

Fakultät für Medizin

**<sup>18</sup>F-FDG-PET/CT-Parameter als Prädiktoren für das  
Überleben und Therapieansprechen auf die  
neoadjuvante Radiochemotherapie bei  
Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus**

Lisa Susanne Marr

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin  
der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Stefan Thorban

Prüfende/-r der Dissertation:

1. Prof. Dr. Stephanie E. Combs

2. apl. Prof. Dr. Jochen Gaa

Die Promotion wurde am 24.06.2021 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.11.2021 angenommen.

## **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>I.</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>DAS ÖSOPHAGUSKARZINOM .....</b>	<b>3</b>
1.	<b>Epidemiologie und Risikofaktoren.....</b>	<b>3</b>
2.	<b>Prävention .....</b>	<b>7</b>
3.	<b>Symptome .....</b>	<b>8</b>
4.	<b>Diagnostik und Stadienbestimmung .....</b>	<b>9</b>
4.1.	Primärdiagnostik.....	9
4.2.	Staging .....	10
4.2.1.	Sonographie .....	10
4.2.2.	Computertomographie.....	11
4.2.3.	Positronen-Emissions-Tomographie.....	12
4.3.	TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung .....	16
5.	<b>Differenzierungs- und Regressionsgrad .....</b>	<b>18</b>
6.	<b>Therapie .....</b>	<b>20</b>
7.	<b>Prognose.....</b>	<b>26</b>
<b>III.</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>28</b>
1.	<b>Patientencharakteristika .....</b>	<b>28</b>
2.	<b>Behandlungsablauf .....</b>	<b>30</b>
3.	<b>Prätherapeutische Bildgebung.....</b>	<b>31</b>
4.	<b>Auswahl der Bildparameter .....</b>	<b>32</b>
4.1.	Bildparameter des <sup>18</sup> F-FDG-PET.....	32
4.1.1.	Maximum standardized uptake value (SUVmax).....	33
4.1.2.	Metabolisches Tumervolumen (MTV).....	34
4.1.3.	Heterogenitätsparameter: <i>Busyness, Contrast</i> .....	35
4.2.	Bildparameter der Computertomographie: <i>Uniformität</i> .....	37
5.	<b>Histopathologische Untersuchung.....</b>	<b>38</b>
6.	<b>Nachbeobachtung .....</b>	<b>39</b>
7.	<b>Statistische Analyse.....</b>	<b>39</b>

<b>8.</b>	<b>Ethikvotum .....</b>	<b>40</b>
<b>IV.</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>41</b>
<b>1.</b>	<b>Vorhersage des Therapieansprechens.....</b>	<b>41</b>
<b>2.</b>	<b>Vorhersage des Gesamtüberlebens .....</b>	<b>46</b>
<b>V.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>53</b>
<b>VI.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>66</b>
<b>VII.</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>69</b>
<b>VIII.</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>71</b>
<b>1.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>71</b>
<b>2.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>74</b>
<b>3.</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>75</b>
<b>4.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>76</b>
<b>IX.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>98</b>

## I. EINLEITUNG

Plattenepithelkarzinome des Ösophagus zählen zu den Tumorentitäten mit den höchsten Mortalitätsraten und zeigen selbst unter radikaler Therapie häufig eine frühzeitige und schnelle Progression. So sind im Jahr 2018 weltweit mehr als 500000 Menschen an den Folgen eines Ösophaguskarzinoms verstorben (Ferlay et al., 2018). Die hohen Mortalitätsraten erklären sich unter anderem dadurch, dass keine klassischen Frühsymptome existieren, die eine effiziente Sekundärprävention ermöglichen würden. Daher erfolgt die Erstdiagnose meist in lokal fortgeschrittenen Tumorstadien (Robert Koch-Institut, 2019). Die Standardtherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder lymphatisch metastasierten Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus besteht aus einer neoadjuvanten Radiochemotherapie (nCRT) und anschließender Ösophagektomie (AWMF, 2018). Dabei verbessert die neoadjuvante Therapie nicht nur das Überleben gegenüber einer alleinigen Operation, sondern kann auch die Rate an R0-Resektionen erhöhen (Tepper et al., 2008; van Hagen et al., 2012). Ein vollständiges histopathologisches Ansprechen im Sinne einer Komplettremission kann jedoch nur bei einem Teil der Patienten durch die nCRT erreicht werden (van Hagen et al., 2012).

Bei Patienten, die eine Operation ablehnen oder deren Allgemeinzustand eine Operation nicht zulässt, ist alternativ auch die Durchführung einer definitiven Radiochemotherapie möglich. Grundsätzlich ist bekannt, dass bei Patienten mit einem guten Ansprechen auf eine neoadjuvant intendierte Radiochemotherapie kein prognostischer Unterschied zwischen der Fortführung der Radiochemotherapie im Sinne einer definitiven Radiochemotherapie oder einer anschließenden Ösophagektomie besteht (Bedenne et al., 2007). Daher könnte

diese Patientengruppe besonders von einer besseren prätherapeutischen Einschätzung des Therapieansprechens profitieren. Denn durch eine frühzeitige Identifikation dieser Patienten könnte die Zahl der sehr belastenden Ösophagektomien und der mit der Operation häufig einhergehenden Nebenwirkungen reduziert werden. Bisher konnte allerdings noch kein prätherapeutisches Modell im klinischen Alltag etabliert werden, welches eine zuverlässige Abschätzung des Therapieansprechens und der Prognose erlaubt. Eine aktuell in der Literatur vielversprechend diskutierte Möglichkeit der Prognoseabschätzung liegt in der Auswertung klinischer Parameter und mittels diagnostischer Bildgebung gewonnener Daten. Bisherige Versuche einer Prognoseabschätzung auf Basis der prätherapeutisch zunehmend eingesetzten Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie ( $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT) kommen allerdings zu widersprüchlichen Ergebnissen und lassen aktuell noch keine klare Interpretation zu. Ziel dieser Arbeit ist es, den Stellenwert von klinischen Parametern und ausgewählten, in der Literatur als vielversprechend vorbeschriebenen  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT basierten Bildparametern zur Prädiktion der Prognose und des histopathologischen Ansprechens auf die neoadjuvante Radiochemotherapie bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus – dem weltweit dominierenden histologischen Subtyp – zu analysieren.

## II. DAS ÖSOPHAGUSKARZINOM

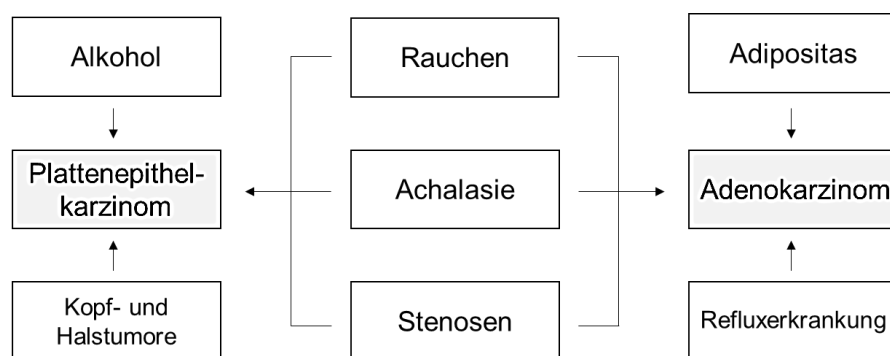
### 1. Epidemiologie und Risikofaktoren

Bei mehr als 500000 Todesfällen jährlich stellt das Ösophaguskarzinom die sechsthäufigste krebsbedingte Todesursache weltweit dar (Ferlay et al., 2018). Im Jahr 2018 wurden insgesamt mehr als 570000 Neuerkrankungen mit Tumoren des Ösophagus von der Weltgesundheitsorganisation registriert (Ferlay et al., 2018). Von diesen Neuerkrankungen waren zu 70% Männer betroffen (Ferlay et al., 2018). In Deutschland erkrankten Männer generell drei- bis viermal häufiger als Frauen (Robert Koch-Institut, 2019). Die Zahl der Neuerkrankungen unterscheidet sich nicht nur zwischen den Geschlechtern, sondern schwankt auch stark zwischen den einzelnen Kontinenten. Die meisten Neuerkrankungen traten 2018 in Asien auf (77,8%), gefolgt von Europa (9,3%) und Afrika (5%) (Ferlay et al., 2018). In Deutschland erkrankten im Jahr 2018 5944 Männer und 1892 Frauen neu (Ferlay et al., 2018). Das mediane Alter bei der Erstdiagnose betrug laut Daten des Robert Koch-Instituts im Zeitraum 2015-2016 67 Jahre bei Männern und 71 Jahre bei Frauen (Robert Koch-Institut, 2019).

Zwar unterscheidet man – je nachdem von welchem Gewebe der Tumor seinen Ursprung nimmt – zahlreiche histologische Subtypen des Ösophaguskarzinoms, in der Häufigkeit überwiegen aber deutlich das Plattenepithelkarzinom und das Adenokarzinom (Arnold, Soerjomataram, Ferlay & Forman, 2015; Bray et al., 2018; Pennathur, Gibson, Jobe & Luketich, 2013; Robert Koch-Institut, 2019). In Deutschland gehören ungefähr 90% aller Ösophaguskarzinome zu diesen beiden histologischen Subtypen (Robert Koch-Institut, 2019). Deutlich seltener kommen daneben auch kleinzellige Ösophaguskarzinome, Sarkome, karzinoide

Tumore, Melanome und Lymphome in der Speiseröhre vor (Enzinger & Mayer, 2003; Pennathur et al., 2013).

Die beiden histologischen Haupttypen unterscheiden sich sowohl in ihren Risikofaktoren als auch in ihrer Lokalisation innerhalb des Ösophagus. Abbildung 1 zeigt die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung von Ösophaguskarzinomen.



**Abbildung 1:** Risikofaktoren für die Entstehung von Plattenepithel- und Adenokarzinome des Ösophagus angepasst auf (AWMF, 2018)

Adenokarzinome entstehen häufig infolge einer gastroösophagealen Refluxerkrankung im unteren Drittel der Speiseröhre (Hazelton et al., 2015; Lagergren, Bergstrom, Lindgren & Nyren, 1999; Rubenstein & Taylor, 2010; Siewert et al., 2001; Velanovich, Hollingsworth, Suresh & Ben-Menachem, 2002), da ein chronischer Rückfluss von Magensäure in die Speiseröhre zu einer Schädigung des ösophagealen Plattenepithels führen kann. Als Folge einer chronischen Schädigung kann es zur metaplastischen Umwandlung des Speiseröhrenepithels in Zylinderepithel vom intestinalen Typ mit Becherzellen kommen. Diese Metaplasie wird als Barrett-Ösophagus bezeichnet und gilt als Präkanzerose. Ungefähr 10% aller Patienten, die an einer gastroöophagealen

Refluxerkrankung leiden, entwickeln im Verlauf einen Barrett-Ösophagus (Wheeler & Reed, 2012). Aus 0,5-1% dieser Präkanzerosen entsteht anschließend tatsächlich ein Adenokarzinom (Wheeler & Reed, 2012). Patienten mit Barrett-Ösophagus haben insgesamt ein bis zu hundertfach erhöhtes Tumorrisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (Y. Zhang, 2013). Neben der Refluxerkrankung und dem Barrett-Ösophagus stellt besonders auch Adipositas einen Risikofaktor für das Entstehen eines Adenokarzinoms dar (AWMF, 2018). So geht laut einer Metaanalyse aus dem Jahr 2006 ein Body-Mass-Index (BMI) >25 mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Adenokarzinoms einher (Kubo & Corley, 2006). Einige Parameter gelten auch als Risikofaktoren für beide histologischen Subtypen. Dazu gehören unter anderem Rauchen, Motilitätsstörungen (z.B. Achalasie) und Stenosen der Speiseröhre (Leeuwenburgh et al., 2010; AWMF, 2018; Tramacere, La Vecchia & Negri, 2011; Zendejdel, Nyren, Edberg & Ye, 2011).

Plattenepithelkarzinome sind im Gegensatz zu Adenokarzinomen überwiegend im oberen und mittleren Drittel der Speiseröhre lokalisiert und werden besonders häufig durch Alkoholkonsum und Rauchen verursacht (Dong & Thrift, 2017; Ji, Sundquist & Sundquist 2017; C. H. Lee et al., 2007; Pandeya, Williams, Green, Webb & Whiteman, 2009). Vor allem die Kombination dieser beiden Risikofaktoren kann eine chronische Entzündung induzieren, die die Karzinomentstehung fördert (L. M. Brown et al., 2001; Enzinger & Mayer, 2003). So haben Raucher ein ungefähr fünffach höheres Risiko für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus (ESCC) als Nichtraucher (Wheeler & Reed, 2012). Daneben treten Plattenepithelkarzinomen aufgrund der gemeinsamen Risikofaktoren gehäuft als synchrone oder metachrone Karzinome bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf/Halsbereich auf. Laut einer



Studie aus dem Jahr 2001, in die über 1000 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Mund- und Rachenraums eingeschlossen wurden, erkrankten ungefähr 1% aller Probanden im Verlauf auch an einem ESCC (Erkal, Mendenhall, Amdur, Villaret & Stringer, 2001). Eine erhöhte Prävalenz findet sich zudem bei Patienten, die bereits eine Strahlentherapie in räumlicher Nähe zum Ösophagus erhalten haben (AWMF, 2018). Darüber hinaus werden auch das Trinken sehr heißer Getränke (Garidou et al., 1996) und der Konsum von viel rotem Fleisch und wenig rohem Gemüse und Obst mit einem erhöhten Auftreten von Plattenepithelkarzinomen in Zusammenhang gebracht (L. M. Brown et al., 2001). Auch ein niedriger sozioökonomischer Status wird als Risikofaktor für die Entstehung eines ESCC diskutiert (L. M. Brown et al., 2001).

Außerdem ist eine familiäre Häufung von Ösophaguskarzinomen bekannt. Ein Beispiel hierfür ist die seltene, autosomal-dominant vererbte Hautkrankheit Tylosis, die mit einer ausgeprägten Hyperkeratose der Hände und Füße einhergeht. Das Vorliegen einer Deletion an Chromosom 17q25 bei der Tylosis gilt als Prädisposition für die Entstehung eines Ösophaguskarzinoms (Iwaya, Maesawa, Ogasawara & Tamura, 1998; Risk et al., 1999).

Auch regional unterscheidet sich die Häufigkeit der histologischen Subtypen aufgrund der unterschiedlich vorliegenden Risikofaktoren. Während weltweit das Plattenepithelkarzinom dominiert (Arnold et al., 2015), überwiegt in westlichen Nationen, in denen immer mehr Menschen an Adipositas und Refluxerkrankung leiden, inzwischen das Adenokarzinom (Lepage, Drouillard, Jouve & Faivre, 2013; Pennathur et al., 2013).

## 2. Prävention

Die beste primäre Präventionsmaßnahme beim Ösophaguskarzinom besteht in einer Änderung des Lebensstils zur Vermeidung der potenziellen Risikofaktoren. Dazu zählt besonders der Verzicht auf Alkohol und Nikotin sowie eine Gewichtsreduktion bei zu hohem BMI und eine zielgerichtete Behandlung der gastrointestinalen Refluxerkrankung. Positive Auswirkungen sollen daneben auch der Verzehr von viel Obst, Gemüse und Fisch und die Reduktion des Konsums von rotem oder verarbeitetem Fleisch haben (W. Huang, Han, Xu, Zhu & Li, 2013; Keszei, Schouten, Goldbohm & van den Brandt, 2012; Liu, Wang, Leng & Lv, 2013; Salehi, Moradi-Lakeh, Salehi, Nojomi & Kolahehdooz, 2013). Als weitere Präventionsmaßnahme wird – vor allem auch unter allgemeinen Gesundheitsaspekten – eine hohe körperliche Aktivität empfohlen (AWMF, 2018; Vigen, Bernstein & Wu, 2006).

Dagegen befürwortet die S3-Leitlinie eine medikamentöse Primärprävention durch Acetylsalicylsäure (ASS), orale Bisphosphonate oder antioxidative Nahrungsergänzungsmittel (z.B. Vitamin C) aktuell nicht (AWMF, 2018). Zwar konnte in einigen Studien eine Assoziation zwischen der Einnahme von ASS und einer Risikoreduktion für die Entstehung von Tumoren gezeigt werden (Algra & Rothwell, 2012; Cuzick et al., 2015; Rothwell et al., 2011), allerdings erhöht sich bereits bei niedrig dosierter Einnahme das gastrointestinale Blutungsrisiko (Cook, Lee, Zhang, Moorthy & Buring, 2013), weshalb eine dauerhafte medikamentöse Primärprävention durch ASS aktuell nicht empfohlen werden kann (AWMF, 2018).

Für die Sekundärprävention von Ösophaguskarzinomen existieren zurzeit keine geregelten Vorsorgeprogramme wie bei anderen Tumorentitäten (z.B.

Mammographie zur Früherkennung von Brustkrebs). Auch konnte bisher kein geeigneter Tumormarker im klinischen Alltag etabliert werden, der für die Früherkennung, Diagnostik oder zur Therapieüberwachung eingesetzt werden könnte (AWMF, 2018).

Im Rahmen der Tertiärprävention sollten die Patienten regelmäßige körperliche Nachuntersuchungen, endoskopische Kontrollen sowie eine gute Anbindung an die Ernährungsmedizin, Psychoonkologie und gegebenenfalls Palliativmedizin erhalten (AWMF, 2018).

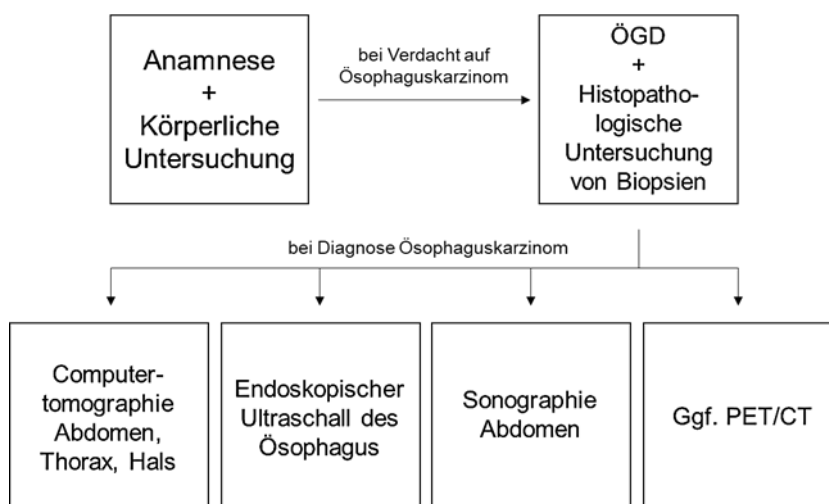
### **3. Symptome**

Aufgrund des Fehlens klassischer Frühsymptome wird die Diagnose eines Ösophaguskarzinoms meist erst in fortgeschrittenen Tumorstadien gestellt (Pennathur et al., 2013; Robert Koch-Institut, 2019). Die späte Erstdiagnose erklärt zum Teil auch die grundsätzlich eher schlechte Prognose dieser Tumorerkrankung. Die Hauptsymptome der Erkrankung sind in der Regel Dysphagie, Reflux und ein progredienter Gewichtsverlust, der auch als Indikator für eine schlechte Prognose gilt (Fein et al., 1985). So zeigten in einer amerikanischen Studie von Daly et al., in die mehr als 5000 Patienten mit Ösophaguskarzinomen eingeschlossen wurden, 74% der Patienten Dysphagie und 57% Gewichtsverlust (Daly et al., 2000). 20,5% der untersuchten Patienten litten außerdem an gastroösophagealer Refluxerkrankung und insgesamt 39% der Patienten mit Adenokarzinom waren an einem Barrett-Ösophagus erkrankt (Daly et al., 2000). Als weitere Symptome können zudem Heiserkeit, Husten, Odynophagie, gastrointestinale Blutungen, rezidivierendes Erbrechen, rezidivierende Aspirationspneumonien, retrosternaler Schmerz und Inappetenz auftreten (Enzinger & Mayer, 2003). Neben den organotypischen Symptomen

kann sich das Ösophaguskarzinom auch mit der klassischen B-Symptomatik – Fieber, Nachtschweiß und einem Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten – manifestieren.

#### 4. Diagnostik und Stadienbestimmung

Abbildung 2 zeigt den diagnostischen Algorithmus, der bei anamnestisch oder in der körperlichen Untersuchung gestelltem Verdacht auf das Vorliegen eines Ösophaguskarzinoms erfolgen sollte.



**Abbildung 2:** Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf das Vorliegen eines Ösophaguskarzinoms angepasst auf (AWMF, 2018)

##### 4.1. Primärdiagnostik

Als Primärdiagnostik ist nach der aktuellen Leitlinie bei neu aufgetretener Dysphagie eine frühzeitige Video-Endoskopie des oberen Verdauungstraktes (Ösophagogastroduodenoskopie/ÖGD) durchzuführen, da diese Untersuchungsmethode die höchste Sensitivität und Spezifität für den Nachweis von Ösophaguskarzinomen besitzt (AWMF, 2018). Zudem gilt die Methode mit einer Letalität von <1‰ einschließlich der Sedierung als besonders sicher (Behrens et al., 2013). Im Rahmen der ÖGD sollten Biopsien aller suspekten

Areale entnommen und histopathologisch aufgearbeitet werden.

## **4.2. Staging**

Bei einem positiven histopathologischen Befund sollte im Anschluss ein umfassendes Staging erfolgen. Die Staging-Untersuchungen stellen die Basis für die TNM-Klassifikation und die klinische Stadieneinteilung des Tumors dar. Zum Staging gehört neben dem endoskopischen Ultraschall standardmäßig eine Computertomographie (CT) von Thorax und Abdomen (bei zervikaler Tumorlokalisierung auch ein CT des Halses) sowie ein Ultraschall des Abdomens (AWMF, 2018).

### **4.2.1. Sonographie**

Die Endosonographie dient vor allem der Einschätzung der lokalen Infiltrationstiefe des Tumors und der Beurteilung regionärer Lymphknoten und hat daher eine hohe prognostische Bedeutung und therapeutische Konsequenz (Yoshinaga, Oda, Nonaka, Kushima & Saito, 2012). Eine Studie von Russell et al. berichtet von einem signifikant verbesserten Überleben von Patienten, deren Staging durch eine EUS ergänzt wurde (Russell et al., 2013). Dieser Effekt beruht am ehesten auf einer genaueren Stadieneinteilung und der daraus gegebenenfalls resultierenden Anpassung bzw. Optimierung des Therapiekonzeptes. Passend dazu gibt eine aktuelle Metaanalyse auf der Basis von 44 Einzelstudien die Genauigkeit des EUS in der Bestimmung des T-Stadiums mit 79% an (Luo et al., 2016).

Die Sonographie des Abdomens ist ein nicht-invasives und risikoarmes Untersuchungsverfahren, das im Rahmen des Stagings besonders dem Ausschluss von Lebermetastasen dient (AWMF, 2018). Eine noch höhere

Sensitivität der Sonographie kann durch den Einsatz einer Kontrastverstärkung erreicht werden. So berichtet eine Studie, die 109 Patienten mit Ösophaguskarzinomen einschließt, dass sich die Sensitivität des Ultraschalls in der Detektion von Lebermetastasen durch die Kontrastverstärkung von 77% auf 95% erhöht (Piscaglia et al., 2007). Damit war die kontrastverstärkte Sonographie sogar der Computertomographie überlegen, die in dieser Studie eine Sensitivität von 91% aufwies (Piscaglia et al., 2007).

#### 4.2.2. Computertomographie

Die aktuelle S3-Leitlinie zur Diagnose und Therapie des Ösophaguskarzinoms empfiehlt die Durchführung einer Computertomographie von Abdomen und Hals/Thorax im Rahmen des primären Stagings (AWMF, 2018). Die Computertomographie ist ein radiologisches Schnittbildverfahren, das auf der konventionellen Röntgentechnik beruht und aufgrund seiner hohen räumlichen Auflösung standardmäßig zur Diagnostik im klinischen Alltag eingesetzt wird. Durch Rotation der Röntgenröhre um den Patienten und stufenweise oder kontinuierlichen Vorschub des Untersuchungstisches kann ein dreidimensionales Bild rekonstruiert werden. Die Grundlage der Bildberechnung der Computertomographie stellt dabei das Volumenelement (Voxel) dar, das sich aus dem zweidimensionalen Bildelement (Pixel) und der Schichtdicke berechnen lässt.

$$\text{Voxel} = \text{Pixel} \times \text{Schichtdicke} \text{ (Hünerbein, 2017)}$$

Jedem Voxel wird ein Graustufenwert zugeordnet, der von der Dichte des Gewebes und damit von der Absorption und Schwächung der Röntgenstrahlen abhängig ist. Die einzelnen entstehenden Graustufen werden mit Hilfe der

Hounsfield-Einheit (HE) beschrieben. In die Berechnung der HE geht der lineare Schwächungskoeffizient  $\mu$  ein, der ein Maß für die Dichte des untersuchten Gewebes darstellt.

$$HE = \frac{1000 \times \mu(\text{Objekt}) - \mu(\text{Wasser})}{\mu(\text{Wasser})} \text{ (Hünerbein, 2017)}$$

Als Bezugsgröße verwendet man die Röntgenabsorption von Wasser mit einem Graustufenwert von 0 HE. Strukturen mit einer niedrigeren Dichte als Wasser erhalten ein negatives Vorzeichen (z.B. Luft: -1000 HE), Strukturen mit höherer Dichte als Wasser werden dagegen im positiven Bereich eingestuft (z.B. Knochen: >1000 HE).

