

Vorhersage des neoadjuvanten Therapieansprechens anhand  
quantitativer CT-Merkmale bei Adenokarzinomen des  
gastroösophagealen Übergangs

Philipp Dennis Raffler

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Rickmer Braren
2. Priv.-Doz. Dr. Philipp-Alexander Neumann

Die Dissertation wurde am 25.11.2024 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 01.05.2025 angenommen.

# Inhalt

|                                                                                    |           |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1. EINLEITUNG .....                                                                | 1         |
| <b>1.1 Das Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs.....</b>                 | <b>1</b>  |
| 1.1.1 Epidemiologie .....                                                          | 1         |
| 1.1.2 Pathogenese.....                                                             | 1         |
| 1.1.3 Diagnostik .....                                                             | 2         |
| 1.1.4 Therapie .....                                                               | 2         |
| 1.1.4.1 Chirurgische Therapie .....                                                | 2         |
| 1.1.4.2 Chemotherapie .....                                                        | 3         |
| 1.1.5 Regressionsgrade.....                                                        | 7         |
| <b>1.2 Quantitative Radiologie.....</b>                                            | <b>9</b>  |
| <br>                                                                               |           |
| 2. HAUPTTEIL .....                                                                 | 14        |
| <b>2.1 Zielsetzung dieser Arbeit .....</b>                                         | <b>14</b> |
| <b>2.2 Patientenkollektiv .....</b>                                                | <b>15</b> |
| <b>2.3 Methoden .....</b>                                                          | <b>16</b> |
| 2.3.1 Bildanalyse.....                                                             | 16        |
| 2.3.2 Statistische Analyse .....                                                   | 18        |
| <b>2.4 Ergebnisse.....</b>                                                         | <b>19</b> |
| 2.4.1 Studienpopulation .....                                                      | 19        |
| 2.4.2 Bildgebung und Korrelation mit dem histopathologischen TRG nach Becker ..... | 19        |
| 2.4.3 RECIST 1.1 und endoskopische Evaluation des Therapieansprechens .....        | 23        |
| <b>2.5 Diskussion .....</b>                                                        | <b>24</b> |
| <br>                                                                               |           |
| 3. DANKSAGUNG .....                                                                | 32        |
| <br>                                                                               |           |
| LITERATURVERZEICHNIS .....                                                         | 33        |

## Abkürzungsverzeichnis

|              |                                                                   |
|--------------|-------------------------------------------------------------------|
| ADC          | Apparent Diffusion Coefficient                                    |
| AEG          | Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs                    |
| CE-CT        | Kontrastmittel gestützte Computertomographie                      |
| CR           | Komplette Remission                                               |
| DWI          | diffusionsgewichtete Bildgebung                                   |
| HER2         | Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor Typ 2                |
| HU           | Hounsfield-Einheiten                                              |
| ICC          | Intraklassenkorrelationskoeffizient                               |
| ÖGD          | Ösophagogastroduodenoskopie                                       |
| PD           | progrediente Erkrankung                                           |
| PET          | Positronen-Emissions-Tomographie, Positronen-Emissions-Tomografie |
| PR           | partielle Remission                                               |
| RECIST       | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors                      |
| SD           | stabile Erkrankung                                                |
| SUV          | Standardized uptake value                                         |
| TRG          | Regressionsgrad                                                   |
| WallHU-Delta | Delta der Tumor-Wand-Dichte                                       |
| WallHU-Max   | maximale Tumordichte                                              |

## Tabellenverzeichnis

|                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabelle 1:</b> TRG nach Mandard et al. [32] .....                                                                | 8  |
| <b>Tabelle 2:</b> TRG nach AJCC/CAP [36].....                                                                       | 8  |
| <b>Tabelle 3:</b> TRG nach Becker et al. [37] .....                                                                 | 8  |
| <b>Tabelle 4:</b> T-Staging nach neoadjuvanter Chemotherapie für die Studienpopulation ..                           | 19 |
| <b>Tabelle 5:</b> TRG nach Becker die Studienpopulation .....                                                       | 19 |
| <b>Tabelle 6:</b> Vergleich von WallHU-Max und WallHU-Delta bei Respondern und Non-Respondern.....                  | 20 |
| <b>Tabelle 7:</b> Vergleich von WallHU-Max und WallHU-Delta bei den für die einzelnen TRG nach Becker .....         | 21 |
| <b>Tabelle 8:</b> p-Werte für die Unterschiede zwischen den einzelnen TRG nach Becker..                             | 22 |
| <b>Tabelle 9:</b> Interraterreliabilität für WallHU-Delta und WallHU-Max.....                                       | 23 |
| <b>Tabelle 10:</b> Therapieevaluation mittels RECIST 1.1 verglichen mit histopathologischem Therapieansprechen..... | 24 |
| <b>Tabelle 11:</b> Therapieevaluation mittels ÖGD verglichen mit histopathologischem Therapieansprechen.....        | 24 |

# Abbildungsverzeichnis

|                                                                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Abbildung 1:</b> Linienprofile bei drei Patienten mit AEG vor und nach neoadjuvanter Chemotherapie .....                                                         | 17 |
| <b>Abbildung 2:</b> Linienprofile bei einem Patienten mit AEG vor und nach neoadjuvanter Chemotherapie .....                                                        | 18 |
| <b>Abbildung 3:</b> Vergleich der Werte für WallHU-Max zwischen Respondern und Non-Respondern vor Beginn und nach Abschluss der neoadjuvanten Chemotherapie .....   | 20 |
| <b>Abbildung 4:</b> Vergleich der Werte für WallHU-Delta zwischen Respondern und Non-Respondern vor Beginn und nach Abschluss der neoadjuvanten Chemotherapie ..... | 21 |
| <b>Abbildung 5:</b> Vergleich von WallHU-Delta innerhalb der Tumorregion zwischen den verschiedenen TRG nach Becker und bei palliativ therapierten Patienten .....  | 22 |
| <b>Abbildung 6:</b> Vergleich von WallHU-Max innerhalb der Tumorregion zwischen den verschiedenen TRG nach Becker und bei palliativ therapierten Patienten .....    | 23 |

# 1. Einleitung

Das Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (AEG) umfasst die Adenokarzinome des distalen Ösophagus und des proximalen Magens. Die in der klinischen Praxis angewendete Siewert-Klassifikation teilt das AEG in drei Unterformen ein: Typ I-Karzinome sind im distalen Ösophagus lokalisiert und gehen meist aus einer intestinalen Metaplasie, auch Barrett-Ösophagus genannt, hervor. Typ II-Tumoren sind Mischkarzinome, die entweder aus Epithelzellen der Magenkardea oder einer intestinalen Metaplasie entstehen. Typ-III-Tumoren liegen subkardial. Als morphologischer Referenzpunkt gilt die Z-Linie, an der der Wechsel von mehrschichtigem Plattenepithel des Ösophagus zu gastralem Zylinderepithel stattfindet. Die AEG-Klassifikation hat große therapeutische Relevanz, da sich anhand dieser Einteilung das operative Verfahren ergibt [1].

## 1.1 Das Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs

### 1.1.1 Epidemiologie

In den letzten Jahren wurde eine starke relative Zunahme der AEG im Vergleich zu Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus und Adenokarzinomen des distalen Magens beobachtet. Als Grund wird hierbei die steigende Prävalenz von Übergewicht und gastroösophagealem Reflux gesehen [2].

Die Prognose der AEG ist insgesamt schlecht mit einer durchschnittlichen Fünfjahresüberlebensrate von 24% für Frauen und 26% für Männer [3] in Deutschland. Generell werden die meisten AEG in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert [4], wobei die Prognose sich mit fortschreitender Erkrankung verschlechtert [3][5]. Ein Grund hierfür sind unter anderem die unspezifischen Symptome wie Dysphagie und unerklärlicher Gewichtsverlust, mit denen sich die Patienten präsentieren [6]. Zudem metastasieren AEG bereits bei geringer Eindringtiefe. Die Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasen steigt ab einer Infiltration der Submukosa stark an [7].

### 1.1.2 Pathogenese

Bei AEG kommt dem gastroösophagealen Reflux eine große Bedeutung zu. Die intestinale Metaplasie als Folge von chronischem Reflux charakterisiert den Barrett-Ösophagus und stellt eine fakultative Präkanzerose dar, welche über eine Metaplasie-Dysplasie-Karzinom-Sequenz in einem invasiven Karzinom münden kann [8]. Des

Weiteren spielt eine Infektion mit *H. pylori* eine wichtige Rolle. Sie führt zu einer chronischen Inflammation der Magenschleimhaut. Das so veränderte Mikromilieu kann zu Zellatrophie oder -metaplasie führen, aus der schließlich eine Neoplasie entstehen kann [9].

### 1.1.3 Diagnostik

Bei neu auftretenden Symptomen wie Dysphagie oder oberen Blutungen des Gastrointestinaltraktes sollte eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) mit Biopsieentnahme aller suspekter Areale erfolgen [10][11]. Nach histologischer Sicherung der Verdachtsdiagnose erfolgt ein Staging nach TNM-Klassifikation. Hierfür wird die Kontrastmittel gestützte Computertomografie (CE-CT) von Hals, Thorax und Abdomen mit intravenöser Kontrastmittelgabe und Wanddistension mittels oraler Aufnahme von Wasser eingesetzt. Im T-Staging verzeichnete die CE-CT in einer Studie von Bassalamah et al. Sensitivitäten von bis zu 95% und korrekte T-Stagings von knapp 70% [12].

Im N-Staging erzielt die CT alleine keine zufriedenstellenden Ergebnisse, sodass eine Kombination mit Endosonographie und gegebenenfalls Positronen-Emissions-Tomografie (PET)-CT empfohlen wird [10].

Die TNM-Einteilung gilt als wichtiger Prognosefaktor der AEG. Während das 5-Jahresüberleben bei T1-Tumoren bei über 90% liegt, sinkt es bei T4 auf unter 50%. Analog verhält es sich mit dem Lymphknotenstatus. So verschlechtert sich beispielsweise die 5-Jahresüberlebenschance mit einer steigenden Anzahl an betroffenen Lymphknoten und betrug bei  $\geq 4$  Lymphknoten in einer retrospektiven Studie von Wilson et al. nur 9%, während sie bei 0 Lymphknoten bei 34,1% lag [13].

### 1.1.4 Therapie

#### 1.1.4.1 Chirurgische Therapie

Das Therapieziel bei Vorliegen jeglichen Karzinoms, welches sich in einem potenziell kurativen Stadium befindet, ist zunächst stets der R0-Status, also die vollständige Resektion des Tumors ohne zurückbleibende Tumorzellen oder Metastasen. Ein R1-Status ist mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet [14]. Kim MG et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie 1888 Patienten mit Magenkarzinomen auf tumorpositive proximale Resektionsränder mit dem Ergebnis, dass die 5-Jahresüberlebensrate bei 5,8% lag, im Vergleich zu 75% bei tumorfreien

Resektionsrändern [15]. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Wichtigkeit der R0-Resektion. Da ein höheres Erfahrungslevel des Chirurgen mit einem besseren Outcome hinsichtlich des Resektionserfolgs assoziiert ist [16], empfehlen die S3-Leitlinien eine interdisziplinäre Behandlung in spezialisierten Zentren [10][11].

Die Siewert-Klassifikation bestimmt das operative Verfahren bei AEG. Zusätzlich zur Tumorsektion erfolgt die Lymphadenektomie regionaler Lymphknoten. Eine Resektion benachbarter infiltrierter Strukturen wie Perikard oder Pleura kann nötig sein. Mit dem Einzug minimal-invasiver Verfahren konnte die Morbidität der transthorakalen Chirurgie gesenkt werden [17].

