:
 Es besteht kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,1854$)

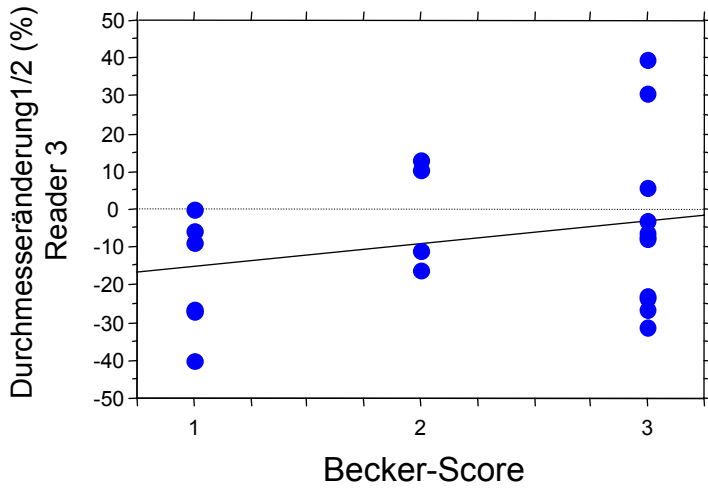


Abbildung 20c:
 Korrelation von Durchmesserabnahme1/2 (R3) und dem Becker-Score:
 Es besteht kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,2367$)

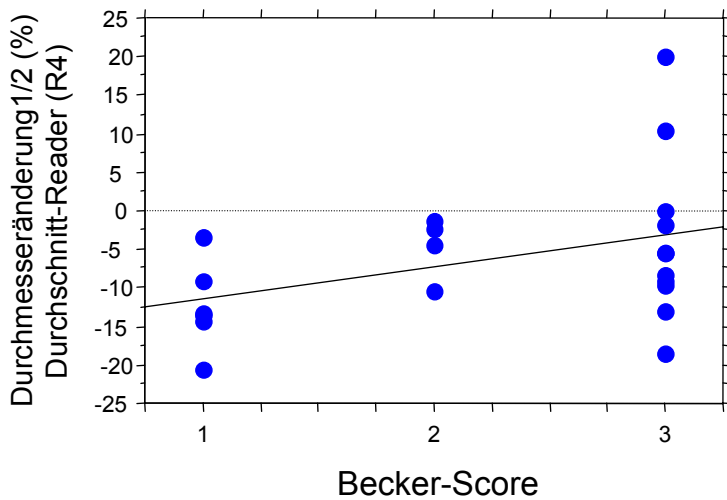


Abbildung 20d:
 Korrelation von Durchmesserabnahme1/2 (R4) und dem Becker-Score:
 Es besteht ein knapp signifikanter Zusammenhang ($p=0,0526$)

Abbildung 21a,b,c,d: Korrelation der Durchmesserabnahme von U1 auf U3 mit der histopathologischen Analyse

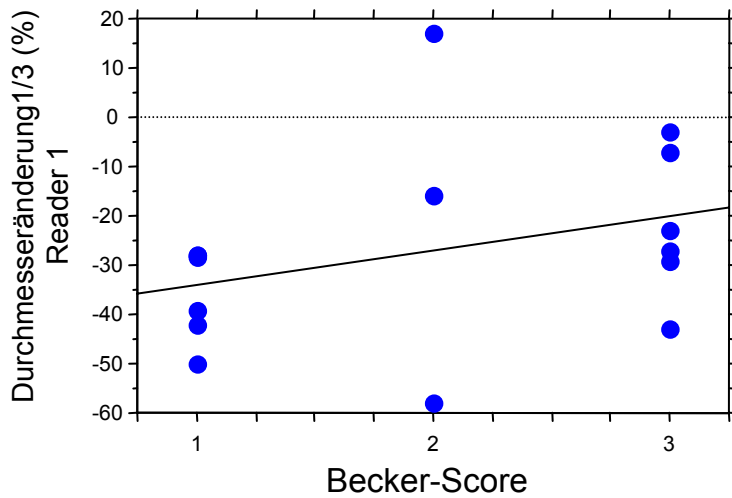


Abbildung 21a:

Korrelation von Durchmesserabnahme1/3 (R1) und dem Becker-Score:
Es besteht kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,1156$)

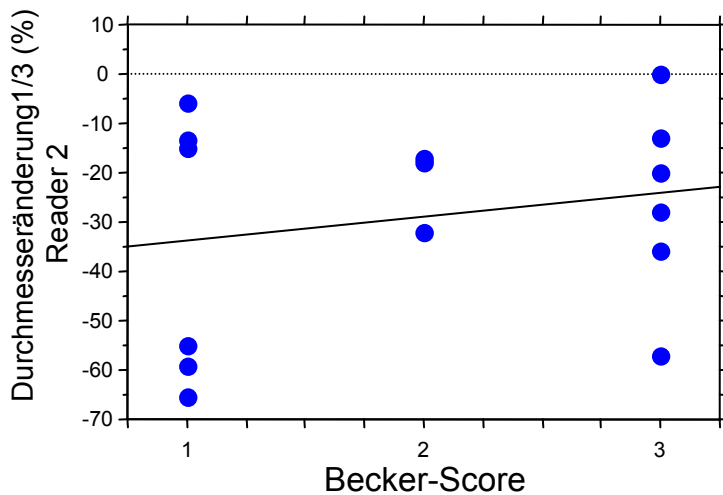


Abbildung 21b:

Korrelation von Durchmesserabnahme1/3 (R2) und dem Becker-Score:
Es besteht kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,5040$)

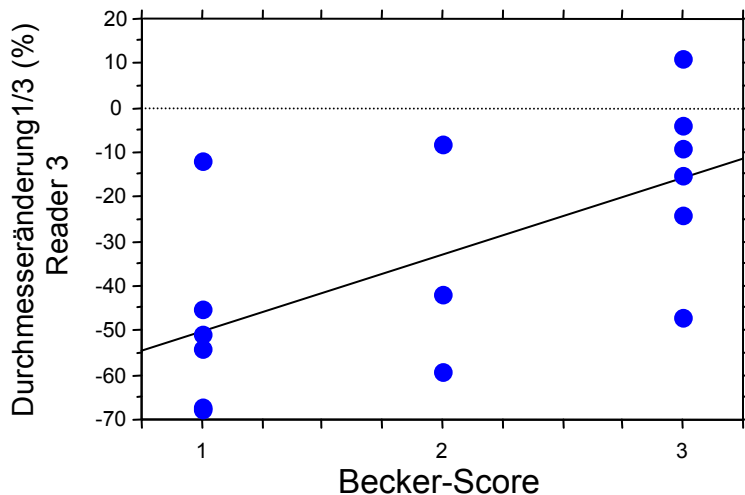


Abbildung 21c:

Korrelation von Durchmesserabnahme1/3 (R3) und dem Becker-Score:
Es besteht ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,0159$)

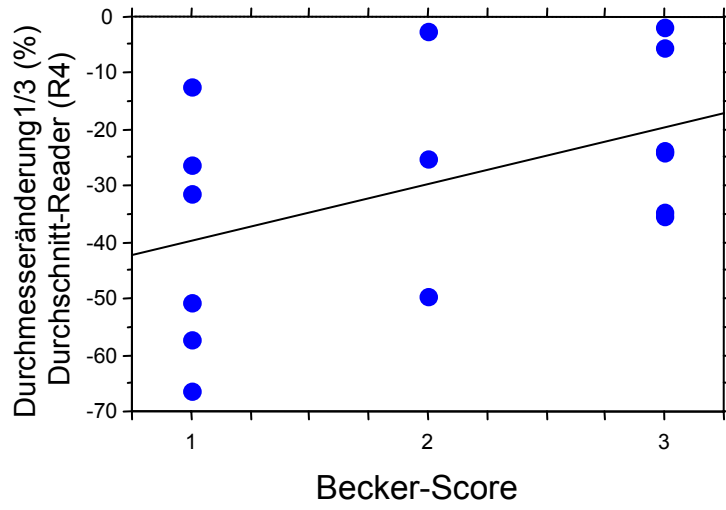


Abbildung 21d:

Korrelation von Durchmesserabnahme 1/3 (R4) und dem Becker-Score:

Es besteht kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,0614$)

3.4.2.2 Korrelation von Volumenänderung und Becker-Score

Die Korrelation der histopathologischen Regression mit der relativen Volumenänderung (Mittel aller drei Untersucher) von U1 auf U2 ist ebenfalls statistisch signifikant ($p=0,033$). Betrachtet man abermals die Untersucher im Einzelnen, zeigen hier zwei der drei Untersucher eine signifikante Korrelation mit der Histologie ($p=0,013/0,078/0,054$; Figur 13).

Die Korrelation der Volumenänderungen zu einem späteren Zeitpunkt (U1 auf U3) und der Histologie zeigt ebenfalls eine signifikante Korrelation, aber keine Verbesserung zu den obigen Werten ($p=0,043$; Mittel aller 3 Untersucher).

Diese Ergebnisse werden in den **Abbildungen 23-24** im Folgenden zusammengefasst.

Abbildung 23a,b,c,d: Korrelation der Volumenabnahme von U1 auf U2 mit der histopathologischen Analyse

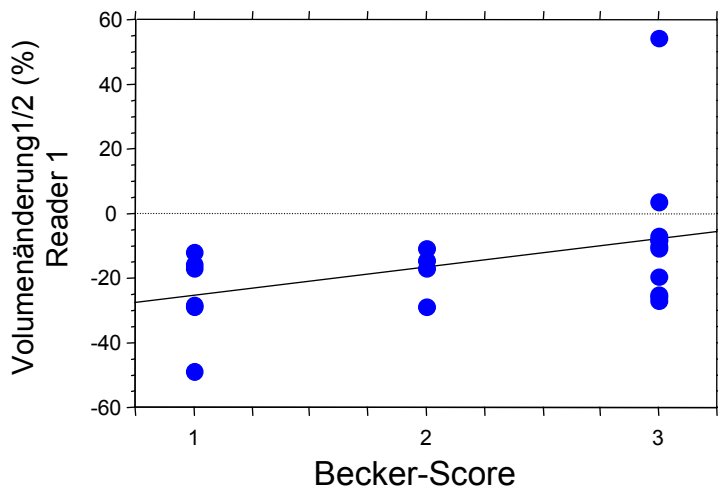


Abbildung 23a:

Korrelation von Volumenabnahme1/2 (R1) und dem Becker-Score:
Es besteht ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,0128$)

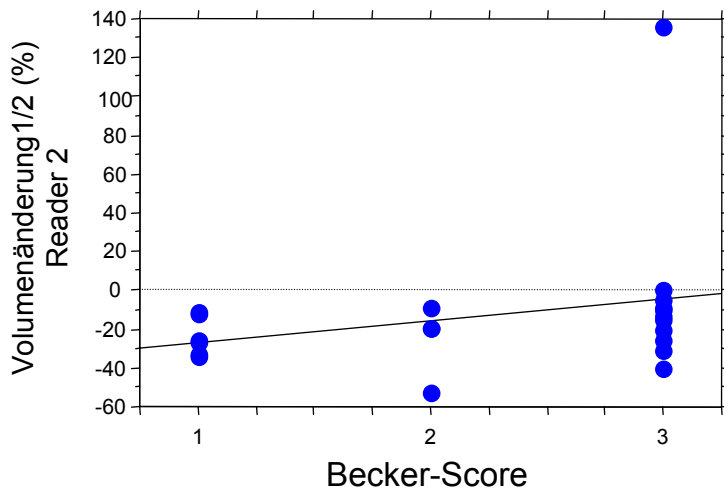


Abbildung 23b:

Korrelation von Volumenabnahme1/2 (R2) und dem Becker-Score:

Es besteht kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,0777$)

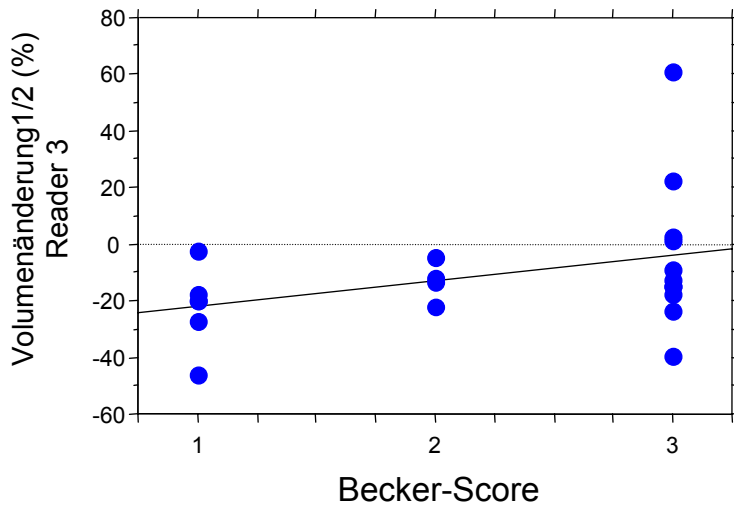


Abbildung 23c:

Korrelation von Volumenabnahme1/2 (R3) und dem Becker-Score:

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,0544$)

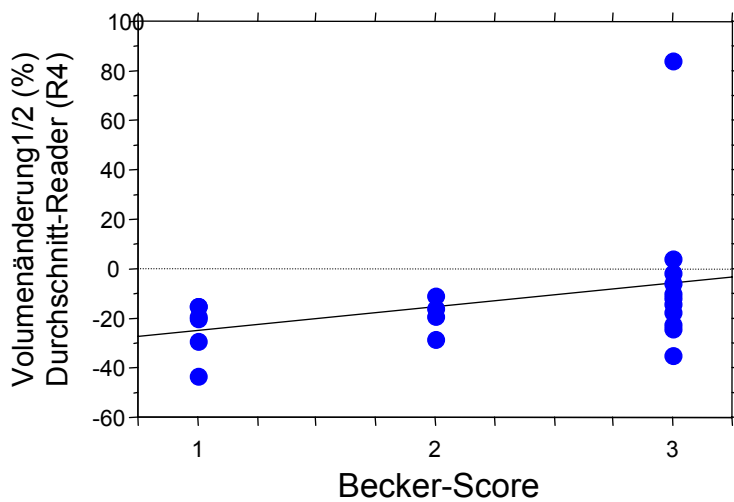


Abbildung 23d:

Korrelation von Volumenabnahme1/2 (R4) und dem Becker-Score:

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,0334$)

Abbildung 24a,b,c,d: Korrelation der Volumenabnahme von U1 auf U3 mit der histopathologischen Analyse

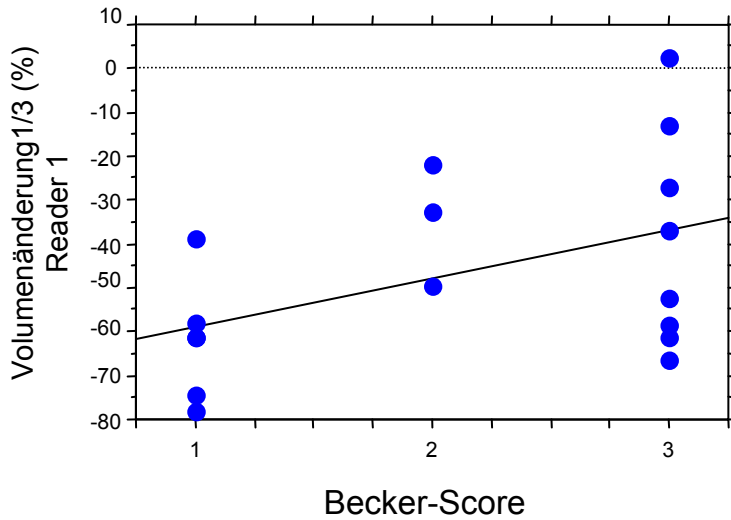


Abbildung 24a:
Korrelation von Volumenabnahme1/3 (R1) und dem Becker-Score:
Es besteht ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,0496$)

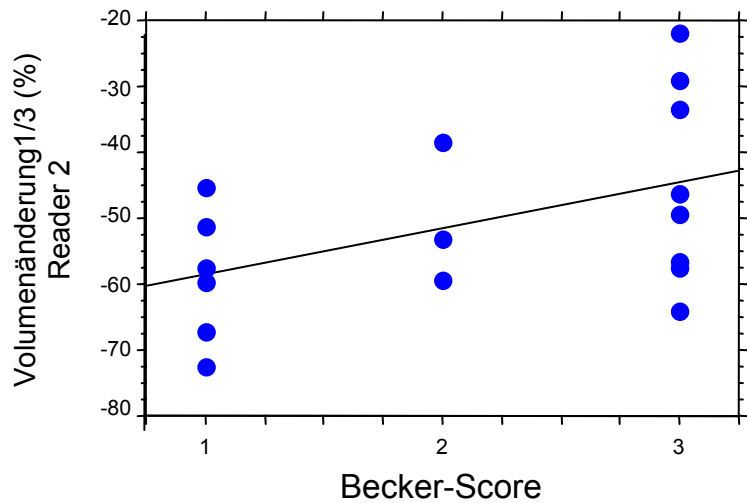


Abbildung 24b:
Korrelation von Volumenabnahme1/3 (R2) und dem Becker-Score:
Es besteht kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,0556$)

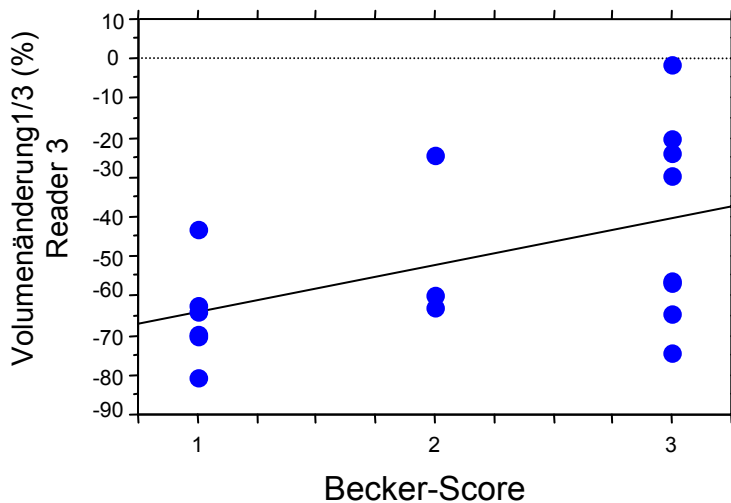


Abbildung 24c:
Korrelation von Volumenabnahme1/3 (R3) und dem Becker-Score:
Es besteht ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,0357$)

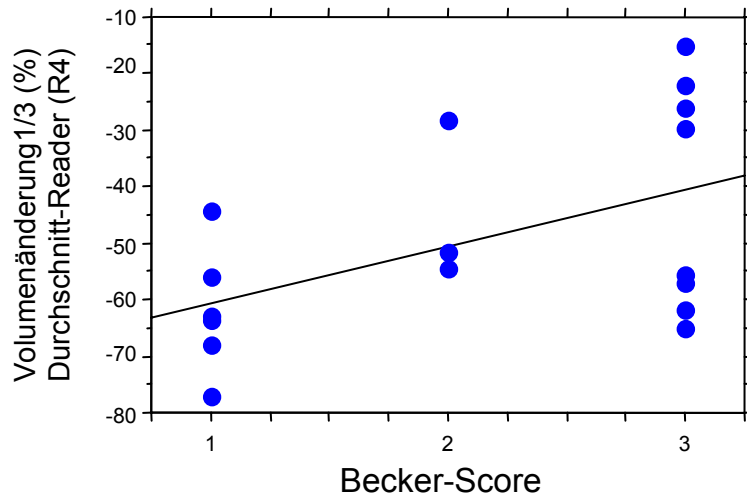


Abbildung 24d:
Korrelation von Volumenabnahme 1/3 (R4) und dem Becker-Score:
Es besteht ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,0427$)

3.5 Zusammenhang von morphologischen und metabolischen Tumoränderungen

3.5.1 Korrelation von Durchmesseränderung mit dem SUV

14 Tage nach Beendigung der Ctx bestand für zwei von drei Readern keine und bei dem dritten Reader nur eine sehr schwache Korrelation zwischen der Abnahme des SUV und des Durchmessers ($p=0,0449$; $p=0,1289$; $p=0,2314$; **siehe Abbildung 25a,b,c**). Erst die Korrelation des Durchschnittswerts der drei Reader mit dem SUV weist, vergleichbar mit der Korrelation des Durchmessermittels mit der Histopathologie, eine signifikante Korrelation auf ($p=0,0296$; **siehe Abbildung 25d**). Die Korrelation war besser nach Beendigung der Ctx, d.h. zum präoperativen Zeitpunkt. Hier war für alle Reader ein signifikanter p-Wert zu messen ($0,0235 < p < 0,0437$; **siehe Abbildung 26**).

Abbildung 25a,b,c,d: Korrelation der Durchmesserabnahme von U1 auf U2 mit der SUV-Abnahme von U1 auf U2

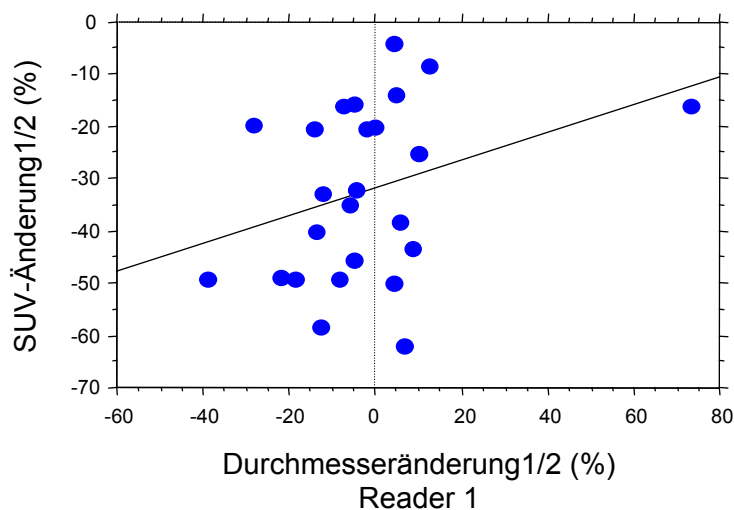


Abbildung 25a:

Korrelation von Durchmesseränderung1/2 (R1) und der SUV-Änderung1/2:
Es besteht kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,1298$)

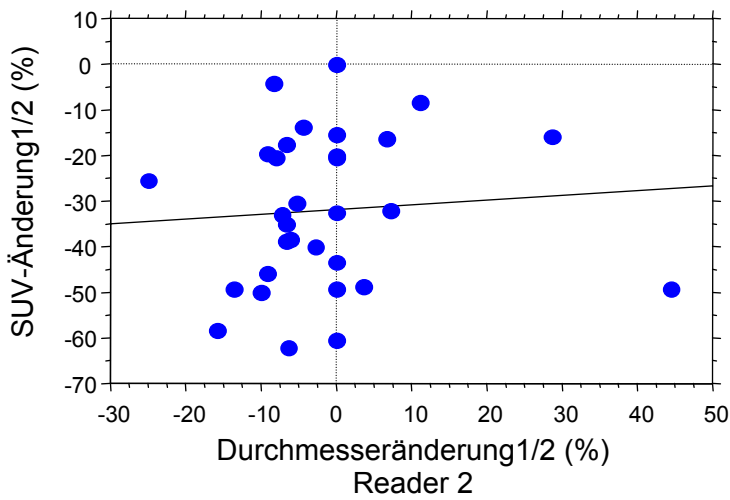


Abbildung 25b:

Korrelation von Durchmesseränderung1/2 (R2) und der SUV-Änderung1/2:
Es besteht kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,2168$)

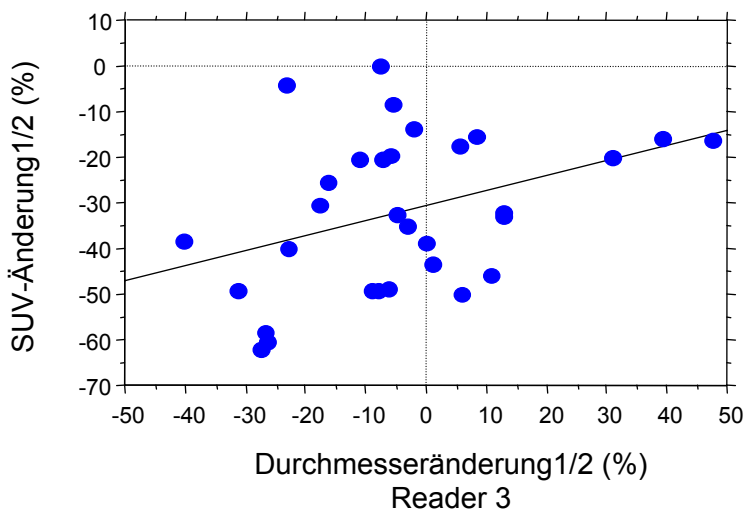


Abbildung 25c:

Korrelation von Durchmesseränderung1/2 (R1) und der SUV-Änderung1/2:
Es besteht ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,0449$)