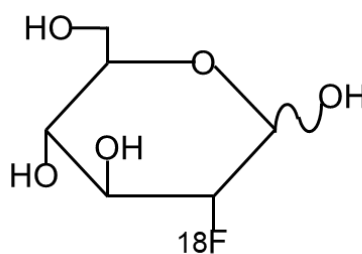
Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Ösophaguskarzinoms sollte die Computertomographie am besten unter Gabe von negativem, oralem und intravenösem, iodhaltigem Kontrastmittel durchgeführt werden (AWMF, 2018). Denn ein höherer Bildkontrast kann die Befundung und Interpretation der CT-Aufnahmen deutlich verbessern (Pfannenberg, Aschoff, Brechtel, Müller, Bares et al., 2007; Pfannenberg, Aschoff, Brechtel, Müller, Klein et al., 2007). Zur oralen Kontrastierung eignen sich 1-1,5 Liter Wasser (AWMF, 2018). Der Aufnahmezeitpunkt der abdominalen Computertomographie sollte in der portalvenösen Phase liegen, um eine möglichst gute Darstellung von Lebermetastasen zu erzielen (Kamel & Fishman, 2004).

#### **4.2.3. Positronen-Emissions-Tomographie**

Bei lokal fortgeschrittenen Tumorstadien (cT2-4 cN+) kann nach der aktuellen Leitlinie im Rahmen des Stagings zusätzlich eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) durchgeführt werden (AWMF, 2018), wodurch die

Sensitivität des M-Stagings deutlich erhöht wird (Choi et al., 2000; Downey et al., 2003; Flamen et al., 2000; Noble, Bailey, Tung & Byrne, 2009; van Vliet, Heijenbrok-Kal, Hunink, Kuipers & Siersema, 2008).

Die PET ist ein standardmäßig eingesetztes Verfahren der nuklearmedizinischen Funktionsdiagnostik. Bei dieser Untersuchungstechnik wird dem Patienten zunächst ein Radiopharmakon intravenös verabreicht, das aus einem Radionuklid und einem Trägermolekül besteht. Die PET ermöglicht eine Visualisierung der Verteilung dieses Radiopharmakons und lässt damit Rückschlüsse auf Stoffwechselprozesse im Körper zu. In der onkologischen Diagnostik kommt dabei häufig  $^{18}\text{F}$ -Fluordesoxyglukose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) zum Einsatz.  $^{18}\text{F}$ -FDG ist ein Strukturanalogon des Einfachzuckers Glukose, bei dem an Position 2 eine OH-Gruppe durch das radioaktive Fluor-Isotop  $^{18}\text{F}$  ersetzt wurde (siehe Abbildung 3).



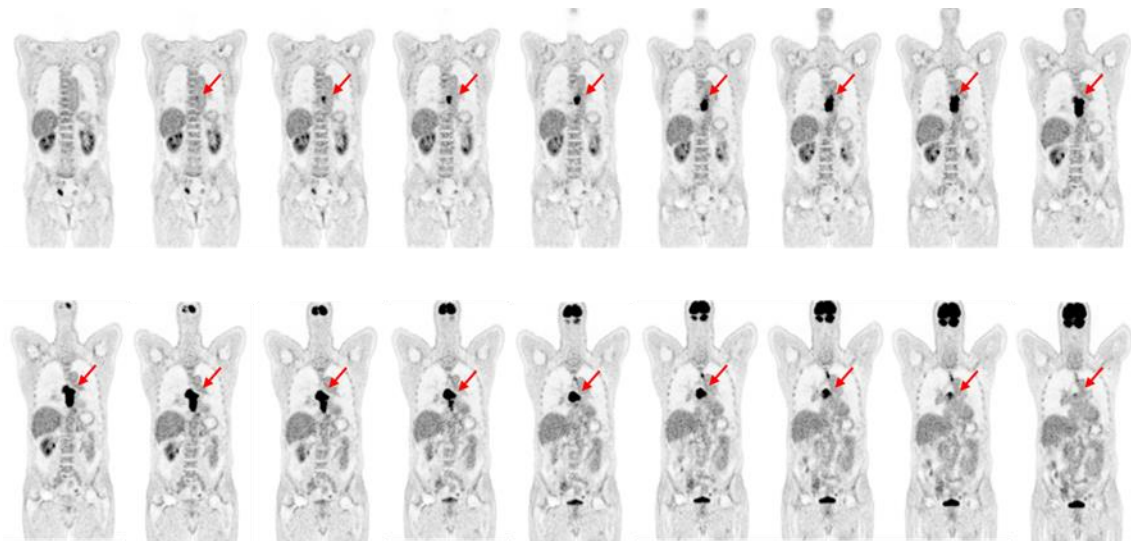
**Abbildung 3:** Strukturformel von  $^{18}\text{F}$ -FDG nach Yu et al. (Yu et al., 2006).

FDG reichert sich sowohl in Geweben mit physiologisch hohem als auch pathologisch erhöhtem Glukosemetabolismus – wie zum Beispiel in Tumorgewebe – vermehrt an. Eine physiologisch erhöhte Anreicherung findet bei gesunden Menschen aufgrund der hohen Stoffwechselaktivität beispielsweise im Gehirn statt. Nach der Aufnahme in die Zelle über Glukosetransporter wird  $^{18}\text{F}$ -FDG durch das Enzym Hexokinase phosphoryliert und akkumuliert im Anschluss



(Gallagher et al., 1978).

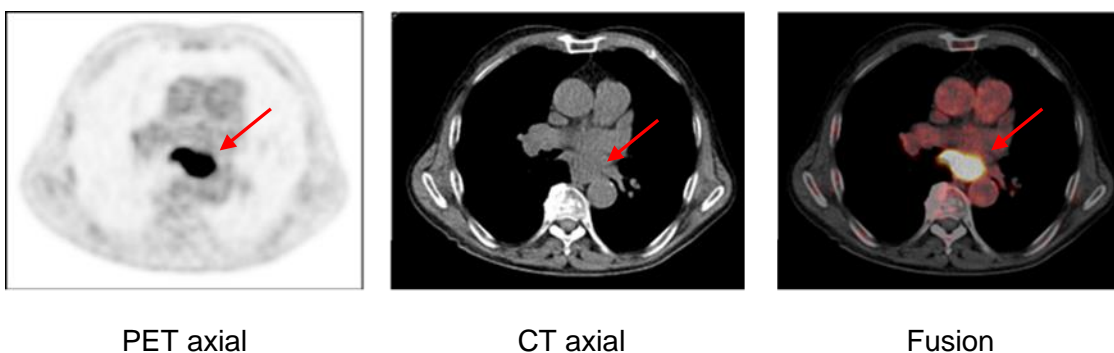
Das mit der Desoxyglukose kombinierte Radionuklid  $^{18}\text{F}$ Fluor besitzt eine Halbwertszeit von 110 Minuten und zählt zu den  $\beta^+$ -Strahlern (Haug, Bartenstein & Hünenbein, 2017). Trifft ein beim  $\beta^+$ -Zerfall entstandenes Positron in unmittelbarer Nähe auf ein Elektron im untersuchten Gewebe, werden beide Teilchen unter der Abgabe von zwei Photonen vernichtet. Dieser Vorgang wird als Annihilation bezeichnet. Die beiden freigesetzten Photonen besitzen eine Energie von 511 keV und bewegen sich in  $180^\circ$  entgegengesetzter Richtung voneinander weg (Haug et al., 2017). Mit Hilfe eines Detektorrings kann das gleichzeitige Auftreffen der zwei Photonen in der  $180^\circ$  Ebene registriert werden. Durch eine Vielzahl von detektierten Annihilationen ist es möglich das Verteilungsmuster eines Radiopharmakons im Gewebe zu rekonstruieren. Abbildung 4 zeigt beispielhaft das  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT eines Patienten mit Ösophaguskarzinom in koronaren Schnittebenen. Zwar besticht das PET durch seine hohe Sensitivität für Stoffwechselfvorgänge, es besitzt dabei allerdings nur eine begrenzte Ortsauflösung. Die Kombination der PET mit der Computertomographie (PET/CT) ermöglicht im Vergleich zur reinen PET eine räumlich hochauflösende Darstellung von Stoffwechselprozessen. Daher werden im klinischen Einsatz inzwischen fast ausschließlich Hybridgeräte aus PET und CT verwendet.



**Abbildung 4:** Koronares  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET eines Patienten mit Ösophaguskarzinom

→ markiert die Lokalisation des Primärtumors im Ösophagus

Der Einsatz eines  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT verbessert zudem auch signifikant die Identifikation von Lymphknotenmetastasen im Vergleich zur alleinigen Computertomographie (Münch et al., 2020). Abbildung 5 zeigt vergleichend die Darstellung eines Ösophaguskarzinoms in PET und CT sowie eine Fusion beider Bildgebungen.



**Abbildung 5:** Vergleich von PET, CT und Fusion beider Bildgebungen

→ markiert die Lokalisation des Primärtumors im Ösophagus

### 4.3. TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

Die klinische Bestimmung der TNM-Klassifikation und des Tumorstadiums (siehe Tabelle 1) erfolgt anhand der aktuellen Regeln der Union for International Cancer Control (UICC, 2017).

<b>Primärtumor (cT)</b>	
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Tumor in situ
T1	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Tunica adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen (z.B. Pleura, Perikard, Zwerchfell, Trachea)
<b>Lymphknoten (cN)</b>	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N+	Regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Metastasen in 1-2 Lymphknoten
N2	Regionäre Metastasen in 3-6 Lymphknoten
N3	Regionäre Metastasen in $\geq 7$ Lymphknoten
<b>Fernmetastasen (cM)</b>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

**Tabelle 1:** Vereinfachte klinische TNM-Klassifikation von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus nach den Richtlinien der UICC (UICC, 2017)

Dabei beschreibt die T-Kategorie (T=Tumor) die lokale Ausdehnung des

Primärtumors, die N-Kategorie (N=Nodus/Lymphknoten) dagegen den Befall regionärer Lymphknoten. Zu diesen gehören unter anderem Lymphknoten, die paraösophageal, zoeliakal oder im Bereich des Magens lokalisiert sind (AWMF, 2018; Rice, Ishwaran, Ferguson, Blackstone & Goldstraw, 2017). Alle supraclavikulär gelegenen Lymphknoten zählen dagegen nicht zu den regionären Lymphknoten und werden daher bei Tumorbefall als Fernmetastasen gewertet (AWMF, 2018). Das Vorhandensein solcher oder anderer Fernmetastasen wird mit Hilfe der M-Kategorie (M=Metastase) angegeben. Neben der in Tabelle 1 dargestellten klinischen TNM-Klassifikation kann postoperativ auch eine pathologische Klassifikation (pTNM) erfolgen. Dabei werden normalerweise mindestens 7 regionäre Lymphknoten nach Lymphadenektomie histopathologisch untersucht. Außer dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N+) kann auch eine Tumorinvasion in Lymphgefäße (L1) und Venen (V1), sowie eine perineurale Invasion (Pn1) histopathologisch nachgewiesen werden. Die pathologische TNM-Einteilung (pTNM) erfolgt grundsätzlich analog zur klinischen TNM-Klassifikation, allerdings kann nur das Vorhandensein von Fernmetastasen (pM1) pathologisch nachgewiesen werden, ein Ausschluss kann anhand der pathologischen Klassifikation nicht erfolgen. Somit ist die Kategorie pM0 nicht möglich (AWMF, 2018). Ein neoadjuvant vorbehandelter Tumor erhält in der postoperativen, pathologischen Klassifikation zusätzlich das Präfix „y“ (ypTNM) (Rice et al., 2017).

Auf Basis der TNM-Klassifikation erfolgt im Anschluss die genaue klinische Stadieneinteilung (siehe Tabelle 2). Die Stadieneinteilung spielt sowohl für die Therapieplanung als auch für die Prognoseeinschätzung eine entscheidende Rolle (Blank et al., 2013).

<b>cT</b>	T1	T1	T1	T2	T2	T2	T3	T3	T3	T4	T1-4	T1-4
<b>cN</b>	N0	N1	N2	N0	N1	N2	N0	N1	N2	N0-3	N3	N0-3
<b>cM</b>	M0	M0	M0	M0	M0	M0	M0	M0	M0	M0	M0	M1
<b>Klinisches Stadium</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	<b>III</b>	<b>II</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>III</b>	<b>IVA</b>	<b>IVA</b>	<b>IVB</b>

**Tabelle 2:** Vereinfachte klinische Stadieneinteilung bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus nach den Richtlinien der UICC (UICC, 2017)

## 5. Differenzierungs- und Regressionsgrad

Der Differenzierungsgrad des Tumors (englisch: Grading) kann histopathologisch nach den Richtlinien der UICC (UICC, 2017) klassifiziert werden. Tabelle 3 zeigt die Einteilung der Tumordifferenzierung in 3 Grade.

Grad 1 (G1)	Gut differenziertes Tumorgewebe
Grad 2 (G2)	Mäßig differenziertes Tumorgewebe
Grad 3 (G3)	Schlecht differenziertes Tumorgewebe
GX	Differenzierung ist histopathologisch nicht bestimmbar

**Tabelle 3:** Histopathologischer Differenzierungsgrad von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus nach den Richtlinien der UICC (UICC, 2017)

Während der Differenzierungsgrad G1 vor allem durch eine prominente, perlenartige Keratinisierung, die blätterartige Anordnung von Tumorzellen und eine geringe Anzahl an Mitosen geprägt ist, zeigt sich bei den als G2 klassifizierten Tumoren ein variables histologisches Bild (Rice et al., 2017). Es kommen sowohl parakeratotische Zellen als auch wenig keratinisierende

Zellformationen vor. Eine perlenförmige Keratinisierung kann dagegen nicht nachgewiesen werden (Rice et al., 2017). Der Differenzierungsgrad G3 ist vor allem durch das Vorkommen von Tumorzellnestern mit zentraler Nekrose definiert. Die Anzahl an keratinisierenden Zellen ist nur noch gering (Rice et al., 2017).

Zusätzlich zum Differenzierungsgrad kann histopathologisch auch der Regressionsgrad des Tumors nach einer neoadjuvanten Therapie erhoben werden. Die Tumorregression wird dabei nach der Klassifikation von Becker et al. (Becker et al., 2003) in mehrere Grade unterteilt (siehe Tabelle 4).

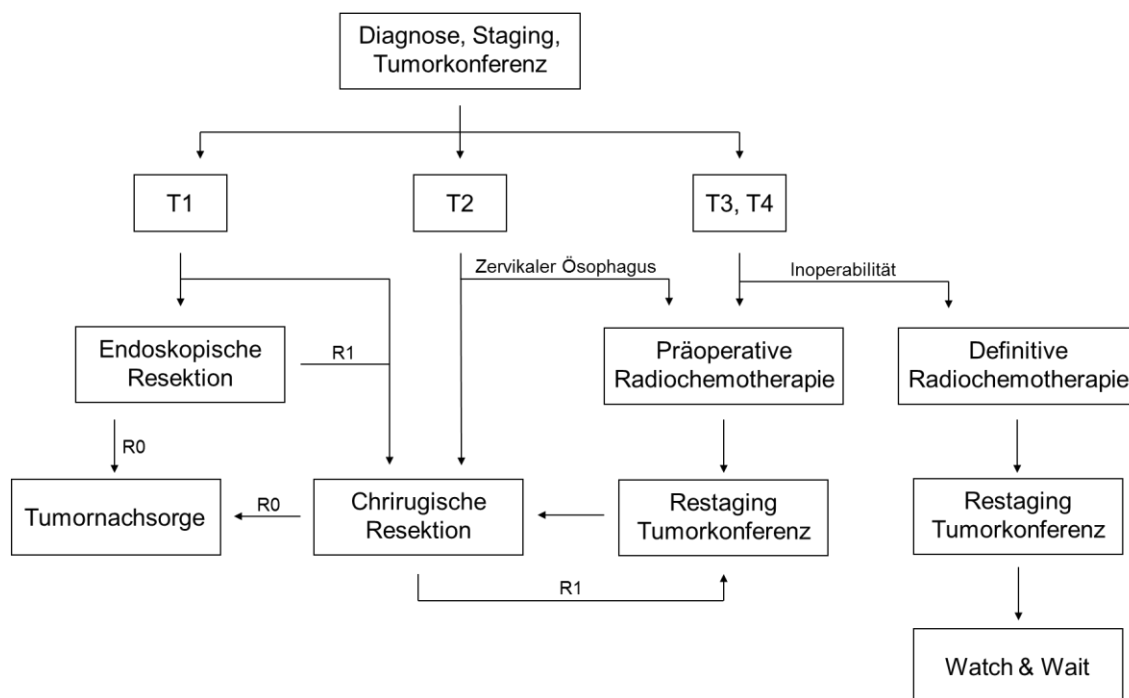
<b>Grad</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>1a</b>	Komplette Regression: kein Residualtumor nachweisbar
<b>1b</b>	Subtotale Regression: <10% Residualtumor nachweisbar
<b>2</b>	Partielle Regression: 10-50% Residualtumor nachweisbar
<b>3</b>	Geringe oder keine Regression: >50% Residualtumor nachweisbar

**Tabelle 4:** Einstufung der histopathologischen Tumorregression nach Becker et al. (Becker et al., 2003)

Zusätzlich zur Bestimmung der Tumorregression- und Differenzierung wird im Rahmen der postoperativen histopathologischen Untersuchung in der Regel auch der Resektionsstatus der Operationspräparate geprüft. Als R0-Resektion wird grundsätzlich eine vollständige Tumorentfernung bezeichnet, bei der weder ein makroskopischer noch ein mikroskopischer Residualtumor verbleibt. Bei einer R1-Resektion dagegen reichen mikroskopische Tumorausläufer bis an den Absetzungsrand heran. Unter einer R2-Resektion bezeichnet man das Vorhandensein eines makroskopischen Tumorrestes.

## 6. Therapie

Im Anschluss an das Staging sollte die Therapieentscheidung zeitnah anhand von Fallvorstellung und Diskussion in einer interdisziplinären Tumorkonferenz getroffen werden. Dabei sollten sowohl die Tumorausdehnung als auch alle Komorbiditäten und die persönlichen Wünsche des Patienten Berücksichtigung finden. Abbildung 6 zeigt den Therapiealgorithmus vereinfacht nach den Vorgaben der deutschen S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Ösophaguskarzinomen (AWMF, 2018). S3-Leitlinien entsprechen dem höchsten Niveau der Leitlinienentwicklung und werden in regelmäßigen Abständen auf ihre Aktualität hin überprüft und gegebenenfalls an neue Entwicklungen angepasst.



**Abbildung 6:** Vereinfachter Therapiealgorithmus bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus in Anlehnung an (AWMF, 2018)

Grundsätzlich ist bei thorakalen Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus und einem funktionell operablen Befund nach der aktuellen S3-Leitlinie eine operative

Resektion die Therapie der Wahl. Diese erfolgt in der Regel chirurgisch, kann bei T1 Tumoren aber auch minimalinvasiv mittels Endoskopie durchgeführt werden. Von einer minimalinvasiven Therapie können besonders Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko oder ausgeprägten Komorbiditäten profitieren, da diese Technik deutlich schonender ist als eine radikale Ösophagektomie (Eil et al., 2000; Markar, Karthikesalingam, Thrumurthy & Low, 2012; Morita et al., 2008; Pouw et al., 2010). So betrug die perioperative Mortalität laut einer aktuellen Kohortenstudie, die Daten von knapp 500 Patienten mit T1 ESCC aus den Jahren 2011-2016 retrospektiv ausgewertete, bei der Ösophagektomie 1,5% und bei der endoskopischen Resektion dagegen nur 0,3% (Y. Zhang et al., 2019). Auch die Rate an schweren Komplikationen war bei der endoskopischen Resektion (15,2%) deutlich geringer als bei der Ösophagektomie (27,7%) (Y. Zhang et al., 2019). Allerdings besteht bei einer endoskopischen Resektion ein Risiko für das Zurückbleiben präoperativ nicht erkannter Lymphknotenmetastasen. Daher sollte die Resektion chirurgisch erfolgen, sobald der Tumor die Muscularis propria infiltriert (cT2) (AWMF, 2018).

Die endoskopische Resektion kann in der Regel mit zwei verschiedenen Operationstechniken – einer Mukosaresektion oder einer submukosalen Dissektion – durchgeführt werden (K. K. Wang, Prasad & Tian, 2010). Laut einer aktuellen Metaanalyse, die beide endoskopische Verfahren vergleicht, zeigt sich bei der submukosalen Dissektion allerdings ein Vorteil in Hinblick auf Komplikationsraten und lokale Tumorkontrolle (J. Wang et al., 2014).

Der Zugangsweg und die Technik bei der operativen Resektion lokal fortgeschrittener Stadien sollten in Abhängigkeit von der Lokalisation und Ausdehnung des Tumors gewählt werden (AWMF, 2018). Bei einem Tumor im



Halsbereich ist beispielsweise ein zervikaler Zugang mit oberer Sternotomie möglich. Der Zugang für die Operation eines mittleren oder distalen Ösophagustumors erfolgt dagegen in der Regel transthorakal. Zunehmend kommen auch immer mehr minimalinvasive Operationstechniken zum Einsatz, wodurch die Komplikationsrate und perioperative Mortalität insgesamt gesenkt werden konnte (Yibulayin, Abulizi, Lv & Sun, 2016). Je nach Ausmaß der Läsion kann eine subtotale oder eine totale Ösophagektomie durchgeführt werden. Bei einem ausgedehnten Befund am gastroösophagealen Übergang kann sogar eine Ösophagogastrektomie erforderlich sein. Standardmäßig sollte an jede Ösophagektomie zusätzlich auch eine Zweifeld-Lymphadenektomie angeschlossen werden (AWMF, 2018). Dabei werden sowohl die thorakalen als auch die abdominalen regionären Lymphknoten entfernt.