#### 1.1.4.2 Chemotherapie

Ab einem AEG im T2-Stadium kann, ab  $T \geq 3$  sollte eine perioperative oder neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt werden. Die Hinzunahme einer Chemotherapie ist der alleinigen Operation überlegen und kann ein Downstaging oder die Zerstörung okkultter Lymphknotenmetastasen ermöglichen [18].

Perioperative Chemotherapien werden vor der Operation begonnen und danach fortgesetzt, neoadjuvante Therapien werden lediglich präoperativ verabreicht. Als Schema eignen sich prinzipiell die Kombination aus 5-Fluorouracil, Cisplatin und Epirubicin (ECF-Regime), 5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin und Docetaxel (FLOT-Regime) oder das FOLFOX-Schema (Folinsäure, Fluorouracil und Oxaliplatin).

Das 2006 publizierte MAGIC Trial konnte erstmals nachweisen, dass eine perioperative Chemotherapie mit ECF-Schema bei Patienten mit AEG signifikant das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben verbesserte [19]. Später wurde in einer randomisierten Phase II/III-Studie die Überlegenheit von FLOT gegenüber ECF nachgewiesen mit einem mittleren Gesamtüberleben von 50 Monaten (FLOT) im Vergleich zu 35 Monaten (ECF). Darüber hinaus konnte mit dem FLOT-Schema eine signifikant höhere Rate an R0-Resektionen erzielt werden [20] und es wird daher aktuell als Therapiestandard empfohlen [11].

Nichtsdestotrotz kann bei einem relevanten Prozentsatz der Patienten ein Nichtansprechen beziehungsweise ein Tumorprogress beobachtet werden. Im FLOT65+ Trial von Al-Batran et al. wurden insgesamt 143 Patienten mit Magenkarzinomen oder AEG entweder mit dem FLOT-Schema oder mit FLO (5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin) neoadjuvant therapiert und die Verträglichkeit der beiden Schemata

verglichen. Es zeigten 21,1% der Patienten unter FLOT und 26,0% unter FLO einen Progress [21]. Diese Patienten waren also der Toxizität der Chemotherapie ausgesetzt, ohne davon zu profitieren. Außerdem wurde so eine potenziell kurative Resektion verzögert.

2015 wurde die CROSS-Studie publiziert, welche nachwies, dass eine neoadjuvante Radiochemotherapie (Carboplatin, Paclitaxel, 41,4 Gy in 23 Einzelfractionen) in Kombination mit einer chirurgischen Resektion der alleinigen Operation im Hinblick auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit AEG überlegen ist [22].

Bezüglich der Wahl zwischen Chemotherapie und Radiochemotherapie gibt es aktuell keinen Konsens. Die randomisierte Neo-AEGIS Studie verglich für 362 Patienten mit AEG und Adenokarzinomen des Ösophagus den Therapieerfolg entweder mit Radiochemotherapie nach CROSS-Schema oder mit perioperativer Chemotherapie nach ECF-Schema (bis 2018) beziehungsweise FLOT-Schema (ab 2018). Die 2023 publizierten Langzeitergebnisse ergaben eine Nichtinferiorität der perioperativen Chemotherapie. Im CROSS-Arm ergab sich in 16% eine komplette pathologische Ansprechraten (p < 0,05), im MAGIC-Arm 5%, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen [23]. Eine Einschränkung der Aussagekraft der Studie ist die Tatsache, dass das perioperative Chemotherapieschema vor 2018 ECF war, welches nachgewiesen inferior zum FLOT-Schema ist. Die ESOPEC-Studie adressierte exakt diese Thematik und wurde im Juni 2024 auf dem 2024 ASCO Annual Meeting präsentiert. Die prospektive randomisierte Phase-III-Studie verglich das perioperative FLOT-Schema mit dem neoadjuvanten CROSS-Schema bei resezierbaren Adenokarzinomen des Ösophagus sowie AEG. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 55 Monaten betrug das mediane Gesamtüberleben 66 Monate im FLOT-Arm und 37 Monate im CROSS-Arm. Dies entspricht einer 30%-igen Verringerung des Sterberisikos. (HR: 0,70, 95% CI [0,53, 0,92]; p = 0,012) [24] [25].

Eine Metaanalyse von 22 Studien von Petrelli et al. aus 2018 zeigte keinen Überlebensvorteil aber eine verbesserte lokale Rezidivkontrolle sowie höhere komplette histopathologische Ansprechraten bei der Radiochemotherapie. Einschränkungen dieser Metaanalyse liegen in dem hohen Anteil an Patienten mit Plattenepithelkarzinomen (23 %), bei welchen die Radiochemotherapie zur Standardtherapie gehört [10]. Zudem wurden lediglich drei randomisierte Studien analysiert [26].

Zafar et al. kamen in einer Analyse von 13783 Patienten mit AEG zu ähnlichen Ergebnissen. Patienten, die eine Radiochemotherapie erhielten, hatten eine 2,7-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein komplettes pathologisches Ansprechen im Vergleich zur Chemotherapie. Beim Gesamtüberleben ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Verfahren [27]. Die Limitationen dieser Analyse liegen darin, dass es nur wenige Studien gibt, die exklusiv AEG untersuchen, sodass aus den betrachteten Studien Subgruppen analysiert wurden, was mit einem potenziellen Bias einhergeht.

Aufgrund der weiterhin unklaren Datenlage gibt es aktuell keine konkrete Leitlinienempfehlung. Beide Verfahren können gleichermaßen eingesetzt werden und die Wahl der Therapie sollte stets in einem interdisziplinären Tumorboard getroffen werden [10] [11]. Die Ergebnisse der ESOPEC-Studie könnten jedoch eine Rationale dafür sein, dass die nächsten S3-Leitlinien sich für das FLOT-Schema aussprechen.

Nach Durchführung einer neoadjuvanten Therapie beziehungsweise dem präoperativen Teil der perioperativen Chemotherapie erfolgt vor der Operation ein Restaging, um das Therapieansprechen zu evaluieren. Hierfür können entweder CT oder ÖGD eingesetzt werden, wobei die Datenlage hinsichtlich der Genauigkeit der beiden Verfahren nicht eindeutig ist.

Yoshikawa et al. untersuchten in ihrer Studie die Genauigkeit der CT im Restaging bei 75 Patienten mit Magenkarzinom nach durchgeführter neoadjuvanter Chemotherapie. Für das T-Restaging wurde die Methode von Haberman et al. [28] angewandt: als T1-Tumoren wurden diejenigen klassifiziert, die bildmorphologisch nicht erkennbar waren. T2-Tumoren wurden definiert als fokale oder diffuse Wandverdickungen. Transmurale Tumoren wurden als T3 klassifiziert und T4 waren diejenigen, bei denen eine Infiltration von Nachbarorganen zu beobachten war. Das N-Restaging erfolgte nach RECIST 1.0-Kriterien.

Insgesamt ergab sich eine Genauigkeit von 42.7% für das T-Restaging. Dabei kam es in 10,7% zu einem Under- in 46,7% zu einer Overstaging. Für das N-Staging ergab sich eine Genauigkeit von 44%, mit 29,3% Under- und 26,7 % Overstaging. Wenn es lediglich um die Frage ging, ob Lymphknotenmetastasen vorlagen oder nicht, ergab sich eine Genauigkeit von 70,7%, eine Sensitivität von 84,9% und eine Spezifität von 36,4%. Insgesamt lieferte in dieser Studie die CT also eine nicht zufriedenstellende Genauigkeit in der Evaluation des Therapieerfolgs nach neoadjuvanter Chemotherapie im T- und N-

Restaging. Die CT scheint jedoch eine gute Vorhersagekraft vorzuweisen, ob generell Lymphknotenmetastasen vorliegen [29].

Guo et al. untersuchten die Genauigkeit der ÖGD im Restaging bei 48 Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom nach durchgeführter neoadjuvanter Chemotherapie. Für das T-Restaging wurden als T1-Tumoren diejenigen klassifiziert, die die Mukosa und Submukosa infiltrierten, als T2 diejenigen mit Infiltration der Muscularis propria, als T3 diejenigen mit Beteiligung der Serosa und als T4 jene mit Infiltration benachbarter Strukturen und Organe. Im N-Restaging wurden echoarme Lymphknoten mit einem Durchmesser von mehr als 0,7 cm als pathologisch gewertet.

In 63% der Fälle stimmten das endosonographische und das pathologische T-Restaging überein. Die Sensitivitäten für die einzelnen T-Stadien betrugen 44,4% (T2), 68% (T3) und 90% (T4). In 31% der Fälle kam es zum Overstaging, in 6% zum Understaging. Für das N-Restaging ergab sich eine Sensitivität von 50% (N0) und 55,9% (N1). Overstaging lag in 15%, Understaging in 32% der Fälle vor [30]. Für fortgeschrittene Karzinome ergab sich in dieser Studie eine sehr gute Vorhersagekraft, wobei es insgesamt häufig zum Overstaging kam. Karzinome in niedrigeren T-Stadien wurden dagegen nur mit unzureichender Genauigkeit richtig klassifiziert.

Wang et al. untersuchten in ihrer retrospektiven Analyse bei 51 Patienten mit Magenkarzinomen, ob eine CT-Volumetrie der Tumorregion vor und nach neoadjuvanter Chemotherapie mit dem histopathologischen Restaging korreliert. Sowohl das Tumolvolumen vor und nach neoadjuvanter Chemotherapie als auch der prozentuale Volumenrückgang korrelierten signifikant mit dem pathologischen T-Staging und T-Restaging, wobei die höchste Korrelation für das posttherapeutische Tumolvolumen gemessen wurde ( $r = 0,546$ ,  $p < 0,001$ ). Für das N-Staging zeigte sich für das posttherapeutische Tumolvolumen eine signifikante Korrelation mit dem N-Status ( $r = 0,442$ ,  $p = 0,003$ ) [31].

Ein generelles Problem bei der Evaluation von post-chemotherapeutischen CT-Aufnahmen ergibt sich aus den feingeweblichen Veränderungen innerhalb der Tumorregion. Die neoadjuvante Chemotherapie induziert beispielsweise einen fibrotischen Umbau, welcher in der CT schwer von residualen Tumoranteilen unterschieden werden kann, sodass es zu Overstaging kommen kann [32].

Ein möglichst akkurates Restaging ist von großer Bedeutung. In einer retrospektiven Studie von Chirieac et al. war bei 56% der untersuchten Patienten ein Downstaging nach neoadjuvanter Therapie zu beobachten. Das revidierte Tumorstadium erwies sich als guter prognostischer Faktor hinsichtlich des 5-Jahresüberlebens und des progressionsfreien Überlebens [33].

Antikörper basierte Therapien halten auch in der Therapie von AEG Einzug. Ein mögliches Therapieziel ist HER2 (Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor Typ 2), der in AEG überexprimiert sein kann. Dies ermöglicht die Therapie mit Trastuzumab. Im sogenannten ToGA-Trial von Bang et al., einer randomisierten Phase-III-Studie wurde der Effekt von Trastuzumab bei Patienten mit Magenkarzinomen und AEG untersucht, wobei 18% der eingeschlossenen Patienten ein AEG aufwiesen. Bei Hinzuziehen von Trastuzumab zur klassischen Chemotherapie mit 5-FU und Cisplatin ergab sich eine Verlängerung des medianen Überlebens von 11,1 Monaten in der Kontrollgruppe auf 13,8 Monate in der Interventionsgruppe [34].

#### 1.1.5 Regressionsgrade

Zur Evaluation des Therapieansprechens werden verschiedene sogenannte Regressionsgrade (TRG) verwendet. Diese beurteilen therapieassoziierte regressive histopathologische Veränderungen im Bereich des Tumors und erlauben somit Rückschlüsse auf den Therapieerfolg. Im deutschsprachigen Raum werden die TRG nach Becker und Mandard und verwendet. Eine von AJCC/CAP modifizierte Version des Ryan-Scores findet Anwendung im angloamerikanischen Raum.