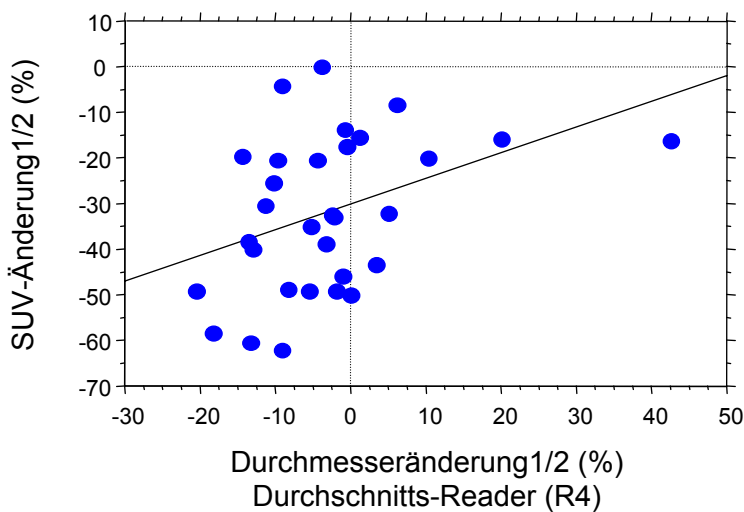


Abbildung 25d:

Korrelation von Durchmesseränderung1/2 (R1) und der SUV-Änderung1/2:
Es besteht ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,0296$)

Abbildung 26: Korrelation der Durchmesserabnahme von U1 auf U3 mit der SUV-Abnahme von U1 auf U3

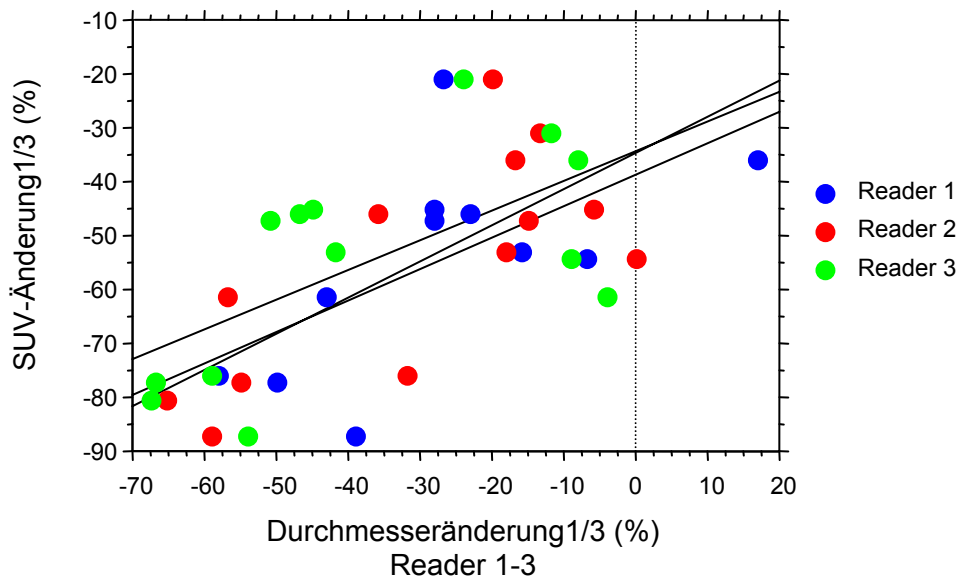


Abbildung 26: Korrelation der Durchmesserabnahme von U1 auf U3 der einzelnen Untersucher mit der SUV-Abnahme von U1 auf U3:
Es besteht ein signifikanter Zusammenhang für alle Reader ($p=0,0434$;
 $p=0,0235$; $p=0,0417$)

3.5.2 Korrelation von Volumenänderung mit dem SUV

Im Gegensatz zu dem Durchmesser bestand hier zum Zeitpunkt der Frühresponse für alle drei Reader und den Mittelwert der drei Reader eine höchst signifikante Korrelation zwischen der Abnahme des SUV und des Volumens ($0,0002 < p < 0,0011$; **siehe Abbildung 27a,b,c,d**). Zum präoperativen Zeitpunkt war allerdings für keinen der Reader ein signifikanter p-Wert mehr zu messen ($0,0626 < p < 0,2776$; **siehe Abbildung 28**).

Abbildung 27a,b,c,d: Korrelation der Volumenabnahme von U1 auf U2 mit der SUV-Abnahme von U1 auf U2

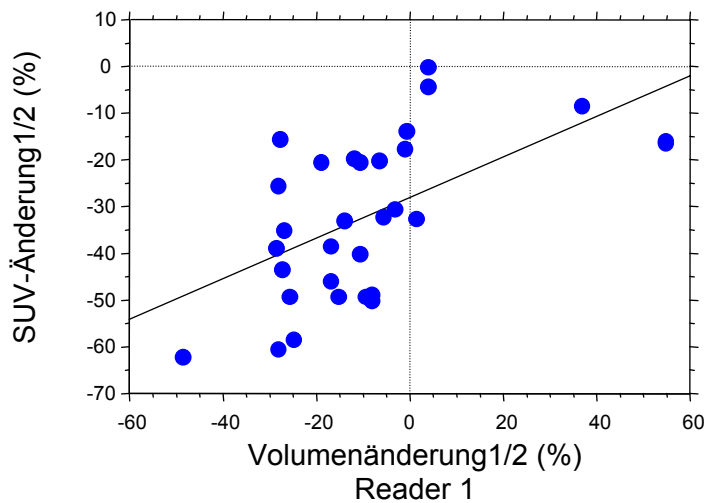


Abbildung 27a:

Korrelation von Volumenänderung1/2 (R1) und der SUV-Änderung1/2:
Es besteht ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,0010$)

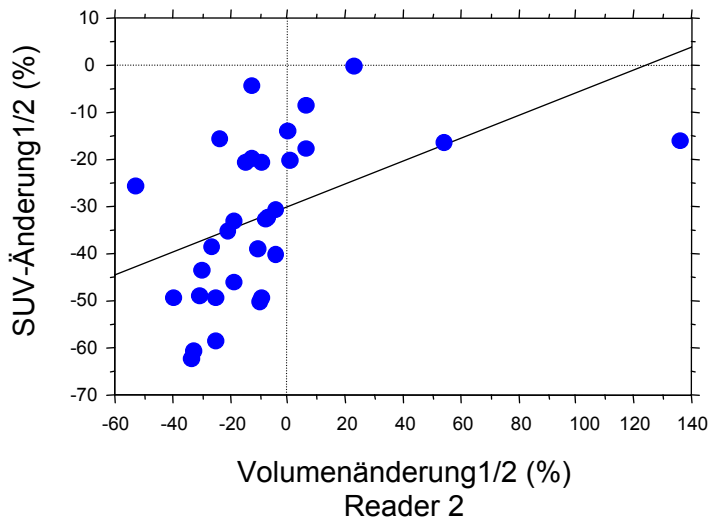


Abbildung 27b:

Korrelation von Volumenänderung1/2 (R2) und der SUV-Änderung1/2:
Es besteht ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,0005$)

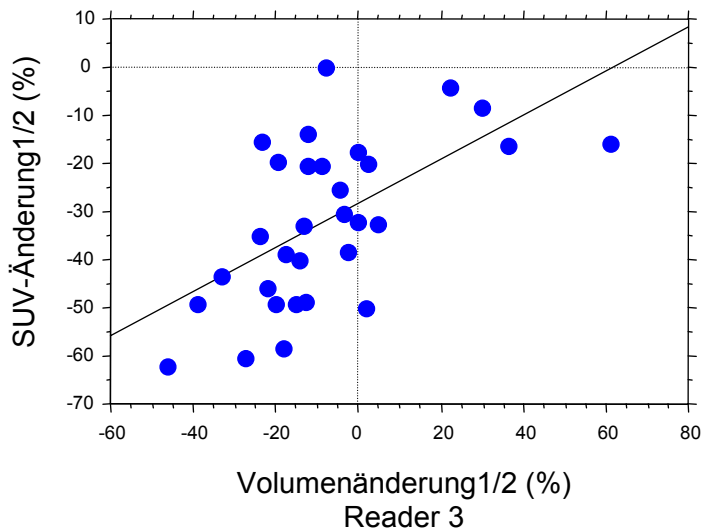


Abbildung 27c:

Korrelation von Volumenänderung1/2 (R3) und der SUV-Änderung1/2:
Es besteht ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,0011$)

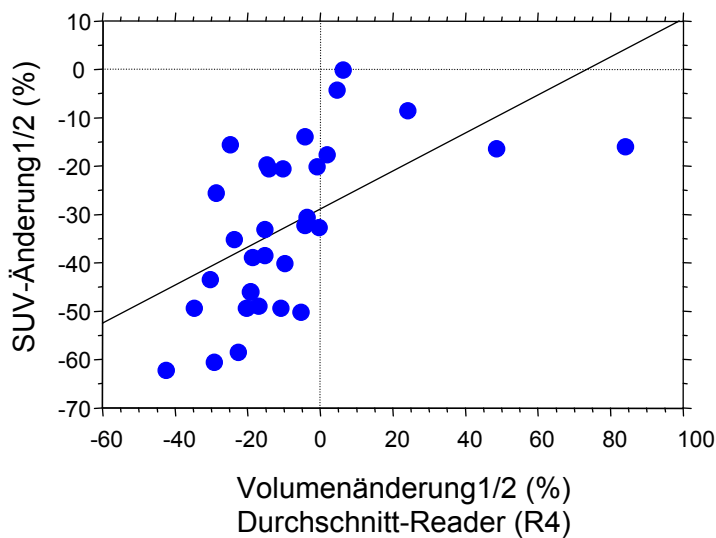


Abbildung 27d:

Korrelation von Volumenänderung1/2 (R4) und der SUV-Änderung1/2:
Es besteht ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,0002$)

Abbildung 28: Korrelation der Volumenabnahme von U1 auf U3 mit der SUV-Abnahme von U1 auf U3

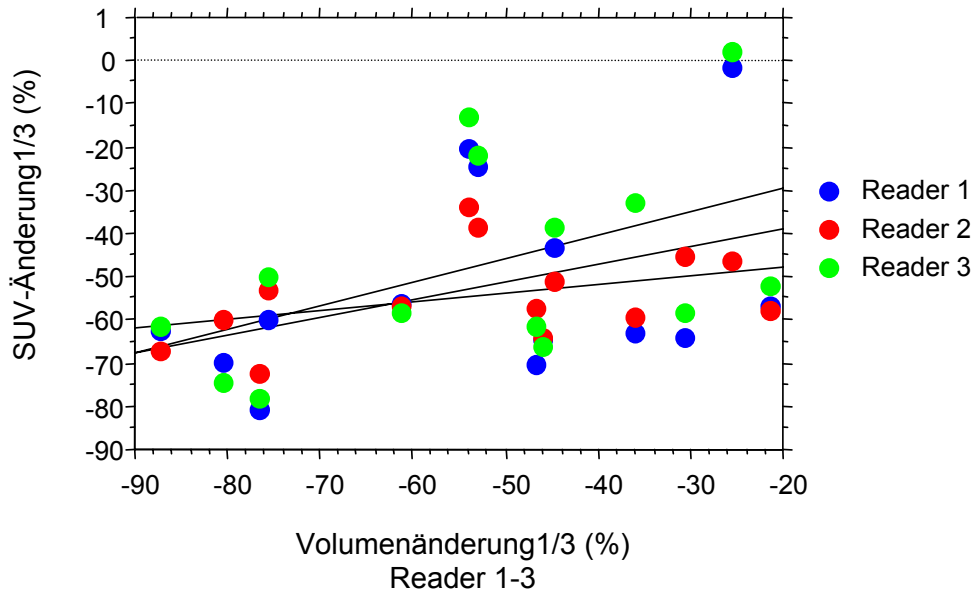


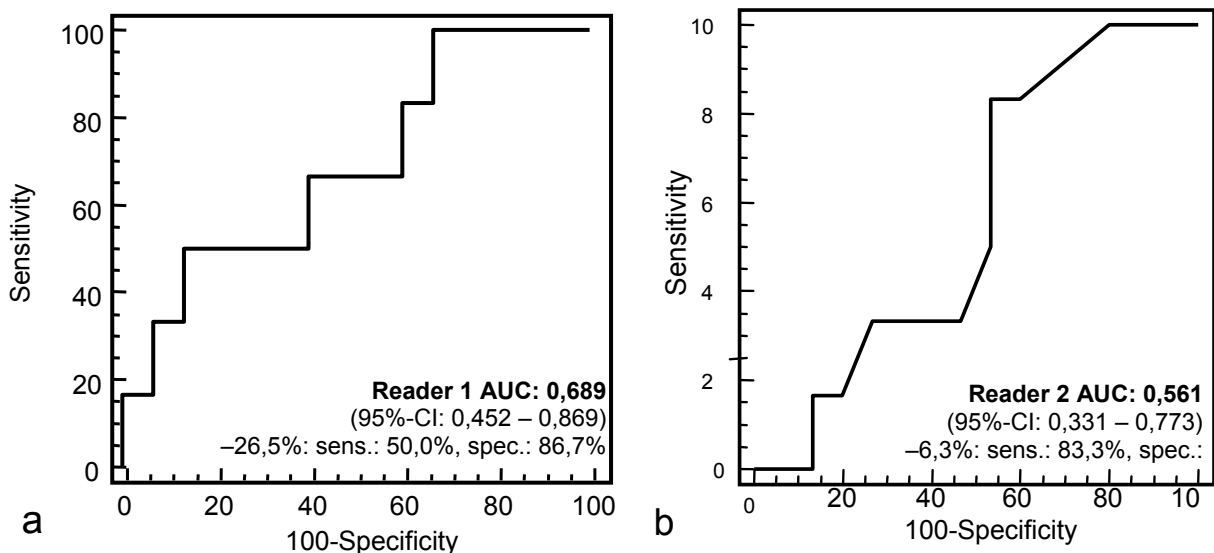
Abbildung 28: Korrelation der Volumenabnahme von U1 auf U3 der einzelnen Untersucher mit der SUV-Abnahme von U1 auf U3:
Es besteht kein signifikanter Zusammenhang für alle Reader ($p=0,0626$;
 $p=0,1754$; $p=0,2776$)