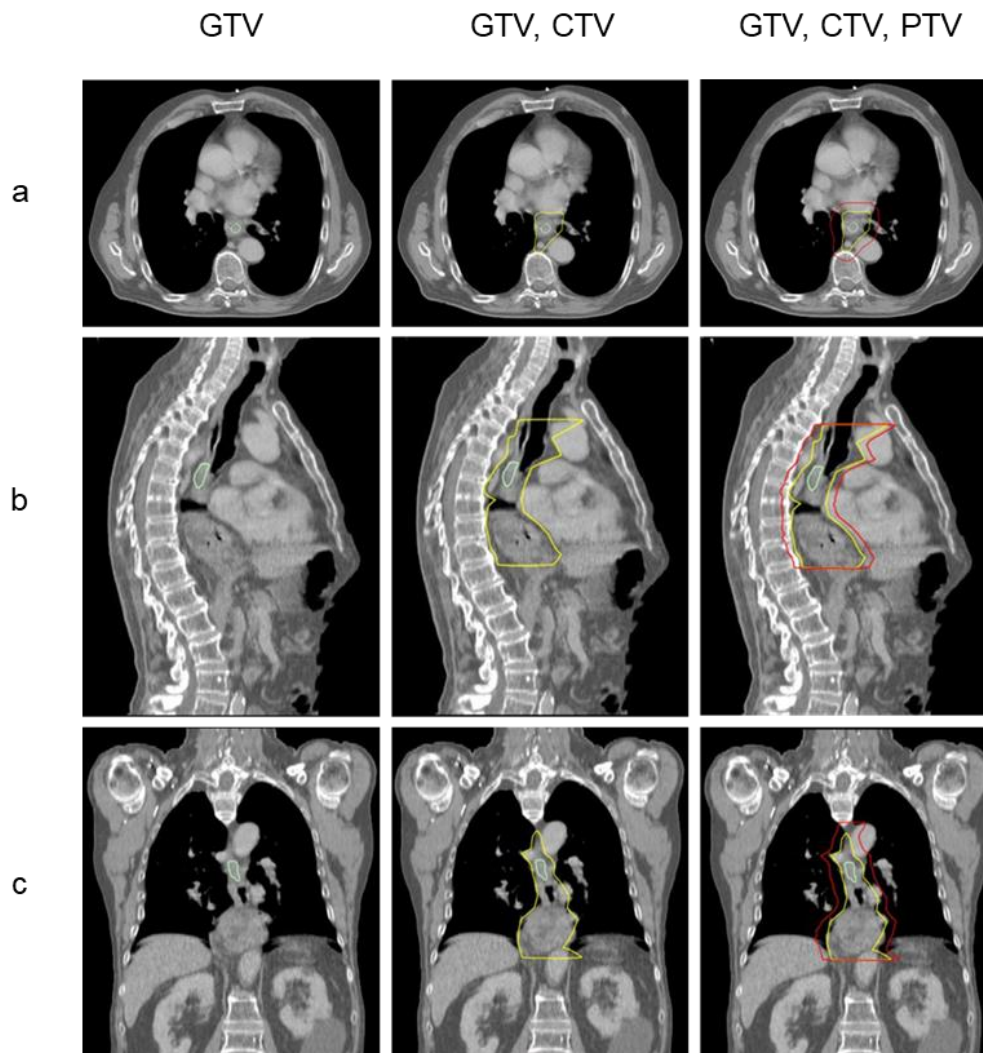
Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien (T3 und T4) sollten eine multimodale Therapie, bestehend aus neoadjuvanter Bestrahlung und Chemotherapie und anschließender Ösophagektomie, erhalten. Das Ziel der neoadjuvanten Radiochemotherapie besteht in der Verringerung der Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs und der konsekutiven Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens (Hsu et al., 2008; Lv et al., 2010; Swisher et al., 2010). Durch die häufig zu beobachtende Verkleinerung des Tumors wird außerdem die Wahrscheinlichkeit einer kompletten Resektion (R0) des Tumors im Rahmen der nachfolgenden Ösophagektomie erhöht (J. L. Lee et al., 2004; Slater, Holland, Faigel, Sheppard & Deveney, 2001; van Hagen et al., 2012). So zeigen beispielsweise die Ergebnisse der randomisierten, prospektiven CROSS-Studie aus dem Jahr 2012 eine signifikante Verbesserung der R0-Resektionsrate (92% vs. 69% bei alleiniger Ösophagektomie) bei gleichbleibender perioperativer Toxizität durch

die neoadjuvante Radiochemotherapie (van Hagen et al., 2012). Patienten mit Plattenepithelkarzinomen profitierten durch die neoadjuvante Therapie dabei mehr als Patienten mit ösophagealen Adenokarzinomen (van Hagen et al., 2012). Das mediane Gesamtüberleben lag in der Gruppe der neoadjuvant vorbehandelten Patienten (49 Monate) deutlich über dem Gesamtüberleben der rein chirurgisch therapierten Patientengruppe (24 Monate) (van Hagen et al., 2012). Neben dem Überlebensvorteil zeigte die Studie zusätzlich, dass die neoadjuvante Radiochemotherapie ein sehr sicheres Verfahren ist, das nicht zu einem inakzeptablen Anstieg der Nebenwirkungsraten führt (van Hagen et al., 2012). Die initialen Ergebnisse der CROSS-Studie konnten aktuell auch nach einer längerfristigen Nachbeobachtungszeit von im Median sieben Jahren bestätigt werden (Shapiro et al., 2015).

Bei Ablehnung eines chirurgischen Eingriffs, schlechtem Allgemeinzustand oder funktioneller Inoperabilität kann alternativ auch eine definitive Radiochemotherapie durchgeführt werden. Insbesondere bei Patienten mit gutem Ansprechen auf die Radiochemotherapie sind die Ergebnisse der definitiven Radiochemotherapie der trimodalen Therapie gleichzusetzen (Bedenne et al., 2007).

Grundsätzlich sind bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus je nach Protokoll und begleitender Systemtherapie Bestrahlungsdosen von 40-50,4Gy – verabreicht in konventionellen Einzeldosen von 1,8-2Gy – üblich (Nicolay, 2019; AWMF, 2018). Für die Bestrahlungsplanung werden zunächst die verschiedenen Zielvolumina im Planungs-CT konturiert, um eine gute Tumorkontrolle bei gleichzeitig bestmöglichem Schutz umliegender Risikoorgane zu ermöglichen. Dafür werden alle verfügbaren Informationen aus diagnostischen

Untersuchungen und Bildgebungen genutzt. Abbildung 7 zeigt beispielhaft die Konturierung der verschiedenen Zielvolumina in drei Schnittebenen (7a axial; 7b sagittal, 7c coronar).



**Abbildung 7:** Beispiel für die Tumor-Konturierung eines Ösophaguskarzinoms einschließlich der Lymphabflusswege

**GTV:** Gross Tumor Volume (entspricht dem makroskopisch sichtbaren Tumolvolumen)

**CTV:** Clinical Target Volume (beinhaltet im Vergleich zum GTV zusätzlich die mikroskopische Tumorausdehnung)

**PTV:** Planning Target Volume (beinhaltet im Vergleich zum CTV zusätzlich einen Sicherheitssaum zur Berücksichtigung räumlicher Lageveränderungen)

Schnittebenen: a = axial; b = sagittal; c = coronar

Als Erstes wird im CT das makroskopisch sichtbare Tumolvolumen markiert. Dieses wird als Gross Tumor Volume (GTV) bezeichnet. Die Konturierung des Clinical Target Volume (CTV) beinhaltet im nächsten Arbeitsschritt zusätzlich die Einzeichnung der mikroskopische Tumorausdehnung. Dazu wird das GTV nach oral/aboral um 3-4cm und nach lateral um 0,5-1cm erweitert (Nicolay, 2019). Bei der Erstellung des Planungs-Zielvolumens (Planning Target Volume/PTV) werden mit Hilfe eines Sicherheitssaumes von 0,5-1cm auch noch räumliche Lageveränderung berücksichtigt und ausgeglichen, die unter anderem durch Atmung oder gastrointestinale Peristaltik sowie Lagerungsunsicherheiten entstehen können (Nicolay, 2019). Während der Bestrahlung kommen zusätzlich Lagerungshilfen (z.B. Kopfmasken, Markierungen auf der Haut, spezielle Lagerungstische) zum Einsatz, um eine reproduzierbare Lagerung und somit möglichst geringe CTV-PTV Margins zu ermöglichen.

Die neoadjuvante Chemotherapie wird in der Regel simultan zur Bestrahlung in mehreren Zyklen intravenös verabreicht. Aktuell werden in erster Linie drei Platinbasierte Kombinationstherapien empfohlen (siehe Tabelle 5) (AWMF, 2018). Die neoadjuvante Radiochemotherapie mit platinhaltigen Substanzen zeigte sich in zahlreichen Studien einer alleinigen neoadjuvanten Radiotherapie bzw. auch einer alleinigen Operation überlegen (Boonstra et al., 2011; Burmeister et al., 2005; Herskovic et al., 1992; Law, Fok, Chow, Chu & Wong, 1997; van Hagen et al., 2012). Die Gleichwertigkeit der Kombinationsregime Cisplatin/5-FU und FOLFOX hinsichtlich der Wirkung und Toxizität wurde von einer Phase-II/III-Studie mit Einschluss von Adeno- und Plattenepithelkarzinomen im Rahmen einer definitiven Radiochemotherapie belegt (Conroy et al., 2014).

Substanz	Substanzklasse	Wirkmechanismus
Carboplatin	Platinderivat	Bildung von Quervernetzungen zwischen den DNA-Strängen
Paclitaxel	Taxol	Inhibierung des Abbaus von Mikrotubuli während der Mitose
Cisplatin	Platinderivat	Bildung von Quervernetzungen zwischen den DNA-Strängen
5-Fluorouracil (5-FU)	Antimetabolit	Hemmung von DNA- und RNA-Synthese
FOLFOX		
Folinsäure	Aktive Form von Folsäure	Verstärkung der zytostatischen Wirkung von 5-FU
5-FU	Antimetabolit	Hemmung von DNA- und RNA-Synthese
Oxaliplatin	Platinderivat	Bildung von Quervernetzungen zwischen den DNA-Strängen

**Tabelle 5:** Chemotherapieregime für die neoadjuvante Therapie von Ösophaguskarzinomen nach (AWMF, 2018)

Im Anschluss an die Radiochemotherapie sollte dem Patienten ein Restaging angeboten werden und das weitere Procedere in einer erneuten Tumorkonferenz vor der anschließenden Operation besprochen werden (AWMF, 2018).

## 7. Prognose

Generell zählt das Ösophaguskarzinom zu den Tumorerkrankungen mit einer ungünstigen Prognose. Ösophaguskarzinome metastasieren bereits früh

lymphogen und hämatogen. Daher liegen bei ungefähr der Hälfte aller Patienten bei Erstdiagnose bereits Metastasen vor oder es besteht keine operative Resektabilität mehr (Collard et al., 2001; Enzinger, Ilson & Kelsen, 1999; Siewert et al., 2001). So zeigte eine Studie aus dem Jahr 2011, dass bei bis zu 60% der Patienten ohne klinischen Hinweis auf eine lymphatische Metastasierung (cN0) im Rahmen der histopathologischen Aufarbeitung der Resektionspräparate doch Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden konnten (Stiles et al., 2011). Diese Zahl ist dabei jedoch offensichtlich auch von Art (EUS/PET) und Ausmaß des präoperativen Stagings abhängig.

Bei einem medianen Erkrankungsalter von 67 Jahren bei Männern bzw. 71 Jahren bei Frauen im Jahr 2016 lag das mediane Sterbealter in Deutschland im gleichen Jahr bei 70 Jahren bzw. 74 Jahren (Robert Koch-Institut, 2019). Die vom Robert Koch-Institut aktuell berechnete relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 24% bei Frauen und 22% bei Männern. Die relative 10-Jahres-Überlebensrate liegt dagegen bei 21% (Frauen) bzw. 17% (Männer).

### III. MATERIAL UND METHODEN

#### 1. Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 38 Patienten mit der Erstdiagnose eines Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus in die Studie eingeschlossen. Die Einschlusskriterien umfassten das Vorliegen einer prätherapeutischen <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT Bildgebung sowie die vollständige Durchführung einer trimodalen Therapie bestehend aus einer neoadjuvanten Radiochemotherapie und anschließender Ösophagektomie mit regionärer Lymphadenektomie. Alle Patienten wurden zwischen 2005 und 2014 interdisziplinär am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München behandelt. Die Analyse der Patientendaten erfolgte retrospektiv.

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die demographischen Patientendaten und die erhobenen Tumorcharakteristika. 52,5% der in der Studie eingeschlossenen Patienten waren männlich. Das mediane Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 62 Jahren. Die kraniokaudale Tumorausdehnung variierte zwischen 2-12cm und betrug im Median 5cm. Der überwiegende Anteil der Patienten hatte lokal fortgeschrittene Tumore (T3) (92,5%). 86,8% der Patienten wiesen zudem klinisch suspekta regionäre Lymphknoten auf. Fernmetastasen lagen zum Zeitpunkt der Diagnose dagegen nur bei einem einzigen Patienten vor (2,6%). Der Hauptteil der Patienten (78,9%) wurde prätherapeutisch dem UICC-Stadium III zugeordnet. 55% der Plattenepithelkarzinome wurden histopathologisch als mittelgradig (G2) und 45% als schlecht differenziert (G3) eingestuft. Der Hauptteil aller primären Tumorerkrankungen war im mittleren und unteren Drittel des Ösophagus lokalisiert (84,2%).

Parameter	n (%)
Geschlecht	
Männlich	20 (52,6)
Weiblich	18 (47,4)
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	
Median	62
Spanne	33-75
Tumordifferenzierungsgrad	
G2	21 (55,3)
G3	17 (44,7)
Kraniokaudale Tumorausdehnung (cm)	
Median (Spanne)	5 (2-12)
cT	
cT2	3 (7,9)
cT3	35 (92,1)
cN	
cN0	5 (13,2)
cN+	33 (86,8)
cM	
cM0	37 (97,4)
cM1	1 (2,6)
Klinisches Stadium	
II	7 (18,4)
III	30 (78,9)
IV	1 (2,6)
Lokalisation	
Oberes ösophageales Drittel	6 (15,8)
Mittleres ösophageales Drittel	14 (36,8)
Unteres ösophageales Drittel	18 (47,4)

**Tabelle 6:** Patientendaten und Tumorcharakteristika



## 2. Behandlungsablauf

Die Patienten erhielten im Anschluss an Diagnostik und Staging zunächst eine neoadjuvante Radiochemotherapie. Bei allen Patienten wurde dabei eine Bestrahlung der erweiterten Primärtumorregion sowie der regionalen Lymphabflusswege mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 45 Gy in 5 Fraktionen pro Woche durchgeführt.

Simultan zur Bestrahlung erhielten alle Patienten eine Platin-basierte Chemotherapie. 29 Patienten (76,3%) wurden mit Cisplatin und dem Pyrimidinanalogon 5-Fluorouracil (5-FU) behandelt. 8 Patienten (21,1%) erhielten eine Kombination aus Oxaliplatin, 5-FU und dem Antikörper Cetuximab. Dieser monoklonale chimäre Antikörper vom Typ IgG1 ist gegen den Epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) gerichtet. Durch die Bindung an die extrazelluläre Domäne des EGFR werden die Aktivierung des Rezeptors und somit auch alle nachgeschalteten Signalkaskaden gehemmt (Goldstein, Prewett, Zuklys, Rockwell & Mendelsohn, 1995), wodurch die lokoregionäre Tumorkontrolle und das Therapieansprechen verbessert und die Metastasierung von Tumorzellen verhindert werden sollen (Brenner et al., 2019; Z. H. Huang et al., 2018; Ruhstaller et al., 2018). Daneben soll Cetuximab auch die gegen Tumorzellen gerichtete, Antikörper abhängige, zellgebundene Zytotoxizität erhöhen (Kimura et al., 2007; Patel et al., 2010). Zudem konnten mehrere präklinische Studien zeigen, dass eine Inhibition von EGFR generell die Radiosensibilität von Zellen erhöht (Akimoto et al., 1999; Balaban et al., 1996).

Ein einzelner Patient (2,6%) erhielt als Chemotherapie Cisplatin in Kombination mit Irinotecan, einem Topoisomerase-I-Inhibitor. Das Enzym Topoisomerase 1 spielt eine wichtige Rolle in der DNA-Replikation (Bush, Evans-Roberts &

Maxwell, 2015). Irinotecan wird aktuell zur Therapie solider Tumore wie beispielsweise dem kolorektalen Karzinom oder Bronchialkarzinomen eingesetzt (de Man, Goey, van Schaik, Mathijssen & Bins, 2018).

Im Anschluss an die Radiochemotherapie wurden die Patienten mittels totaler Ösophagektomie und Lymphadenektomie operiert. Der zeitliche Abstand zwischen dem Abschluss der neoadjuvanten Therapie und der Operation betrug dabei im Median 39 Tage (Spanne: 9-84 Tage).

### **3. Prätherapeutische Bildgebung**

Als Bestandteil des Stagings wurde bei allen Patienten eine prätherapeutische <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT Bildgebung mit Geräten der Serie Siemens Biograph PET/CT durchgeführt. Die Patienten mussten dazu mindestens sechs Stunden vor der Untersuchung nüchtern sein. Der Blutzucker der Patienten lag vor Injektion des Radiopharmakons im Median bei 98mg/dl (Spanne: 57-160mg/dl). Bei vier Patienten konnte die Höhe des Blutzuckerspiegels in der Nachbeobachtung allerdings nicht mehr eruiert werden. Die intravenös verabreichte Aktivität des Radiopharmakons betrug 4,6MBq/kg Körpergewicht. Um eine Verteilung des Radiopharmakons in Muskulatur und aktiviertes braunes Fettgewebe zu verhindern, wurden die Patienten mit einer Decke vor Kälte geschützt und dazu angehalten, nach der Applikation ruhig zu liegen. Bei 35 Patienten erfolgte die eigentliche Bildgebung im Median nach 69 Minuten (Spanne: 56-110 Minuten), bei drei Patienten konnte die Zeitdauer zwischen Verabreichung des Radiopharmakons und Beginn der PET-Bildgebung im Rahmen der Nachbeobachtung nicht mehr nachvollzogen werden. Alle Aufnahmen umfassten den kompletten Körperstamm von Kopf bis einschließlich Becken in 5-14 Bettpositionen für 1,5-4 Minuten pro Bettposition.

Neben der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT Bildgebung erhielten 30 Patienten zusätzlich eine prätherapeutische, diagnostische Computertomographie. Die Aufnahme erfolgte in der portalvenösen Phase nach intravenöser Gabe von 1,5ml/kg Iomeprol 300mg/ml (die maximale Gesamtdosis lag bei 150ml). Iomeprol ist ein gut verträgliches, iodhaltiges Kontrastmittel mit einer Plasmahalbwertszeit von 1,8 Stunden (Dooley & Jarvis, 2000; Schmiedel, 1994). Die Schichtdicke der CT Aufnahmen betrug maximal 5mm.

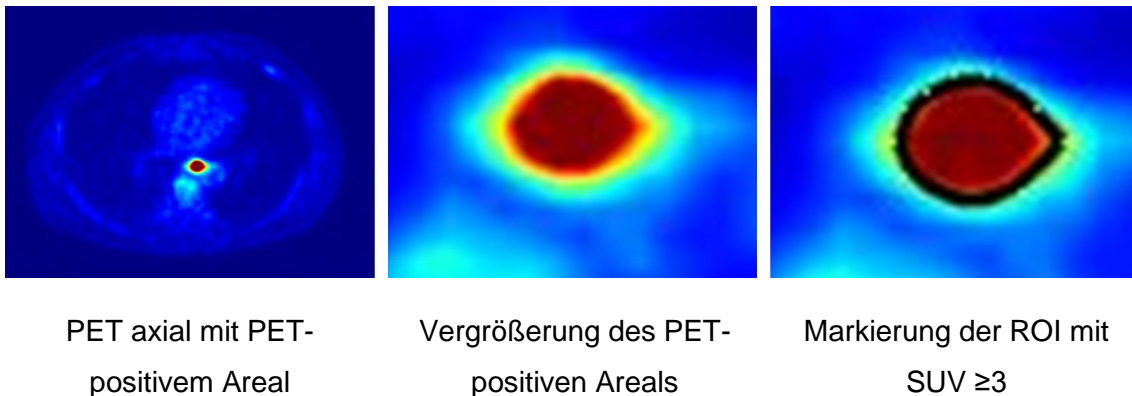
#### **4. Auswahl der Bildparameter**

Für die statistische Analyse wurden nur Bildparameter ausgewählt, die entweder als Standardparameter bekannt sind, oder bereits als vielversprechende Prädiktoren bei Ösophaguskarzinomen oder anderen Tumorentitäten in der Literatur vorbeschrieben waren. Die Auswahl der Bildparameter erfolgte auf der Basis einer Literatursuche in der englischsprachigen Meta-Datenbank PubMed Central® (PMC).

##### **4.1. Bildparameter des $^{18}\text{F}$ -FDG-PET**

Die Analyse der PET-Bildgebung erfolgte mit Hilfe der Software Interview Fusion™ (Mediso Medical Imaging Systems, Budapest, Ungarn). Die primäre Tumorerläsion wurde zunächst auf dem PET visuell identifiziert und die Tumorgrenzen halbautomatisch in zwei Schritten konturiert (siehe Abbildung 8). Zunächst wurde die Region of interest (ROI) innerhalb eines Grenzwertes von  $\text{SUV} \geq 3$  automatisch konturiert. Im Anschluss wurden alle angrenzenden physiologischen Strukturen, die bei der automatischen Konturierung mit in die ROI einbezogen worden waren, manuell extrahiert. Die daraus resultierenden ROI schlossen nur noch Voxel ein, die mutmaßlich zur primären Tumorerläsion gehören und einen SUV-Wert  $\geq 3$  haben. Die Berechnung der PET basierten

Bildparameter innerhalb der ROI erfolgte mit Hilfe der Software Matlab 2018 (Math Works, Inc., Natick, MH, USA; Image Processing Toolbox and own code).



**Abbildung 8:** Konturierung der Region of interest im  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET

#### 4.1.1. Maximum standardized uptake value (SUVmax)

Der Bildparameter SUV beschreibt den FDG-Stoffwechsel eines Tumors quantitativ und wurde mittels folgender Formel berechnet:

$$SUV = \frac{\text{Aktivitätskonzentration} \left( \frac{\text{Bq}}{\text{kg}} \right) \times \text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Injizierte Aktivität (Bq)}}$$

Bei Gleichverteilung beträgt der Wert für SUV definitionsgemäß 1. Bei Werten  $>1$  spricht man von einer Aktivitätsanreicherung, Werte  $<1$  werden als verminderte Aktivitätsspeicherung bezeichnet. Für die meisten Organe ist ein SUV-Wert zwischen 1 und 2 als normal anzusehen, sofern dort keine physiologische Mehranreicherung (wie z.B. im Gehirn) stattfindet. In Tumorgewebe werden dagegen meist Werte deutlich  $>2$  erreicht.

Durch unterschiedlich starke Anreicherung des Radiopharmakons innerhalb einer Läsion entsteht allerdings eine inhomogene Verteilung der SUV-Werte in einzelnen Voxeln. Der in dieser Studie verwendete Parameter SUVmax

entspricht dabei dem maximal gemessenen SUV-Wert innerhalb einer vordefinierten ROI.

Der SUV-Wert ist zwar unabhängig vom Körpergewicht (siehe Formel S. 33), unterliegt aber einigen anderen Einflussfaktoren. So ist beispielsweise die Messunsicherheit bei kleinen Läsionen (<1cm) besonders groß. Außerdem ist die FDG-Anreicherung und damit auch der SUVmax-Wert je nach Gewebe abhängig vom Blutzuckerspiegel des Patienten (Sarikaya, Sarikaya & Sharma, 2019). Daher ist eine mindestens sechsstündige Nahrungskarenz vor der Applikation des Radiopharmakons eine Grundvoraussetzung für die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT Bildgebung in der Onkologie. Auch der Messzeitpunkt nach Applikation des Radiopharmakons hat einen Einfluss auf die Höhe des SUV-Wertes. So berichtet eine Studie von Weber et al. von einem Anstieg der SUV-Werte um 16%, wenn eine Untersuchung 60 Minuten statt 40 Minuten nach der Applikation des Radiopharmakons stattfindet (Weber, Ziegler, Thodtmann, Hanauske & Schwaiger, 1999). Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass  $^{18}\text{F}$ -FDG bis zu 90 Minuten nach Applikation weiter kumulieren kann (Hamberg et al., 1994).

SUVmax gilt als Routineparameter der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET Bildgebung und wurde bereits in mehreren Studien hinsichtlich des prädiktiven Potentials bei Ösophaguskarzinomen und zahlreichen weiteren Tumorentitäten getestet (Byun et al., 2015; Choi et al., 2004; Kidd, Siegel, Dehdashti & Grigsby, 2007; Lemarignier et al., 2014; Levine et al., 2006; Rizk et al., 2009; Shi et al., 2015; Shimizu et al., 2018; Vatankulu et al., 2015).

#### **4.1.2. Metabolisches Tumervolumen (MTV)**

Das metabolische Tumervolumen ist neben dem SUVmax einer der am häufigsten eingesetzten Parameter in der wissenschaftlichen PET-Analyse und

wurde bereits in mehreren Studien zum Ösophaguskarzinom vielversprechend auf seinen prädiktiven Wert hin untersucht (Byun et al., 2015; Hofheinz et al., 2019; Lemarignier et al., 2014; Nakajo et al., 2017). MTV zählt zu den volumetrischen Bildparametern und beschreibt die Größe des vitalen Tumolvolumens innerhalb einer bestimmten ROI. Als Einheit für das MTV werden in der Regel  $\text{cm}^3$  angegeben. In dieser Studie wurde das MTV in der primären Tumorläsion mit einem Grenzwert von  $\text{SUV} \geq 3$  bestimmt. Das MTV gibt damit das Gesamtvolumen aller Voxel an, die einen SUV-Wert  $\geq 3$  besitzen und zur primären Tumorläsion gehören.