Der TRG nach Mandard betrachtet das Verhältnis zwischen Tumor und dem Vorliegen von Fibrose und unterteilt sich in fünf Grade. Je höher der Grad ist, desto mehr Tumorzellen liegen im Vergleich zu fibrotischen Veränderungen vor [35]. Ursprünglich wurde er an Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus getestet, er wird jedoch auch zur Beurteilung bei Adenokarzinomen verwendet [36].

| TRG nach Mandard | Beschreibung                                             |
|------------------|----------------------------------------------------------|
| 1                | Fibrose ohne Anhalt für Residualtumor                    |
| 2                | Fibrose mit vereinzelt Tumorzellen                       |
| 3                | Fibrose und Residualtumor, wobei Fibrose überwiegt       |
| 4                | Fibrose und Residualtumor, wobei Residualtumor überwiegt |
| 5                | Tumor ohne Anhalt auf Regression                         |

**Tabelle 1:** TRG nach Mandard et al. [37]

Das TRG-System nach AJCC/CAP ist eine modifizierte Version des TRG nach Ryan. Dieses wurde initial an Rektumkarzinomen untersucht [38].

| TRG nach AJCC/CAP | Beschreibung                                |
|-------------------|---------------------------------------------|
| 0                 | Kein Residualtumor                          |
| 1                 | Einzelne Tumorzellen                        |
| 2                 | Residualtumor mit desmoplastischer Reaktion |
| 3                 | Minimale Regression                         |

**Tabelle 2:** TRG nach AJCC/CAP [38]

Der TRG nach Becker beschreibt den Anteil an Residualtumor, welcher im ursprünglichen Tumorbett nach neoadjuvanter Chemotherapie vorliegt. Anhand von pathologischen Kriterien wird der Anteil intakter neoplastischer Zellen im Tumorgewebe beschrieben. Beispiele hierfür sind das Ausmaß einer transmuralen Fibrose oder die Anwesenheit von Schaumzellen

| TRG nach Becker | Beschreibung                                                               |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 1a              | Kein Residualtumor (komplette Regression)                                  |
| 1b              | < 10% intakte neoplastische Zellen im Tumorbett (subtotale Regression)     |
| 2               | 10 - 50 % intakte neoplastische Zellen im Tumorbett (partielle Regression) |
| 3               | > 50 % neoplastische Zellen im Tumorbett (geringe Regression)              |

**Tabelle 3:** TRG nach Becker et al. [37]

Der TRG nach Becker wurde ursprünglich zur Beurteilung von Magenkarzinomen entwickelt [37]. Seine prognostische Aussagekraft gilt jedoch auch bei AEG. So konnte

gezeigt werden, dass eine komplette oder subtotale Ansprechrate mit einer besseren Prognose hinsichtlich des 5-Jahresüberlebens einhergeht [39]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Becker et al. in einer Studie mit 480 Patienten mit Adenokarzinomen des Magens und AEG. Hier zeigte sich der TRG in einer multivariaten Analyse als unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben [40]. Spoerl et al. untersuchten die Aussagekraft des TRG nach Becker hinsichtlich des 3-Jahresüberlebens bei 363 Patienten mit AEG. Die 3-Jahresüberlebensrate war für den Regressionsgrad 1a 82,8% (95% KI 70,1 - 97,8%), für 1b 71,3% (95% KI 60,9 - 83,5%) für 2 53,1% (95% KI 43,3 - 65,0%) und für 3 37,9% (95% KI 30,7 - 46,8%) [41].

Die TRGs nach Mandard und Becker unterschieden sich nicht signifikant in ihrer prognostischen Aussagekraft [42]. In einer Studie von Wu et al. zeigte sich bei sechs verschiedenen Pathologen, die den TRG nach Becker bestimmten Interraterreliabilitäten von  $0,88 \pm 0,03$   $p < 0,000001$  (TRG 1a),  $0,62 \pm 0,03$   $p < 0,000001$  (TRG 1b),  $0,51 \pm 0,03$   $p < 0,000001$  (TRG 2) und  $0,85 \pm 0,03$   $p < 0,000001$  (TRG 3) [43]. In einer Studie von Mirza et al. zeigte sich der TRG nach Becker etwas besser reproduzierbar als Mandard (k-Scores von 0,52 vs. 0,44) [44]. Da eine hohe Reproduzierbarkeit eines Scoring-Systems unabdingbar für dessen Aussagekraft ist, wurde in dieser Dissertation der TRG nach Becker verwendet.

Insgesamt liefert TRG nach Becker einerseits wertvolle Informationen hinsichtlich der weiteren Prognose der Patienten. Andererseits erlaubt er die Kontrolle des Therapieerfolgs. Dies erfolgt jedoch erst nach der Operation. Bei Nichtansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie oder Progress könnte eine zügige Resektion erfolgen, weshalb Methoden zur früheren Therapieevaluation dringend benötigt werden.

## 1.2 Quantitative Radiologie

Die CT-Bildgebung spielt eine wichtige Rolle in der Diagnostik und Therapieüberwachung von AEG. Die Durchführung jeder Bildgebung generiert eine enorme Menge an Daten. Die Extraktion quantifizierbarer Merkmale aus diesen Daten mit dem Ziel, physiologische oder pathologische Prozesse beurteilen zu können, definiert laut der Quantitative Imaging Biomarkers Alliance den Begriff der quantitativen Radiologie. Solche Merkmale sind beispielsweise normalisierte Dichtewerte in CT-Aufnahmen.

Im Rahmen einer CT-Untersuchung werden Röntgenstrahlen in Abhängigkeit der Gewebedichte unterschiedlich stark abgeschwächt. Dieses Signal wird über eine Fourier-Transformation übersetzt in unterschiedliche Graustufen, welche in Hounsfield-Einheiten (HU) angegeben werden. Per definitionem hat destilliertes Wasser 0 HU, während Luft – 1000 HU hat. Sehr dichte Gewebe wie Knochen weisen positive HU-Werte auf und liegen bei ungefähr 1000 HU für normale Knochen und bis zu 2000 HU für sehr dichte Knochen wie der Gehörknöchelchen. Insgesamt kann ein CT-Bild eine Bandbreite von über 4000 HU erzeugen [45]. Das menschliche Auge vermag jedoch nur zwischen 30 unterschiedlichen Graustufen zu differenzieren [46], womit sich ein Informationsverlust ergibt.

Ein einfaches Beispiel für die Verwendung von quantitativen Bildmerkmalen sind Regions of Interest (ROI) zur Unterscheidung von benignen und malignen Läsionen. Agochukwu et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie Nierenzysten und Nierenzellkarzinome auf ihre Dichtewerte und konnten einen signifikanten Unterschied ermitteln. So ergaben sich bei Nierenzellkarzinomen signifikant höhere Dichtewerte, als bei Zysten ohne Überlappung der beiden Gruppen [47]. Die klinische Konsequenz, die sich aus diesen Studienergebnissen ergibt, ist, dass Nierenläsionen bis zu einem bestimmten HU-Wert als höchstwahrscheinlich benigne eingestuft werden können und so auf weitere invasive Diagnostik verzichtet werden kann. Andererseits bieten hohe HU-Werte eine Rationale für eine zügige weitere Abklärung.

Es existieren verschiedene Leitlinien, die eine einheitliche Bewertung des Therapieansprechens bei Tumorerkrankungen auf Basis von Merkmalen der quantitativen Radiologie ermöglichen. Ein Beispiel hierfür sind die RECIST-Guidelines (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), die 2000 eingeführt und 2009 aktualisiert wurden und als quantitatives Merkmal den maximalen Tumordurchmesser verwenden. Zunächst sollen messbare ( $\geq 10$  mm in der CT-Aufnahme mit einer Schichtdicke von  $\leq 5$  mm) und nicht-messbare Läsionen ( $< 10$  mm oder beispielsweise Skelettmetastasen ohne Weichteilkomponenten, Aszites) identifiziert und schließlich diejenigen Zielläsionen (maximal zwei pro Organ und fünf insgesamt) definiert werden, welche im Verlauf beobachtet werden sollen. Auf Basis der Veränderung der Summe der Durchmesser der Zielläsionen wurden vier Kategorien definiert: Komplette Remission (CR), partielle Remission (PR), stabile Erkrankung (SD) und progrediente Erkrankung (PD) [48][49].

Es kann kritisiert werden, dass die RECIST-Kriterien lediglich den maximalen Tumordurchmesser als einziges Merkmal analysieren und somit in ihrer Aussagekraft eingeschränkt sind. Wie bereits erwähnt kommt es im Rahmen der neoadjuvanten Chemotherapie zu fibrotischen Veränderungen im Bereich des Tumors, welche nicht zwingend mit einem Rückgang des Durchmessers einhergehen. So kann es zu Fehlklassifizierungen kommen [32].

Eine mögliche Erweiterung der RECIST-Kriterien bieten die Choi-Kriterien, die zusätzlich Veränderungen der Dichtewerte berücksichtigen [50] und für gastrointestinale Stromatumore, die mit Imatinib therapiert wurden, eine bessere Sensitivität zeigen konnten [51]. Ebenso scheinen sie im Therapiemonitoring von hepatozellulären Karzinomen nach transarterieller Radioembolisation den RECIST-Kriterien überlegen zu sein [52].

Ein weiteres vielversprechendes Feld im Bereich der quantitativen Radiologie ist die Texturanalyse. Hierbei werden durch verschiedene Merkmale Rückschlüsse auf die Heterogenität einer zu untersuchenden Region gezogen, indem die Beziehung und Verteilung der Graustufen der Voxel analysiert wird. Zunächst wird ein Pixel-Histogramm von einer zu untersuchenden ROI erstellt, in welchem die HU-Einheiten auf der x-Achse und die Anzahl der Pixel auf der y-Achse aufgetragen sind. Der so entstehende Graph visualisiert die Verteilung der HU-Einheiten der einzelnen Pixel. Einfache Merkmale der Texturanalyse können bereits der *Mittelwert* oder die *Standardabweichung* der Graustufen sein. *Skewness* bezeichnet die Links- oder Rechtsverschiebung, also die Asymmetrie der Verteilungskurve. Durch komplexere statistische Methoden kann die Beziehung der einzelnen Pixel zueinander analysiert werden. So kann beispielsweise die *Entropie* berechnet werden, welche ein Maß für die Irregularität innerhalb der ROI ist [53].

Giganti et al. untersuchten die CT-Scans von Magenkarzinomen und AEG (Siewert II und III) und fanden eine signifikante Assoziation zwischen geringerem Gesamtüberleben und folgenden quantitativen Merkmalen: *Entropie*, *maximaler HU-Wert* und *Skewness* [54].

Eine weitere Studie untersuchte 26 Patienten mit HER2-positiven Magenkarzinomen, die mit Trastuzumab behandelt wurden und zeigte, dass eine höhere Heterogenität (Varianz der HU-Werte, erhöhter Kontrast zwischen benachbarten Pixeln) innerhalb der Tumorregion mit einem besseren Überleben assoziiert war [55]

Einschränkungen findet die Texturanalyse in ihrer Komplexität. Die Erfassung von Merkmalen wie *Skewness* setzt die Verwendung Programmen voraus, die gegebenenfalls nicht in jeder Klinik vorhanden sind. Außerdem sind komplexere Merkmale weniger intuitiv nachvollziehbar. Einfache Merkmale wie die HU-Werte sind dagegen robuster.