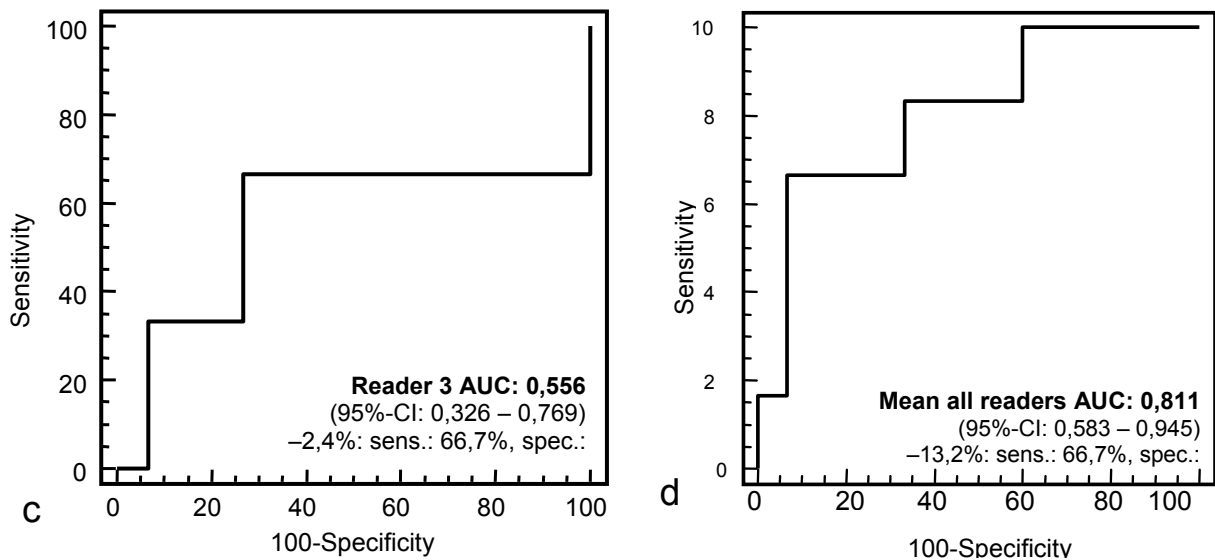
3.6 Bestimmung des Ctx-Ansprechens und des rezidivfreien Überlebens

Um zwischen Personen zu unterscheiden, die auf eine Ctx reagieren (Responder) und denen, die keinen positiven Effekt durch die Ctx erfahren (Nonresponder), wurden für den Zeitpunkt der Frühresponse, d.h. für die Abnahme von U1 auf U2, sowohl für den Durchmesser als auch für das Volumen ROC-Analysen mit verschiedenen Cutt-Off Werten erstellt. Für den SUV wurde keine neue ROC Analyse durchgeführt sondern ein Cutt-off Wert von 35% Reduktion von U1 auf U2 herangezogen, der aus der Studie Weber et al. hervorgeht und als Reverenzwert anerkannt ist (Weber et al. 2001).

Für die Durchmesseränderungen (Mittel aller drei Untersucher) wurde ein optimaler Trennwert, zur Unterscheidung zwischen Responder und Nonresponder, von $-13,2\%$ ermittelt. Dies entspricht einer Sensitivität von $66,7\%$ ($4/6$) und einer Spezifität von $93,3\%$ ($14/15$) (positiver Voraussagewert von $66,7\%$ ($4/6$); negativer Voraussagewert von $87,5\%$ ($14/18$) und einer Genauigkeit („Accuracy“) von $85,7\%$ ($18/21$).

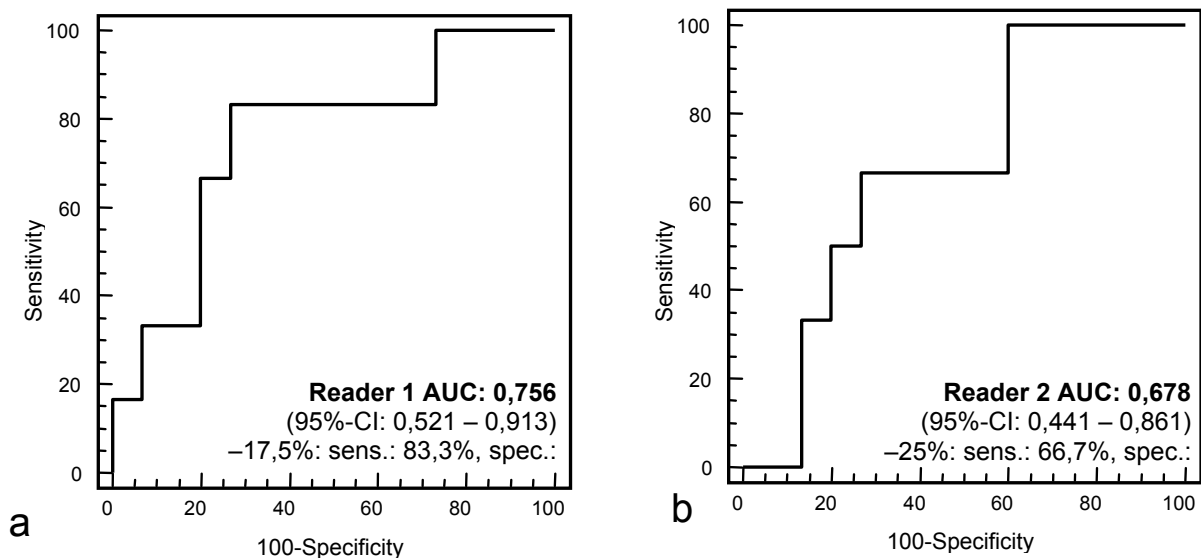
Die individuellen ROC-Analysen der Untersucher sind in **Abbildung 29a,b,c,d** dargestellt, fallen aber deutlich schlechter aus als die Ergebnisse aus den Mittelwerten der drei Untersucher.

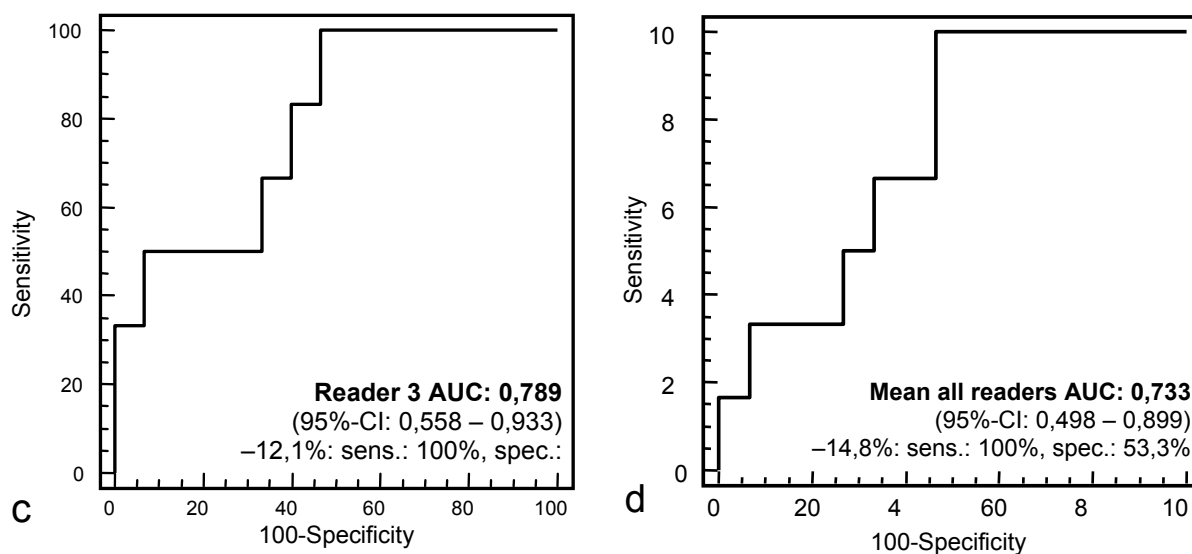




Der beste Trennwert zur Unterscheidung zwischen Responder und Nonresponder für die Volumenänderungen (Mittel aller drei Untersucher) war $-14,8\%$. Aus diesem Trennwert resultiert eine Sensitivität von 100% ($6/6$) und eine Spezifität von $53,3\%$ ($8/15$) (positiver Voraussagewert von $46,2$ ($6/13$); negativer Voraussagewert von 100% ($8/8$) und einer Genauigkeit („Accuracy“) von $66,7\%$ ($14/21$). Die Flächen unter den Kurven (AUCs) für die Volumenänderungen waren größer als für die Durchmesseränderungen, aber die Unterschiede waren nicht signifikant.

Die individuellen ROC-Analysen sind vergleichbar mit den obigen Durchmesserwerten und in **Abbildung 30a,b,c,d** dargestellt.





Des Weiteren wurden die jeweiligen rezidivfreien Überlebensraten für die Volumetrie und die PET ermittelt. Dafür wurden die Patienten anhand des ermittelten Trennwertes von 14,8% Volumenreduktion in CT-Responder und CT-Nonresponder und anhand des prospektiven Cutt-off Wertes von 35% SUV-Reduktion (siehe oben) in PET-Responder und PET-Nonresponder eingeteilt. Es resultieren dabei eine Gruppe von 14 CT-Respondern und 17 CT-Nonrespondern und eine Gruppe von 12 PET-Respondern und 19 PET-Nonrespondern, die anhand einer Kaplan-Maier Kurve graphisch dargestellt wurden. Die mediane Nachbetrachtungszeit der Patienten betrug 14,9 Monate ($\pm 7,4$ Monate; Zeitspanne von 5 – 30 Monaten; $n=31$).

Während dieser Zeit zeigten 13 von 31 Patienten Zeichen einer Tumor Progression oder eines Rezidives (41,9%). Die mediane Zeitdauer bis zur Feststellung einer Progression oder eines Rezidives betrug 10 Monate ($\pm 4,3$ Monate).

In der CT-Responder Gruppe zeigten 5 von 14 Patienten eine Tumorprogression (35,7%) und die mediane Zeitdauer betrug 6 Monate ($\pm 3,9$). In der CT-Nonresponder Gruppe zeigten 8 von 17 Patienten ein Tumorfortschreiten (47,1%) und die mediane Zeitdauer betrug 11 Monate ($\pm 4,3$ Monate; Zeitspanne von 6 – 18 Monaten).

In der PET-Responder Gruppe zeigten 2 von 12 Patienten (17%) eine Tumorprogression bei einer medianen Zeitdauer von ebenfalls 6 Monaten ($\pm 3,0$). In der PET-Nonresponder Gruppe

zeigten 11 von 18 Patienten (61%) eine Tumorprogression bei ebenfalls der gleichen medianen Zeitdauer von 11 Monaten ($\pm 4,3$ Monate; Zeitspanne von 6 – 18 Monaten).

18 von 31 Patienten zeigten keine Zeichen einer Tumorprogression oder eines Rezidives während dieses Zeitraumes (58,1%). Das mediane rezidivfreie Überleben dieser Gruppe betrug 17,5 Monate ($\pm 7,4$ Monate; Zeitspanne von 7 – 30 Monaten).