#### **4.1.3. Heterogenitätsparameter: *Busyness, Contrast***

Aktuelle Studien weisen darauf hin, dass Heterogenitätsparameter den Standardparametern in der Vorhersage von Therapieansprechen und Prognose überlegen sein könnten (Ganeshan, Panayiotou, Burnand, Dizdarevic & Miles, 2012; Ganeshan, Skogen, Pressney, Coutroubis & Miles, 2012; Tixier et al., 2011). Heterogenitätsparameter geben Unterschiede in der Verteilung von Graustufen innerhalb einer ROI an. Die Hypothese ist dabei, dass diese bildmorphologische bzw. metabolische Heterogenität mit der biologischen Heterogenität innerhalb des Tumorgewebes korreliert. Biologische Heterogenität entsteht zum Beispiel durch Nekrosen, Hypoxie, Gefäßneubildungen sowie zelluläre Proliferation und gilt als Kennzeichen für Malignität (Ganeshan, Panayiotou et al., 2012). So zeigte beispielsweise eine aktuelle Studie anhand einer kleinen Kohorte von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom den Zusammenhang zwischen Heterogenitätsparametern und dem histologischen Auftreten von Hypoxie (Marker: Glukosetransporter 1 (GLUT1) und Pimonidazol) und Angiogenese (Marker: Cluster of differentiation-Molekül 34 (CD34))

(Ganeshan et al., 2013).

Je nach der statistischen Methode, die zur Bestimmung der Bildheterogenität eingesetzt wird, unterscheidet man verschiedene Kategorien von Heterogenitätsparametern. Am gebräuchlichsten ist die Berechnung von Heterogenitätsparametern erster, zweiter und höherer Ordnung. Bildparameter erster Ordnung basieren auf dem Histogramm erster Ordnung, das die Verteilung der Voxel-Intensitäten innerhalb eines Bildes beschreibt. Die mit Hilfe der Statistik erster Ordnung generierten Merkmale werden als „global“ bezeichnet. Sie liefern Informationen über die Verteilung der Voxel-Intensitäten in einem Bild, können aber keine Informationen über die räumlichen Beziehungen zwischen den einzelnen Voxeln vermitteln. Der in dieser Arbeit berechnete globale CT-Parameter *Uniformität* zählt zu den Merkmalen erster Ordnung. Bildparameter zweiter Ordnung werden als „lokal“ bezeichnet. Sie können auf der Basis einer Grauwertematrix berechnet werden, die eine Beziehung zwischen Voxel-Paaren berücksichtigt und die räumliche Verteilung von Graustufenintensitäten innerhalb einer definierten Zielregion widerspiegelt. Zu den Merkmalen zweiter Ordnung gehören die beiden in dieser Studie berechneten lokalen Bildparameter *Busyness* und *Contrast*. Bildparameter höherer Ordnung werden als „regional“ bezeichnet.

Der Bildparameter *Contrast* lässt sich mit Hilfe der folgenden Formel berechnen:

$$Contrast = \sum_{i,j=0}^{N-1} P_{ij}(i-j)^2$$

$P_{ij}$  = Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Elemente  $i, j$  der Graustufenmatrix

*Contrast* gibt Unterschiede im Intensitätslevel benachbarter Voxel an. Der

Bildparameter wurde auf der Basis einer 3D-Matrix berechnet (Tixier et al., 2011). Diese Matrix beschreibt Intensitätsunterschiede zwischen einem Voxel und seinen Nachbarn.

Der Heterogenitätsparameter *Busyness* entspricht dagegen der räumlichen Häufigkeit von Intensitätsänderungen und berechnet sich mittels folgender Formel:

$$Busyness = \frac{[\sum_{i=1}^{Ng} P_i NGTDM(i)]}{[\sum_{i=1}^{Ng} \sum_{j=1}^{Ng} iP_i - jP_j]} ; P_i \neq 0; P_j \neq 0 \text{ (Amadasun \& King, 1989)}$$

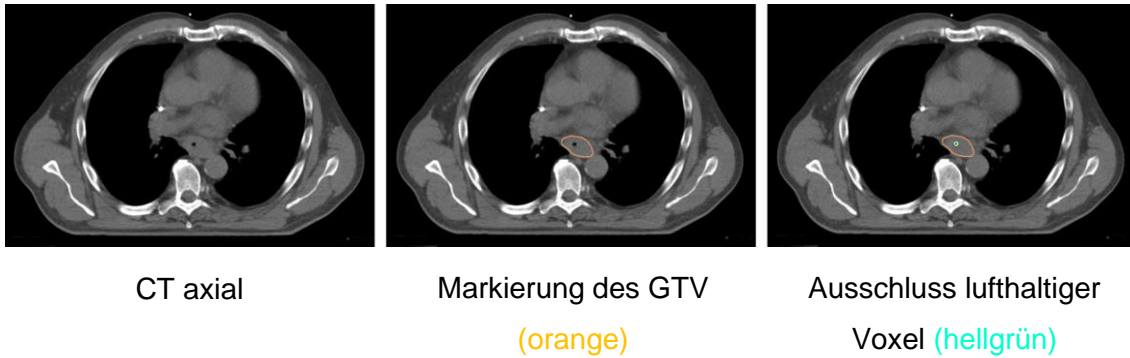
*NGDTM* = Neighborhood gray tone difference matrix;  $P_i$  = Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Graustufe mit dem Wert  $i$ ;  $N_g$  = Anzahl der Graustufenlevel

PET-basierte Heterogenitätsparameter scheinen einen prädiktiven Wert für das Therapieansprechens bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom zu haben (G. J. Cook et al., 2013). Zudem zeigte eine aktuelle Arbeit die Korrelation von *Busyness* und *Contrast* mit dem Überleben von Patienten mit pulmonalen Adenokarzinomen (Koh, Park, Hyun & Lee, 2018).

#### 4.2. Bildparameter der Computertomographie: *Uniformität*

Für die Analyse des globalen Bildparameters *Uniformität* wurde zunächst die primäre Tumorausdehnung (GTV) manuell auf den CT-Bildern mit Hilfe der Software Eclipse 13.0 (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA) markiert. Um eine möglichst exakte Markierung des Primärtumors zu erreichen, wurden alle vorliegenden diagnostischen Informationen (u.a. Endoskopie, EUS, FGD-PET) bei der Konturierung berücksichtigt. Im Anschluss wurde die Konturierung des Primärtumors durch den Ausschluss von Voxel präzisiert, die Luft oder Flüssigkeit enthalten (siehe Abbildung 9).





**Abbildung 9:** Konturierung des Tumolvolumens in der Computertomographie

Die Berechnung des CT basierten Bildparameters *Uniformität* erfolgte mit Hilfe der freien Software-Plattform IBEX (Imaging Biomarker Explorer) (L. Zhang et al., 2015). *Uniformität* gibt die Gleichmäßigkeit der Verteilung von Graustufen an und ist somit ein Indikator für die Bildheterogenität. Ein niedriger *Uniformitäts*-Wert steht dabei für eine hohe Heterogenität. Die *Uniformität* wurde mittels folgender Formel berechnet:

$$Uniformität = \sum_{l=1}^k [p(l)]^2$$

$l =$  Graustufenlevel;  $p(l) =$  Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Graustufenlevels  $l$

In der Literatur ist eine Assoziation zwischen niedrigen Werten von *Uniformität* und damit einer entsprechend hohen Heterogenität innerhalb eines Tumors und einer schlechteren Prognose bei Patienten mit Ösophaguskarzinom vorbeschrieben (Ganeshan, Skogen et al., 2012). Die neoadjuvante Radiochemotherapie scheint die *Uniformität* von Tumoren dagegen zu erhöhen (Yip et al., 2015).

## 5. Histopathologische Untersuchung

Das in der Ösophagektomie gewonnene Tumorgewebe wurde histopathologisch

am Institut für Pathologie des Klinikums Rechts der Isar (Technische Universität München, TUM) aufgearbeitet, untersucht und anhand der Einteilung von Becker et al. (Becker et al., 2003) nach seinem Regressionsgrad kategorisiert. Für die statistische Analyse definieren Grad 1a und 1b nach Becker ein „gutes Therapieansprechen“ (Responder/R). Residualtumore vom Grad 2+3 nach Becker wurden als „schlechtes Therapieansprechen“ (Non-Responder/NR) gewertet.

Aus den Pathologieberichten wurde neben dem Regressionsgrad zudem auch der Tumordifferenzierungsgrad, die pathologische TNM-Klassifikation und der Resektionsstatus erfasst.

## **6. Nachbeobachtung**

Die Daten der Patienten wurden retrospektiv erhoben. Dabei fanden alle periodischen klinischen Nachuntersuchungen sowie Nachkontrollen mittels Endoskopie, Ultraschall oder radiologischer Bildgebung Berücksichtigung. Zur Ermittlung der Sterbedaten wurden außerdem die zuständigen Einwohnermeldeämter kontaktiert.

## **7. Statistische Analyse**

Die Analyse der klinischen Faktoren und Bildparameter erfolgte mit den Statistik Programmen SPSS Statistics 18 (Version 18.0.0; IBM SPSS Statistics, Armonk, U.S.) und R (Version 25.07.2019) (R Development Core Team, 2019). Werte  $<0,05$  wurden als statistisch signifikant gewertet. Die Prüfung auf Normalverteilung einzelner Parameter wurde mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests durchgeführt. Die Analyse der Vorhersagekraft der einzelnen Parameter bezüglich des Therapieansprechens erfolgte mittels univariater, binär logistischer

Regressionsanalyse. Mit Hilfe von univariaten und bivariaten Cox-Regressionsanalysen wurden die Parameter auf ihre Vorhersagekraft bezüglich des Gesamtüberlebens getestet. Das Gesamtüberleben verstorbenen Patienten definierte sich hierbei als der Zeitraum zwischen der Ösophagektomie und dem intern oder über die zuständigen Einwohnermeldeämter dokumentierten Sterbedatum. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren, wurde die Zeitspanne zwischen Ösophagektomie und dem letzten Follow-up für die Berechnung des Gesamtüberlebens herangezogen. Sofern kein aktuelles Follow-up vorlag, wurde der Status über die entsprechenden Einwohnermeldeämter abgefragt, so dass für alle Patienten zum Zeitpunkt der Auswertung eine aktuelle Information verfügbar war. Im Anschluss erfolgte die Festlegung der optimalen Grenzwerte für signifikante Parameter mittels „maximally selected LogRank test“ sowie dem „maxstat.test“, einem Test auf Assoziation des Statistik-Programms R (Hothorn, 2003). Der Zusammenhang zwischen zwei Variablen wurde anhand des Korrelationskoeffizienten nach Pearson überprüft. Dabei wurden die Korrelationen auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) als statistisch signifikant gewertet. Die Überlebenskurven wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode erstellt. Als Signifikanzniveau gilt für alle Tests  $\alpha=0,05$ . Die in den Tabellen angegebenen Zahlen sind gerundet. Die Signifikanz folgender Parameter wurde getestet: Alter, Geschlecht, kraniokaudale Tumorausdehnung, N-Stadium, T-Stadium, Tumordifferenzierungsgrad, *Busyness*, *Contrast*, MTV, SUVmax und *Uniformität* (x1000).

## 8. Ethikvotum

Ein positives Votum durch die zuständige Ethikkommission liegt für diese Studie vor („490/19 S“).

## IV. ERGEBNISSE

### 1. Vorhersage des Therapieansprechens

Eine R0-Resektion konnte bei 30 Patienten (78,9%) erreicht werden, bei fünf Patienten (13,2%) lag dagegen eine R1-Resektion vor. Bei drei Patienten konnte der Resektionsstatus im Rahmen der retrospektiven Auswertung nicht abschließend ermittelt werden. Die postoperative pathologische TNM-Klassifikation des gesamten Patientenkollektivs zeigt Tabelle 7.

T-Stadium	ypT0	14 (36,8)
	ypT1	3 (7,9)
	ypT2	7 (18,4)
	ypT3	14 (36,8)
N-Stadium	ypN0	24 (63,2)
	ypN+	14 (36,8)
Invasion in Lymphgefäße	ypL0	33 (86,8)
	ypL1	5 (13,2)
Invasion in Venen	ypV0	37 (97,4)
	ypV1	1 (2,6)
Perineurale Invasion	ypPn0	35 (92,1)
	ypPn1	3 (7,9)

**Tabelle 7:** Postoperative pathologische TNM-Klassifikation (%)

Die in der Ösophagektomie gewonnenen Resektate wurden histopathologisch

auf das Vorhandensein von Residualtumor untersucht. Tabelle 8 zeigt die Regressionsgrade des Patientenkollektivs. Bei 27 Patienten (71,1%) war <10% Residualtumor vorhanden, sie zeigten folglich ein gutes Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie. Elf Patienten (27,5%) wiesen nach der Radiochemotherapie dagegen noch  $\geq 10\%$  Residualtumor auf und zeigten somit ein schlechtes Ansprechen auf die Radiochemotherapie.

Regressionsgrad	Patientenanzahl (%)	Responder (R)/ Non-Responder (NR)
1a	14 (36,8)	R
1b	13 (34,2)	R
2	4 (10,5)	NR
3	7 (18,4)	NR

**Tabelle 8:** Regressionsgrad nach Becker des untersuchten Patientenkollektivs (Becker et al., 2003)

Tabelle 9 zeigt eine Gegenüberstellung der prätherapeutischen klinischen und der postoperativen pathologischen TNM-Klassifikation aufgeschlüsselt auf den einzelnen Patienten. Nach der neoadjuvanten Therapie zeigten 20 Patienten (52,6%) keine Lymphknotenmetastasen (ypN0), die nach der klinischen Einschätzung zuvor Lymphknotenmetastasen aufwiesen (cN+). Dagegen wurden nur bei einem Patienten (2,6%), der klinisch zunächst frei von Lymphknotenmetastasen war (cN0), später pathologisch befallene Lymphknoten festgestellt (ypN+). Die pathologische Aufarbeitung der intraoperativ gewonnenen Präparate ergab zudem bei einem Patienten eine mikroskopische Tumorinvasion in Venen (V1), sowie eine perineurale Invasion bei drei Patienten (Pn1).

Patient	Prätherapeutische cTNM-Klassifikation			Postoperative ypTNM-Klassifikation				
	T	N	M	T	N	L	V	P
1	T2	N+	M0	T3	N+	L0	V0	Pn0
2	T3	N+	M0	T0	N0	L0	V0	Pn0
3	T3	N+	M0	T2	N+	L0	V0	Pn0
4	T3	N+	M0	T2	N0	L0	V0	Pn0
5	T3	N+	M0	T3	N+	L0	V0	Pn0
6	T3	N+	M0	T1	N0	L0	V0	Pn0
7	T3	N+	M0	T0	N+	L0	V0	Pn0
8	T3	N+	M0	T3	N0	L0	V0	Pn0
9	T3	N+	M1	T2	N0	L0	V0	Pn1
10	T3	N+	M0	T3	N0	L0	V0	Pn0
11	T3	N+	M0	T3	N0	L0	V0	Pn0
12	T3	N+	M0	T0	N0	L1	V0	Pn0
13	T3	N+	M0	T3	N+	L0	V0	Pn1
14	T3	N+	M0	T2	N+	L0	V0	Pn0
15	T3	N0	M0	T0	N0	L0	V0	Pn0
16	T3	N+	M0	T2	N0	L0	V0	Pn0
17	T3	N+	M0	T3	N0	L0	V0	Pn0
18	T3	N+	M0	T0	N0	L0	V0	Pn0
19	T3	N+	M0	T0	N+	L0	V0	Pn0
20	T3	N+	M0	T0	N0	L0	V0	Pn0
21	T3	N+	M0	T3	N+	L0	V0	Pn0
22	T3	N0	M0	T3	N+	L1	V1	Pn0
23	T3	N+	M0	T1	N0	L0	V0	Pn0
24	T3	N0	M0	T0	N0	L0	V0	Pn0
25	T3	N+	M0	T3	N+	L1	V0	Pn1
26	T3	N+	M0	T3	N0	L0	V0	Pn0
27	T3	N0	M0	T3	N0	L0	V0	Pn0
28	T3	N+	M0	T0	N+	L0	V0	Pn0
29	T3	N+	M0	T0	N0	L0	V0	Pn0
30	T3	N+	M0	T2	N+	L0	V0	Pn0
31	T3	N0	M0	T2	N0	L0	V0	Pn0
32	T3	N+	M0	T3	N+	L0	V0	Pn0
33	T3	N+	M0	T0	N0	L0	V0	Pn0
34	T3	N+	M0	T1	N0	L1	V0	Pn0
35	T3	N+	M0	T0	N0	L0	V0	Pn0
36	T2	N+	M0	T0	N0	L0	V0	Pn0
37	T3	N+	M0	T3	N+	L0	V0	Pn0
38	T2	N+	M0	T0	N0	L0	V0	Pn0

**Tabelle 9:** Gegenüberstellung der prätherapeutischen klinischen und der postoperativen pathologischen TNM-Klassifikation

Verbesserung/Verschlechterung des T- bzw. N-Stadiums in der postoperativen ypTNM-Klassifikation im Vergleich zur prätherapeutischen cTNM-Klassifikation

Die Tabellen 10 und 11 zeigen anhand der Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse die Vorhersagekraft der einzelnen Parameter bezüglich des Therapieansprechens.

Parameter	Patienten	Median	Bereich	p-Wert	Exp.B (95%KI)
<i>Busyness</i>	<10% RT	1,53	0,22-4,97	0,135	0,691 (0,452-1,122)
	≥10% RT	2,82	0,61-5,85		
<i>Contrast</i>	<10% RT	0,38	0,009-1,48	0,564	0,612 (0,115-3,253)
	≥10% RT	0,53	0-1,32		
MTV (cm <sup>3</sup> )	<10% RT	14,6	0,012-135,7	0,763	1,005 (0,974-1,036)
	≥10% RT	19,1	2,1-49,0		
SUVmax	<10% RT	16,8	3,5-36,8	0,924	1,005 (0,916-1,102)
	≥10% RT	17,6	6,4-39,0		
<i>Uniformität</i> (x1000)	<10% RT	181,7	93,8-269,1	0,883	0,998 (0,977-1,020)
	≥10% RT	190,9	154,1-220,1		

**Tabelle 10:** Binär logistische Regressionsanalyse der prätherapeutischen 18-F-FDG-PET und CT basierten Bildparameter (RT: Residualtumor)

Der Heterogenitätsparameter *Busyness* lag bei Patienten mit gutem Therapieansprechen im Median bei 1,53, bei Patienten mit schlechtem Therapieansprechen bei 2,82 ( $p=0,135$ ). Auch bei der Analyse des Bildparameters *Contrast* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Der mediane Wert von *Contrast* betrug 0,38 bei gutem Therapieansprechen und 0,53

bei schlechtem Therapieansprechen ( $p=0,564$ ). Während das MTV bei Patienten mit einem Residualtumor  $<10\%$  im Median ein Volumen von  $14,6\text{cm}^3$  hatte, lag es bei Patienten mit  $\geq 10\%$  Residualtumor im Median bei  $19,1\text{cm}^3$  ( $p=0,763$ ). Responder hatten im Median ein SUVmax von 16,8, Non-Responder dagegen ein medianes SUVmax von 17,6 ( $p=0,924$ ). Der CT-basierte Bildparameter *Uniformität* ( $\times 1000$ ) betrug bei gutem Therapieansprechen im Median 181,7, bei schlechtem Therapieansprechen 190,9 ( $p=0,883$ ).

Parameter		<10% RT	$\geq 10\%$ RT	p-Wert	Exp.B (95%KI)
Alter in Jahren (MW $\pm$ SD)		62,9 $\pm$ 7,4	56,7 $\pm$ 8,9	0,061	1,098 (0,996-1,211)
Geschlecht (%)	männlich	14 (70)	6 (30)	0,880	1,114 (0,273-4,548)
	weiblich	13 (72,2)	5 (27,8)		
Mediane kraniokaudale Tumorausdehnung in cm (Bereich)		4,0 (2,0-10,0)	7,0 (2,0-12)	0,068	0,740 (0,535-1,022)
Differenzierungsgrad (%)	G2	18 (85,7)	3 (14,3)	<b>0,034</b>	<b>0,188 (0,040-0,883)</b>
	G3	9 (52,9)	8 (47,1)		
N-Stadium (%)	cN0	4 (80)	1 (20)	0,639	0,575 (0,057-5,814)
	cN+	23 (69,7)	10 (30,3)		
T-Stadium (%)	cT2	3 (100)	0 (0)	0,999	0,000 (0,000- obere Grenze nicht berechenbar)
	cT3	24 (68,6)	11 (31,4)		

**Tabelle 11:** Binär logistische Regressionsanalyse der klinischen Parameter (RT: Residualtumor)

Somit zeigte keiner der analysierten Bildparameter eine signifikante Korrelation



mit dem Ansprechen auf die neoadjuvante Radiochemotherapie.

Bei der Analyse der klinischen Parameter mittels binär logistischer Regressionsanalyse (siehe Tabelle 11 auf Seite 45) zeigten T-Stadium, N-Stadium, kraniokaudale Tumorausdehnung, Alter und Geschlecht keine statistische Signifikanz für die Vorhersage des Therapieansprechens. Dagegen war der Tumordifferenzierungsgrad ( $p=0.034$ ) signifikant mit dem Therapieansprechen assoziiert. Der Anteil von Patienten mit mäßig differenzierten Primärtumoren (G2) war dabei in der Gruppe mit gutem Therapieansprechen signifikant höher (67%) als in der Gruppe mit schlechtem Therapieansprechen (27%;  $p=0,034$ ).

## **2. Vorhersage des Gesamtüberlebens**

Die mediane Nachbeobachtungszeit überlebender Patienten betrug 5,7 Jahre mit einer Spanne von 4-12 Jahren. Während dieses Zeitraums kam es bei sechs Patienten zum Auftreten eines Lokalrezidivs. Bei sieben weiteren Patienten wurde im Verlauf durch Nachweis zervikaler oder mediastinaler Lymphknotenmetastasen die Diagnose eines lokoregionären Rezidivs gestellt. Zudem traten bei acht Patienten im Beobachtungszeitraum Fernmetastasen auf, die sich überwiegend pulmonal manifestierten. Zum Zeitpunkt der statistischen Analyse waren 15 Patienten (39,5%) noch am Leben, 23 Patienten (60,5%) waren dagegen bereits verstorben. Von diesen 23 Patienten verstarben vier Patienten innerhalb von acht Wochen nach der Operation. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten lag bei 40 Monaten. Dabei betrug das 3-Jahres-Überleben 56% und das 5-Jahres-Überleben 46%.

Die Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse bezüglich des prognostischen

Werts aller analysierten Parameter sind in Tabelle 12 dargestellt. Keiner der klinisch erhobenen Parameter (Alter, Geschlecht, Differenzierungsgrad, Tumurlänge, N-Stadium, T-Stadium) war signifikant mit dem Gesamtüberleben der Patienten assoziiert. Auch bei der Analyse der Bildparameter MTV und *Uniformität* zeigte sich keine signifikante Korrelation mit dem Überleben der Patienten. Dagegen korrelierten die drei Bildparameter *Busyness* ( $p=0,001$ ;  $\text{Exp.B}=1,564$ ), *Contrast* ( $p<0,001$ ;  $\text{Exp.B}=9,340$ ) und SUVmax signifikant mit dem Gesamtüberleben.