Weitere verbreitete Einsatzgebiete der quantitativen Radiologie finden sich bei der Magnetresonanztomographie. Ein Beispiel hierfür ist die diffusionsgewichtete Sequenz (DWI), welche die Brown'sche Bewegung von Wassermolekülen analysiert. Sie bewegen sich nicht frei im Gewebe, sondern werden beispielsweise durch Zellmembranen oder pathologische Prozesse begrenzt. Diffusionsgestörte Bereiche zeigen sich hyperintens in der DWI-Sequenz. Da es sich um eine T2-Sequenz handelt, kann es bei alleiniger Betrachtung der DWI zu einer Fehlbeurteilung anderer T2-Hyperintensitäten kommen. So zeigt sich ein vasogenes zerebrales Ödem beispielsweise ebenso T2-hyperintens, jedoch ohne Diffusionsrestriktion. Um also sicherzugehen, dass es sich tatsächlich um eine Diffusionsstörung handelt, wird der Apparent Diffusion Coefficient (ADC) berechnet und in einer ADC map visualisiert. Dieser quantifiziert Diffusionsrestriktionen, welche sich in der ADC-map als hypointens visualisiert werden [56]. In der Diagnose von akuten ischämischen Schlaganfällen eignet sich die DWI-Sequenz besser als die native CT-Untersuchung [57]. Jedoch wird aufgrund der kürzeren Untersuchungsdauer weiterhin primär eine CT-Bildgebung in der Akutsituation durchgeführt.

In der Tumordiagnostik erlaubt die DWI eine Aussage über die Zellularität der Läsion. In einem zellreichen Tumor wie einem zerebralen Lymphom findet sich eine eingeschränkte Beweglichkeit von Wassermolekülen und damit eine verminderte Diffusion [58]. Allgemein ist eine stärkere Diffusionsrestriktion mit einer höheren Zellularität und somit mit einer höheren Malignitätsgrad bei Gliomen verbunden [59].

Bei Magenkarzinomen zeigten sich signifikant niedrigere ADC-Werte als in der normalen Magenschleimhaut [60]. Die DWI-Sequenz scheint also geeignet, die Zellularität einer Region zu beurteilen. In der Praxis ist sie jedoch anfällig für Suszeptibilitätsartefakte die durch Luft und die Peristaltik des Magens entstehen können [61]. Die CT-Bildgebung ist ihr in dieser Hinsicht überlegen, da es durch die viel schnellere Scanzeit zu weniger Artefakten kommt. Aufgrund der kürzeren Untersuchungsdauer und der geringeren Untersuchungskosten der CT gibt es aktuell keine S3-Leitlinienempfehlung zur Durchführung einer MRT zum Staging und zur Therapieüberwachung bei AEG.

Der zunehmende Einsatz von Radiomics sowie der Methoden der künstlichen Intelligenz birgt großes Potenzial. Das Teilgebiet Radiomics versucht das Problem des Informationsverlustes bei der quantitativen Analyse von für den Menschen nicht erkennbaren Bildmerkmalen zu lösen. Der Begriff Radiomics setzt sich aus *radiology* und dem Suffix *-omics* zusammen. Unter Letzterem versteht man „die Erforschung eines aus Teilkomponenten bestehenden Systems mit dem Ziel, das ganzheitliche Zusammenspiel der einzelnen Komponenten zu verstehen“ [62]. Es geht also darum, Merkmale aus radiologischen Bilddaten gezielt zu analysieren und miteinander in Verbindung zu setzen, um somit verborgene Zusammenhänge erkennbar zu machen. Durch Korrelation mit patientenbezogenen Daten und statistischer Auswertung sollen so unterschiedlichste klinische Fragestellungen untersucht werden. Gerade in der Onkologie ergeben sich interessante Anwendungsgebiete, beispielsweise hinsichtlich Staging, Evaluation des Therapieansprechens oder Prognose von malignen Erkrankungen.

Die zu untersuchenden Merkmale können im Voraus festgelegt werden. Mit der immer weiter verbreiteten Hinzunahme von Algorithmen, die auf Methoden der künstlichen Intelligenz basieren, ergeben sich aus Sicht der Radiomics-Forschung große Chancen. Neuronale Netze sind in der Lage, anhand der Bilddaten zu „lernen“, welche Merkmale relevant für die jeweiligen Fragestellungen sind. Diese Merkmale können so komplex sein, dass sie für den Menschen nicht intuitiv sind, sodass sie unter normalen Umständen nicht untersucht worden wären, trotz ihrer potenziellen Relevanz. Es konnte gezeigt werden, dass die durch neuronale Netze erzeugten Merkmale robuster gegenüber technischen Heterogenitäten sind als klassische Radiomics-Merkmale [63].

## 2. Hauptteil

### 2.1 Zielsetzung dieser Arbeit

Während die relativen Inzidenzen für Plattenepithelkarzinome des Ösophagus und für distale Magenkarzinome sinken, steigen sie für AEG. Leitliniengerecht können AEG ab einem Tumorstadium von  $T \geq 2$  mit einer neoadjuvanten (Radio-)Chemotherapie vorbehandelt werden, was zu einer besseren Eindämmung des Tumorgeschehens direkt am Läsionsort sowie in der Peripherie führen und eine organsparende Operationstechnik ermöglichen kann. Die Kombinationstherapie ist der alleinigen chirurgischen Resektion meist überlegen. Es gibt jedoch Patienten, die nicht auf die neoadjuvante Chemotherapie ansprechen. Diese Non-Responder sind einerseits der Toxizität der Therapie ausgesetzt. Andererseits wird die chirurgische Resektion verzögert. Aktuell gibt es keinen etablierten Standard der Überwachung des Therapieerfolgs. Erst postoperativ wird der Regressionsgrad anhand histologischer Veränderungen des Resektates ermittelt.

Der TRG nach Becker eignet sich sehr gut zur Beurteilung des neoadjuvanten Therapieansprechens, da er den Anteil an vitalen Tumorzellen im Tumorbett angibt. Zudem korreliert er mit der histopathologischen Tumorkategorie nach neoadjuvanter Behandlung (ypT), dem Lymphknotenbefall, der Lymphgefäßinvasion und dem Gesamtüberleben der Patienten. Non-Responder, die durch  $>10\%$  verbleibende Tumorzellen gekennzeichnet sind, weisen eine höhere postoperative pulmonale Morbidität, eine höhere 30-Tage-Sterblichkeitsrate und eine schlechtere Überlebensrate auf als Responder [64].

Eine frühere sichere Unterscheidung zwischen Respondern und Non-Respondern wäre daher ein sehr hilfreiches diagnostisches Instrument, um die Therapie von AEG zu optimieren. Da die CT-Bildgebung als Standarduntersuchung zum Staging bei AEG gehört, eine sehr kurze Untersuchungsdauer hat und ubiquitär verfügbar ist, eignet sie sich als Bildgebungsmodalität für diese Fragestellung. Es konnte bereits gezeigt werden, dass sich die HU-Werte in Tumoren nach neoadjuvanter Therapie verändern [65].

Der Ansatz dieser Dissertation ist die nicht-invasive Vorhersage des neoadjuvanten Therapieansprechens durch einfache Methoden der quantitativen Bildgebung. Das Ziel war es, die einzelnen Regressionsgrade nach Becker anhand von Veränderungen der HU-Werte innerhalb der Tumorregion in CT-Aufnahmen vor Beginn und nach Abschluss

der neoadjuvanten Chemotherapie vorausszusagen. Dafür wurden manuell Linienprofile in der Tumorregion platziert.

## 2.2 Patientenkollektiv

Die Studie wurde als retrospektive monoinstitutionale Kohortenstudie durchgeführt. Die Datenakquise und Analyse wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigt (Protokoll 180/17S).

Untersucht wurden Patienten mit AEG zwischen dem 01.01.2009 und dem 01.08.2022, die im Klinikum rechts der Isar behandelt wurden. Die Einschlusskriterien waren:

- Erfolgte neoadjuvante Chemotherapie vor operativer Tumorresektion oder palliativer Therapie
- Histologisch gesichertes AEG
- Vorliegende CE-CT-Aufnahmen vor Beginn und nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie.

Die Ausschlusskriterien waren:

- Histologisch gesichertes Plattenepithelkarzinom
- Eingeschränkte Beurteilbarkeit der CT-Untersuchungen (beispielsweise bei Bewegungs- oder Atemartefakten)
- Kein Follow-up

Die Aufnahme der CE-CT erfolgte sowohl in der arteriellen als auch in der venösen Kontrastmittelphase, 70 Sekunden nach Applikation des iodhaltigen Kontrastmittels (Ultravist®-370, Bayer, 80 ml, 3.5 ml/s) im Rahmen eines standardisierten CT-Protokolls. Das Bolus-Tracking erfolgte mittels einer in der Aorta platzierten ROI.

Zusätzlich wurden die Befunde durchgeführter Endoskopieuntersuchungen analysiert. 84 Patienten erhielten ein initiales Staging, bei 72 Patienten lagen die Befunde für ein präoperatives Restaging nach Abschluss der neoadjuvanten Chemotherapie vor. Das proximale und distale Tumorende gemessen am Abstand in Zentimetern zum Mund wurde bestimmt und die präoperativen Ergebnisse mit dem Ausgangsbefund verglichen. Zudem wurden regressive Veränderungen innerhalb der Tumorregion dokumentiert. Je nach Gesamtbefund wurden die Patienten als PD, SD oder CR klassifiziert.

Histopathologische Untersuchungen der Tumorresektate inklusive TRG nach Becker lagen für 83 Patienten vor. Zusätzlich zu den einzelnen Graden wurden die Patienten als Responder (TRG 1a und 1b) oder Non-Responder (TRG 2 und 3) eingeteilt.

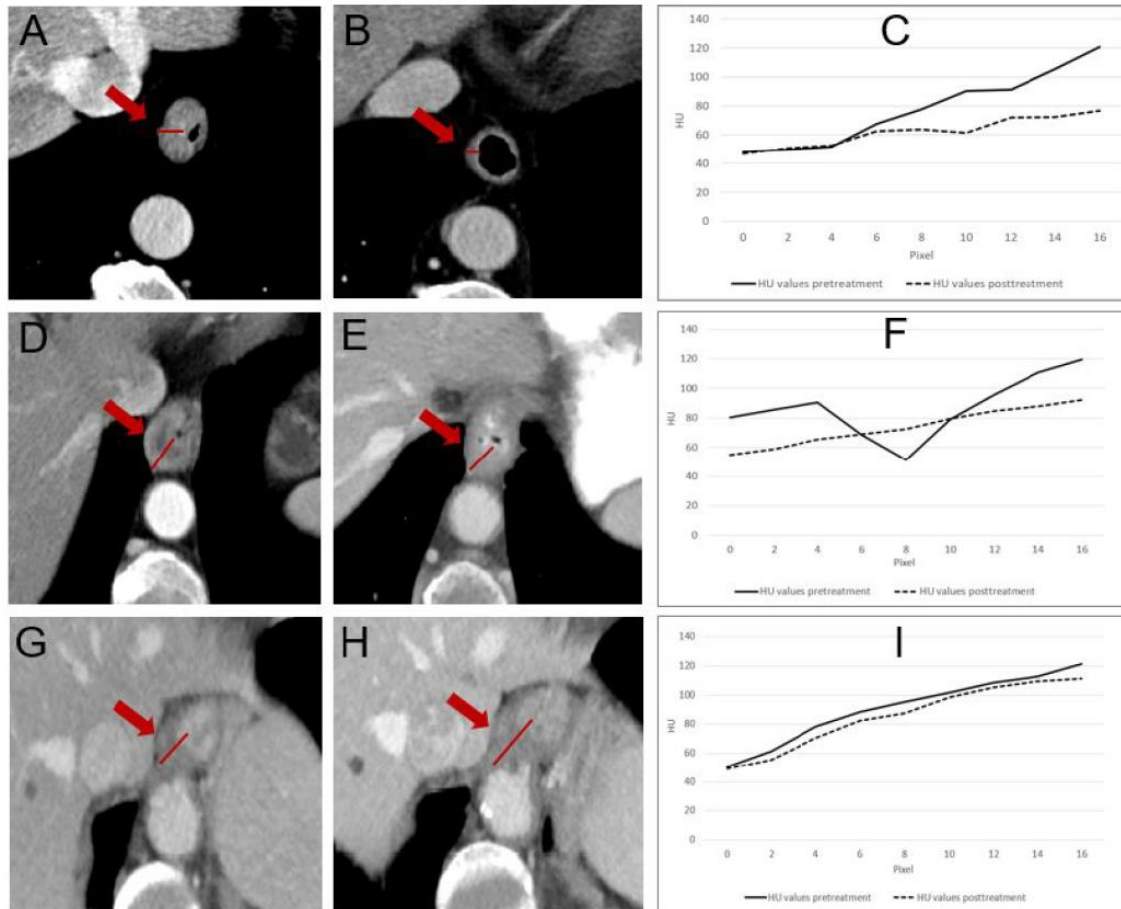
## 2.3 Methoden

### 2.3.1 Bildanalyse

Die Bildanalyse erfolgte durch einen erfahrenen Radiologen. In der axialen Bildserie wurde manuell die Schicht mit der höchsten Tumordichte identifiziert. Anschließend wurde in der Software ImageJ® eine Linie beginnend von der normalen Ösophagus- bzw. Magenwand bis zum luminalen Tumorende gezogen. Die Software bestimmte für jeden Pixel auf dieser Linie den zugehörigen HU-Wert.