In der CT-Responder Gruppe (9/14) war die mediane Zeitdauer 19 Monate ($\pm 6,2$; Zeitspanne von 13 – 30 Monaten). Die CT-Nonresponder Gruppe (9/17) hingegen wies eine mediane Zeitdauer von 17 Monaten auf ($\pm 4,3$ Monate; Zeitspanne von 6 – 18 Monaten). Die Unterschiede zwischen CT-Respondern und CT-Nonrespondern waren damit nicht signifikant ($p=0,48$; siehe **Abbildung 31a**).

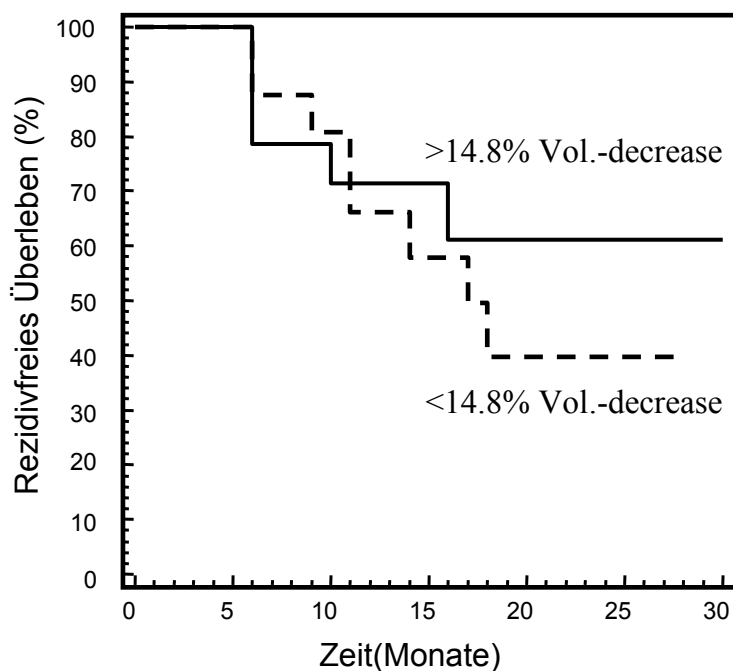


Abbildung 31a:

Vergleich des rezidivfreien Überlebens von CT-Responder (Linie) und CT-Nonresponder (gestrichelte Linie)

Die PET-Responder Gruppe (10/12) weist eine mediane Zeitdauer von 21 Monaten ($\pm 6,0$; Zeitspanne von 13–30 Monaten) für ein progressionsfreies Überleben auf. Im Gegensatz dazu hat die PET-Nonresponder (8/19) eine schlechte Prognose. Das mittlere rezidivfreie Überleben betrug für diese Gruppe nur 11 Monate ($\pm 8,3$; Zeitspanne von 5 – 25 Monaten) und damit ist im Vergleich zu der Volumetrie zwischen PET-Respondern und PET-Nonrespondern ein signifikanter Unterschied festzustellen ($p=0,04$; siehe **Abbildung 31 b**).

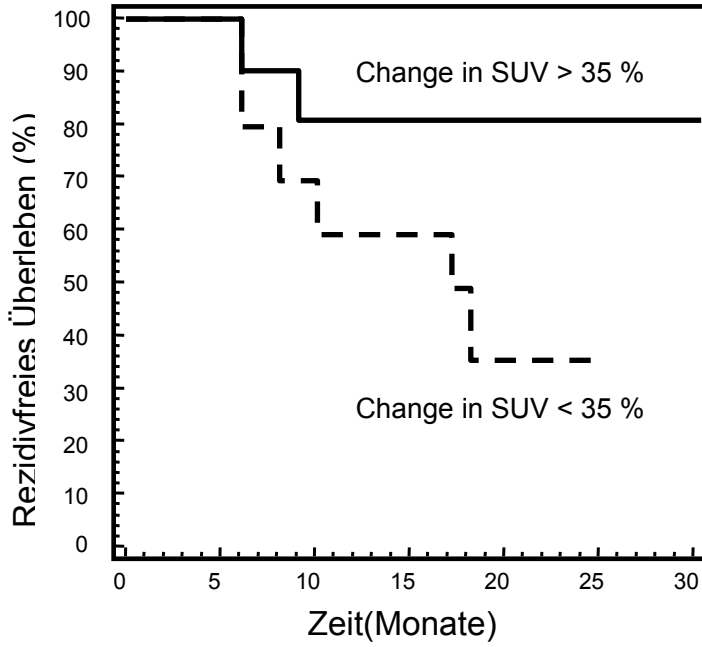


Abbildung 31b:

Vergleich des rezidivfreien Überleben von PET-Responder (Linie) und PET-Nonresponder (gestrichelte Linie)

4 Diskussion

In dieser prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einem Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs (AEG) morphologische Tumoränderungen bereits 14 Tage nach Beginn einer Ctx nachweisbar sind. Volumenänderungen weisen dabei, im Vergleich zu Durchmesseränderungen, eine größere Korrelation mit der histopathologischen Regression und eine geringere Variabilität der Untersucherergebnisse untereinander auf. Die Tatsache, dass 14 Tage nach Beginn der Ctx eine signifikante Veränderung des Tumolvolumens zu messen ist, ermöglicht zu diesem Zeitpunkt eine Vorhersage der histopathologischen Tumorantwort mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 53,3% (positiver Voraussagewert von 46,2%; negativer Voraussagewert von 100%; **siehe Bild 5**).

Im Vergleich dazu werden durch die SUV Bestimmung, zum Zeitpunkt der Frühresponse Untersuchung, signifikant größere und konstantere Werte für eine Tumorgrößenänderung gemessen. So kann mit Hilfe der PET 14 Tage nach Beginn der Ctx die histopathologische Tumorantwort mit einer Sensitivität von 93% und einer Spezifität von 95% bestimmt werden (Weber et al 2001). Des weiteren ist eine signifikante Korrelation zwischen einem PET-Responder und einem längeren rezidivfreien Überleben vorhanden, was für die CT-Responder nicht nachweisbar ist. Die signifikante Korrelation mit den SUV-Änderungen, 14 Tage nach Beginn der Ctx unterstreicht allerdings, dass auch die Volumetrie eine geeignete Methode zur Frühresponsbestimmung darstellt. Erst nach Beendigung der Ctx liegt, wahrscheinlich bedingt durch Narben- bzw. Fibrose-Gewebe, keine signifikante Korrelation mehr vor, was jedoch ohne therapeutische Konsequenz ist. Die Tatsache, dass es 14 Tage nach Beginn der Ctx nur eine sehr geringe (4,1%) und in zwei von drei Fällen nicht signifikante Abnahme des Durchmessers gibt, zeigt außerdem, dass die Änderung des SUV zu diesem Zeitpunkt wohl nicht durch eine Größenänderung des Tumors im Sinne des Partialvolumeneffekts zu erklären ist. Nach Beendigung der Ctx ist die Durchmesserabnahme zwar signifikant, aber das Model von Blix et al. zeigt, dass selbst bei einem präoperativen Durchmessermittel von 14 mm ein „Recovery Koeffizient“ von 80% erreicht wird und somit der Partialvolumeneffekt minimal ist.

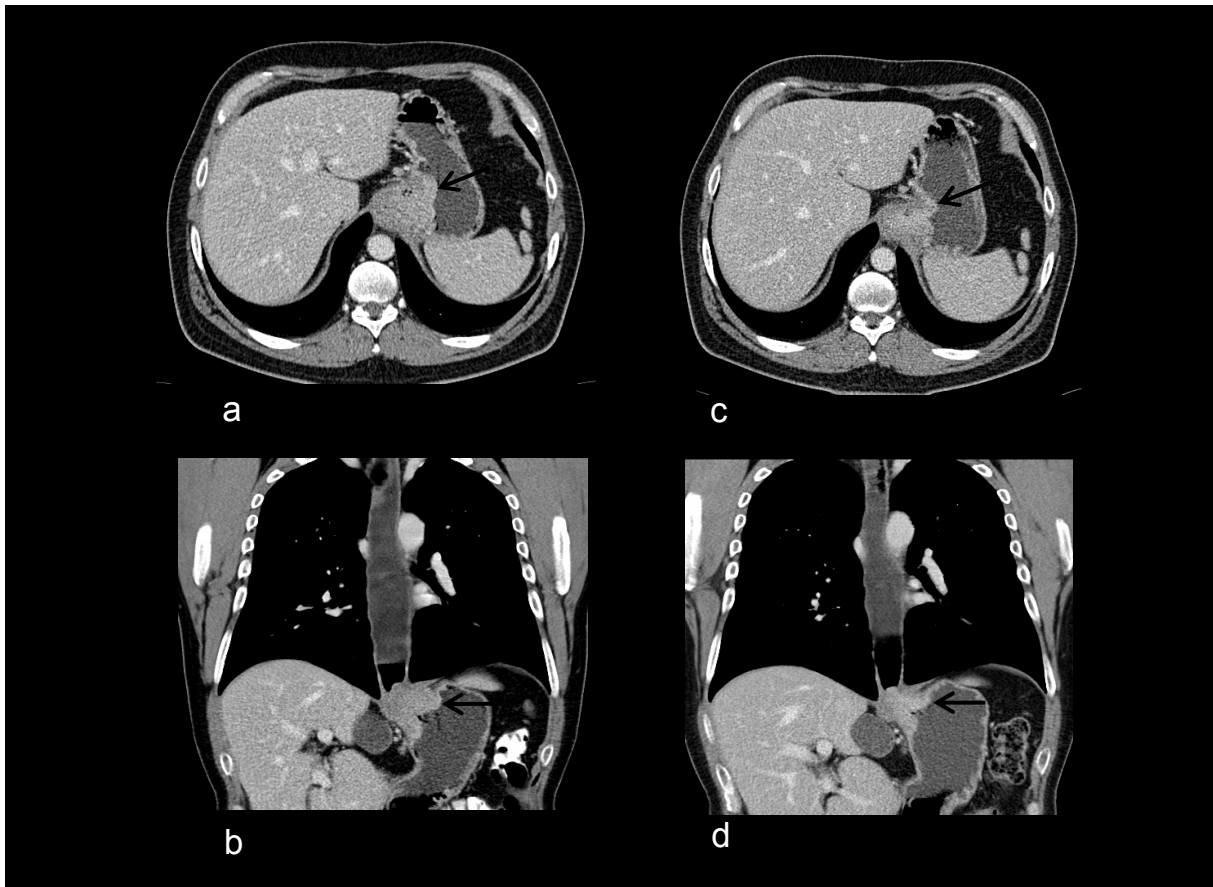


Bild 5: Exemplarische Darstellung eines Patienten mit AEG 2 in axialer bzw. koronarer Schicht im MSCT (U1 rechts und U2 links)

Bisherige Studien über das morphologische Ansprechen einer Ctx bei Ösophaguskarzinomen haben sich alle auf die Änderungen der Tumorgöße nach Beendigung einer neoadjuvanten Chemotherapie (Jones et al. 1999; Walker et al. 1991; Ng et al. 1998) bezogen. Von diesen hat darüber hinaus nur eine Studie den Wert der Tumor-Volumetrie für die Response Evaluation untersucht (Liang et al. 1996). Unseres Wissens ist daher diese Studie die Erste, die Änderungen der Tumormorphologie bereits 14 Tage nach Beginn einer Ctx untersucht. Das verwendete Zeitintervall von 14 Tagen nach dem Start der Ctx wurde dabei in Bezug auf frühere Studien, die die Frühresponse von FDG-PET bei Ösophaguskarzinom untersucht haben, gewählt, da diese zu diesem Zeitpunkt überzeugende Ergebnisse lieferten (Weber et al. 2001; Wieder et al. 2004).

14 Tage nach Beginn der Ctx waren die mittleren Größenänderungen gering (3,1% für den Tumordurchmesser; 8,4% für das Tumolvolumen), da sowohl Größenzunahmen als auch

Größenabnahmen des Durchmessers und des Volumens auftraten. Trotzdem waren die Änderungen signifikant in Bezug auf die Ausgangswerte ($p=0,011/p<0,0001$). Um nachzuweisen, dass diese Änderungen auch wirklich ein morphologisches Korrelat besitzen, wurden Sie mit der histopathologischen Regression (nach Becker; siehe Gliederungspunkt 2.5) in Bezug gesetzt.