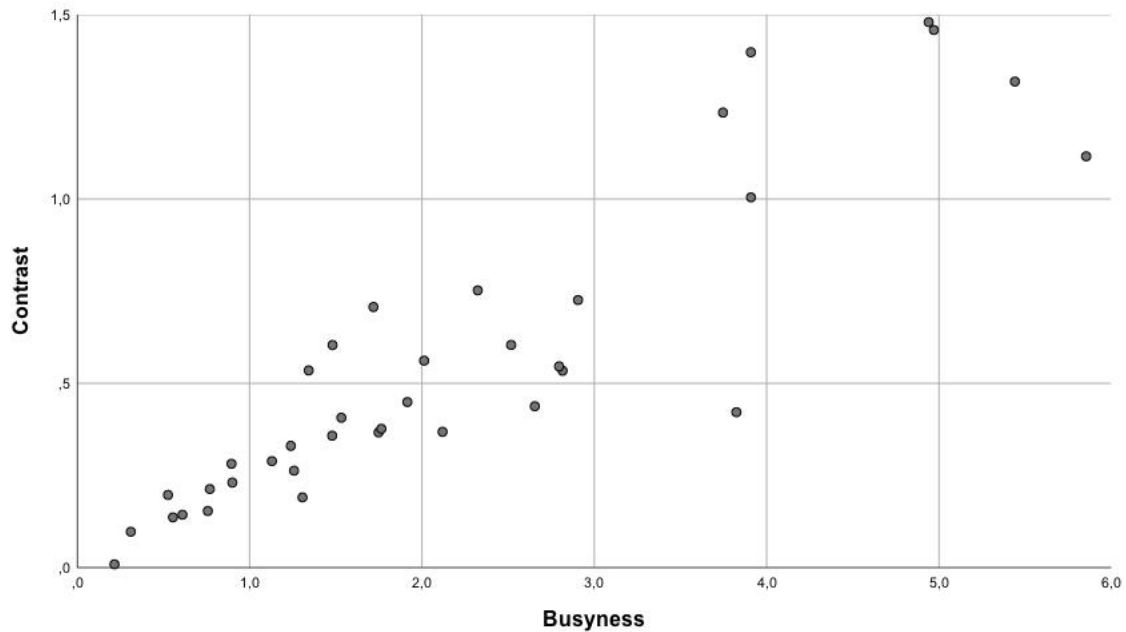
Parameter	p-Wert	Exp.B (95%KI)
<i>Busyness</i>	<b>0,001</b>	<b>1,564 (1,196-2,044)</b>
<i>Contrast</i>	<b>&lt;0,001</b>	<b>9,340 (2,987-29,207)</b>
MTV (cm <sup>3</sup> )	0,958	1,000 (0,983-1,016)
SUVmax	<b>0,019</b>	<b>0,934 (0,881-0,989)</b>
<i>Uniformität (x1000)</i>	0,439	1,005 (0,993-1,016)
Alter	0,861	1,004 (0,957-1,054)
Geschlecht	0,305	0,647 (0,282-1,487)
Differenzierungsgrad	0,118	1,968 (0,841-4,606)
N-Stadium	0,925	0,943 (0,277-3,210)
T-Stadium	0,464	0,634 (0,187-2,149)
Kraniokaudale Tumorausdehnung	0,930	0,991 (0,816-1,204)

**Tabelle 12:** Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse zur Vorhersage des Gesamtüberlebens

Vor der multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurden die signifikanten Parameter zunächst mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson auf Korrelation hin untersucht. Aufgrund einer sehr hohen Korrelation zwischen den beiden Heterogenitätsparametern *Busyness* und *Contrast* (siehe Tabelle 13 und Abbildung 10; Korrelationskoeffizient nach Pearson =0,899;  $p < 0,001$ ) wurden die beiden Parameter nicht gemeinsam in der nachfolgenden multivariaten Cox-Regressionsanalyse getestet.

Parameter		<i>Busyness</i>	<i>Contrast</i>	SUVmax
<i>Busyness</i>	Korrelation nach Pearson	1	0,899	-0,502
	Signifikanz (2-seitig)		<0,001	0,002
<i>Contrast</i>	Korrelation nach Pearson	0,899	1	-0,427
	Signifikanz (2-seitig)	<0,001		0,007
SUVmax	Korrelation nach Pearson	-0,502	-0,427	1
	Signifikanz (2-seitig)	0,002	0,007	

**Tabelle 13:** Korrelation der signifikanten Bildparameter nach Pearson



**Abbildung 10:** Streudiagramm: Werte von *Contrast* aufgetragen gegen *Busyness*

Die Tabellen 14a und 14b zeigen die Ergebnisse der bivariaten Cox-Regressionsanalysen. Der Bildparameter SUVmax zeigte in der bivariaten Analyse weder in der Kombination mit *Busyness* noch mit *Contrast* eine statistische Signifikanz ( $p=0,301$  bzw.  $p=0,224$ ). Dagegen waren die beiden Heterogenitätsparameter *Busyness* ( $p=0,026$ ) und *Contrast* ( $p=0,002$ ) unabhängig mit dem Gesamtüberleben der Patienten assoziiert.

Parameter	p-Wert	Exp.B (95% KI)
<i>Busyness</i>	<b>0,026</b>	<b>1,424 (1,044-1,943)</b>
SUVmax	0,301	0,965 (0,901-1,033)

**Tabelle 14a:** Bivariate Cox-Regressionsanalyse der Bildparameter *Busyness* und SUVmax (KI: Konfidenzintervall)

Parameter	p-Wert	Exp.B (95% KI)
<i>Contrast</i>	<b>0,002</b>	<b>6,678 (1,969-22,643)</b>
SUVmax	0,224	0,957 (0,892-1,027)

**Tabelle 14b:** Bivariate Cox-Regressionsanalyse der Bildparameter *Contrast* und SUVmax

Im Anschluss an die multivariate Cox-Regressionsanalyse wurden die optimalen Grenzwerte für statistisch signifikante Parameter mittels „maximally selected LogRank test“ sowie dem „maxstat.test“, einem Test auf Assoziation, bestimmt. Ein Wert  $<1,76$  des Bildparameters *Busyness* war mit einer besseren Prognose und einem medianen Gesamtüberleben von 9,7 Jahren assoziiert. Patienten mit einem Wert von *Busyness*  $>1,76$  überlebten dagegen im Median nur 1,8 Jahre ( $p=0,017$ ). Bei einem Wert von *Contrast*  $>0,407$  kam es zu einer deutlichen Prognoseverschlechterung. Patienten mit *Contrast*  $>0,407$  überlebten im Median 1,8 Jahre, wohingegen Patienten mit *Contrast*  $<0,407$  im Median noch 9,7 Jahre nach der Ösophagektomie lebten ( $p=0,021$ ). Die Bestimmung des Grenzwertes für SUVmax blieb dagegen ohne statistische Signifikanz ( $p=0,268$ ). Abbildung 11 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtkollektivs (11a), sowie die Überlebenskurven in Abhängigkeit der für *Busyness* (11b) und *Contrast* (11c) bestimmten Grenzwerte.

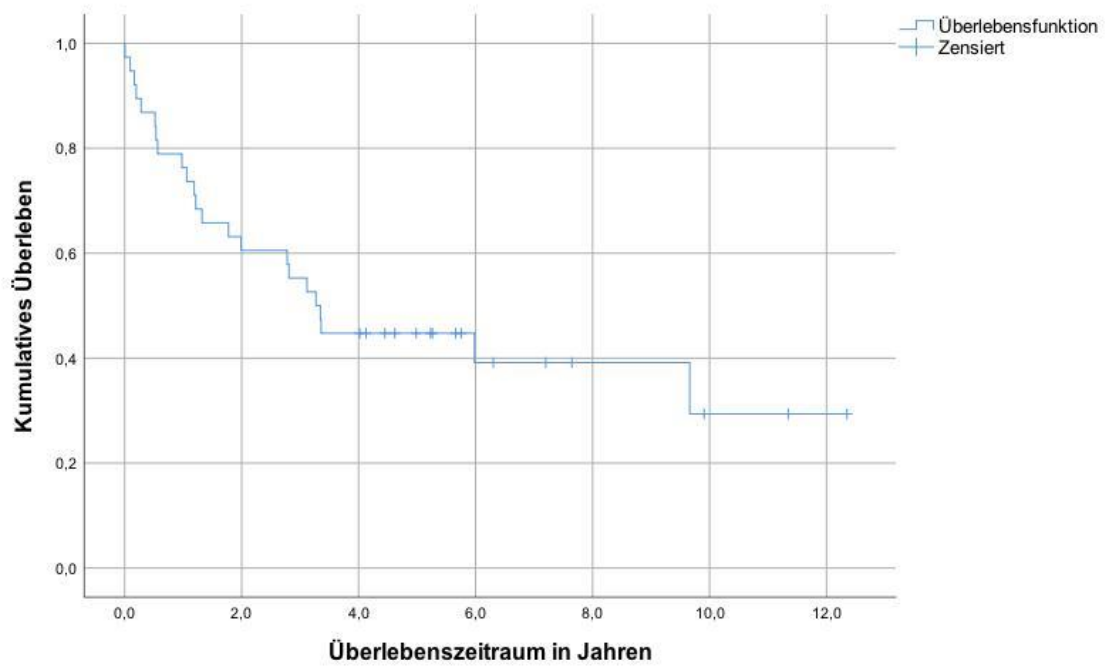


Abbildung 11a: Kaplan-Meier-Überlebenskurve des gesamten Patientenkollektivs

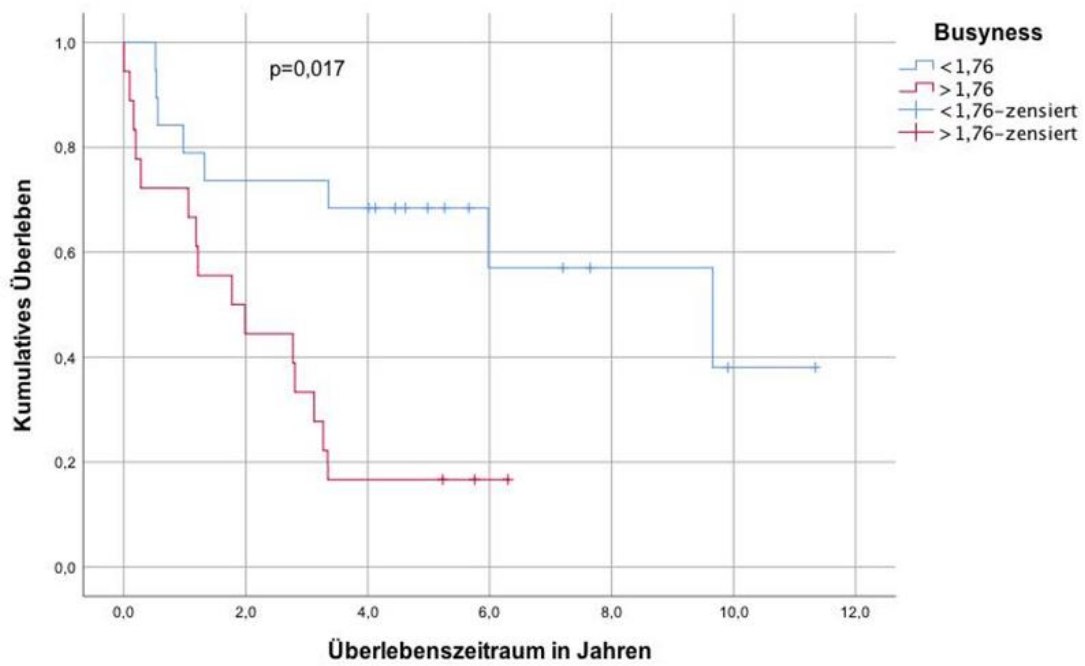
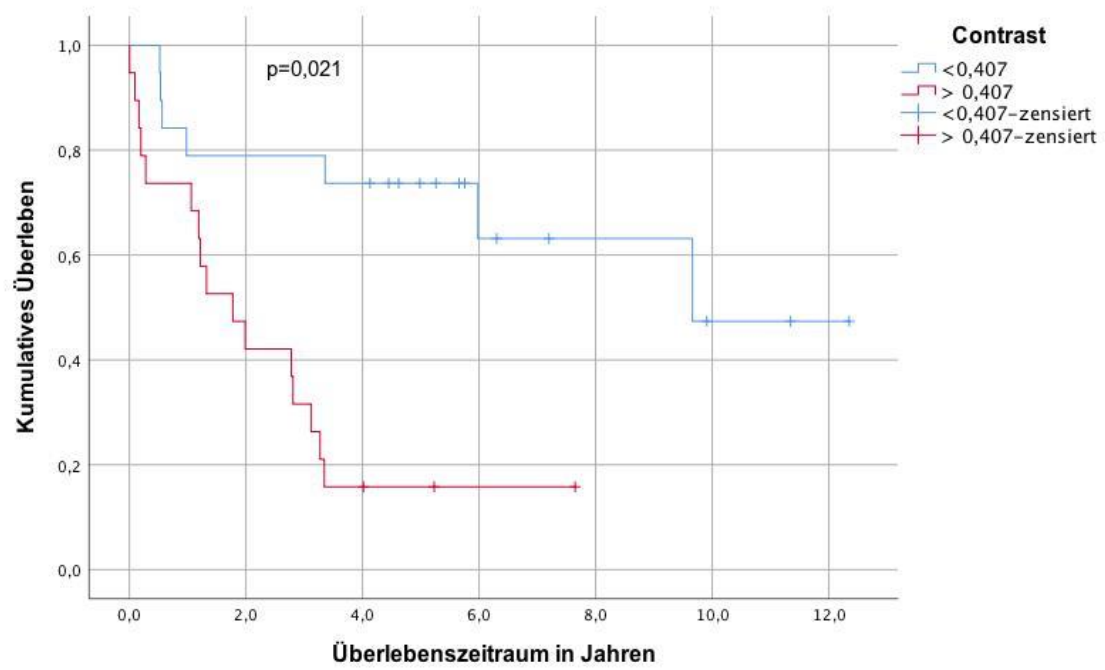


Abbildung 11b: Kaplan-Meier-Überlebenskurven eingeteilt nach dem Grenzwert von 1,76 für *Busyness*



**Abbildung 11c:** Kaplan-Meier-Überlebenskurven eingeteilt nach dem Grenzwert von 0,407 für *Contrast*

## V. DISKUSSION

Eine fundierte prätherapeutische Einschätzung der Behandlungsoptionen und Prognose eines Patienten mit Ösophaguskarzinom ist essenziell für die weitere Therapieplanung und das Patientenmanagement. In der Regel erfolgt die Entscheidung für oder gegen eine bestimmte Therapie anhand der aktuellen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms (AMWF, 2018; NCCN, 2018), die sich an der TNM-Klassifikation und der UICC Stadieneinteilung des Tumors orientieren. Daneben sollten in der Therapieplanung auch der Allgemeinzustand und Komorbiditäten des Patienten sowie der individuelle Therapiewunsch Berücksichtigung finden.

Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und kurativem Behandlungsansatz erhalten standardmäßig zunächst eine Radiochemotherapie und im Anschluss bei operativer Resektabilität eine Ösophagektomie. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2004, die sechs Einzelstudien mit insgesamt mehr als 700 Patienten mit Ösophaguskarzinomen umfasst, zeigte, dass die Kombination von neoadjuvanter Therapie und Operation im Vergleich zur reinen Ösophagektomie signifikant die 3-Jahres-Mortalitätsrate reduziert und zu einer Verbesserung des präoperativen Tumorstagings führt (Fiorica et al., 2004). Eine zweite Metaanalyse zu Daten aus zehn randomisierten Einzelstudien bestätigte zudem einen absoluten Unterschied im 2-Jahresüberleben von 13% durch die neoadjuvante Radiochemotherapie (GebSKI et al., 2007). Diese Studie zeigte dabei auch, dass die neoadjuvante Radiochemotherapie unabhängig von den beiden histologischen Haupttypen die Gesamtmortalität im Vergleich zur rein operativen Therapie senkt. Die zugehörige Hazard Rate betrug dabei speziell bei Plattenepithelkarzinomen des



Ösophagus 0,84 (95% KI: 0,71-0,99;  $p=0,04$ ).

Auch wenn sich die neoadjuvante Therapie somit in den meisten Fällen positiv auf den Krankheitsverlauf auswirkt, existiert dennoch eine Untergruppe von Patienten, die nur schlecht oder sogar überhaupt nicht auf die Radiochemotherapie ansprechen. So gibt beispielweise eine Studie von van Hagen et al. den Anteil von Patienten mit einem Regressionsgrad 3 nach Becker mit 18% an (van Hagen et al., 2012). Diese Patienten könnten – neben der Untergruppe von Patienten, die besonders gut auf die Radiochemotherapie ansprechen – besonders von einer fundierten Vorhersage des Therapieansprechens und der Prognose und einem damit individuell auswählbarem Behandlungskonzept profitieren.

Besonders wirtschaftlich und praktikabel im klinischen Alltag wäre eine Risikostratifizierung anhand von prätherapeutischen Untersuchungen, die standardmäßig im Diagnoseprozess und Tumorstaging durchgeführt werden. Daher beschäftigen sich viele aktuelle Studien mit der Frage, ob eine exaktere Einschätzung der Prognose und des Therapieansprechens mit Hilfe der prätherapeutischen Bildgebung – wie der Computertomographie oder der Positronen-Emissions-Tomographie – möglich ist. Trotz vielversprechender Studienergebnisse bei unterschiedlichen Tumorentitäten wie unter anderem dem Rektumkarzinom, Oropharynxkarzinom und dem nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (Cheng et al., 2013; G. J. Cook et al., 2013; Hatt, van Stiphout et al., 2013; Lovinfosse et al., 2018), konnte bis heute noch kein Stratifizierungsmodell im klinischen Alltag etabliert werden. Im Hinblick auf das Ösophaguskarzinom gibt es bisher auch nur wenige Daten mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen. Die vorliegende Arbeit analysiert daher den prognostischen Wert von Bildparametern der prätherapeutischen  $^{18}\text{F}$ -FDG-

PET/CT Bildgebung, die in der Literatur bereits als vielversprechende Prädiktoren gewertet wurden.

Die Einschlusskriterien für diese Studie wurden zur Verringerung systematischer Fehler (u.a. Selektionsbias) anders gewählt als zumeist in der bisher publizierten Literatur. So beschränkte sich diese Studie auf nur einen histologischen Subtyp, das Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus. Außerdem wurden alle Patienten an der gleichen Institution (Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, Technische Universität München) mit einem einheitlichen Bestrahlungsregime behandelt. So erhielten alle Patienten eine Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 45Gy sowie eine simultane, Platin-basierte Chemotherapie. Die Wahl dieser Einschlusskriterien begründet sich darin, dass sowohl der histologische Subtyp als auch das Bestrahlungskonzept Einfluss auf das Therapieansprechen der Patienten nehmen könnten.

Zu den standardmäßig untersuchten Bildparametern in der Analyse des  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET zählen SUVmax und MTV. Der Bildparameter SUV quantifiziert die Akkumulationsrate von Fluordesoxyglukose in Geweben und ist besonders hoch im Rahmen pathologischer Prozesse wie bei Entzündungen oder Tumoren. Zumeist wird – wie in dieser Arbeit – allerdings das maximale SUV analysiert. SUVmax repräsentiert nicht den Glukosemetabolismus des gesamten Tumors, sondern gibt den höchsten SUV-Wert innerhalb einer definierten Zielregion an. Um eine hohe Vergleichbarkeit dieses Bildparameters zu erreichen, sollten die Patienten zu Beginn der Untersuchung nüchtern sein. Zwar schwankte im vorliegenden Patientenkollektiv der Blutzuckerwert vor der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Bildgebung zwischen 57-160mg/dl, allerdings zeigte eine Studie von Eskian et al., dass die Vergleichbarkeit bei Tumoren bis zu einem Blutglukosewert von 200mg/dl gegeben ist (Eskian et al., 2019) und somit auch für die vorliegenden

Daten angenommen werden kann.

In der Literatur existieren bereits mehrere Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem SUVmax und dem Therapieansprechen oder der Prognose von Patienten mit Ösophaguskarzinomen postulieren (Choi et al., 2004; Dai et al., 2018; Levine et al., 2006; Rizk et al., 2009; Shimizu et al., 2018). Allerdings gibt es daneben aber auch einige Studien, die zu anderen oder sogar gegensätzlichen Ergebnissen kommen und SUVmax nicht als geeigneten Prädiktor für das Therapieansprechen und Überleben beurteilen (C. Brown et al., 2012; Hatt, Visvikis, Pradier & Cheze-le Rest, 2011; Hong et al., 2005). Diese zum Teil konträren Studienergebnisse könnten unter anderem am Einschluss unterschiedlicher histologischer Subtypen liegen. So zeigten beispielsweise Studien von Risk et al. und Levine et al. eine Assoziation von prätherapeutischem SUVmax mit dem Therapieansprechen bei vorwiegendem Einschluss von Patienten mit Adenokarzinomen (Levine et al., 2006; Rizk et al., 2009). Dagegen sind die Studienergebnisse hinsichtlich des Therapieansprechens bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen eher heterogen (Hatt et al., 2011; Kato et al., 2007; Tixier et al., 2011; P. Zhang et al., 2018). Während niedrigere prätherapeutische Werte von SUVmax bei Tixier et al. (Tixier et al., 2011) und Kato et al. (Kato et al., 2007) in Patientenkollektiven mit überwiegend SCC (Tixier et al.: 76% SCC, Kato et al.: 100% SCC) mit einem höheren Anteil an klinisch kompletten Remissionsraten assoziiert waren, stimmen die Ergebnisse von Zhang et al. (100% SCC) und Hatt et al. (>70% SCC) mit der vorliegenden Arbeit überein und konnten keinen signifikanten Zusammenhang von prätherapeutischem SUVmax und dem Therapieansprechen nachweisen (Hatt et al., 2011; P. Zhang et al., 2018). Allerdings beurteilten diese Studien den Regressionsgrad nicht histopathologisch nach Becker et al. (Becker et al., 2003), sondern bestimmten

die sogenannten RECIST-Kriterien (Response evaluation criteria in solid tumours) anhand von CT-Aufnahmen (Therasse et al., 2000). Neben dem Einschluss unterschiedlicher histologischer Subtypen kann auch die schwierige Reproduzierbarkeit von SUVmax Werten zu voneinander abweichenden Studienergebnissen führen. SUVmax ist ein Bildparameter, der stark abhängig von der Durchführung und dem Ablauf der Untersuchung, dem Zeitpunkt der Bildgebung sowie dem verwendeten PET-Gerät ist. Aufgrund der schwierigen Reproduzierbarkeit der SUV-Werte stellen aktuelle Studien den prognostischen Wert von SUVmax daher zunehmend in Frage.

Auch bei der Analyse von prätherapeutischem SUVmax als Prädiktor des Gesamtüberlebens zeigte sich in dieser Arbeit keine unabhängige statistische Signifikanz. Dieses Ergebnis stimmt mit mehreren vorherigen Studien überein, deren Kollektive überwiegend aus Patienten mit ösophagealen Plattenepithelkarzinomen bestanden (Choi et al., 2004; Hofheinz et al., 2019; Hyun et al., 2010; Lemarignier et al., 2014). Vorherige Studien, die andere Endpunkte als das Gesamtüberleben untersuchten (u.a. Krankheits-freies Überleben, Rezidiv-freies Überleben) konnten dagegen einen prognostischen Wert von SUVmax nachweisen (Lemarignier et al., 2014; Shimizu et al., 2018). So sind beispielsweise laut einer Studie von Lemarignier et al. höhere Werte von SUVmax mit einem längeren Krankheits-freien Überleben assoziiert (Lemarignier et al., 2014). Eine Studie von Shimizu et al. zeigte zudem, dass das Rezidiv-freie Überleben nach R0-Resektion bei Patienten mit SUVmax <7 tendenziell länger ist als bei Patienten mit höheren Werten von SUVmax (Shimizu et al., 2018). Neben dem analysierten Endpunkt (Rezidiv-freies Überleben versus Gesamtüberleben) war vor allem der Zeitpunkt der PET-Bildgebung bei Shimizu et al. im Vergleich zu dieser Studie anders gewählt. Zwar verwendeten beide

Studien nur präoperative Bildgebungen, allerdings erhielt ein Teil der Patienten die PET/CT bei Shimizu et al. erst nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie, wodurch die Ergebnisse sich weniger für eine prätherapeutische Risikostratifizierung eignen.

Neben dem SUVmax ist das metabolische Tumervolumen einer der standardmäßig am häufigsten analysierten Bildparameter des  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET. MTV gibt das Volumen eines Gewebes mit einer FDG Aufnahme oberhalb eines vordefinierten SUV-Grenzwertes an. In dieser Arbeit zeigte sich keine statistisch signifikante Assoziation zwischen MTV und dem Therapieansprechen oder dem Gesamtüberleben der Patienten. Das bestätigt die Ergebnisse einer vorherigen Studie von Zhang et al., die ebenfalls keine Assoziation von MTV um dem Therapieansprechen nachweisen konnte (P. Zhang et al., 2018). Im Gegensatz dazu fanden mehrere kürzlich veröffentlichte Studien eine Korrelation zwischen großen metabolischen Tumervolumina und einem kürzeren Gesamtüberleben (Hofheinz et al., 2019; Hyun et al., 2010; Lemarignier et al., 2014). Allerdings nutzen diese Studien andere SUV-Grenzwerte zur Bestimmung des MTV. Während das MTV in der vorliegenden Arbeit bei einem SUV-Grenzwert von 3,0 berechnet wurde, legten Lemarignier et al. beispielsweise den SUV-Grenzwert als 40% von SUVmax fest (Lemarignier et al., 2014). Hofheinz et al. und Hyun et al. verwendeten sogar adaptive SUV-Grenzwerte zur Bestimmung des MTV (Hofheinz et al., 2019; Hyun et al., 2010). So lag bei Hyun et al. der Grenzwert zur Bestimmung des MTV bei Tumoren mit  $\text{SUVmax} \leq 10$  bei 3,5, bei Tumoren mit SUVmax-Werten von 10-20 bei 5,0 und bei Tumoren mit  $\text{SUVmax} > 20$  sogar bei 6,5 (Hyun et al., 2010). Diese Grenzwerte basieren auf einer Pilotstudie der Arbeitsgruppe, in der das anhand der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Bildgebung bei unterschiedlichen SUV-Grenzwerten gemessene MTV mit der tatsächlichen

Größe der Tumorpräparate nach Ösophagektomie verglichen wurde. Dabei korrelierte der ideale SUV-Grenzwert, der die pathologische Tumorgöße widerspiegelt, invers mit dem SUVmax. Zu diesem Ergebnis kam auch eine vorherige Studie von Zhong et al., die zusätzlich beschreibt, dass ein SUV-Grenzwert von 2,5 die genaueste Korrelation mit der postoperativ bestimmten, pathologischen Tumorgöße zeigt (Zhong et al., 2009). Allerdings konnten auch Nakajo et al. trotz der Verwendung eines SUV-Grenzwertes von 2,5 keine Assoziation von MTV mit dem Gesamtüberleben in der multivariaten Analyse nachweisen (Nakajo et al., 2017). Zwar scheint ein adaptiver SUV-Grenzwert aktuell vielversprechender zu sein als die Verwendung absoluter Grenzwerte, dennoch konnten bisher noch keine einheitlichen SUV-Grenzwerte für die Bestimmung von Bildparametern im klinischen Alltag etabliert werden, wodurch die Vergleichbarkeit von Studienergebnisse bezüglich des prognostischen Wertes von MTV deutlich limitiert wird.