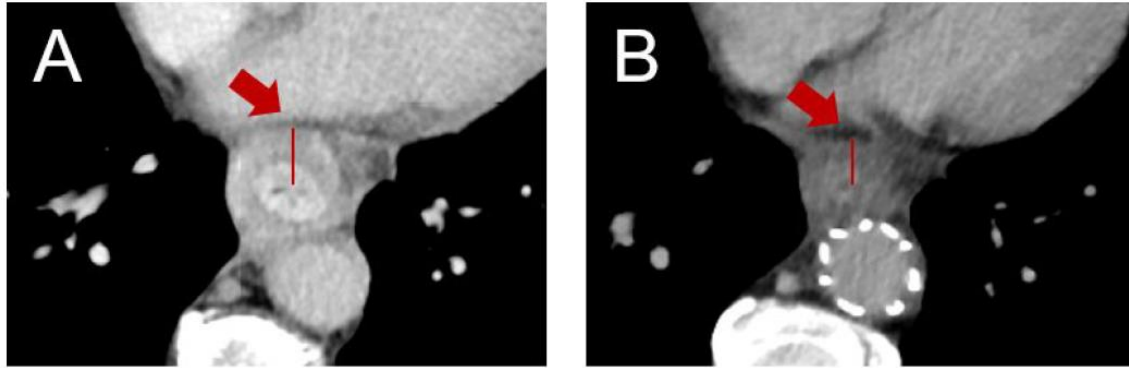
Als quantitative Merkmale wurden die maximale HU-Wert innerhalb des Linienprofils (WallHU-Max) sowie das Delta der HU-Einheiten des Tumorgewebes und der normalen Schleimhaut (WallHU-Delta) vor Beginn und nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie berechnet. Abbildungen 1 und 2 zeigen dies exemplarisch für vier verschiedene Patienten auf.

Eine ROI mit einem Durchmesser von 5 mm wurde in der Aorta thoracoabdominalis platziert und zur Normierung herangezogen. Dabei wurde jeder gemessene HU-Wert durch den HU-Wert der Aorta dividiert, um Unterschiede im Kontrastmittelverhalten zwischen der einzelnen CT-Untersuchungen zu berücksichtigen.



**Abbildung 1:** Linienprofile bei drei Patienten mit AEG vor und nach neoadjuvanter Chemotherapie

**A** zeigt ein CE-CT eines Patienten mit AEG Siewert I. Ein Linienprofil wurde in der Tumorregion platziert, beginnend an der Außenwand des Ösophagus bis zum luminalen Tumorende reichend. WallHU-Max beträgt 120,69, WallHU-Delta 69,05 **B** zeigt das CE-CT desselben Patienten nach Abschluss der neoadjuvanten Chemotherapie. Erneut wurde ein Linienprofil platziert. WallHU-Max beträgt 76,65, WallHU-Delta 24,19. Bei diesem Patienten wurde nach Resektion ein TRG von 1b festgestellt. **C** zeigt eine graphische Darstellung der beiden Linienprofile. Das durchgezogene Linienprofil gehört zu A, das unterbrochene zu B. Hier zeigt sich ein deutlich geringerer WallHU-Max-Wert nach neoadjuvanter Chemotherapie. **D** und **E** zeigen die CE-CTs eines anderen Patienten mit AEG Siewert I. WallHU-Max beträgt 119,87 vor und 91,25 nach neoadjuvanter Chemotherapie, WallHU-Delta beträgt jeweils 39,75 und 33,80. Bei diesem Patienten wurde nach Resektion ein TRG von 2 festgestellt. **F** zeigt das zugehörige Diagramm. **G** und **H** zeigen die CE-CTs und Linienprofile eines Patienten mit AEG Siewert II. WallHU-Max beträgt 121,48 vor und 112,36 nach neoadjuvanter Chemotherapie. WallHU-Delta beträgt jeweils 71,08 und 61,33. Bei diesem Patienten wurde postoperativ ein TRG von 3 festgestellt. Es handelt sich also um einen Non-Responder. **I** zeigt das zugehörige Diagramm, in welchem sich keine wesentlichen Unterschiede in WallHU-Max darstellen.



**Abbildung 2:** Linienprofile bei einem Patienten mit AEG vor und nach neoadjuvanter Chemotherapie

**A** zeigt das CE-CT eines Patienten mit AEG Siewert I, bei dem ein Linienprofil innerhalb der Tumorregion platziert wurde. WallHU-Max 129,75, WallHU-Delta 94,57. **B** zeigt denselben Patienten nach neoadjuvanter Chemotherapie. Hier beträgt WallHU-Max 84,78 und WallHU-Delta 39,53. Bei diesem Patienten lag postoperativ ein TRG von 1a vor

Um die Interraterreliabilität zu analysieren, wurden die quantitativen Merkmale von 40 Patienten von einem zweiten erfahrenen Radiologen untersucht und der Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) berechnet.

Darüber hinaus wurden die präoperativen CE-CTs von einem erfahrenen Radiologen gemäß der RECIST1.1-Kriterien als PR, SD oder PD klassifiziert.

Jedes der oben genannten quantitativen Merkmale wurde auf signifikante Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern untersucht und bei tatsächlich vorliegenden signifikanten Unterschieden weiter auf Unterschiede zwischen den einzelnen Regressionsgraden nach Becker getestet.

### 2.3.2 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mittels Python (Version 3.8) und SciPy (Version 1.10.1) durchgeführt. Kategoriale Variablen wurden als Prozentwerte und Häufigkeiten angegeben, kontinuierliche Variablen als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. Der Datensatz wurde visuell auf Normalverteilung geprüft. Der Mann-Whitney-U-Test wurde bei kategorialen Variablen, der zweiseitige t-Tests bei den kontinuierlichen Variablen angewendet. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant definiert.

## 2.4 Ergebnisse

### 2.4.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden 165 Patienten, bei denen zwischen dem 01.01.2009 und 01.08.2022 in unserer tertiären Einrichtung ein AEG diagnostiziert wurde, auf ihre Eignung zum Studieneinschluss überprüft. Von diesen wurden 60 Patienten aufgrund fehlender Nachbeobachtungsdaten ausgeschlossen. Das Durchschnittsalter bei der Diagnose betrug  $67 \pm 11$  Jahre (IQR: 60-76 Jahre; Spanne 26-85 Jahre). Das mediane Gesamtüberleben in der Kohorte betrug 33 Monate. 93 Patienten erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von einer Tumorresektion in kurativer Intention und 12 Patienten erhielten eine Chemotherapie in palliativer Intention. Die neoadjuvante Chemotherapie umfasste verschiedene Schemata, in erster Linie das FLOT-Schema (Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin und Docetaxel) in Kombination mit einer Immuntherapie (n=71) oder das FOLFOX-Schema (Folinsäure, Fluorouracil und Oxaliplatin) (n=14). Darüber hinaus wurden bei 8 Patienten individualisierte Chemotherapieschemata angewendet. Die histopathologische Tumorklassifizierung der Patienten nach neoadjuvanter Chemotherapie ist in Tabelle 4 abgebildet.

| ypT | ypT0 | ypT1 | ypT2 | ypT3 | ypT4 |
|-----|------|------|------|------|------|
| n   | 18   | 12   | 15   | 48   | 0    |

**Tabelle 4:** T-Staging nach neoadjuvanter Chemotherapie für die Studienpopulation

Tabelle 5 zeigt die Verteilung der einzelnen TRG nach Becker innerhalb der Kohorte.

| TRG nach Becker | 1a | 1b | 2  | 3  |
|-----------------|----|----|----|----|
| n               | 22 | 23 | 25 | 23 |

**Tabelle 5:** TRG nach Becker der Studienpopulation

### 2.4.2 Bildgebung und Korrelation mit dem histopathologischen TRG nach Becker

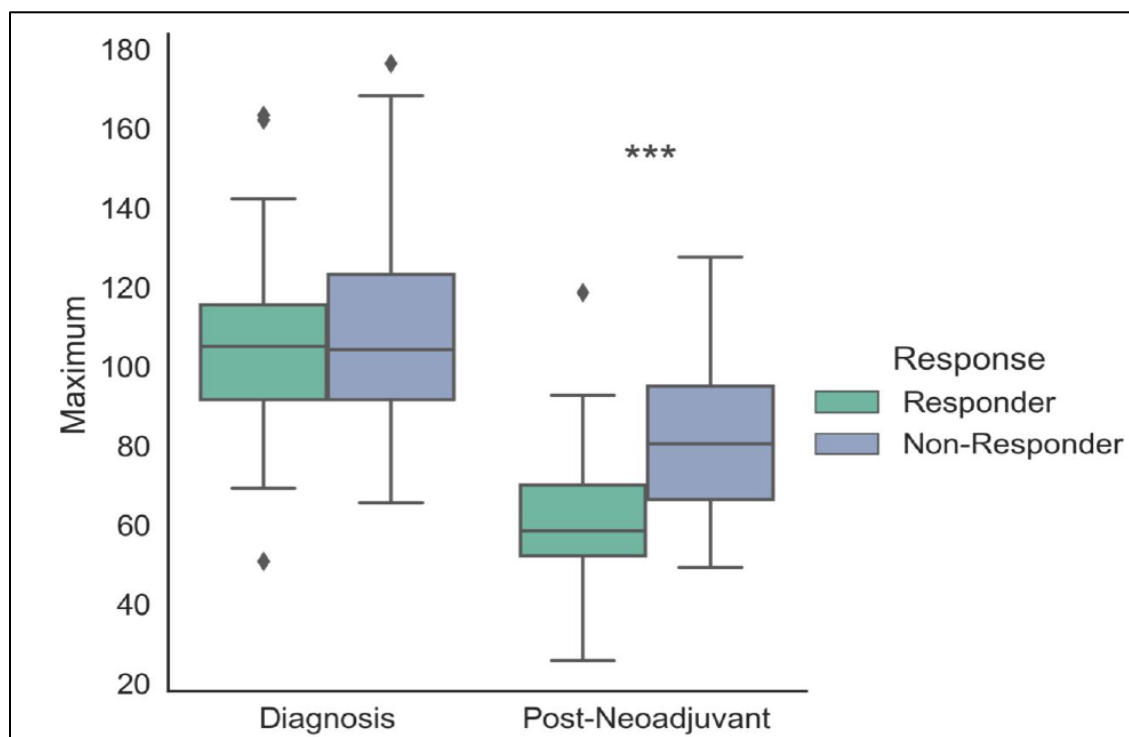
Die Analyse der CE-CTs nach Abschluss der neoadjuvanten Chemotherapie ergab signifikante Unterschiede für WallHU-Max und WallHU-Delta zwischen Respondern und Non-Respondern ( $61,07 \pm 16,73$  und  $83,05 \pm 21,66$ ,  $p < 0,001$ ;  $29,44 \pm 10,44$  und  $62,47 \pm 22,29$ ,  $p < 0,001$ ). Bei den CE-CTs vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie konnten jedoch weder WallHU-Max noch WallHU-Delta zwischen Respondern und Non-Respondern unterscheiden. Die Veränderungen von WallHU-Max und WallHU-Delta

zwischen Baseline- und präoperativem CE-CT ermöglichten ebenfalls keine signifikante Unterscheidung zwischen Respondern und Non-Respondern.