Die Änderungen des Tumolvolumens zeigten dabei für zwei der drei Untersucher und für den Durchschnittswert aller drei Untersucher signifikante Werte. Die Sensitivität der frühen Volumenänderungen zur Vorhersage des Tumoransprechens waren dementsprechend, bei einem Trennwert von 14,8%, hervorragend (100%;6/6 Responder). Die Spezifität war allerdings nur gering und betrug 53,3% (8/15 Nonrespondern). Da die Zahl der Nonresponder während einer Ctx mit normalerweise ca. 70% (Ott et al. 2003) sehr hoch liegt, kann mit der Volumetrie trotz der geringen Spezifität noch eine signifikante Anzahl von Nonrespondern erkannt werden. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Volumetrie in der Lage ist, 14 Tage nach Beginn einer Ctx, eine Unterscheidung zwischen Responder und Nonresponder auf eine Ctx durchzuführen. Nonresponder würden theoretisch zu diesem Zeitpunkt die Ctx abbrechen und einer Tumoresektion zugeführt werden. Nur die Responder würden die vollen zwei Zyklen der Ctx durchlaufen bevor sie dann ebenfalls Ösophagektomiert werden. In dem Rahmen unserer Studie hätten somit 8 von 15 Nonrespondern die Kosten und Nebenwirkungen einer Ctx erspart bleiben können.

Mit diesem Hintergrund analysierten wir das rezidivfreie Überleben von CT-Respondern und CT-Nonrespondern bei dem Trennwert von 14,8 % Volumenreduktion. Obwohl die Wahrscheinlichkeit eines Tumorfortschreitens in der CT-Nonresponder Gruppe im Vergleich zur CT-Responder Gruppe größer war (47,1% vs. 35,7%), war der Unterschied ohne statistische Signifikanz. Allerdings war die Nachbetrachtungszeit sehr kurz und nur 13 Patienten zeigten eine Tumorprogression. Die Nachbetrachtungszeit war außerdem nicht lange genug um Überlebensdaten der Patienten zu erheben. Deshalb sind diese Ergebnisse nur eingeschränkt gültig und das Verhältnis von CT-Response und Überlebenszeit muss von Studien mit längeren Nachbetrachtungszeiten erfasst werden.

Die Korrelation von Durchmesseränderungen mit der histopathologischen Regression hingegen war im Einzelnen statistisch nicht signifikant, wobei der Durchschnittswert aller drei Untersucher wiederum eine signifikante Korrelation aufwies. Eine mögliche Erklärung dieses Phänomens kann in dem Ausgleich der großen interindividuellen Unterschiede und Fehler bei den Messungen, durch die Addition der Einzelergebnisse, liegen. Die Konsequenz dieses

Phänomens wäre, dass mehrere Untersucher jeweils einen Fall auswerten müssten um die Durchmesserbestimmung in der Response Evaluation anwenden zu können. Anschließend müssten dann die Mittelwerte erfasst werden, was für eine Anwendung in der Praxis einen unverhältnismäßig hohen Aufwand darstellt und damit unrealistisch ist. Obwohl die Größenänderungen, sowohl für die Durchmesser als auch für das Volumen, nach Beendigung der Ctx signifikant größer waren als 14 Tage nach Beginn der Ctx, zeigte die Korrelation zu der histopathologischen Regression keine Besserung zum Frühresponse Wert. Es konnte außerdem sowohl nach 14 Tagen als auch nach Beendigung der Ctx keine Korrelation zwischen der Erfahrung der Untersucher und der Korrelation Ihrer Ergebnisse mit der histopathologischen Regression festgestellt werden.

Nach Beendigung der Ctx ist, wie bereits in anderen Studien bewiesen wurde, eine signifikante Änderung des Tumordurchmessers und des Tumolvolumens von 50% und mehr nachweisbar (Walker et al. 1991; Ng et al. 1998). Unsere Studie bestätigt dabei die früheren Ergebnisse, indem ein Durchmesserrückgang von 54,8% und ein mittlerer Volumentrückgang von 70,2% von der Staging Untersuchung auf die präoperative Untersuchung gemessen wurden. Unsere Ergebnisse zeigen außerdem eine schwache aber signifikante Korrelation zwischen präoperativer Volumenänderung und histopathologischer Regression ($p=0,043$). Die präoperativen Durchmesseränderungen erreichten hingegen kein signifikantes Niveau ($p=0,061$). Die meisten Studien über Response Evaluation nach Ctx zeigen allerdings, abgesehen von den vergleichsweise großen Änderungen des Tumolvolumens, enttäuschende Ergebnisse. Jones et al. berichten, dass das SCT ungeeignet ist zur Feststellung von pathologischer Tumorantwort oder pathologischem Staging nach einer Ctx bei Patienten mit Ösophaguskarzinom (Jones et al. 1999). Das SCT war außerdem nicht in der Lage die loko-regionale Ausbreitung des Residualtumors nach neoadjuvanter Ctx von Magentumoren und Tumoren des ösophago-gastralen Übergangs (AEGs) festzustellen (Griffith et al. 1999). Eine frühere Studie der gleichen Autoren zeigte, dass es eine gute Korrelation zwischen dem, im Einschicht-CT (SCT) gemessenen, Tumolvolumen und dem Volumen des Resektionspräparates gibt (Liang et al. 1996). Es konnte allerdings keine signifikante Korrelation zwischen der histopathologischen Tumorregression und Volumenänderungen nach Beendigung einer neoadjuvanter Ctx nachgewiesen werden (Griffith et al. 1999). Diese Diskrepanz zwischen den negativen Ergebnissen der bisherigen Studien und den positiven Werten unserer Studie könnte zumindest teilweise mit der Anwendung eines Mehrschichtspiral-Computertomographen (MSCT) mit einer höheren zeitlichen und örtlichen Auflösung im Vergleich zu einem Einschichtspiral-CT (SCT) erklärt wer-

den. Jedoch ist diese Behauptung nur hypothetisch, da keine Studien zu dem Vergleich der Leistungsfähigkeit von SCT zu MSCT in der Volumetrie gefunden wurden, die unsere Behauptung stützen würden. Ein anderer wichtiger Faktor betreffend der unterschiedlichen Ergebnisse könnte darin begründet sein, dass Griffith et al. Plattenepithelkarzinome des Ösophagus untersuchten, wohingegen wir uns auf Adenokarzinome des Ösophagogastralen-Übergangs (AEGs) beschränkten. Es gibt eine weit reichende Übereinkunft in der Literatur, dass diese zwei Tumortypen, bedingt durch deutliche Unterschiede in der Pathogenese, Tumorbio­logie und dem jeweiligen Patientengut (siehe Gliederungspunkt 1.3), als unterschiedliche Entitäten betrachtet und behandelt werden müssen (Schumacher et al. 2001; Jones et al. 1999). Daher ist es möglich, dass diese Ergebnisse nur auf eine ausgewählte Patientengruppe mit AEGs angewendet werden dürfen und nicht auf andere Entitäten wie z.B. auf das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus übertragen werden können.

In dieser Studie haben wir zudem die Untersuchervariabilität der Volumenänderungen mit der Untersuchervariabilität der Durchmesseränderungen verglichen. Die Ergebnisse der drei Untersucher unterschieden sich dabei signifikant ($r^2 = 0,002 - 0,114$) bezüglich der Durchmesseränderungen und zeigten keine signifikante Korrelation zueinander ($p = 0,38$; $p = 0,28$; $p = 0,49$). Im Gegensatz dazu war die Korrelation der drei Untersucher bezüglich der Volumenänderung signifikant ($p < 0,001$) und weist zufriedenstellende r^2 -Werte auf ($r^2 = 0,62 - 0,83$). Dies ist am wahrscheinlichsten durch die größeren Absolutwerte des Tumolvolumens im Vergleich zu den Durchmesserabsolutwerten und durch die unterschiedlichen Meßmethoden bedingt. Vor allem die Messung des Tumordurchmessers in der Axialebene ist für Ösophagustumore nur schwer zu standardisieren, da die Tumorränder sehr komplex und unregelmäßig aufgebaut sind und der Tumor meistens eine sehr weite kranio-kaudale Ausbreitung aufweist. Deswegen kann die Wahl des Tumorabschnittes mit dem größten Tumordurchmesser sehr stark von Untersucher zu Untersucher variieren, was die unterschiedlichen Ergebnisse teilweise erklären kann. Die Tumor-Volumetrie andererseits ist deutlich stärker standardisiert und das Hauptproblem der Messung liegt nur im Festlegen der oberen und unteren Tumorgrenzen. Diese Grenzen werden zwar von Untersucher zu Untersucher manchmal unterschiedlich bestimmt, da der Unterschied zwischen Tumorgewebe und physiologischem Ösophagusgewebe sehr gering sein kann und manchmal nur schwer zu erkennen ist. Trotzdem zeigen unsere Ergebnisse, dass die Volumetrie der Durchmesserbestimmung bei der Messung von frühen Tumoränderungen während einer Ctx auch bezüglich der Untersuchervariabilität überlegen ist.

Um die Praktikabilität der Volumetrie in der täglichen Routine zu untersuchen, haben wir außerdem die Zeitdauer für die Volumetrie mit der „Volume“ Software untersucht. Die durchschnittliche Zeitdauer (Mittel aller Untersucher) für die Volumetrie der Staging Untersuchung betrug 8,6 min und für die Frühresponse Untersuchung 8,2 min. Damit ist die Volumetrie deutlich zeitaufwendiger als die konventionelle Bestimmung der Tumordurchmesser, die nur wenige Sekunden benötigt. Zwei aufeinander folgende Messungen, die für eine Response Evaluation nötig wären, würden dementsprechend im Mittel ca. 17 min dauern. Der Untersucher mit der längsten radiologischen Berufserfahrung benötigte aber, im Vergleich zu den beiden unerfahreneren Kollegen, signifikant weniger Zeit (5,6 min für U1 und 5,4 min für U2). Dies deutet darauf hin, dass die Arbeitseffizienz mit wachsender Erfahrung verbessert werden kann. Eine Zeitdauer von ca. 10 Minuten für den geübten Auswerter wäre unserer Meinung nach realistisch und auch akzeptabel in der Praxis. Ein weiterer wichtiger Faktor für die Praktikabilität der Volumetrie in der täglichen Routinearbeit ist, dass die verwendete Software einfach zu beziehen ist und auf einer konventionellen Workstation, wie Sie in vielen radiologischen Abteilungen verwendet wird, funktioniert. Dies ermöglicht ein Anwenden der Volumetrie in der radiologischen Routinearbeit ohne den Nachteil von hohen Anschaffungskosten für Hard- bzw. Software. Damit kann die die Volumetrie auch aus wirtschaftlichen Gesichtspunkten zu einem realistischen Instrument für die Response Evaluation bei Adenokarzinomen des Ösophagus werden.

Im Gegensatz zu der geringen Anzahl an Studien über CT-Volumetrie von Ösophaguskarzinomen und dem Fehlen von Studien über das frühe Tumoransprechverhalten während einer Ctx durch das CT, gibt es in diesem Bereich immer mehr Literatur über die FDG-Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Die PET-Bildgebung mit dem Glucose Analogon FDG wurde vor kurzem erst als eine neue Technik für das Staging von Ösophaguskarzinomen vorgestellt (Luketich et al. 1997; Flamen et al. 2000) und es existieren mehrere Studien über das frühe metabolische Tumoransprechen von verschiedenen Tumoren (Malignes Lymphom, Ösophaguskarzinom, Mammakarzinom) während einer Ctx (Weber et al. 1999; Weber et al. 2001; Wieder et al. 2004; Ott et al. 2003). Es konnte dabei anhand dieser Tumore gezeigt werden, dass die metabolische Tumoraktivität nach einer neoadjuvanten Ctx sehr gut mit der histopathologischen Regression und Überlebenszeit der Patienten korreliert. Des weiteren konnte durch eine Änderung in der FDG-Aufnahme auch das frühe Ansprechverhalten eines Tumors auf eine Ctx signifikant festgestellt werden, wie für das kleinzellige Lungenkarzinom und das

AEG gezeigt wurde (Weber et al. 1999; Weber et al. 2001). Weber et al. berichten dabei, dass sich, bei AEGs, eine Reduktion von FDG Uptake von mehr als 35%, 14 Tage nach Beginn einer neoadjuvanten Ctx, in einer Sensitivität von 93% und einer Spezifität von 95% in der Response Evaluation widerspiegelt. Vergleichbare, sehr gute Werte konnten für das Magenkarzinom und für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus aufgezeigt werden (Wieder et al. 2004; Ott et al. 2003).

Unsere Daten stimmen mit diesen aktuellen Studien überein, indem Sie bestätigen, dass frühe metabolische Änderungen während einer Ctx mit der Histopathologie und dem rezidivfreiem Überleben der Patienten korrelieren. Während vorherige Studien über die frühe Response Evaluation bei Ösophaguskarzinom eine nachträgliche Festlegung des Cutt-Off Wertes zur Unterscheidung zwischen Responder und Nonresponder vornahmen (Avril et al. 2001; Stahl et al. 2004), liegt der Vorteil dieser Studie in der vorher festgelegten Definition des Cutt-Off Levels, basierend auf den Ergebnissen der vorherigen Studien. Da das rezidivfreie Überleben der PET-Responder, bei prospektiver Anwendung eines Cutt-Off Wertes von 35% SUV-Uptakereduktion, in unserer Studie ebenfalls signifikant war (siehe oben), wurden die Ergebnisse der vorherigen Studien abermals bestätigt.