Daneben unterschied sich bei den Studien, die eine Korrelation zwischen MTV und dem Gesamtüberleben sahen, nicht nur die Definition des SUV-Grenzwertes von dieser Studie, sondern auch die Therapie der Patienten. So wurden die meisten Patienten mit einer definitiven Radiochemotherapie oder alleiniger Ösophagektomie behandelt und erhielten keine trimodale Therapie bestehend aus neoadjuvanter Radiochemotherapie und anschließende Operation. Bisher bleibt jedoch unklar, in welchem Ausmaß die prognostische Signifikanz von MTV durch das Therapieregime beeinflusst werden könnte.

Aktuelle Studien weisen außerdem darauf hin, dass grundsätzlich eine Korrelation zwischen MTV und dem T-Stadium bestehen könnte. So zeigten Malik et al., dass anhand des MTV eine signifikante Unterscheidung zwischen frühen (cT1/T2) und lokal fortgeschrittenen T-Stadien (cT3/4) bei

Ösophaguskarzinomen möglich ist (Malik et al., 2017). Den Grenzwert für die Unterscheidung zwischen cT1/2 und cT3/4 bestimmen Malik et al. mit  $23,4\text{cm}^3$ . Eine Studie aus dem Jahr 2020 unterstreicht ebenfalls den prädiktiven Wert von MTV in der Bestimmung des T-Stadiums, gibt aber für lokal fortgeschrittene Tumore einen Grenzwert von  $10,7\text{cm}^3$  an (Mantziari et al., 2020). Den abweichenden MTV Grenzwert für cT3/4 Tumore führen die Autoren dabei auf die Prädominanz von Adenokarzinomen bei Malik et al. im Vergleich zu ihrer Studie (75% versus 53%) zurück. Die Korrelation zwischen MTV und dem T-Stadium legt die Vermutung nahe, dass das MTV ein Störfaktor sein könnte, der das T-Stadium und den beobachteten Endpunkt (u.a. das Gesamtüberleben) gleichzeitig mitbestimmt. Somit sollte eine simultane Nutzung der beiden Parameter bei der Risikostratifizierung in zukünftigen Studien kritisch evaluiert werden.

Auch wenn SUVmax und MTV die wohl am häufigsten bestimmten und untersuchten PET-Parameter sind, weisen aktuelle Studien vermehrt darauf hin, dass Heterogenitätsparameter den Routineparametern im Hinblick auf ihre Vorhersagekraft überlegen sein könnten (Ganeshan, Panayiotou et al., 2012; Ganeshan, Skogen et al., 2012; Tixier et al., 2011). Aus diesem Grund wurden in dieser Studie neben den Standardparametern SUVmax und MTV auch drei Heterogenitätsparameter (*Busyness*, *Contrast* und *Uniformität*) analysiert. Generell ist eine hohe Heterogenität innerhalb eines Primärtumors mit einer ungünstigen Biologie assoziiert und als Zeichen von Malignität zu werten. In dieser Arbeit konnte übereinstimmend mit den Ergebnissen von Tixier et al. keine Assoziation zwischen den untersuchten Heterogenitätsparametern und dem Therapieansprechen gefunden werden (Tixier et al., 2011). Tixier et al. analysierten in ihrer Studie den prädiktiven Wert der Bildparameter *Busyness* und

*Contrast* in Hinblick auf das Therapieansprechen bei einem Patientenkollektiv mit einem Anteil von Plattenepithelkarzinomen von >75% (Tixier et al., 2011). Die Berechnung von *Contrast* erfolgte in der vorliegenden Arbeit analog zu den Methoden von Tixier et al. mit Hilfe einer 3D-Matrix, die die Unterschiede zwischen einzelnen Voxeln beschreibt (Tixier et al., 2011).

Auch der CT-basierte Heterogenitätsparameter *Uniformität* konnte das Therapieansprechen in dieser Arbeit nicht signifikant vorhersagen. Im Gegensatz zu einer Studie von Ganeshan et al. zeigte sich anhand der vorliegenden Daten zudem auch keine Assoziation von niedrigen *Uniformität*-Werten, die einer geringen Tumorerogenität entsprechen, mit dem Gesamtüberleben (Ganeshan, Skogen, et al., 2012). Allerdings kamen in dieser Studie kontrastverstärkte Computertomographien zum Einsatz, während die Arbeitsgruppe von Ganeshan et al. nur native Bildgebungen analysierte. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist zudem auch dadurch eingeschränkt, dass der Hauptteil der von Ganeshan et al. eingeschlossenen Tumore Adenokarzinome waren.

Während es nur wenige Daten zur prognostischen Wertigkeit von Heterogenitätsparametern bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus gibt, ist eine Assoziation der prätherapeutisch erhobenen Parameter *Busyness* und *Contrast* mit dem Gesamtüberleben bereits bei verschiedenen anderen Tumorentitäten – wie beispielsweise dem Hypopharynxkarzinom, dem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom oder dem Rektumkarzinom – beschrieben worden (G. J. Cook et al., 2013; Lovinfosse et al., 2018; Oh et al., 2015). Analog zu diesen Studien zeigte sich auch in der vorliegenden Arbeit eine Korrelation von hohen Werten von *Contrast* mit einer schlechteren Prognose bei Patienten mit ESCC. Ähnlich zu den Ergebnissen aus einer Publikation von Cook et al., die



eine Korrelation zwischen dem Heterogenitätsparameter *Busyness* mit dem Therapieansprechen und dem Progressions-freien Überleben bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom zeigte (G. J. Cook et al., 2013), war zudem auch der Heterogenitätsparameter *Busyness* in der hier durchgeführten Analyse signifikant mit dem Überleben von Patienten mit Ösophaguskarzinom assoziiert. Grundsätzlich ist Heterogenität ein bekanntes Malignitätskriterium und spiegelt Bereiche mit hoher Zelldichte, Nekrosen und Unregelmäßigkeiten in der Verteilung von Blutgefäßen innerhalb eines Tumors wider (Nelson et al., 2004). Als Folge einer heterogenen Gefäßversorgung kann es zu einer Minderperfusion und Hypoxie des Tumors kommen (Lunt, Chaudary & Hill, 2009). Tumorale Hypoxie ist generell mit einer Resistenz gegen Strahlen- und Chemotherapie assoziiert, wird aber auch unabhängig von der Behandlungsmodalität mit einer schlechten Prognose in Verbindung gebracht (Harris, 2002). Zum Nachweis von Hypoxie dienen verschiedene Marker wie beispielsweise GLUT1, dessen Expression eine Hochregulierung des Glukosestoffwechsels in einem hypoxischen Tumor anzeigt. Im Rahmen einer Studie zu bronchialen Adenokarzinomen konnte bereits der Zusammenhang zwischen einer hohen GLUT1 Expression als Malignitätskriterium und hohen Werten von *Busyness* gezeigt werden (Koh et al., 2018).

Neben ausgewählten Bildparametern wurde in dieser Arbeit auch der prognostische Wert von klinischen Parametern untersucht. Die Kombination von klinischen Parametern mit Bildparametern könnte in zukünftigen Prognosemodellen dazu beitragen, potenziellen Bias der Bildanalyse zu reduzieren. Allerdings blieben alle klinischen Parameter – außer dem Tumordifferenzierungsgrad – sowohl im Hinblick auf das Therapieansprechen als auch auf die Prognose der Patienten ohne prädiktiven Wert. Analog zu einer

Studie von Ajani et al. zeigte sich aber der Zusammenhang zwischen einer geringeren Tumordifferenzierung und einem schlechteren Therapieansprechen (Ajani et al., 2012). Ajani et al. analysierten die Daten von 322 Patienten mit überwiegend ösophagealen Adenokarzinomen und zeigten, dass ein guter oder moderater Tumordifferenzierungsgrad sowohl in der univariaten Analyse als auch im multivariaten Model in Kombination mit weiteren Parametern (u.a. SUV-Wert nach Radiochemotherapie) mit einer höheren Chance auf ein komplettes pathologisches Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie assoziiert ist (Ajani et al., 2012).

Diese Studie weist aufgrund ihres retrospektiven Ansatzes einige Einschränkungen auf. Zunächst ist die Patientenanzahl durch die Beschränkung auf eine einzelne behandelnde Institution, den Einschluss nur eines histologischen Subtyps und der Durchführung eines einheitlichen Behandlungsregimes limitiert, wodurch die Generalisierbarkeit der Ergebnisse deutlich eingeschränkt wird. Zudem wurden alle Bildparameter innerhalb einer Zielregion mit einem SUV-Wert  $\geq 3$  bestimmt, wodurch die Vergleichbarkeit mit vorherigen Studien, die einen anderen absoluten Grenzwert oder sogar adaptive Grenzwerte gewählt haben, eingeschränkt wird. Allerdings ist der optimale Grenzwert für die Festlegung der ROI unter anderem von den klinischen Rahmenbedingungen, den Tumorcharakteristika und dem verwendeten PET-Gerät abhängig, wodurch die Festlegung eines universellen Grenzwertes deutlich erschwert ist.

Die Verwendung mehrere PET/CT-Geräte im Rahmen der prätherapeutischen Bildgebung kann daneben auch die Vergleichbarkeit der Bildparameter einschränken. Zwar kamen in dieser Studie unterschiedliche Geräte der Serie Siemens Biograph PET/CT zum Einsatz, jedoch wurden die Texturparameter

mittels einer iterativen Rekonstruktion bestimmt und Bilder in gleicher Auflösung verwendet, um zu verhindern, dass abweichende Voxel-Zahlen zu unterschiedlichen Bildparametern führen.

Obwohl die lange Nachbeobachtungszeit bis September 2018 grundsätzlich als positiv zu werten ist, haben sich doch die PET-Akquisition und die Bild-Rekonstruktion seit 2005 verändert, wodurch die Vergleichbarkeit der Bildparameter zusätzlich eingeschränkt sein könnte. Aber auch wenn die Reliabilität und Reproduzierbarkeit der Heterogenitätsmessung grundsätzlich von der Bildverarbeitungsmethode und dem Rekonstruktionsalgorithmus abhängt (Doumou, Siddique, Tsoumpas, Goh & Cook, 2015), gelten lokale Heterogenitätsparameter im Allgemeinen als besonders robust (Hatt, Tixier, Cheze Le Rest, Pradier & Visvikis, 2013) und scheinen hinsichtlich ihrer Reproduzierbarkeit den standardmäßig erhobenen SUV-Parametern mindestens gleichwertig zu sein (Tixier et al., 2012). Allerdings ist die Anzahl an verfügbaren Publikationen in diesem Bereich aktuell noch gering und auf wenige Tumorentitäten und die geläufigsten Heterogenitätsparameter beschränkt, so dass systematische vergleichende Untersuchungen vielversprechender Bildparameter – wie beispielsweise *Busyness* und *Contrast* – in zukünftigen Studien wünschenswert wären.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit ergibt sich aus Änderungen bezüglich der Empfehlungen zum Einsatz verschiedener Chemotherapeutika. Zwar sind bis heute alle Therapieregime immer noch Platin-basiert, allerdings wird beispielsweise Irinotecan aufgrund seiner hohen Toxizität in der Regel nicht mehr eingesetzt (Ku, 2017). Daneben könnten auch Unterschiede zwischen dem Patientenkollektiv der Studie und dem Gesamtkollektiv Erkrankter die Generalisierbarkeit der Ergebnisse weiter einschränken.

Auch wenn das prädiktive Potential verschiedener Bildparameter der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT in vorherigen Studien bei unterschiedlichen Krebsentitäten erfolgreich gezeigt werden konnte, weist diese Studie dennoch auf die aktuelle Limitation der Vorhersage des Therapieansprechens auf der Basis von Bildparametern der prätherapeutischen PET/CT bei Patienten mit ESCC hin. Denn selbst in einem homogenen Patientenkollektiv, das sich auf einen histologischen Subtyp und ein einziges Bestrahlungsregime beschränkt, bleibt der prädiktive Wert der Bildparameter fraglich. In Hinblick auf die Einschätzung der Prognose von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus können die in dieser Arbeit erhobenen Daten den Einsatz der Standardparameter SUVmax und MTV nicht unterstützen. Dagegen unterstreicht diese Arbeit die These, dass die Texturanalyse der lokalen Tumorheterogenität der Erhebung von Standardparametern an prognostischem Wert überlegen sein könnte.

Insgesamt bleibt die fundierte prätherapeutische Vorhersage von Therapieansprechen und Überleben bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus weiterhin eine Herausforderung. Aufgrund der hohen klinischen Relevanz sollten jedoch Heterogenitätsparameter der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT-Bildgebung in zukünftigen Studien weiter bezüglich ihrer Reproduzierbarkeit und ihres prädiktiven Wertes untersucht werden.

## VI. ZUSAMMENFASSUNG

Ösophaguskarzinome zählen zu den besonders aggressiven Tumorentitäten und verursachen weltweit mehr als 500000 Todesfälle pro Jahr (Ferlay et al., 2018). Aufgrund des Fehlens klassischer Frühsymptome wird die Erstdiagnose meist erst in fortgeschrittenen Tumorstadien gestellt. Die Standardtherapie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren besteht aus einer definitiven Radiochemotherapie oder der Kombination aus neoadjuvanter Radiochemotherapie und anschließender Ösophagektomie (AMWF, 2018). Grundsätzlich ist bekannt, dass sich die beiden Therapieverfahren bei Patienten mit einem guten Ansprechen auf Radiochemotherapie prognostisch nicht unterscheiden (Bedenne et al., 2007). Daher könnte eine bessere prätherapeutische Vorhersage des Therapieansprechens und der Prognose einen vermehrten Einsatz individueller, risikoadaptierter Therapiekonzepte ermöglichen. Ziel dieser Arbeit ist die Analyse von aus der prätherapeutischen  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT Bildgebung gewonnenen, in der Literatur als vielversprechend vorbeschriebenen Bildparametern und standardmäßig erhobenen klinischen Faktoren hinsichtlich ihrer prädiktiven Eignung bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus.

Insgesamt wurden 38 Patienten in die Studie eingeschlossen, die mittels neoadjuvanter Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 45Gy, sowie einer Platin-basierten Chemotherapie und anschließender Ösophagektomie zwischen 2005 und 2014 am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München behandelt wurden. Nach der Operation erfolgte eine histopathologische Untersuchung der Tumorpräparate und eine Einteilung des Regressionsgrades nach Becker et al. (Becker et al., 2003). Ein gutes Therapieansprechen wurde hier als ein Residualtumor von <10% definiert. Die PET-basierten Bildparameter

*Busyness*, *Contrast*, MTV und SUVmax wurden anhand eines SUV-Grenzwertes von  $\geq 3$  berechnet. Zudem wurden mittels diagnostischer, kontrastierter CT-Aufnahmen der Bildparameter *Uniformität* berechnet und verschiedene klinische Parameter (u.a. Alter, Geschlecht, Tumordifferenzierungsgrad) retrospektiv erhoben. Die Assoziation der analysierten Parameter mit dem Therapieansprechen und dem Überleben wurde anschließend mit Hilfe von Regressionsanalysen statistisch untersucht.

Die mediane Nachbeobachtungszeit überlebender Patienten betrug 68 Monate (48-148 Monate). Das mediane Gesamtüberleben lag bei 40 Monaten. Der Anteil an gut ansprechenden Patienten betrug 71,1%. In der Analyse des Therapieansprechens zeigte sich nur der klinische Parameter Tumordifferenzierungsgrad als signifikanter Prädiktor ( $p=0,034$ ; Exp.B=0,188). Dagegen konnte keiner der untersuchten Bildparameter signifikant das Ansprechen auf die neoadjuvante Radiochemotherapie vorhersagen. In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse waren die beiden  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT basierten Heterogenitätsparameter *Busyness* ( $p=0,026$ ; Exp.B=1,424) und *Contrast* ( $p=0,002$ ; Exp.B=6,678) unabhängig mit dem Überleben der Patienten assoziiert. Die standardmäßig eingesetzten PET-Parameter SUVmax und MTV sowie der CT-basierte Bildparameter *Uniformität* zeigten dagegen keine unabhängige Korrelation mit dem Überleben des Patientenkollektivs.

Auch wenn das prädiktive Potenzial von  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT basierten Bildparametern bereits in der Literatur bei verschiedenen Krebsentitäten erfolgreich gezeigt werden konnte, unterstützen die Ergebnisse dieser Studie den Einsatz der analysierten Bildparameter in der Vorhersage des Therapieansprechens bei Patienten mit Ösophaguskarzinomen nicht. Dagegen untermauert diese Arbeit die These, dass Bildparameter, die auf der

Heterogenität von Tumoren beruhen, sich für die Vorhersage des Gesamtüberlebens von Patienten mit ESCC eignen könnten.

## VII. SUMMARY

Esophageal cancer is one of the most aggressive tumor entities and causes more than 500.000 deaths per year worldwide (Ferlay et al., 2018). Due to the absence of classic early symptoms, the initial diagnosis is mostly made in locally advanced or metastatic tumour stages. The standard treatment regime for patients with locally advanced tumor lesions is usually a definite chemoradiation or the combination of neoadjuvant chemoradiation and subsequent surgery (AMWF, 2018). Generally, in patients with good response to neoadjuvant chemoradiation there is no significant difference seen between subsequent surgery and continuation of chemoradiation (Bedenne et al., 2007). Thus, a better pretherapeutic prediction of treatment response could guide the treating oncologist to select personalized, risk-adapted therapy concepts for each patient. The aim of this study was the analysis of clinical factors and the most promising  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT based parameters regarding their predictive value in patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC).

For this study, data of 38 ESCC patients, who were treated by neoadjuvant radiation with a dose of 45Gy and simultaneous, platin-based chemotherapy and subsequent esophagectomy, were analysed retrospectively. All treatments were approved at Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich between 2005-2014. After surgery, a histopathologic analysis of the resected specimen and classification of tumor regression was done according to Becker et al. (Becker et al., 2003). Thereby, good response to neoadjuvant therapy was classified as <10% residual tumor per tumor bed. The  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET based image parameters *busyness*, *contrast*, MTV and SUVmax were calculated retrospectively using a SUV threshold of  $\geq 3$ . Additionally, the image parameter



*uniformity* was calculated based on diagnostic, contrast-enhanced computed tomography. All clinical parameters including age, grading, N-stage, sex, T-stage and tumor length were collected retrospectively. The association of clinical factors and image parameters with treatment response and survival was statistically examined using regression analyses.

The median follow-up of surviving patients at the time of analysis was 68 months (48-148 months). The median overall survival was 40 months. Good response to neoadjuvant chemoradiation was seen in 27 patients (71.1%). Tumor grading was the only clinical parameter which was found to be a significant predictor regarding treatment response ( $p=0.034$ ; Exp.B=0.188). However, none of the analysed  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT based image parameters showed an association with response to neoadjuvant chemoradiation. In the multivariate Cox regression analysis, the two heterogeneity parameters *busyness* ( $p=0.026$ ; Exp.B=1.424) and *contrast* ( $p=0.002$ ; Exp.B=6.678) were independently associated with overall survival. On the contrary, the standardly used PET parameters MTV and SUVmax and the CT based parameter *uniformity* showed no independent correlation with overall survival.

Even if the predictive potential of  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT derived image parameters has been successfully demonstrated for various cancer entities in the literature, the results of this study do not support the use of the analyzed image parameters to predict treatment response in patients with ESCC. However, this work supports the thesis that image parameters based on tumor heterogeneity may be suitable for the prediction of patients' survival.

## VIII. ANHANG

### 1. Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
<sup>18</sup> F	<sup>18</sup> Fluor
<sup>18</sup> F-FDG	<sup>18</sup> F-Fluordesoxyglukose
ASS	Acetylsalicylsäure
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BMI	Body-Mass-Index
CD34	Cluster of differentiation-Molekül 34
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
CTV	Clinical Target Volume
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktoren-Rezeptor
ESCC	Esophageal squamous cell carcinoma/Plattenepithelkarzinom des Ösophagus
ExpB	Effektkoeffizient
FOLFOX	Folinsäure, Oxaliplatin, 5-FU
G	Histologischer Differenzierungsgrad
GERD	Gastroesophageal reflux disease/Gastroösophageale Refluxerkrankung
GLUT1	Glukosetransporter 1

GTV	Gross Tumor Volume
Gy	Gray
HE	Hounsfield-Einheit
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
HR	Hazard Rate
IgG	Immunglobulin G
keV	Kiloelektronenvolt
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Lymphgefäß
$\mu$	Schwächungskoeffizient
M	Metastase
M3	Matrix 3
MBq	Megabecquerel
MTV	Metabolisches Tumolvolumen
MW	Mittelwert
n	Anzahl
N	Lymphknoten
nCRT	Neoadjuvante Radiochemotherapie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie

p	Pathologisch
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
Pn	Perineural
PTV	Planning Target Volume
p-Wert	Signifikanzwert
R	Residualtumor
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumours
ROI	Region of interest
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Residualtumor
SD	Standardabweichung
SUV	Standardized uptake value
SUVmax	Maximum Standardized Uptake Value
T	Tumor
UICC	Union for International Cancer Control
V	Vene
vs.	versus
y	Zustand nach neoadjuvanter Therapie

## 2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Risikofaktoren für die Entstehung von Plattenepithel- und Adenokarzinome des Ösophagus angepasst auf (AWMF, 2018)
Abbildung 2	Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf das Vorliegen eines Ösophaguskarzinoms angepasst auf (AWMF, 2018)
Abbildung 3	Strukturformel von $^{18}\text{F}$ -FDG nach Yu et al. (Yu, 2006)
Abbildung 4	Koronares $^{18}\text{F}$ -FDG-PET eines Patienten mit Ösophaguskarzinom
Abbildung 5	Vergleich von PET, CT und Fusion beider Bildgebungen
Abbildung 6	Vereinfachter Therapiealgorithmus bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus in Anlehnung an (AWMF, 2018)
Abbildung 7	Beispiel für die Tumor-Konturierung eines Ösophaguskarzinoms einschließlich der Lymphabflusswege
Abbildung 8	Konturierung der Region of interest im $^{18}\text{F}$ -FDG-PET
Abbildung 9	Konturierung des Tumolvolumens in der Computertomographie
Abbildung 10	Streudiagramm: Werte von <i>Contrast</i> aufgetragen gegen <i>Busyness</i>
Abbildung 11a	Kaplan-Meier-Überlebenskurve des gesamten Patientenkollektivs
Abbildung 11b	Kaplan-Meier-Überlebenskurven eingeteilt nach dem Grenzwert von 1,76 für <i>Busyness</i>
Abbildung 11c	Kaplan-Meier-Überlebenskurven eingeteilt nach dem Grenzwert von 0,407 für <i>Contrast</i>

### 3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Vereinfachte klinische TNM-Klassifikation von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus nach den Richtlinien der UICC (UICC, 2017)
Tabelle 2	Vereinfachte klinische Stadieneinteilung bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus nach den Richtlinien der UICC (UICC, 2017)
Tabelle 3	Histopathologischer Differenzierungsgrad von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus nach den Richtlinien der (UICC, 2017)
Tabelle 4	Einstufung der histopathologischen Tumorregression nach Becker et al. (Becker et al., 2003)
Tabelle 5	Chemotherapieregime für die neoadjuvante Therapie von Ösophaguskarzinomen nach (AWMF, 2018)
Tabelle 6	Patientendaten und Tumorcharakteristika
Tabelle 7	Postoperative pathologische TNM-Klassifikation (%)
Tabelle 8	Regressionsgrad nach Becker des untersuchten Patientenkollektivs (Becker et al., 2003)
Tabelle 9	Gegenüberstellung der präoperativen klinischen und der postoperativen pathologischen TNM-Klassifikation
Tabelle 10	Binär logistische Regressionsanalyse der prätherapeutischen <sup>18</sup> F-FDG-PET und CT basierten Bildparameter
Tabelle 11	Binär logistische Regressionsanalyse der klinischen Parameter
Tabelle 12	Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse zur Vorhersage des Gesamtüberlebens
Tabelle 13	Korrelation der signifikanten Bildparameter nach Pearson
Tabelle 14a	Bivariate Cox-Regressionsanalyse der Bildparameter <i>Busyness</i> und SUVmax
Tabelle 14b	Bivariate Cox-Regressionsanalyse der Bildparameter <i>Contrast</i> und SUVmax

#### 4. Literaturverzeichnis

1. Ajani, J. A., Correa, A. M., Hofstetter, W. L., Rice, D. C., Blum, M. A., Suzuki, A., Taketa, T., Welsh, J., Lin, S. H., Lee, J. H., Bhutani, M. S., Ross, W. A., Maru, D. M., Macapinlac, H. A., Erasmus, J., Komaki, R., Mehran, R. J., Vaporciyan, A. A. & Swisher, S. G. (2012). Clinical parameters model for predicting pathologic complete response following preoperative chemoradiation in patients with esophageal cancer. *Ann Oncol*, 23(10), 2638-2642. doi:10.1093/annonc/mds210
2. Akimoto, T., Hunter, N. R., Buchmiller, L., Mason, K., Ang, K. K. & Milas, L. (1999). Inverse relationship between epidermal growth factor receptor expression and radiocurability of murine carcinomas. *Clin Cancer Res*, 5(10), 2884-2890
3. Algra, A. M. & Rothwell, P. M. (2012). Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncol*, 13(5), 518-527. doi:10.1016/s1470-2045(12)70112-2
4. Amadasun, M. & King, R. (1989): Textural features corresponding to textural properties. *IEEE Transactions and Systems, Man and Cybernetics, Vol 19, No. 5: 1264-1274*
5. Arnold, M., Soerjomataram, I., Ferlay, J. & Forman, D. (2015). Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut*, 64(3), 381-387. doi:10.1136/gutjnl-2014-308124
6. AWMF (2018). Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 2.0, 2018, AWMF Registernummer: 021/023OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/> (abgerufen am 05. Januar 2020)
7. Balaban, N., Moni, J., Shannon, M., Dang, L., Murphy, E. & Goldkorn, T.