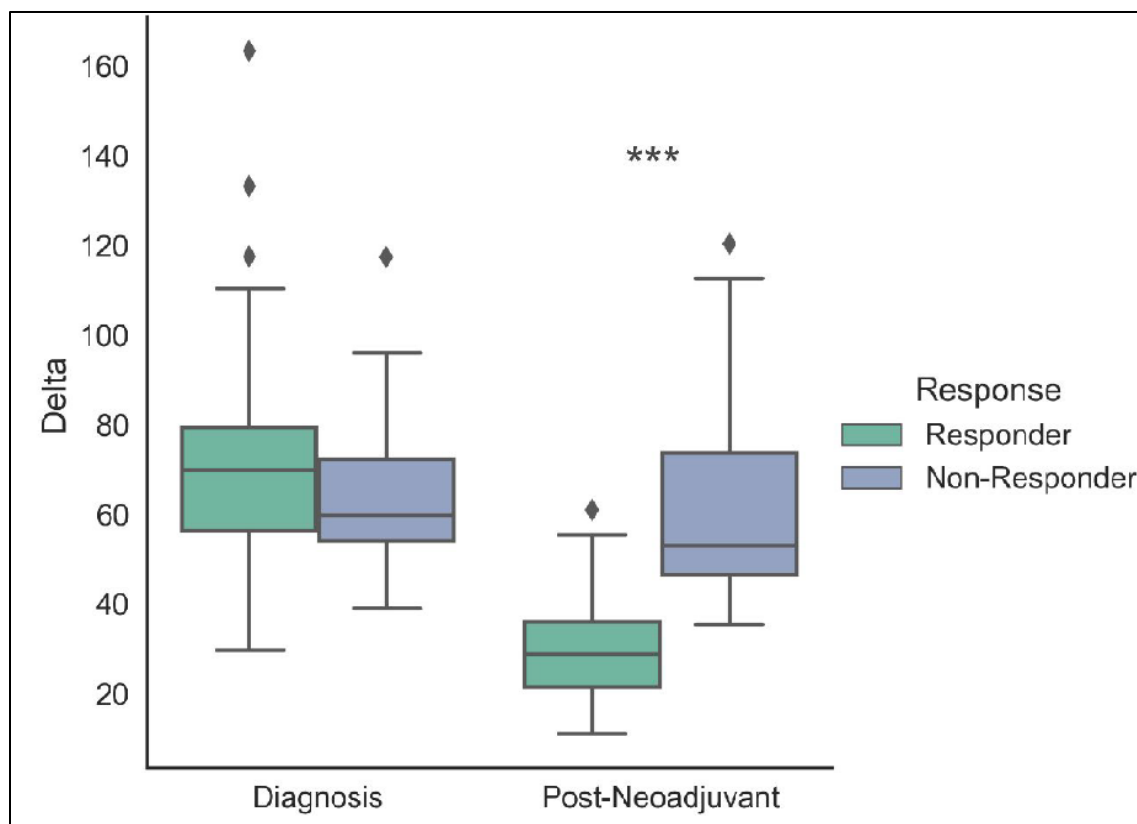
|                             | Responder   | Non-Responder | p-Wert  |
|-----------------------------|-------------|---------------|---------|
| Nach neoadjuvanter Therapie |             |               |         |
| WallHU-Max                  | 61,07±16,73 | 83,05±21,66   | p<0,001 |
| WallHU-Delta                | 29,44±10,44 | 62,47±22,29   | p<0,001 |

**Tabelle 6:** Vergleich von WallHU-Max und WallHU-Delta bei Respondern und Non-Respondern nach neoadjuvanter Chemotherapie

Eine graphische Darstellung zeigen Abbildungen 3 und 4.



**Abbildung 3:** Vergleich der Werte für WallHU-Max zwischen Respondern und Non-Respondern vor Beginn und nach Abschluss der neoadjuvanten Chemotherapie



**Abbildung 4:** Vergleich der Werte für WallHU-Delta zwischen Respondern und Non-Respondern vor Beginn und nach Abschluss der neoadjuvanten Chemotherapie

Im nächsten Schritt wurden die quantitativen Merkmale mit den einzelnen Regressionsgraden nach Becker verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 aufgelistet.

|              | 1a         | 1b         | 2          | 3           |
|--------------|------------|------------|------------|-------------|
| WallHU-Max   | 57,96±6,42 | 63,74±3,15 | 77,89±2,37 | 90,02±12,00 |
| WallHU-Delta | 22,27±3,94 | 27,18±5,54 | 38,6±9,55  | 59,63±3,73  |

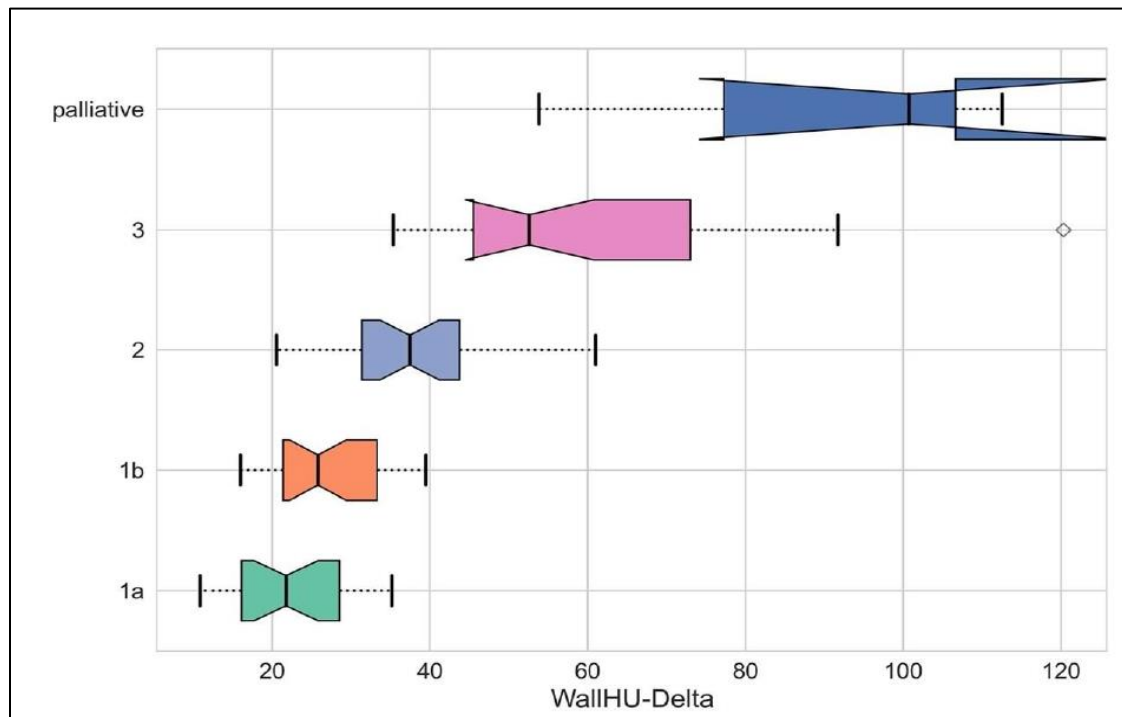
**Tabelle 7:** Vergleich von WallHU-Max und WallHU-Delta bei den für die einzelnen TRG nach Becker

Tabelle 8 zeigt die p-Werte für die Unterscheidung zwischen den einzelnen Regressionsgraden nach Becker. Für WallHU-Max ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen TRG 1b und 2 ( $p = 0,015$ ) und TRG 2 und 3 ( $p < 0,0001$ ). Zwischen TRG 1a und 1b ergab sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,22$ ). Bei WallHU-Delta ergaben sich zwischen allen Regressionsgraden signifikante Unterschiede (TRG 1a vs. 1b,  $p = 0,0206$ ; TRG 1b vs. 2,  $p < 0,0001$ ; TRG 2 vs. 3,  $p < 0,0001$ ).

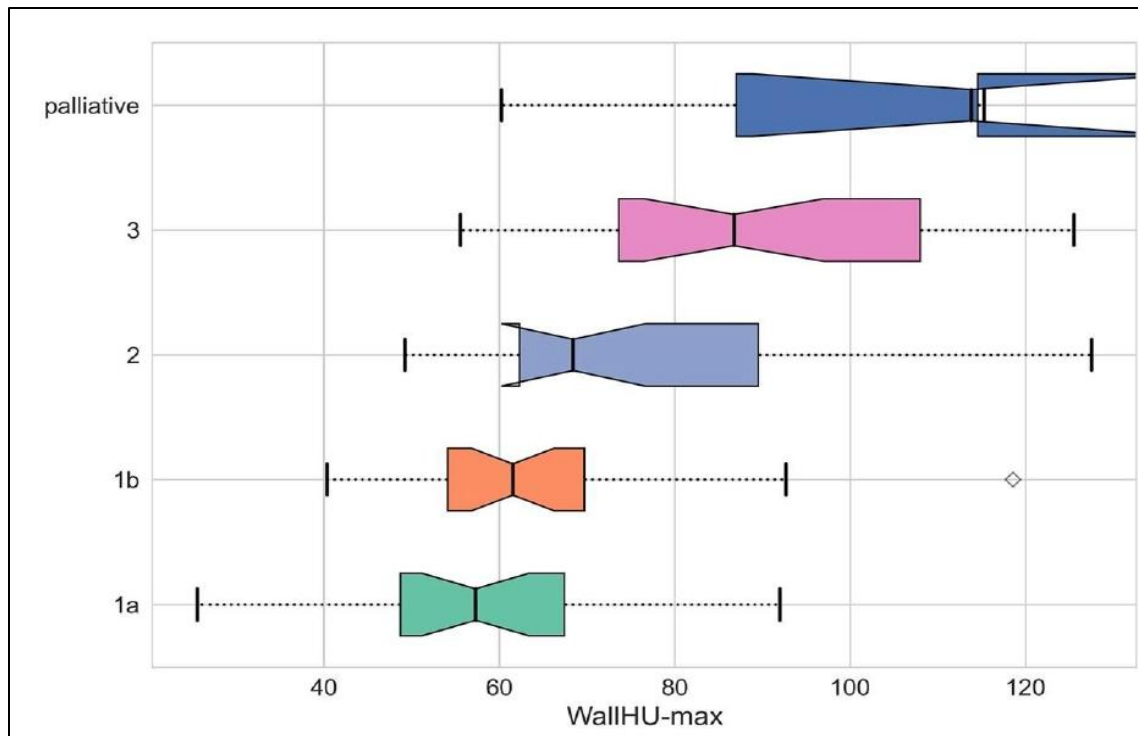
|              | 1a vs. 1b  | 1b vs. 2   | 2 vs. 3    |
|--------------|------------|------------|------------|
| WallHU-Max   | p = 0,22   | p = 0,015  | p < 0,0001 |
| WallHU-Delta | p = 0,0206 | p < 0,0001 | p < 0,0001 |

**Tabelle 8:** p-Werte für die Unterschiede zwischen den einzelnen TRG nach Becker

Die höchsten Werte für WallHU-Max und WallHU-Delta waren bei palliativ therapierten Patienten zu beobachten (s. Abbildung 5 und 6).