Wie wir in dieser Studie erstmals nachweisen konnten ist auch eine Response Evaluation 14 Tage nach Beginn einer Ctx mit der CT-Volumetrie möglich und praktikabel. Im Vergleich zur PET-Bildgebung weist die Volumetrie eine ähnlich gute Spezifität und Sensitivität auf, zeigt sich allerdings in der Korrelation der Daten mit dem rezidivfreien Überleben der Patienten der PET unterlegen, da nur im PET signifikante Ergebnisse erzielt wurden (CT: $p=0,48$; PET: $p=0,04$).

Vergleicht man die morphologischen und die metabolischen Änderungen 14 Tage nach Beginn einer Ctx, untereinander, zeigen sich die morphologischen Tumoränderungen signifikant niedriger als die Änderungen des SUV ($p<0,001$). Vor allem die geringen Tumoränderungen im Durchmesser (-3,1%) führen zu einer sehr großen Untersuchervariabilität, da sich schon geringe Änderungen im Absolutwert stark auf das Ergebnis auswirken. Die Volumetrie weist größere Werte (-8,4%) und eine standardisiertere Untersuchungsmethode auf, hat aber vor allem in der Bestimmung von Tumoranfang und Tumorende Ihre Schwächen. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei der SUV Bestimmung um eine leicht zugängliche, standardisierte Methode mit signifikant höheren Änderungen (-32,1%) zum Zeitpunkt der Frühresponse Untersuchung ($p<0,001$; $p=0,009$). Daher ergaben die SUV-Bestimmungen eine exzellente Untersucherübereinstimmung ($r^2=0,92$; $p<0,01$), die auch in der Literatur bestätigt wird (Stahl et al 2003).

Die Änderung der Tumormorphologie 14 Tage nach Beginn der Ctx wirft allerdings die Frage auf, ob und in welchem Umfang sie den SUV-Wert beeinflusst. Deswegen haben wir untersucht, ob ein Teil der SUV-Reduktion durch eine Reduktion des Tumordurchmessers im Sinne eines Partialvolumeneffekts bedingt ist. Da der SUV vergleichbar mit dem Durchmesser nur in der axialen Ebene bestimmt wird, wirken sich vor allem die Änderungen des axialen Durchmessers auf den Partialvolumeneffekt aus, wohingegen dies für die Volumetrie von geringer Bedeutung ist. Unseres Wissens gibt es keine Studien über die Response Evaluation von Ösophaguskarzinomen, die diese Thematik behandeln. Unsere Daten zeigen dabei, dass, 14 Tage nach Beginn der Ctx, zwei von drei Readern keine und ein Reader nur eine sehr schwache signifikante Abnahme des Durchmessers aufweisen ($p=0,2866$; $p=0,0922$; $p=0,0437$). Darüber hinaus ist die mittlere Abnahme des Durchmessers der drei Reader zu diesem Zeitpunkt sehr gering (4,1%). Es gab zwar im gesamten Patientengut große Unterschiede bei den Durchmesseränderungen (Spanne von -40% bis +49%), aber die Mehrzahl der Patienten hatten nur geringe Änderungen des Tumordurchmessers (75% Perzentile von -6%). Daher kann davon ausgegangen werden, dass der Partialvolumeneffekt nur von geringer Bedeutung für die meisten Patienten ist.

Blix et al. haben in Ihrer Studie den „recovery coefficient“ (RC) für den Siemens Ecat Exact Scanner für Phantomzylinder mit unterschiedlichen Durchmessern bestimmt. Dieses Model reicht sehr nahe an die Ausgangssituation unserer Studie heran, da die meisten AEGs verglichen mit Ihrem Durchmesser eine weite kranio-kaudale Ausdehnung aufweisen und somit Zylindern sehr ähnlich sind. Darüber hinaus betrug die Spanne der untersuchten Phantomzylindern 5mm bis 46mm, was sehr gut mit den Durchmessern unserer Studie zu vergleichen ist, da diese von 7mm bis 54mm reichten. Für einen Zylinder mit einem Durchmesser von 20mm (entspricht dem mittleren Durchmesser der Staging Untersuchung) und einem Konzentrationskoeffizienten zwischen dem Zylinder und dem Hintergrund von 3,7 (entsprechend dem SUV-Konzentrationskoeffizienten zwischen Tumor und Hintergrund der Staging Untersuchung) beträgt der RC 90%. Für einen 19mm Zylinder (entsprechend dem mittleren Durchmesser der Frühresponse Untersuchung) einem Konzentrationskoeffizienten zwischen dem Zylinder und dem Hintergrund von 2,6 (entsprechend dem SUV-Konzentrationskoeffizienten zwischen Tumor und Hintergrund der Frühresponse Untersuchung) beträgt der RC ebenfalls 90%. Daraus folgt, dass die mittlere SUV-Abnahme von 32,1% nicht durch eine Abnahme der Tumorgröße bedingt sein kann. Dies wird auch unterstrichen durch die schwache Korrelation zwischen SUV- und Durchmesser- Änderung, wobei wieder für zwei von drei Readern keine und bei dem dritten Reader nur eine sehr schwache

Korrelation zwischen der Abnahme des SUV und des Durchmessers besteht ($r^2=0,191$; $p=0,0449$; $p=0,1289$; $p=0,2314$). Nach Beendigung, d.h. zum präoperativen Zeitpunkt, war die Korrelation immer noch schwach, erreichte aber für alle Reader einen signifikanten p-Wert ($r^2=0,416$; $0,0235 < p < 0,0437$). Bezogen auf das Model von Blix et al. würde es sich jetzt um einen 14mm Zylinder (entsprechend dem mittleren Durchmesser der präoperativen Untersuchung) und einen Konzentrationskoeffizienten zwischen dem Zylinder und dem Hintergrund von 1,8 (entsprechend dem SUV-Konzentrationskoeffizienten zwischen Tumor und Hintergrund der präoperativen Untersuchung) handeln. Dabei beträgt der RC immer noch 80%, was darauf schließen lässt, dass nur geringe Teile der SUV Reduktion durch eine Tumorgrößenabnahme bedingt sein können.

Des Weiteren wurde aber auch die Korrelation von Volumenabnahmen und SUV-Änderung untersucht: 14 Tage nach Beginn der Ctx war für alle Reader eine sehr gute Korrelation vorhanden, die unterstreicht, dass die Volumetrie ebenfalls eine geeignete Methode zur Unterscheidung von Ctx Respondern und Ctx Nonrespondern ist ($p=0,0002-0,0011$). Demgegenüber steht die nicht signifikante Korrelation aller drei Reader nach Beendigung der Ctx ($p=0,0626-0,2776$). Diese Diskrepanz könnte durch ein bereits bekanntes Phänomen bedingt sein. Durch die Toxizität der Ctx wird im Laufe der Behandlung ein Großteil des vitalen Tumors in Narbengewebe und Fibroseareal umgewandelt. Da im CT-Bild nicht zwischen vitalem Tumor und Fibroseareal unterschieden werden kann, weißt das CT präoperativ keine signifikante Korrelation zur Histopathologie auf (Valenzuela et al. 1999; Fujibayashi et al. 1999). Da die PET aber (Ott et al. 2003; Weber et al. 2000) eine sehr gute präoperative Korrelation mit der Histopathologie aufweist, muss folgerichtig die Korrelation zwischen Volumenänderung und SUV-Änderung schlecht sein. 14 Tage nach Beginn der Ctx ist hingegen noch kein oder zumindest nur wenig Fibroseareal vorhanden und damit ist die MSCT diagnostisch sehr wertvoll, da zu diesem frühen Zeitpunkt genauso wie nach dem PET die Ctx für Nonresponder noch abgebrochen werden kann.

Obwohl die Bildgebung durch die PET der CT-Volumetrie überlegen erscheint, muss man sich darüber im Klaren sein, dass das MSCT weitaus verbreiteter ist und geringere Kosten verursacht als die PET-Bildgebung. Deswegen könnte die CT-Volumetrie bei der Response Evaluation von Ösophaguskarzinomen eine Alternative bzw. eine Chance für Patienten darstellen, denen keine PET-Bildgebung zur Verfügung steht. Für die Mehrheit der Patienten, die in spezialisierten onkologischen Zentren mit Zugang zur PET-Diagnostik behandelt werden, sind vor allem mögliche Vorteile einer Kombination beider Methoden von besonderem diagnostischem Interesse. Der endgültige Beweis für einen Vorteil durch eine Kombination PET

und MSCT muss allerdings in zukünftigen Studien erst erbracht werden, optimalerweise mit kombinierten PET-CT-Scannern.

Obwohl die Ergebnisse unserer Studie Hoffnung machen, müssen gewisse Einschränkungen gemacht werden:

Zum einen war die Patientenpopulation der Studie nur gering (n=31) mit einem geringen Anteil von 19,4% an Respondern (n=6). Zum anderen stammt der verwendete Cutt-Off Wert bei der Response Evaluation aus den Berechnungen unserer Studiendaten. Durch diese Nachträgliche Definition könnte der diagnostische Wert der MSCT überschätzt werden. Daher muss der Cutt-Off Wert von 14,8% für die Response Evaluation durch MDCT erst noch in Studien mit einem größeren Patientenkollektiv bestätigt werden

5 Zusammenfassung

In dieser prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einem Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs (AEG) morphologische Tumoränderungen bereits 14 Tage nach Beginn einer Ctx im MDCT nachweisbar sind. Die gewonnenen Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine Response Evaluation durch die CT-Volumetrie durchführbar ist. Der optimale Zeitpunkt für eine Response Evaluation und der optimale Cutt-Off Wert müssen allerdings erst noch in prospektiven Studien mit einem größeren Patientenkollektiv bestimmt werden. Im Vergleich dazu werden die bekannt guten Ergebnisse der PET-Bildgebung im Rahmen der Response Evaluation in dieser Studie bestätigt. Außerdem konnte ein systematischer Fehler im Sinne eines Partialvolumeneffektes bei der Bestimmung der Frühresponse durch die PET-Bildgebung während einer Ctx durch den Vergleich mit den CT-Daten ausgeschlossen werden. Hervorzuheben ist außerdem, dass allein die Abnahme des SUV 14 Tage nach Beginn der Ctx eine Korrelation mit dem rezidivfreien Überleben der Patienten zeigt, während dies für die Abnahme des Tumorumens nicht gilt. Die PET bleibt somit die Methode der ersten Wahl, die Volumetrie stellt aber eine mögliche Alternative vor allem für Patienten ohne Zugang zu einer PET-Bildgebung dar. Mit der zunehmenden Verbreitung von kombinierten CT/PET Scannern ist es in Zukunft eventuell möglich die Vorteile beider Methoden zu nutzen und somit die frühe Response Evaluation im Rahmen einer neoadjuvanten Ctx weiter zu verbessern.

6 Literaturverzeichnis

- Allison PR, Johnstone AS. The oesophagus lined with gastric mucous membrane. *Thorax* 1953, 8: 87-101.
- Avril N, Menzel M, Dose J, Schelling M, Weber W, Janicke F, Nathrath W, Schwaiger M. Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG Pet: Histologic and immunohistochemical tissue analysis. *Journal of Nuclear Medicine* 2001, 42: 9-16
- Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and "oesophagitis". *Br. J. Surg.* 1950, 38: 175-182.
- Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, Bottcher K, Siewert JR, Hofler H. Histomorphology and grading of regression in gastric cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2003, 98: 1521 – 1530.
- Böcker W, Höfler HK, Kleihues P, Denk H, Heitz PHU. *Allgemeine Tumorpathologie*. In: *Pathologie*, Böcker W, Denk H, Heitz PH-U(Hrsg), Urban & Fischer Verlag, München-Jena 2001, 2. Auflage: 172-73
- Borchard F. Ösophagus. In: *Pathologie*, Böcker W, Denk H, Heitz PH-U(Hrsg), Urban & Fischer Verlag, München-Jena 2001, 2. Auflage, 628-629.
- Bremner CG, Lynch VP, Ellis FH. Barrett's oesophagus: congenital or acquired? An experimental study of oesophageal mucosal regeneration in the dog. *Surgery* 1970, 68: 209-216.
- Brown WA, Thomas J, Gotley D, Burmeister BH, Lim KH, Martin I, Walpole ET, Thomson DB, Harvey JA, Smithers BM. Use of oesophagogastrosopy to assess the response of oesophageal carcinoma to neoadjuvant therapy. *Br J Surg* 2004, 91: 199 – 204.
- Brucher BL. Neoadjuvant Therapie of squamous cell carcinoma: Response Evaluation by positron emission tomography. *Ann. Surg.* 2001, 233: 300-9
- Couper GW, McAteer D, Wallis F, Norton M, Welch A, Nicolson M, Park KG. Detection of response to chemotherapy using positron emission tomography in patients with oesophageal and gastric cancer. *Br. J. Surg.* 1998, 85: 1403-06.
- Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF. Changing Patterns in the Incidence of Esophageal and Gastric Carcinoma in the United States. *Cancer* 1998, 83: 2049-53
- Fink U, Stein HJ, Siewert JR. Multimodal therapy of tumors of the upper gastrointestinal tract. *Chirurg* 1998, 69: 349-59
- Fink U, Stein HJ. Treatment of esophageal cancer. *N Engl J Med* 1999, 27: 1685.

- Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, De Wever W, Peeters M, Stroobants S, Dupont P, Bormans G, Hiele M, De Leyn P, Van Raemdonck D, Coosemans W, Ectors N, Haustermans K, Mortelmans L. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2000, 18: 3202-10
- Flejou JF, Muzeau F, Potet F, Lepelletier F, Fekete F, Henin D. Overexpression of the p53 tumor suppressor gene product in esophageal and gastric carcinomas. *Pathol Res Pract* 1994, 190: 1141-8.
- Geh JI, Crellin AM, Glynn-Jones R. Preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy in oesophageal cancer. *Br J Surg* 2001, 88: 338 – 356.
- Griffith J, Chan ACW, Chow LTC, Leung SF, Lam YH, Liang EY, Chung SCS, Metreweli C. Assessing chemotherapy response of squamous cell oesophageal carcinoma with spiral CT. *Br J Radiol* 1999, 72: 678 – 684.
- Hayward J. The lower end of the oesophagus. *Thorax* 1961, 16: 36-41.
- Jones DR, Parker LA, Detterbeck FC, Egan TM. Inadequacy of computed tomography in assessing patients with esophageal carcinoma after induction chemoradiotherapy. *Cancer* 1999, 85: 1026 – 1032.
- Kelsen D. Multimodal therapy for adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology Clin. North. Am.* 1997, 26: 635 – 645.
- Kelsen D, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, Estes N, Haller DG, Ajani J, Kocha W, Minsky BD, Roth JA. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998, 339: 1979-1984.
- Kelsen D, Pajak T, Ginsberg R. Treatment of esophageal cancer. *N Engl J Med* 1999, 340: 1686 – 1687.
- Kodama I, Kofuji K, Yano S, Shinozaki K, Murakami N, Hori H, Takeda J, Shirouzu K. Lymph node metastasis and lymphadenectomy for carcinoma in the gastric cardia: clinical experience. *International Surgery* 1998, 83:205-9
- Kok TC. Chemotherapy in esophageal cancer. *Cancer Treat. Rev.* 1997, 23: 65-85
- Law S, Fok M, Chow S, Chu KM, Wong J. Preoperative chemotherapy versus surgical therapy alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: A prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997, 114: 210-217.
- Liang EY, Chan A, Chung SCS, Metreweli C. Oesophageal tumour volume measurement using spiral CT. *Br J Radiol* 1996, 69: 344- 347.

- Lordick F, Stein HJ, Peschel C, Siewert JR. Neoadjuvant therapy for oesophagogastric cancer. *Br J Surg* 2004, 91: 540 – 551.
- Luketich JD, Schauer P, Urso K, Townsend DW, Belani CP, Cidis Meltzer C, Ferson PF, Keenan RJ. Minimally invasive surgical biopsy confirms PET findings in esophageal cancer. *Surg Endosc*, 1997, 11: 1213-5
- Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, Roussel A, Jacob JH, Segol P, Samama G. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma: clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994, 73: 2680 – 2686.
- Meltzer CC, Luketich JD, Friedman D, Charron M, Strollo D, Meehan M, Urso GK, Dachille MA, Townsend DW. Whole-body FDG positron emission tomographic imaging for staging esophageal cancer comparison with computed tomography. *Clin Nucl Med* 2000, 25: 882-7
- Metz CE. Some practical issues of experimental design and data analysis in radiological ROC studies. *Invest Radiol* 1989, 24: 234 – 245.
- Moersch R, Ellis FH, McDonald JR: Pathologic changes occurring in severe reflux oesophagitis. *Surg Gynecol Obstet* 1959, 108: 476-484.
- Moser C. „Erkrankungen der Speiseröhre“. In: Thiemes Innere Medizin(TIM), Alexander K, Daniel W, Diener H-C, Freund M, Köhler H, Matern S, Maurer HH, Michel BA, Nowak D, Risler T, Schaffner A, Scherbaum W, Sybrecht GW, Wolfram G, Zeitz M (Hrsg.), Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York 1999, 519-530.
- Ng CS, Husband JE, MacVicar AD, Ross P, Cunningham DC. Correlation of CT with histopathological findings in patients with gastric and gastro-oesophageal carcinomas following neoadjuvant chemotherapy. *Clin Radiol* 1998, 53: 422 – 427.
- Ott K, Fink U, Becker K, Stahl A, Dittler HJ, Busch R, Stein H, Lordick F, Link T, Schwaiger M, Siewert JR, Weber WA. Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 2003, 21: 4604 – 4610.
- Pfau PR, Kochmann ML. Pretreatment staging by endoscopic ultrasonography does not predict complete response to neoadjuvant chemoradiation in patients with esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2000, 52: 583 – 586.
- Rankin SC, Taylor H, Cook GJ, Mason R.. Computed tomography and positron emission tomography in the preoperative staging of esophageal carcinoma. *Clin Radiol*. 1998, 18: 659-65

- Reid BJ, Haggitt RC, Rubin LE, Rabinovitch PS. Barrett's oesophagus: correlation between flow cytometry and histology in detection of patients at risk for adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1987, 93: 1-11.
- Sarbia M, Borchard F, Hengels KJ. Histogenetical investigations on adenocarcinomas of the esophagogastric junction. An immunohistochemical study. *Pathol Res Pract* 1993, 189: 530-5.
- Schumacher CP, Fink U, Becker K, Busch R, Dittler HJ, Mueller J, Siewert JR. Neoadjuvant therapy for patients with locally advanced gastric carcinoma with etoposide, doxorubicine, and cisplatin. Closing results after 5 years of follow-up. *Cancer* 2001, 91: 918 – 927.
- Sendler A. New therapy approaches in tumors of the upper gastrointestinal tract (esophagus, stomach). *Chirurg* 2000, 71: 1447-57.
- Siewert JR, Stein HJ. Classification of carcinoma of the esophagogastric junction. *British Journal of Surgery* 1998, 85:1457-9.
- Siewert JR, Stein HJ, Sendler A, Fink U. Surgical resection for cancer of the cardia. *Semin Surg Oncol* 1999, 17: 125 – 131.
- Siewert JR, Feith M, Werner M, Stein HJ. Results of surgical therapy based on anatomical / topographic classification in 1002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000, 232: 353 – 361.
- Siewert JR, Stein HJ. Speiseröhre. In: *Chirurgie*, Siewert JR (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2001, 7. Auflage, 564-619.
- Spechler SJ, Goyal RK. The columnar-lined oesophagus, intestinal metaplasia and Norman Barrett. *Gastroenterology* 1996, 110: 614-621.
- Sahl A, Ott K, Weber WA, Becker K, Link T, Siewert JR, Schwaiger M, Fink U. FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2003, 30: 288-295
- Stahl A, Wieder H, Wester HJ, Piert M, Lordick F, Ott K, Rummeny E, Schwaiger M, Weber WA. PET/CT molecular imaging in abdominal oncology. *Abdom Imaging*, 2004, 18: 18
- Standke R. Technische Grundlagen der 18F-Fluorodeoxyglucose-Positronen-Emissionstomographie-Diagnostik. *Acta Med. Austriaca* 2002, 19: 149-55
- Stein HJ, Fink U, Siewert JR. Who benefits from combined modality treatment of esophageal carcinoma? *Dis Esoph* 1994, 7: 156 – 161.
- Stein HJ, Feith M, Siewert JR. Cancer of the esophagogastric junction. *Surgical Oncology* 2000, 9. 35-41

- Tachimori Y, Kato H, Watanabe H, Sasako M, Konoshita T, Maruyama K. Difference between carcinoma of the lower esophagus and the cardia. *World Journal of Surgery* 1996, 20: 507-10
- Walker SJ, Allen SM, Steel A, Cullen MH, Matthews HR. Assessment of the response to chemotherapy in oesophageal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991, 5: 519 – 522.
- Weber WA, Ziegler S, Schwaiger M. Reproducibility of Metabolic Measurements in Malignant Tumors Using FDG-PET. *The Journal of Nuclear Medicine* 1999, 40: 1771-1777.
- Weber WA, Schwaiger M, Avril N. Quantitative Assessment of Tumor Metabolism Using FDG-PET Imaging. *Nuclear Medicine & Biologie* 2000, 27: 683-87.
- Weber WA, Ott K, Becker K, Dittler HJ, Helmberger H, Avril NE, Meisetschlaeger G, Busch R, Siewert JR, Schwaiger M, Fink U. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol* 2001, 19: 3058 – 3065.
- Wieder HA, Bruecher BLD, Zimmermann F, Becker K, Lordick F, Beer A, Schwaiger M, Fink U, Siewert JR, Stein HJ, Weber WA. Time course of tumor metabolic activity during chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma and response to treatment. *J Clin Oncol* 2004, 22: 900 – 908

7 Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle meinen Doktorvatern Prof. Dr. Thomas Link und Prof. Dr. Ernst J. Rummeny für die Förderung und Unterstützung während der Zeit meiner Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt aber vor allem meinem Betreuer Dr. Ambros Beer, der mir Tag und Nacht mit Rat und sehr viel Tat zu Seite stand. Ohne Dr. Ambros Beer wäre die rechtzeitige Fertigstellung meiner Doktorarbeit unmöglich gewesen!

Ebenfalls danken möchte ich Prof. Dr. Wolfgang Weber und meinem Mitbetreuer Dr. Hinrich Wieder von der Nuklearmedizinischen Klinik, denen ich viel Unterstützung und tolle Ideen bei der Fertigstellung meiner Doktorarbeit verdanke.

Weiterhin möchte ich in diesem Zusammenhang allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Radiologie für Ihre Hilfe und Unterstützung meinen Dank aussprechen.

8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Michael Alexander Frithjof Fischer
Geburtsdatum: 05.05.1979
Geburtsort: Kempten
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Familienstand: ledig
Eltern: Dr. Peter und Gabriele Fischer
Adresse: Bellerivestrasse 217
CH-8008 Zürich

Schulbildung

1985-1989 Grundsule Stein, Immenstadt im Allgäu
1989-1998 Gymnasium Immenstadt
Juli 1998 Allgemeine Hochschulreife, Note: 1,5

Studium

Seit Nov.1998 Ludwigs-Maximilians-Universität, München
(Studienbeginn der Human Medizin)
Juni 2000 Abschluss der Ärztlichen Vorprüfung (Physikum), Note: 2,0
Aug. 2000 Auslandssemester an der Valdosta State University, GA, USA
Mai 2001 Technische Universität München, München
(Universitätswechsel zum klinischen Studienabschnitt)
März 2002 Erste Ärztliche Prüfung, Note: 2,0
April 2004 Zweite Ärztliche Prüfung, Note: 2,0
Nov. 2005 Dritte Ärztliche Prüfung, Note: 2,0
Erlangen der Approbation als Arzt

Berufserfahrung / Praktika

- Juli 2000 - Aug. 2000 Kreis Krankenhaus Immenstadt, Immenstadt
Famulatur in der Chirurgie
- Aug. 2001 - Sep. 2001 Kreis Krankenhaus Immenstadt, Immenstadt
Famulatur in der Inneren Medizin
- Juli 2002 - Aug. 2002 Klinikum r. d. Isar, München
Famulatur in der Sportorthopädie
- Juli 2003 - Aug. 2003 Klinikum r. d. Isar, München
Famulatur in der Radiologie
- Aug. 2004 - Dez. 2004 Schulthess Klinik, Zürich, Schweiz
PJ-Wahltertial in der Orthopädie
- Dez.2004 - März 2005 Jooste Hospital, Kapstadt, Südafrika
PJ-Pflichttertial in der Chirurgie
- April 2005 - Aug.2005 Krankenhaus Bogenhausen, München, Deutschland
PJ-Pflichttertial in der Inneren Medizin

Kenntnisse/Interessen

- Fremdsprachen: Fließend Englisch, Grundkenntnisse in Französisch und Schwedisch
- PC-Kenntnisse: Gute Kenntnisse in Microsoft Word, Excel, PowerPoint
- Tennis: Ein Jahr professionell (jetzt Bayernliga)
„Staatlich geprüfter Tennislehrer“ (Berufsausbildung)