- (1996). The effect of ionizing radiation on signal transduction: antibodies to EGF receptor sensitize A431 cells to radiation. *Biochim Biophys Acta*, 1314(1-2), 147-156. doi:10.1016/s0167-4889(96)00068-7
8. Becker, K., Mueller, J. D., Schulmacher, C., Ott, K., Fink, U., Busch, R., Bottcher, K., Siewert, J. R. & Hofler, H. (2003). Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*, 98(7), 1521-1530. doi:10.1002/cncr.11660
9. Bedenne, L., Michel, P., Bouche, O., Milan, C., Mariette, C., Conroy, T., Pezet, D., Rouillet, B., Seitz, J. F., Herr, J. P., Paillot, B., Arveux, P., Bonnetain, F. & Binquet, C. (2007). Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol*, 25(10), 1160-1168. doi:10.1200/jco.2005.04.7118
10. Behrens, A., Labenz, J., Schuler, A., Schroder, W., Runzi, M., Steinmann, R. U., de Mas, C. R., Kreuzmayr, A., Barth, K., Bahr, M. J., Burmester, E., Erckenbrecht, J. F., Frieling, T., Dumoulin, F. L., Pfaffenbach, B., Schepp, W., Schneider, A., Kleber, G., Meiborg, M., Bohm, S., Dietrich, C., Dietrich, C. F., Gottschalk, U. & Ell, C. (2013). How safe is sedation in gastrointestinal endoscopy? A multicentre analysis of 388,404 endoscopies and analysis of data from prospective registries of complications managed by members of the Working Group of Leading Hospital Gastroenterologists (ALGK). *Z Gastroenterol*, 51(5), 432-436. doi:10.1055/s-0032-1325524
11. Blank, S., Lordick, F., Dobritz, M., Grenacher, L., Burian, M., Langer, R., Roth, W., Schaible, A., Becker, K., Blaker, H., Sisic, L., Stange, A., Compani, P., Schulze-Bergkamen, H., Jager, D., Buchler, M., Siewert, J. R. & Ott, K. (2013). A reliable risk score for stage IV esophagogastric cancer. *Eur J Surg Oncol*, 39(8), 823-830. doi:10.1016/j.ejso.2013.01.005
12. Boonstra, J. J., Kok, T. C., Wijnhoven, B. P., van Heijl, M., van Berge Henegouwen, M. I., Ten Kate, F. J., Siersema, P. D., Dinjens, W. N., van Lanschot, J. J., Tilanus, H. W. & van der Gaast, A. (2011). Chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in patients with resectable oesophageal squamous cell carcinoma: long-term results of a randomized controlled trial. *BMC Cancer*, 11, 181. doi:10.1186/1471-2407-11-181



13. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A. & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 68(6), 394-424. doi:10.3322/caac.21492
14. Brenner, B., Purim, O., Gordon, N., Goshen-Lago, T., Idelevich, E., Kashtan, H., Menasherov, N., Fenig, E., Sulkes, A. & Kundel, Y. (2019). The addition of cetuximab to preoperative chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma is associated with high rate of long term survival: Mature results from a prospective phase Ib/II trial. *Radiother Oncol*, 134, 74-80. doi:10.1016/j.radonc.2019.01.013
15. Brown, C., Howes, B., Jamieson, G. G., Bartholomeusz, D., Zingg, U., Sullivan, T. R. & Thompson, S. K. (2012). Accuracy of PET-CT in predicting survival in patients with esophageal cancer. *World J Surg*, 36(5), 1089-1095. doi:10.1007/s00268-012-1470-y
16. Brown, L. M., Hoover, R., Silverman, D., Baris, D., Hayes, R., Swanson, G. M., Schoenberg, J., Greenberg, R., Liff, J., Schwartz, A., Dosemeci, M., Pottern, L. & Fraumeni, J. F., Jr. (2001). Excess incidence of squamous cell esophageal cancer among US Black men: role of social class and other risk factors. *Am J Epidemiol*, 153(2), 114-122. doi:10.1093/aje/153.2.114
17. Burmeister, B. H., Smithers, B. M., Gebiski, V., Fitzgerald, L., Simes, R. J., Devitt, P., Ackland, S., Gotley, D. C., Joseph, D., Millar, J., North, J., Walpole, E. T. & Denham, J. W. (2005). Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol*, 6(9), 659-668. doi:10.1016/s1470-2045(05)70288-6
18. Bush, N. G., Evans-Roberts, K. & Maxwell, A. (2015). DNA Topoisomerases. *EcoSal Plus*, 6(2). doi:10.1128/ecosalplus.ESP-0010-2014
19. Byun, B. H., Kim, S. H., Lim, S. M., Lim, I., Kong, C. B., Song, W. S., Cho, W. H., Jeon, D. G., Lee, S. Y., Koh, J. S. & Chung, S. K. (2015). Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in osteosarcoma using dual-phase (18)F-FDG PET/CT. *Eur Radiol*, 25(7), 2015-2024. doi:10.1007/s00330-015-

3609-3

20. Cheng, N. M., Fang, Y. H., Chang, J. T., Huang, C. G., Tsan, D. L., Ng, S. H., Wang, H. M., Lin, C. Y., Liao, C. T. & Yen, T. C. (2013). Textural features of pretreatment 18F-FDG PET/CT images: prognostic significance in patients with advanced T-stage oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Nucl Med*, *54*(10), 1703-1709. doi:10.2967/jnumed.112.119289
21. Choi, J. Y., Jang, H. J., Shim, Y. M., Kim, K., Lee, K. S., Lee, K. H., Choi, Y., Choe, Y. S. & Kim, B. T. (2004). 18F-FDG PET in patients with esophageal squamous cell carcinoma undergoing curative surgery: prognostic implications. *J Nucl Med*, *45*(11), 1843-1850
22. Choi, J. Y., Lee, K. H., Shim, Y. M., Lee, K. S., Kim, J. J., Kim, S. E. & Kim, B. T. (2000). Improved detection of individual nodal involvement in squamous cell carcinoma of the esophagus by FDG PET. *J Nucl Med*, *41*(5), 808-815.
23. Collard, J. M., Otte, J. B., Fiasse, R., Laterre, P. F., De Kock, M., Longueville, J., Glineur, D., Romagnoli, R., Reynaert, M. & Kestens, P. J. (2001). Skeletonizing en bloc esophagectomy for cancer. *Ann Surg*, *234*(1), 25-32. doi:10.1097/00000658-200107000-00005
24. Conroy, T., Galais, M. P., Raoul, J. L., Bouche, O., Gourgou-Bourgade, S., Douillard, J. Y., Etienne, P. L., Boige, V., Martel-Lafay, I., Michel, P., Llacer-Moscardo, C., Francois, E., Crehange, G., Abdelghani, M. B., Juzyna, B., Bedenne, L. & Adenis, A. (2014). Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*, *15*(3), 305-314. doi:10.1016/s1470-2045(14)70028-2
25. Cook, G. J., Yip, C., Siddique, M., Goh, V., Chicklore, S., Roy, A., Marsden, P., Ahmad, S. & Landau, D. (2013). Are pretreatment 18F-FDG PET tumor textural features in non-small cell lung cancer associated with response and survival after chemoradiotherapy? *J Nucl Med*, *54*(1), 19-26. doi:10.2967/jnumed.112.107375
26. Cook, N. R., Lee, I. M., Zhang, S. M., Moorthy, M. V. & Buring, J. E. (2013). Alternate-day, low-dose aspirin and cancer risk: long-term observational

- follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med*, 159(2), 77-85. doi:10.7326/0003-4819-159-2-201307160-00002
27. Cuzick, J., Thorat, M. A., Bosetti, C., Brown, P. H., Burn, J., Cook, N. R., Ford, L. G., Jacobs, E. J., Jankowski, J. A., La Vecchia, C., Law, M., Meyskens, F., Rothwell, P. M., Senn, H. J. & Umar, A. (2015). Estimates of benefits and harms of prophylactic use of aspirin in the general population. *Ann Oncol*, 26(1), 47-57. doi:10.1093/annonc/mdu225
28. Dai, L., Fu, H., Wang, F., Guo, R., Yang, Y. B., Lin, Y. & Chen, K. N. (2018). Analysis of relationship between (18)F-FDG PET/CT SUVmax of esophageal squamous cell carcinoma before treatment and postoperative survival. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 98(21), 1707-1712. doi:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.21.017
29. Daly, J. M., Fry, W. A., Little, A. G., Winchester, D. P., McKee, R. F., Stewart, A. K. & Fremgen, A. M. (2000). Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study. *J Am Coll Surg*, 190(5), 562-572; discussion 572-563. doi:10.1016/s1072-7515(00)00238-6
30. de Man, F. M., Goey, A. K. L., van Schaik, R. H. N., Mathijssen, R. H. J. & Bins, S. (2018). Individualization of Irinotecan Treatment: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics. *Clin Pharmacokinet*, 57(10), 1229-1254. doi:10.1007/s40262-018-0644-7
31. Dong, J., & Thrift, A. P. (2017). Alcohol, smoking and risk of oesophago-gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 31(5), 509-517. doi:10.1016/j.bpg.2017.09.002
32. Dooley, M., & Jarvis, B. (2000). Iomeprol: a review of its use as a contrast medium. *Drugs*, 59(5), 1169-1186. doi:10.2165/00003495-200059050-000132
33. Doumou, G., Siddique, M., Tsoumpas, C., Goh, V. & Cook, G. J. (2015). The precision of textural analysis in (18)F-FDG-PET scans of oesophageal cancer. *Eur Radiol*, 25(9), 2805-2812. doi:10.1007/s00330-015-3681-8
34. Downey, R. J., Akhurst, T., Ilson, D., Ginsberg, R., Bains, M. S., Gonen, M.,

- Koong, H., Gollub, M., Minsky, B. D., Zakowski, M., Turnbull, A., Larson, S. M. & Rusch, V. (2003). Whole body 18FDG-PET and the response of esophageal cancer to induction therapy: results of a prospective trial. *J Clin Oncol*, 21(3), 428-432. doi:10.1200/jco.2003.04.013
35. Ell, C., May, A., Gossner, L., Pech, O., Gunter, E., Mayer, G., Henrich, R., Vieth, M., Muller, H., Seitz, G. & Stolte, M. (2000). Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, 118(4), 670-677. doi:10.1016/s0016-5085(00)70136-3
36. Enzinger, P. C., Ilson, D. H., & Kelsen, D. P. (1999). Chemotherapy in esophageal cancer. *Semin Oncol*, 26(5 Suppl 15), 12-20
37. Enzinger, P. C. & Mayer, R. J. (2003). Esophageal cancer. *N Engl J Med*, 349(23), 2241-2252. doi:10.1056/NEJMra035010
38. Erkal, H. S., Mendenhall, W. M., Amdur, R. J., Villaret, D. B. & Stringer, S. P. (2001). Synchronous and metachronous squamous cell carcinomas of the head and neck mucosal sites. *J Clin Oncol*, 19(5), 1358-1362. doi:10.1200/jco.2001.19.5.1358
39. Eskian, M., Alavi, A., Khorasanizadeh, M., Viglianti, B. L., Jacobsson, H., Barwick, T. D., Meysamie, A., Yi, S. K., Iwano, S., Bybel, B., Caobelli, F., Lococo, F., Gea, J., Sancho-Munoz, A., Schildt, J., Tatci, E., Lapa, C., Keramida, G., Peters, M., Boktor, R. R., John, J., Pitman, A. G., Mazurek, T. & Rezaei, N. (2019). Effect of blood glucose level on standardized uptake value (SUV) in (18)F- FDG PET-scan: a systematic review and meta-analysis of 20,807 individual SUV measurements. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 46(1), 224-237. doi:10.1007/s00259-018-4194-x
40. Fein, R., Kelsen, D. P., Geller, N., Bains, M., McCormack, P. & Brennan, M. F. (1985). Adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. Prognostic factors and results of therapy. *Cancer*, 56(10), 2512-2518. doi:10.1002/1097-0142(19851115)56:10<2512::aid-cncr2820561032>3.0.co;2-9
41. Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M., Znaor, A., Soerjomataram, I. & Bray, F. (2018). Global Cancer Observatory: Cancer

- Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <https://qco.iarc.fr/today> (abgerufen am 05. Januar 2020)
42. Fiorica, F., Di Bona, D., Schepis, F., Licata, A., Shahied, L., Venturi, A., Falchi, A. M., Craxi, A. & Camma, C. (2004). Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*, *53*(7), 925-930. doi:10.1136/gut.2003.025080
43. 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. (2000). Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol*, *18*(18), 3202-3210. doi:10.1200/jco.2000.18.18.3202
44. Gallagher, B. M., Fowler, J. S., Gutterson, N. I., MacGregor, R. R., Wan, C. N. & Wolf, A. P. (1978). Metabolic trapping as a principle of oradiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of [18F] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Nucl Med*, *19*(10), 1154-1161.
45. Ganeshan, B., Goh, V., Mandeville, H. C., Ng, Q. S., Hoskin, P. J. & Miles, K. A. (2013). Non-small cell lung cancer: histopathologic correlates for texture parameters at CT. *Radiology*, *266*(1), 326-336. doi:10.1148/radiol.12112428
46. Ganeshan, B., Panayiotou, E., Burnand, K., Dizdarevic, S. & Miles, K. (2012). Tumour heterogeneity in non-small cell lung carcinoma assessed by CT texture analysis: a potential marker of survival. *Eur Radiol*, *22*(4), 796-802. doi:10.1007/s00330-011-2319-8
47. Ganeshan, B., Skogen, K., Pressney, I., Coutroubis, D. & Miles, K. (2012). Tumour heterogeneity in oesophageal cancer assessed by CT texture analysis: preliminary evidence of an association with tumour metabolism, stage, and survival. *Clin Radiol*, *67*(2), 157-164. doi:10.1016/j.crad.2011.08.012
48. Garidou, A., Tzonou, A., Lipworth, L., Signorello, L. B., Kalapothaki, V. & Trichopoulos, D. (1996). Life-style factors and medical conditions in relation to esophageal cancer by histologic type in a low-risk population. *Int J Cancer*,

- 68(3), 295-299. doi:10.1002/(sici)1097-0215(19961104)68:3<295::Aid-ijc5>3.0.Co;2-x
49. GebSKI, V., Burmeister, B., Smithers, B. M., Foo, K., ZalcbErg, J. & Simes, J. (2007). Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol*, 8(3), 226-234. doi:10.1016/s1470-2045(07)70039-6
50. Goldstein, N. I., Prewett, M., Zuklys, K., Rockwell, P. & Mendelsohn, J. (1995). Biological efficacy of a chimeric antibody to the epidermal growth factor receptor in a human tumor xenograft model. *Clin Cancer Res*, 1(11), 1311-1318
51. Hamberg, L. M., Hunter, G. J., Alpert, N. M., Choi, N. C., Babich, J. W. & Fischman, A. J. (1994). The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or oversimplification? *J Nucl Med*, 35(8), 1308-1312
52. Harris, A. L. (2002). Hypoxia — a key regulatory factor in tumour growth. *Nature Reviews Cancer*, 2(1), 38-47. doi:10.1038/nrc704
53. Hatt, M., Tixier, F., Cheze Le Rest, C., Pradier, O. & Visvikis, D. (2013). Robustness of intratumour (1)(8)F-FDG PET uptake heterogeneity quantification for therapy response prediction in oesophageal carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 40(11), 1662-1671. doi:10.1007/s00259-013-2486-8
54. Hatt, M., van Stiphout, R., le Pogam, A., Lammering, G., Visvikis, D. & Lambin, P. (2013). Early prediction of pathological response in locally advanced rectal cancer based on sequential 18F-FDG PET. *Acta Oncol*, 52(3), 619-626. doi:10.3109/0284186x.2012.702923
55. Hatt, M., Visvikis, D., Pradier, O. & Cheze-le Rest, C. (2011). Baseline (1)(8)F-FDG PET image-derived parameters for therapy response prediction in oesophageal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 38(9), 1595-1606. doi:10.1007/s00259-011-1834-9
56. Haug, A., Bartenstein, P. & Hünenbein, R. (2017). *Duale Reihe Radiologie*. 4.,

- vollständig überarbeitete Auflage. Kapitel 6 Nuklearmedizin. Stuttgart: Thieme; 2017. doi: 10.1055/b-004-132212
57. Hazelton, W. D., Curtius, K., Inadomi, J. M., Vaughan, T. L., Meza, R., Rubenstein, J. H., Hur, C. & Luebeck, E. G. (2015). The Role of Gastroesophageal Reflux and Other Factors during Progression to Esophageal Adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 24(7), 1012-1023. doi:10.1158/1055-9965.Epi-15-0323-t
58. Herskovic, A., Martz, K., al-Sarraf, M., Leichman, L., Brindle, J., Vaitkevicius, V., Cooper, J., Byhardt, R., Davis, L. & Emami, B. (1992). Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med*, 326(24), 1593-1598. doi:10.1056/nejm199206113262403
59. Hofheinz, F., Li, Y., Steffen, I. G., Lin, Q., Lili, C., Hua, W., van den Hoff, J. & Zschaek, S. (2019). Confirmation of the prognostic value of pretherapeutic tumor SUR and MTV in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 46(7), 1485-1494. doi:10.1007/s00259-019-04307-6
60. Hong, D., Lunagomez, S., Kim, E. E., Lee, J. H., Bresalier, R. S., Swisher, S. G., Wu, T. T., Morris, J., Liao, Z., Komaki, R. & Ajani, J. A. (2005). Value of baseline positron emission tomography for predicting overall survival in patient with nonmetastatic esophageal or gastroesophageal junction carcinoma. *Cancer*, 104(8), 1620-1626. doi:10.1002/cncr.21356
61. Hothorn, T. & Lausen, B. (2003). On the Exact Distribution of Maximally Selected Rank Statistics. *Computational Statistics & Data Analysis*, 43, 121–137
62. Hsu, F.-M., Lin, C.-C., Lee, J.-M., Chang, Y.-L., Hsu, C.-H., Tsai, Y.-C., Lie, Y.-C. & Cheng, J. C.-H. (2008). Improved local control by surgery and paclitaxel-based chemoradiation for esophageal squamous cell carcinoma: Results of a retrospective non-randomized study. *Journal of Surgical Oncology*, 98(1), 34-41. doi:10.1002/jso.21063
63. Huang, W., Han, Y., Xu, J., Zhu, W. & Li, Z. (2013). Red and processed meat

- intake and risk of esophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Causes Control*, 24(1), 193-201. doi:10.1007/s10552-012-0105-9
64. Huang, Z. H., Ma, X. W., Zhang, J., Li, X., Lai, N. L. & Zhang, S. X. (2018). Cetuximab for esophageal cancer: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer*, 18(1), 1170. doi:10.1186/s12885-018-5040-z
65. Hünenbein, R. (2017). Duale Reihe Radiologie. 4., vollständig überarbeitete Auflage. Kapitel 4 Radiologische Verfahren. Stuttgart: Thieme; 2017. doi: 10.1055/b-004-132212
66. Hyun, S. H., Choi, J. Y., Shim, Y. M., Kim, K., Lee, S. J., Cho, Y. S., Lee, J. Y., Lee, K. H. & Kim, B. T. (2010). Prognostic value of metabolic tumor volume measured by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with esophageal carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 17(1), 115-122. doi:10.1245/s10434-009-0719-7
67. Iwaya, T., Maesawa, C., Ogasawara, S. & Tamura, G. (1998). Tylosis esophageal cancer locus on chromosome 17q25.1 is commonly deleted in sporadic human esophageal cancer. *Gastroenterology*, 114(6), 1206-1210. doi:10.1016/s0016-5085(98)70426-3
68. Ji, J., Sundquist, J. & Sundquist, K. (2017). Associations of alcohol use disorders with esophageal and gastric cancers: a population-based study in Sweden. *Eur J Cancer Prev*, 26(2), 119-124. doi:10.1097/cej.0000000000000227
69. Kamel, I. R. & Fishman, E. K. (2004). Recent advances in CT imaging of liver metastases. *Cancer J*, 10(2), 104-120. doi:10.1097/00130404-200403000-00006
70. Kato, H., Fukuchi, M., Miyazaki, T., Nakajima, M., Tanaka, N., Inose, T., Kimura, H., Faried, A., Saito, K., Sohda, M., Fukai, Y., Masuda, N., Manda, R., Ojima, H., Tsukada, K., Oriuchi, N., Endo, K., Nonaka, T., Shioya, M., Ishikawa, H., Sakurai, H., Nakano, T. & Kuwano, H. (2007). Prediction of response to definitive chemoradiotherapy in esophageal cancer using positron emission tomography. *Anticancer Res*, 27(4c), 2627-2633



71. Keszei, A. P., Schouten, L. J., Goldbohm, R. A. & van den Brandt, P. A. (2012). Red and processed meat consumption and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes in The Netherlands Cohort Study. *Ann Oncol*, 23(9), 2319-2326. doi:10.1093/annonc/mdr615
72. Kidd, E. A., Siegel, B. A., Dehdashti, F. & Grigsby, P. W. (2007). The standardized uptake value for F-18 fluorodeoxyglucose is a sensitive predictive biomarker for cervical cancer treatment response and survival. *Cancer*, 110(8), 1738-1744. doi:10.1002/cncr.22974
73. Kimura, H., Sakai, K., Arao, T., Shimoyama, T., Tamura, T. & Nishio, K. (2007). Antibody-dependent cellular cytotoxicity of cetuximab against tumor cells with wild-type or mutant epidermal growth factor receptor. *Cancer Sci*, 98(8), 1275-1280. doi:10.1111/j.1349-7006.2007.00510.x
74. Koh, Y. W., Park, S. Y., Hyun, S. H. & Lee, S. J. (2018). Associations Between PET Textural Features and GLUT1 Expression, and the Prognostic Significance of Textural Features in Lung Adenocarcinoma. *Anticancer Res*, 38(2), 1067-1071. doi:10.21873/anticancer.12324
75. Ku, G. Y. (2017). Systemic therapy for esophageal cancer: chemotherapy. *Chin Clin Oncol*, 6(5), 49. doi:10.21037/cco.2017.07.06
76. Kubo, A. & Corley, D. A. (2006). Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15(5), 872-878. doi:10.1158/1055-9965.Epi-05-0860
77. Lagergren, J., Bergstrom, R., Lindgren, A. & Nyren, O. (1999). Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 340(11), 825-831. doi:10.1056/nejm199903183401101
78. Law, S., Fok, M., Chow, S., Chu, K. M. & Wong, J. (1997). Preoperative chemotherapy versus surgical therapy alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 114(2), 210-217. doi:10.1016/s0022-5223(97)70147-8
79. Lee, C. H., Wu, D. C., Lee, J. M., Wu, I. C., Goan, Y. G., Kao, E. L., Huang,