**Abbildung 5:** Vergleich von WallHU-Delta innerhalb der Tumorregion zwischen den verschiedenen TRG nach Becker und bei palliativ therapierten Patienten



**Abbildung 6:** Vergleich von WallHU-Max innerhalb der Tumorregion zwischen den verschiedenen TRG nach Becker und bei palliativ therapierten Patienten

Die Auswertung des ICC zeigte eine ausgezeichnete Interraterreliabilität für WallHU-Max und WallHU-Delta zu beiden Zeitpunkten der CT-Aufnahmen. Die Werte sind in Tabelle 9 aufgeführt.

|              | ICC vor neoadj. Chemotherapie | ICC nach neoadj. Chemotherapie |
|--------------|-------------------------------|--------------------------------|
| WallHU-Max   | 0,923 (KI95: 0,81 – 0,97)     | 0,82 (KI95: 0,57 – 0,93)       |
| WallHU-Delta | 0,93 (KI95: 0,82 – 0,97)      | 0,932 (KI95: 0,82 – 0,97)      |

**Tabelle 9:** Interraterreliabilität für WallHU-Delta und WallHU-Max

### 2.4.3 RECIST 1.1 und endoskopische Evaluation des Therapieansprechens

Um die Ergebnisse mit einer bereits etablierten Methode zur Therapieüberwachung zu vergleichen, wurden die RECIST 1.1 Kriterien auf die CE-CT Aufnahmen angewandt (n=105). In der Responder-Gruppe wurde bei 24 Patienten PR und bei 26 SD beschrieben, in der Non-Responder-Gruppe bei 18 Patienten PR und bei 37 Patienten SD. Kein Patient in der Gesamtkohorte wurde als PD oder CR eingestuft (s. Tabelle 10).

|               | CR | PR | SD | PD |
|---------------|----|----|----|----|
| Responder     | 0  | 24 | 26 | 0  |
| Non-Responder | 0  | 18 | 37 | 0  |

**Tabelle 10:** Therapieevaluation mittels RECIST 1.1 verglichen mit histopathologischem Therapieansprechen

Außerdem wurden alle verfügbaren präoperativen endoskopischen Berichtsdaten gesammelt (n=72). Nach der endoskopischen Re-Evaluierung nach neoadjuvanter Chemotherapie wiesen 5 Patienten in der Responder-Gruppe einen stabilen und 30 einen regressiven Befund auf. Im Gegensatz dazu hatte ein Patient in der Non-Responder-Gruppe einen progredienten Endoskopiebefund, während 15 Patienten als stabil eingestuft wurden und 21 Patienten Anzeichen einer regressiven Erkrankung aufwiesen (s. Tabelle 11).

|               | Regredienz | Stabil | Progredienz |
|---------------|------------|--------|-------------|
| Responder     | 30         | 5      | 0           |
| Non-Responder | 21         | 15     | 1           |

**Tabelle 11:** Therapieevaluation mittels ÖGD verglichen mit histopathologischem Therapieansprechen

Zur Berechnung von Sensitivität und Spezifität wurden die stabilen und progredienten Befunde als Non-Responder zusammengefasst. Bei RECIST 1.1 ergab sich eine Sensitivität von 0,57 und eine Spezifität von 0,59. Bei der endoskopischen Analyse war die Sensitivität 0,59, die Spezifität 0,76.

## 2.5 Diskussion

In dieser Studie wurde in CE-CT-Aufnahmen vor Beginn und nach Abschluss der neoadjuvanten Chemotherapie innerhalb eines manuell platzierten Linienprofils WallHU-Delta und WallHU-Max als quantitative Bildmerkmale identifiziert. Für die präoperativen CE-CT-Aufnahmen zeigten beide Merkmale im vorliegenden Patientenkollektiv signifikante Unterschiede zwischen histopathologischen Respondern und Non-Respondern nach Becker bei AEG-Patienten. Für das Merkmal WallHU-Delta ergab sich darüber hinaus eine signifikante Differenzierung der vier einzelnen histopathologischen Regressionsgrade.

Im Vergleich dazu konnten sowohl RECIST 1.1 als auch die endoskopische Re-Evaluierung nach neoadjuvanter Chemotherapie die Responder nicht verlässlich von

Non-Respondern unterscheiden. RECIST 1.1 ordnete 18 der 53 Non-Responder als PR ein, während kein Patient als PD klassifiziert wurde. Von den 50 Respondern wurden lediglich 24 als PR klassifiziert, 26 Patienten als SD.

In der endoskopischen Beurteilung des Therapieansprechens wurden bei 21 der 37 Non-Responder regrediente Veränderungen beschrieben, bei 15 Patienten eine stabile Konstellation und bei einem Patienten ein Progress. Bei den 35 Respondern wurde bei 30 eine Regredienz angegeben, bei fünf ein stabiler Befund und kein Patient wurde als progredient eingestuft. Es ergaben sich für beide Untersuchungsmodalitäten nicht zufriedenstellende Sensitivitäten und Spezifitäten. Insgesamt ermöglichten also weder RECIST 1.1 noch die endoskopische Untersuchung eine sichere Identifikation der Non-Responder, welche der Toxizität der neoadjuvanten Chemotherapie ausgesetzt waren, ohne von ihr zu profitieren.

Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen einer prospektiven multizentrischen Kohortenstudie von Achilli et al. Sie untersuchten bei 67 neoadjuvant therapierten Patienten mit Magenkarzinom die prognostische Aussagekraft des Regressionsgrades nach Becker sowie der Veränderung des Tumolvolumens gemäß RECIST 1.1. Dabei waren beide Kriterien jeweils signifikant mit einem verlängerten Gesamtüberleben sowie einem verlängerten krankheitsfreien Überleben assoziiert. Jedoch ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen CT-morphologischem und histopathologischen Ansprechen [66]. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die beiden Untersuchungsmodalitäten unterschiedliche Merkmale analysieren. Während die RECIST-Kriterien Änderungen des Tumordurchmessers berücksichtigen, evaluiert der TRG nach Becker die vitalen Tumorzellen auf mikroskopischer Ebene und erlauben somit eine genauere Bewertung des Therapieansprechens.

Während die Autoren eine signifikante Korrelation zwischen RECIST 1.1 und Gesamtüberleben feststellen konnten, zeigte sich in einer retrospektiven Studie von Tankel et al. mit 167 Patienten mit neoadjuvant therapierten ösophagealen Adenokarzinomen und AEG kein signifikanter Einfluss von Wanddicke und Tumorgroße im CE-CT auf das Gesamtüberleben [67].

Cihan et al. konnten zeigen, dass sich die im CT gemessenen Veränderungen der mittleren HU-Werte innerhalb einer ROI dafür eignen, zwischen Respondern und Non-Respondern bei Magenkarzinomen und AEG zu unterscheiden. Sie untersuchten in einer

retrospektiven Studie mit 108 Patienten, ob eine neoadjuvante Chemotherapie mit FLOT-Schema zu Änderungen der mittleren HU-Werte führte und somit als Prädiktor für das Therapieansprechen herangezogen werden konnte. Dabei verglichen sie die CT-Aufnahmen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und jene nach Abschluss von 4 Zyklen FLOT. Eine stärkere Abnahme der mittleren HU-Werte war demnach mit einem schlechteren Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie assoziiert. Als Erklärung für dieses womöglich kontraintuitiv anmutende Ergebnis führen die Autoren an, dass sich die HU-Werte einer durch Chemotherapie hervorgerufene Fibrosierung der Tumorregion nicht so stark von denen des Ursprungstumors unterscheiden [65]. In der bereits beschriebenen Studie von Tankel et al. war eine Abnahme der HU-Werte um >20 % mit einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben assoziiert [67]. Auch in dieser Dissertation zeigten die Veränderungen von WallHU-Max und WallHU-Delta von Baseline-CT zu präoperativem CT keine signifikanten Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern. Jedoch waren niedrigere Werte für WallHU-Delta und WallHU-Max nach neoadjuvanter Chemotherapie mit einem besseren Therapieansprechen assoziiert. Insgesamt liegt also eine unklare Datenlage vor, inwiefern eine Veränderung der HU-Werte sich zur Therapieevaluation eignet.

Ähnlich wie in der vorliegenden Studie analysierten Mazzei et al. einfache quantitative CT-morphologische Merkmale von 86 Patienten mit Magenkarzinomen vor Beginn und nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie auf ihre Vorhersagekraft des Regressionsgrades nach Becker. Die verwendeten Merkmale waren der maximale Tumordurchmesser, HU-Werte des Tumors normalisiert auf die Aorta in der arteriellen Phase sowie die Tumordinfiltrationstiefe. Der maximale Tumordurchmesser korrelierte signifikant mit den verschiedenen Regressionsgraden mit einer Sensitivität und Spezifität von 97,3% und 90,9% für Grad 1, 70,8% und 83,9% für Grad 2 und 76,4% und 80% für Grad 3 [68].

Beer et al. führten bei 21 Patienten mit fortgeschrittenen AEG eine CT-Volumetrie der Tumorregion und eine Messung des maximalen Tumordurchmessers vor und zwei Wochen nach Beginn einer neoadjuvanten Chemotherapie durch. Die Werte wurden danach mit dem histopathologischen Regressionsgrad nach Becker korreliert. Die relative Volumenabnahme des Tumors zeigte eine statistisch signifikante Korrelation mit dem Regressionsgrad für zwei der drei Rater. Der maximale Tumordurchmesser wies keine signifikante Korrelation auf [69].

Eine Einschränkung der beiden Studien kann auch hier die Tatsache sein, dass die neoadjuvante Chemotherapie fibrotische Veränderungen in der Tumorregion auslöst, ohne dass es zu einer Abnahme des Durchmessers kommt. Die Betrachtung der HU-Werte könnte auch in Fällen der fehlenden Tumorverkleinerung Hinweise auf das Therapieansprechen liefern. Neuere Entwicklungen in der CT-Bildgebung wie das Photon Counting liefern eine bessere Auflösung der Aufnahmen und könnten in Zukunft in der Lage sein, genauer zwischen fibrotischem und malignem Gewebe zu unterscheiden. Außerdem ermöglichen sie die Akquise von multiplen Spektraldatensätzen ohne vorher einen bestimmten Scanmodus festzulegen [70].

Giganti et al. führten eine Texturanalyse durch mit dem Ziel, Parameter zu identifizieren, die eine gute Vorhersagekraft für das Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie mit ECF-Schema bei 34 Patienten mit Magenkarzinomen und AEG aufweisen. Dabei galt der Regressionsgrad nach Mandard als Referenz. In der multivariaten Analyse war beispielsweise die Entropie signifikant mit Non-Respondern (Regressionsgrad 4-5) assoziiert ( $p = 0,003$ ) [71].

Yip et al. untersuchten in ihrer retrospektiven Studie, ob die Veränderung der Heterogenität der Tumorregion von Ösophaguskarzinomen und AEG von 31 Patienten Rückschlüsse auf das Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie zulässt. Heterogenität wurde dabei unter anderem definiert als hohe Entropie-Werte innerhalb einer ROI. Die Autoren konnten zeigen, dass die Entropie der Tumorregion nach neoadjuvanter Chemotherapie signifikant abnahm ( $p = 0,0002$ ). Eine signifikante Korrelation zwischen Heterogenität und Regressionsgrad ergab sich jedoch nicht [72].