- H. L., Chan, T. F., Chou, S. H., Chou, Y. P., Ho, C. K. & Wu, M. T. (2007). Anatomical subsite discrepancy in relation to the impact of the consumption of alcohol, tobacco and betel quid on esophageal cancer. *Int J Cancer*, *120*(8), 1755-1762. doi:10.1002/ijc.22324
80. Lee, J. L., Park, S. I., Kim, S. B., Jung, H. Y., Lee, G. H., Kim, J. H., Song, H. Y., Cho, K. J., Kim, W. K., Lee, J. S., Kim, S. H. & Min, Y. I. (2004). A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus surgery alone for resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol*, *15*(6), 947-954. doi:10.1093/annonc/mdh219
81. Leeuwenburgh, I., Scholten, P., Alderliesten, J., Tilanus, H. W., Looman, C. W., Steijerberg, E. W. & Kuipers, E. J. (2010). Long-term esophageal cancer risk in patients with primary achalasia: a prospective study. *Am J Gastroenterol*, *105*(10), 2144-2149. doi:10.1038/ajg.2010.263
82. Lemarignier, C., Di Fiore, F., Marre, C., Hapdey, S., Modzelewski, R., Gouel, P. & Vera, P. (2014). Pretreatment metabolic tumour volume is predictive of disease-free survival and overall survival in patients with oesophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, *41*(11), 2008-2016. doi:10.1007/s00259-014-2839-y
83. Lepage, C., Drouillard, A., Jouve, J. L. & Faivre, J. (2013). Epidemiology and risk factors for oesophageal adenocarcinoma. *Dig Liver Dis*, *45*(8), 625-629. doi:10.1016/j.dld.2012.12.020
84. Levine, E. A., Farmer, M. R., Clark, P., Mishra, G., Ho, C., Geisinger, K. R., Melin, S. A., Lovato, J., Oaks, T. & Blackstock, A. W. (2006). Predictive value of 18-fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography (18F-FDG-PET) in the identification of responders to chemoradiation therapy for the treatment of locally advanced esophageal cancer. *Ann Surg*, *243*(4), 472-478. doi:10.1097/01.sla.0000208430.07050.61
85. Liu, J., Wang, J., Leng, Y. & Lv, C. (2013). Intake of fruit and vegetables and risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer*, *133*(2), 473-485. doi:10.1002/ijc.28024

86. Lovinfosse, P., Polus, M., Van Daele, D., Martinive, P., Daenen, F., Hatt, M., Visvikis, D., Koopmansch, B., Lambert, F., Coimbra, C., Seidel, L., Albert, A., Delvenne, P. & Hustinx, R. (2018). FDG PET/CT radiomics for predicting the outcome of locally advanced rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 45(3), 365-375. doi:10.1007/s00259-017-3855-5
87. Lunt, S. J., Chaudary, N. & Hill, R. P. (2009). The tumor microenvironment and metastatic disease. *Clin Exp Metastasis*, 26(1), 19-34. doi:10.1007/s10585-008-9182-2
88. Luo, L. N., He, L. J., Gao, X. Y., Huang, X. X., Shan, H. B., Luo, G. Y., Li, Y., Lin, S. Y., Wang, G. B., Zhang, R., Xu, G. L. & Li, J. J. (2016). Endoscopic Ultrasound for Preoperative Esophageal Squamous Cell Carcinoma: a Meta-Analysis. *PLoS One*, 11(7), e0158373. doi:10.1371/journal.pone.0158373
89. Lv, J., Cao, X. F., Zhu, B., Ji, L., Tao, L. & Wang, D. D. (2010). Long-term efficacy of perioperative chemoradiotherapy on esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol*, 16(13), 1649-1654. doi:10.3748/wjg.v16.i13.1649
90. Malik, V., Johnston, C., O'Toole, D., Lucey, J., O'Farrell, N., Claxton, Z. & Reynolds, J. V. (2017). Metabolic tumor volume provides complementary prognostic information to EUS staging in esophageal and junctional cancer. *Dis Esophagus*, 30(3), 1-8. doi:10.1111/dote.12505
91. Mantziari, S., Pomoni, A., Prior, J. O., Winiker, M., Allemann, P., Demartines, N. & Schäfer, M. (2020). 18F- FDG PET/CT-derived parameters predict clinical stage and prognosis of esophageal cancer. *BMC Medical Imaging*, 20(1), 7. doi:10.1186/s12880-019-0401-x
92. Markar, S. R., Karthikesalingam, A., Thrumurthy, S. & Low, D. E. (2012). Volume-outcome relationship in surgery for esophageal malignancy: systematic review and meta-analysis 2000-2011. *J Gastrointest Surg*, 16(5), 1055-1063. doi:10.1007/s11605-011-1731-3
93. Morita, M., Yoshida, R., Ikeda, K., Egashira, A., Oki, E., Sadanaga, N., Kakeji, Y., Yamanaka, T. & Maehara, Y. (2008). Advances in esophageal cancer surgery in Japan: an analysis of 1000 consecutive patients treated at a single

- institute. *Surgery*, 143(4), 499-508. doi:10.1016/j.surg.2007.12.007
94. Münch, S., Marr, L., Feuerecker, B., Dapper, H., Braren, R., Combs, S. E. & Duma, M. N. (2020). Impact of (18)F-FDG-PET/CT on the identification of regional lymph node metastases and delineation of the primary tumor in esophageal squamous cell carcinoma patients. *Strahlenther Onkol.* doi:10.1007/s00066-020-01630-y
95. Nakajo, M., Jinguji, M., Nakabeppu, Y., Nakajo, M., Higashi, R., Fukukura, Y., Sasaki, K., Uchikado, Y., Natsugoe, S. & Yoshiura, T. (2017). Texture analysis of (18)F-FDG PET/CT to predict tumour response and prognosis of patients with esophageal cancer treated by chemoradiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 44(2), 206-214. doi:10.1007/s00259-016-3506-2
96. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (2018). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers.
97. Nelson, D. A., Tan, T. T., Rabson, A. B., Anderson, D., Degenhardt, K. & White, E. (2004). Hypoxia and defective apoptosis drive genomic instability and tumorigenesis. *Genes Dev*, 18(17), 2095-2107. doi:10.1101/gad.1204904
98. Nicolay, N. (2019). Strahlentherapie kompakt, 3., neu bearbeitete Auflage, 2019. Kapitel 5 Ösophaguskarzinom. Girodano, F. & Wenz, F. (Hrsg.) Elsevier GmbH. ISBN: 978-3-437-23292-3.
99. Noble, F., Bailey, D., Tung, K. & Byrne, J. P. (2009). Impact of integrated PET/CT in the staging of oesophageal cancer: a UK population-based cohort study. *Clin Radiol*, 64(7), 699-705. doi:10.1016/j.crad.2009.03.003
100. Oh, J. S., Kang, B. C., Roh, J. L., Kim, J. S., Cho, K. J., Lee, S. W., Kim, S. B., Choi, S. H., Nam, S. Y. & Kim, S. Y. (2015). Intratumor Textural Heterogeneity on Pretreatment (18)F-FDG PET Images Predicts Response and Survival After Chemoradiotherapy for Hypopharyngeal Cancer. *Ann Surg Oncol*, 22(8), 2746-2754. doi:10.1245/s10434-014-4284-3
101. Pandeya, N., Williams, G., Green, A. C., Webb, P. M. & Whiteman, D. C. (2009). Alcohol consumption and the risks of adenocarcinoma and squamous

- cell carcinoma of the esophagus. *Gastroenterology*, 136(4), 1215-1224, e1211-1212. doi:10.1053/j.gastro.2008.12.052
102. Patel, D., Guo, X., Ng, S., Melchior, M., Balderes, P., Burtrum, D., Persaud, K., Luna, X., Ludwig, D. L. & Kang, X. (2010). IgG isotype, glycosylation, and EGFR expression determine the induction of antibody-dependent cellular cytotoxicity in vitro by cetuximab. *Hum Antibodies*, 19(4), 89-99. doi:10.3233/hab-2010-0232
103. Pennathur, A., Gibson, M. K., Jobe, B. A. & Luketich, J. D. (2013). Oesophageal carcinoma. *Lancet*, 381(9864), 400-412. doi:10.1016/s0140-6736(12)60643-6
104. Pfannenberg, A. C., Aschoff, P., Brechtel, K., Muller, M., Bares, R., Paulsen, F., Scheiderbauer, J., Friedel, G., Claussen, C. D. & Eschmann, S. M. (2007). Low dose non-enhanced CT versus standard dose contrast-enhanced CT in combined PET/CT protocols for staging and therapy planning in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 34(1), 36-44. doi:10.1007/s00259-006-0186-3
105. Pfannenberg, A. C., Aschoff, P., Brechtel, K., Muller, M., Klein, M., Bares, R., Claussen, C. D. & Eschmann, S. M. (2007). Value of contrast-enhanced multiphase CT in combined PET/CT protocols for oncological imaging. *Br J Radiol*, 80(954), 437-445. doi:10.1259/bjr/34082277
106. Piscaglia, F., Corradi, F., Mancini, M., Giangregorio, F., Tamberi, S., Ugolini, G., Cola, B., Bazzocchi, A., Righini, R., Pini, P., Fornari, F. & Bolondi, L. (2007). Real time contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from gastrointestinal cancer. *BMC Cancer*, 7, 171. doi:10.1186/1471-2407-7-171
107. Pouw, R. E., Seewald, S., Gondrie, J. J., Deprez, P. H., Piessevaux, H., Pohl, H., Posch, T., Soehendra, N. & Bergman, J. J. (2010). Stepwise radical endoscopic resection for eradication of Barrett's oesophagus with early neoplasia in a cohort of 169 patients. *Gut*, 59(9), 1169-1177. doi:10.1136/gut.2010.210229
108. R Development Core Team (2019). R: A language and environment for

- statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.  
URL <https://www.R-project.org/>
109. Rice, T. W., Ishwaran, H., Ferguson, M. K., Blackstone, E. H. & Goldstraw, P. (2017). Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction: An Eighth Edition Staging Primer. *J Thorac Oncol*, 12(1), 36-42. doi:10.1016/j.jtho.2016.10.016
110. Risk, J. M., Mills, H. S., Garde, J., Dunn, J. R., Evans, K. E., Hollstein, M. & Field, J. K. (1999). The tylosis esophageal cancer (TOC) locus: more than just a familial cancer gene. *Dis Esophagus*, 12(3), 173-176. doi:10.1046/j.1442-2050.1999.00042.x
111. Rizk, N. P., Tang, L., Adusumilli, P. S., Bains, M. S., Akhurst, T. J., Ilson, D., Goodman, K. & Rusch, V. W. (2009). Predictive value of initial PET-SUVmax in patients with locally advanced esophageal and gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*, 4(7), 875-879. doi:10.1097/JTO.0b013e3181a8cebf
112. Robert Koch-Institut (2019). Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe.  
[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile)  
(abgerufen am 12.09.2020)
113. Rothwell, P. M., Fowkes, F. G., Belch, J. F., Ogawa, H., Warlow, C. P. & Meade, T. W. (2011). Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*, 377(9759), 31-41. doi:10.1016/s0140-6736(10)62110-1
114. Rubenstein, J. H. & Taylor, J. B. (2010). Meta-analysis: the association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther*, 32(10), 1222-1227. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04471.x
115. Ruhstaller, T., Thuss-Patience, P., Hayoz, S., Schacher, S., Knorrenschild, J. R., Schnider, A., Plasswilm, L., Budach, W., Eisterer, W.,

- Hawle, H., Mariette, C., Hess, V., Mingrone, W., Montemurro, M., Girschikofsky, M., Schmidt, S. C., Bitzer, M., Bedenne, L., Brauchli, P. & Stahl, M. (2018). Neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiation and surgery with and without cetuximab in patients with resectable esophageal cancer: a randomized, open-label, phase III trial (SAKK 75/08). *Ann Oncol*, 29(6), 1386-1393. doi:10.1093/annonc/mdy105
116. Russell, I. T., Edwards, R. T., Gliddon, A. E., Ingledew, D. K., Russell, D., Whitaker, R., Yeo, S. T., Attwood, S. E., Barr, H., Nanthakumaran, S. & Park, K. G. (2013). Cancer of Oesophagus or Gastricus - New Assessment of Technology of Endosonography (COGNATE): report of pragmatic randomised trial. *Health Technol Assess*, 17(39), 1-170. doi:10.3310/hta17390
117. Salehi, M., Moradi-Lakeh, M., Salehi, M. H., Nojomi, M. & Kolahehdooz, F. (2013). Meat, fish, and esophageal cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutr Rev*, 71(5), 257-267. doi:10.1111/nure.12028
118. Sarikaya, I., Sarikaya, A. & Sharma, P. (2019). Assessing the Effect of Various Blood Glucose Levels on (18)F-FDG Activity in the Brain, Liver, and Blood Pool. *J Nucl Med Technol*, 47(4), 313-318. doi:10.2967/jnmt.119.226969
119. Schmiedel, E. (1994). Evaluation of the adverse effects of iomeprol. *Eur J Radiol*, 18 Suppl 1, S104-108. doi:10.1016/0720-048x(94)90103-1
120. Shapiro, J., van Lanschot, J. J. B., Hulshof, M., van Hagen, P., van Berge Henegouwen, M. I., Wijnhoven, B. P. L., van Laarhoven, H. W. M., Nieuwenhuijzen, G. A. P., Hospers, G. A. P., Bonenkamp, J. J., Cuesta, M. A., Blaisse, R. J. B., Busch, O. R. C., Ten Kate, F. J. W., Creemers, G. M., Punt, C. J. A., Plukker, J. T. M., Verheul, H. M. W., Bilgen, E. J. S., van Dekken, H., van der Sangen, M. J. C., Rozema, T., Biermann, K., Beukema, J. C., Piet, A. H. M., van Rij, C. M., Tilanus, H. W., Steyerberg, E. W. & Reinders, J. G. & van der Gaast, A. (2015). Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 16(9), 1090-1098. doi:10.1016/s1470-2045(15)00040-6

121. Shi, D., Cai, G., Peng, J., Li, D., Li, X., Xu, Y. & Cai, S. (2015). The preoperative SUVmax for (18)F-FDG uptake predicts survival in patients with colorectal cancer. *BMC Cancer*, 15, 991. doi:10.1186/s12885-015-1991-5
122. Shimizu, D., Yuasa, N., Miyake, H., Takeuchi, E., Miyata, K. & Itoh, S. (2018). Clinical significance of SUVmax on preoperative 18F- fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients who underwent R0-esophagectomy for esophageal cancer. *Nagoya J Med Sci*, 80(3), 401-409. doi:10.18999/nagjms.80.3.401
123. Siewert, J. R., Stein, H. J., Feith, M., Bruecher, B. L., Bartels, H. & Fink, U. (2001). Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. *Ann Surg*, 234(3), 360-367; discussion 368-369. doi:10.1097/00000658-200109000-00010
124. Slater, M. S., Holland, J., Faigel, D. O., Sheppard, B. C. & Deveney, C. W. (2001). Does neoadjuvant chemoradiation downstage esophageal carcinoma? *Am J Surg*, 181(5), 440-444. doi:10.1016/s0002-9610(01)00601-8
125. Stiles, B. M., Mirza, F., Coppolino, A., Port, J. L., Lee, P. C., Paul, S. & Altorki, N. K. (2011). Clinical T2-T3N0M0 esophageal cancer: the risk of node positive disease. *Ann Thorac Surg*, 92(2), 491-496; discussion 496-498. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.04.004
126. Swisher, S. G., Hofstetter, W., Komaki, R., Correa, A. M., Erasmus, J., Lee, J. H., Liao, Z., Maru, D., Mehran, R., Patel, S., Rice, D. C., Roth, J. A., Vaporciyan, A. A., Walsh, G. L. & Ajani, J. A. (2010). Improved long-term outcome with chemoradiotherapy strategies in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*, 90(3), 892-898; discussion 898-899. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.04.061
127. Tepper, J., Krasna, M. J., Niedzwiecki, D., Hollis, D., Reed, C. E., Goldberg, R., Kiel, K., Willett, C., Sugarbaker, D. & Mayer, R. (2008). Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J*



- Clin Oncol*, 26(7), 1086-1092. doi:10.1200/jco.2007.12.9593
128. Therasse, P., Arbuck, S. G., Eisenhauer, E. A., Wanders, J., Kaplan, R. S., Rubinstein, L., Verweij, J., Van Glabbeke, M., van Oosterom, A. T., Christian, M. C. & Gwyther, S. G. (2000). New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*, 92(3), 205-216. doi:10.1093/jnci/92.3.205
129. Tixier, F., Hatt, M., Le Rest, C. C., Le Pogam, A., Corcos, L. & Visvikis, D. (2012). Reproducibility of tumor uptake heterogeneity characterization through textural feature analysis in 18F-FDG PET. *J Nucl Med*, 53(5), 693-700. doi:10.2967/jnumed.111.099127
130. Tixier, F., Le Rest, C. C., Hatt, M., Albarghach, N., Pradier, O., Metges, J. P., Corcos, L. & Visvikis, D. (2011). Intratumor heterogeneity characterized by textural features on baseline 18F-FDG PET images predicts response to concomitant radiochemotherapy in esophageal cancer. *J Nucl Med*, 52(3), 369-378. doi:10.2967/jnumed.110.082404
131. Tramacere, I., La Vecchia, C. & Negri, E. (2011). Tobacco smoking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma: a meta-analysis. *Epidemiology*, 22(3), 344-349. doi:10.1097/EDE.0b013e31821092cd
132. UICC (Union for international cancer control) (2017). TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K. & Wittekind, C. (Hrsg). Oxford, Wiley-Blackwell ISBN: 978-1-119-26357-9
133. van Hagen, P., Hulshof, M. C., van Lanschot, J. J., Steyerberg, E. W., van Berge Henegouwen, M. I., Wijnhoven, B. P., Richel, D. J., Nieuwenhuijzen, G. A., Hospers, G. A., Bonenkamp, J. J., Cuesta, M. A., Blaisse, R. J., Busch, O. R., ten Kate, F. J., Creemers, G. J., Punt, C. J., Plukker, J. T., Verheul, H. M., Spillenaar Bilgen, E. J., van Dekken, H., van der Sangen, M. J., Rozema, T., Biermann, K., Beukema, J. C., Piet, A. H., van Rij, C. M., Reinders, J. G., Tilanus, H. W. & van der Gaast, A. (2012). Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*, 366(22), 2074-2084.

doi:10.1056/NEJMoa1112088

134. van Vliet, E. P., Heijenbrok-Kal, M. H., Hunink, M. G., Kuipers, E. J. & Siersema, P. D. (2008). Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*, 98(3), 547-557. doi:10.1038/sj.bjc.6604200
135. Vatankulu, B., Sanli, Y., Kaytan Saglam, E., Kuyumcu, S., Ozkan, Z. G., Yilmaz, E., Purisa, S. & Adalet, I. (2015). Does Metastatic Lymph Node SUVmax Predict Survival in Patients with Esophageal Cancer? *Mol Imaging Radionucl Ther*, 24(3), 120-127. doi:10.4274/mirt.36744
136. Velanovich, V., Hollingsworth, J., Suresh, P. & Ben-Menachem, T. (2002). Relationship of gastroesophageal reflux disease with adenocarcinoma of the distal esophagus and cardia. *Dig Surg*, 19(5), 349-353. doi:10.1159/000065835
137. Vigen, C., Bernstein, L. & Wu, A. H. (2006). Occupational physical activity and risk of adenocarcinomas of the esophagus and stomach. *Int J Cancer*, 118(4), 1004-1009. doi:10.1002/ijc.21419
138. Wang, J., Ge, J., Zhang, X. H., Liu, J. Y., Yang, C. M. & Zhao, S. L. (2014). Endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for the treatment of early esophageal carcinoma: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15(4), 1803-1806. doi:10.7314/apjcp.2014.15.4.1803
139. Wang, K. K., Prasad, G. & Tian, J. (2010). Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection in esophageal and gastric cancers. *Curr Opin Gastroenterol*, 26(5), 453-458. doi:10.1097/MOG.0b013e328333e4712
140. Weber, W. A., Ziegler, S. I., Thodtmann, R., Hanauske, A. R. & Schwaiger, M. (1999). Reproducibility of metabolic measurements in malignant tumors using FDG PET. *J Nucl Med*, 40(11), 1771-1777
141. Wheeler, J. B. & Reed, C. E. (2012). Epidemiology of esophageal cancer. *Surg Clin North Am*, 92(5), 1077-1087. doi:10.1016/j.suc.2012.07.008
142. Yibulayin, W., Abulizi, S., Lv, H. & Sun, W. (2016). Minimally invasive oesophagectomy versus open esophagectomy for resectable esophageal

- cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*, 14(1), 304. doi:10.1186/s12957-016-1062-7
143. Yip, C., Davnall, F., Kozarski, R., Landau, D. B., Cook, G. J., Ross, P., Mason, R. & Goh, V. (2015). Assessment of changes in tumor heterogeneity following neoadjuvant chemotherapy in primary esophageal cancer. *Dis Esophagus*, 28(2), 172-179. doi:10.1111/dote.12170
144. Yoshinaga, S., Oda, I., Nonaka, S., Kushima, R. & Saito, Y. (2012). Endoscopic ultrasound using ultrasound probes for the diagnosis of early esophageal and gastric cancers. *World J Gastrointest Endosc*, 4(6), 218-226. doi:10.4253/wjge.v4.i6.218
145. Yu, S. (2006). Review of F-FDG Synthesis and Quality Control. *Biomed Imaging Interv J*, 2(4), e57. doi:10.2349/bij.2.4.e57
146. Zendejdel, K., Nyren, O., Edberg, A. & Ye, W. (2011). Risk of esophageal adenocarcinoma in achalasia patients, a retrospective cohort study in Sweden. *Am J Gastroenterol*, 106(1), 57-61. doi:10.1038/ajg.2010.449
147. Zhang, L., Fried, D. V., Fave, X. J., Hunter, L. A., Yang, J. & Court, L. E. (2015). IBEX: an open infrastructure software platform to facilitate collaborative work in radiomics. *Med Phys*, 42(3), 1341-1353. doi:10.1118/1.4908210
148. Zhang, P., Li, Z., Wang, D., Ma, F., Zhang, R., Liang, W., Sun, M., Fu, Z. & Sun, X. (2018). (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography for monitoring tumor response in esophageal carcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy. *Oncol Lett*, 15(2), 1845-1852. doi:10.3892/ol.2017.7528
149. Zhang, Y. (2013). Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol*, 19(34), 5598-5606. doi:10.3748/wjg.v19.i34.5598
150. Zhang, Y., Ding, H., Chen, T., Zhang, X., Chen, W. F., Li, Q., Yao, L., Korrapati, P., Jin, X. J., Zhang, Y. X., Xu, M. D. & Zhou, P. H. (2019). Outcomes of Endoscopic Submucosal Dissection vs Esophagectomy for T1 Esophageal Squamous Cell Carcinoma in a Real-World Cohort. *Clin*

---

*Gastroenterol Hepatol*, 17(1), 73-81.e73. doi:10.1016/j.cgh.2018.04.038

151. Zhong, X., Yu, J., Zhang, B., Mu, D., Zhang, W., Li, D., Han, A., Song, P., Li, H., Yang, G., Kong, F. M. & Fu, Z. (2009). Using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to estimate the length of gross tumor in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 73(1), 136-141. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.04.015

## **IX. DANKSAGUNG**

An erster Stelle gilt mein Dank Herrn Dr. Stefan Münch für die exzellente wissenschaftliche und methodische Betreuung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation.

Besonders möchte ich mich auch bei meiner Doktormutter Frau Prof. Stephanie E. Combs für die Förderung meines Projekts, der Unterstützung von Kongressbeiträgen und der Hilfe beim Verfassen von Publikation und Dissertationsschrift bedanken.

Herrn Prof. Klemens Scheidhauer danke ich sehr herzlich für seine fachliche Unterstützung im Bereich der Nuklearmedizin.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Dr. Bernhard Haller für seine Expertise bei statistischen Fragestellungen.

Bei Herrn Dr. Thomas Pyka möchte ich mich für seine Hilfe bei der Analyse der PET-Bildgebung bedanken.

Allen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie sowie allen Beteiligten meiner Studie bin ich für die konstruktive und angenehme Zusammenarbeit sehr dankbar.