In dieser Dissertation waren niedrige WallHU-Delta-Werte nach neoadjuvanter Chemotherapie mit einem besseren Therapieansprechen assoziiert. WallHU-Delta kann ebenfalls als ein Maß für Heterogenität verstanden werden, da sie die HU-Werte zwischen Tumor und normaler Wandschleimhaut vergleicht. Bei niedrigen WallHU-Delta-Werten liegt also eine eher homogene Dichteverteilung im untersuchten Gewebe vor. Die Erhebung von WallHU-Delta ist im Vergleich zur Bestimmung der Entropie jedoch viel simpler, da sie keine komplexen mathematischen Berechnungen erfordert.

Als weitere Bildgebungsmodalität zur neoadjuvanten Therapieevaluation bei AEG könnte sich die PET-CT eignen. Tumorzellen in AEG weisen generell einen erhöhten Glucose-Uptake auf [73]. Chemotherapie assoziierte Veränderungen im Glucosemetabolismus

der Tumorzellen können mithilfe des Standardized uptake values (SUV) visualisiert und analysiert werden.

Bereits 2001 untersuchten Weber et al., ob sich die PET-CT zur Evaluation des neoadjuvanten Therapieansprechens bei AEG eignet. Bei den 37 Patienten ergab sich ein signifikanter Unterschied im SUV von klinischen Respondern und Non-Respondern. Als Cut-off-Wert zeigte sich post-hoc eine Reduktion des SUV von 35% im Vergleich zur Initialuntersuchung. Die Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage des Regressionsgrades nach Becker anhand der Änderung des SUV lagen hierbei bei 89% und 75%, der positive prädiktive Wert bei 53% und der negative prädiktive Wert bei 95% [74].

In Folgestudien wurden die möglichen klinischen Konsequenzen der Ergebnisse untersucht. So wurden in der prospektiven, nicht randomisierte MUNICON 1-Studie diejenigen Patienten, die zwei Wochen nach neoadjuvanter Therapieinduktion als Non-Responder klassifiziert wurden, einer raschen chirurgischen Resektion unterzogen. Es zeigte sich ein längeres Gesamtüberleben im Vergleich zu früher von derselben Arbeitsgruppe erhobenen Daten von Patienten, die drei Monate neoadjuvante Therapie erhalten hatten und als Non-Responder klassifiziert worden waren (25,8 Monate vs. 20 Monate) [74] [75].

In der MUNICON-2-Studie bestand die Intervention bei PET-Non-Respondern nicht in der frühzeitigen Resektion, sondern in der Anwendung einer Salvage-Radiochemotherapie mit Cisplatin oder 5-FU und einer Gesamtstrahlendosis von 32 Gy. Insgesamt zeigte sich bei 26% der PET-Non-Responder nach Wechsel auf die Salvage-Therapie ein sehr gutes histopathologisches Ansprechen mit Becker-Regressionsgraden von 1a oder 1b [76].

Die 2021 veröffentlichte randomisierte CALGB 80803 (Alliance)-Studie zeigte ebenfalls, dass eine frühzeitig durchgeführte FDG-PET-CT-Untersuchung zur Beurteilung des Ansprechens bei AEG-Patienten unter neoadjuvanter Therapie geeignet ist. Als Responder wurden diejenigen Patienten definiert, die eine Reduktion des SUV von  $\geq 35\%$  aufwiesen. Non-Responder waren demnach jene mit einer Reduktion von  $< 35\%$ . Die Intervention dieser Cross-over-Studie bestand darin, die Non-Responder auf alternative Chemotherapieschemata umzustellen, entweder von FOLFOX zu CP (Carboplatin, Paclitaxel) oder umgekehrt. Dadurch konnte mit 18 % bzw. 20 % ein

höherer Anteil an histopathologischen Komplettansprechen im Vergleich zur Phase II-Studie von Ilson et al. erzielt werden [77]. In dieser wurde das histopathologische Komplettansprechen von PET-Non-Respondern, die die initiale Chemotherapie weiterführten, mit 4% angegeben [78].

Diese Studien verdeutlichen das Potenzial einer frühzeitigen neoadjuvanten Therapieevaluation. Sowohl eine frühe Resektion als auch die Durchführung alternativer Chemotherapieregime konnte das Outcome der Patienten verbessern. Die Betrachtung des SUV zur neoadjuvanten Therapieevaluation könnte sich zur Beurteilung der Vitalität von Gewebe innerhalb von ROIs eignen und so eine Differenzierung zwischen therapieassoziiertter Fibrose und vitalem malignen Gewebe ermöglichen.

Als Kritikpunkt am Einsatz der PET-CT-Bildgebung kann aufgeführt werden, dass einzelne Karzinom-Subtypen eine veränderte Traceraufnahme zeigen. So scheinen Siegelringkarzinomzellen einen geringeren SUV aufzuweisen, bedingt durch eine verminderte Expression des GLUT1-Transporters [79]. Zudem handelt es sich bei der PET-CT um eine aufwändigere Untersuchung als die CE-CT. Aktuell empfiehlt die S3-Leitlinie daher die PET-CT-Untersuchung nicht im Rahmen des Primärstagings, sondern wird lediglich bei fortgeschrittenen Tumoren zum M-Staging herangezogen, wenn sich klinische Konsequenzen ergeben [10][11]. Die CE-CT ist eine strahlenärmere, kostengünstigere und ubiquitär verfügbare Alternative, welche bei jedem Patienten mit AEG vor Beginn und nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie vorhanden sein sollte. Die Ergebnisse dieser Dissertation zeigen, dass sich auch die CE-CT zur Evaluation des neoadjuvanten Therapieansprechens eignet. Möglicherweise könnte eine Kombination aus PET-CT und CE-CT eine noch genauere Aussage über das Therapieansprechen liefern.

Außer der PET-CT könnte sich auch die DWI zur Evaluation des Therapieerfolgs eignen. Giganti et al. untersuchten, inwiefern die DWI im Vergleich zur PET-CT geeignet ist, um zwischen neoadjuvanten Respondern und Non-Respondern bei Magenkarzinomen zu diskriminieren. Dabei wurden 17 Patienten untersucht. Als pathologischer Regressionsgrad wurde der von Mandard herangezogen. Patienten mit einem Regressionsgrad von 1-3 wurden als Responder, 4-5 als Non-Responder klassifiziert. Es ergab sich eine Korrelation zwischen den ADC-Werten nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie ( $p = 0,0011$ ) sowie dem prä-post-Delta der ADC-Werte ( $p = 0,0002$ ) mit Respondern und Non-Respondern. Es ergaben sich AUC-Werte von 0,886

beziehungsweise 0,958. Interessanterweise zeigten die Änderungen der SUV-Werte keine statistische Signifikanz, wobei nicht der etablierte Cut-Off-Wert von 35% zur Einteilung in Responder und Non-Responder verwendet wurde [36]. Aktuell ist die MRT-Bildgebung aufgrund der längeren Untersuchungszeiten und höheren Kosten kein Bestandteil der Diagnostik bei AEG. Die Durchführung einer CE-CT ist weitaus schneller und kostengünstiger.

Es existieren auch radiomische Studien, die das neoadjuvante Therapieansprechen evaluieren. Garbarino et al. betrachteten retrospektiv 120 radiomische Merkmale von CT-Aufnahmen von 15 Patienten mit Magenkarzinomen, die neoadjuvant mit dem FLOT-Schema therapiert worden waren. Diese korrelierten sie mit dem Regressionsgrad nach Becker. Als Responder galten wie auch in dieser Dissertation diejenigen Patienten mit einem Regressionsgrad von 1a oder 1b, als Non-Responder jene mit 2 oder 3. Anhand der Aufnahmen vor Beginn der neoadjuvanten Therapie ergaben sich beispielsweise für die Merkmale Cluster Shade und Autocorrelation sehr gute AUC-Werte von jeweils 0,907. Verglich man die CT-Aufnahmen vor Beginn und nach Ende der neoadjuvanten Therapie erwies sich zum Beispiel das Merkmal MeshVolume (AUC: 0,889) als guter Klassifizierungsparameter [80].

Sicherlich ist die sehr niedrige Patientenanzahl eine Limitation der Studie. Als Proof-of-Concept konnte sie aber zeigen, dass sich CT-radiomische Merkmale prinzipiell eignen, das neoadjuvante Therapieansprechen von Magenkarzinomen vorauszusagen und es werden sicherlich weitere größere prospektive Studien folgen. Allgemein sind radiomische Merkmale aufgrund ihrer Komplexität jedoch schwer nachzuvollziehen. Die in der vorliegenden Studie verwendeten Merkmale WallHU-Max und WallHU-Delta sind in der Hinsicht transparenter.

In dieser Dissertation konnte gezeigt werden, dass das post-neoadjuvante WallHU-Max und WallHU-Delta zwischen Respondern und Non-Respondern unterscheiden konnten. WallHU-Delta differenzierte zusätzlich zwischen den einzelnen TRG nach Becker. Dies bringt das Potenzial eines individuelleren Therapieansatzes, da eine binäre Klassifizierung zwischen Respondern und Non-Respondern möglicherweise relevante prognostische Unterschiede vernachlässigt [81].

Trotz vielversprechender Ergebnisse weist diese Dissertation Einschränkungen auf. Durch das retrospektive Design und die kleine Kohortengröße können die Ergebnisse

nicht uneingeschränkt verallgemeinert werden. Eine prospektive Validierung wäre demnach erforderlich.

Zudem wurden in der lediglich CT-Scans vor Beginn und nach Ende der neoadjuvanten Chemotherapie zur Korrelation mit dem TRG nach Becker analysiert. Um in der klinischen Praxis tatsächlich gegebenenfalls das Therapiekonzept zu ändern, wären zusätzliche Auswertungen notwendig, beispielsweise nach dem ersten Therapiezyklus. Es konnte bereits gezeigt werden, dass es schon 14 Tage nach Beginn der neoadjuvanten Therapie zu CT-morphologischen Veränderungen in der Tumorregion kommt [69]. Dies sollte in Folgestudien weiter untersucht werden.

Bei guter Vorhersagekraft der Methoden könnte frühzeitig eine Aussage über den weiteren Krankheitsverlauf gemacht werden, da der Regressionsgrad mit der Prognose korreliert. Außerdem könnte sich somit eine Rationale ergeben, im Falle eines Nicht-Ansprechens das Therapiekonzeptes frühzeitig zu ändern, entweder in Richtung baldiger Operation beziehungsweise Salvage-Chemotherapie oder in Richtung palliativer Konzepte. Für die PET-CT-Bildgebung existieren dafür bereits vielversprechende Daten. Eine Evaluation mittels CE-CT wäre jedoch weitaus kostengünstiger und schneller.

Zwar wurde das Linienprofil manuell definiert und ist daher von der Subjektivität und Erfahrung des Raters abhängig. Jedoch ergaben sich in der Analyse der Interraterreliabilität hohe ICC-Werte, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die im Rahmen dieser Studie definierten quantitativen Merkmale tatsächlich relevante Informationen über das Therapieansprechen enthalten und robust sind. Dies deutet darauf hin, dass WallHU-Max sowie WallHU-Delta in AEG-Tumoren mögliche bildmorphologische Biomarker für die Vaskularisierung oder die Zellularität sein können.

Zusammenfassend war es im Rahmen dieser Dissertation möglich, als Proof-of-Concept eine starke Korrelation zwischen WallHU-Max und WallHU-Delta mit den einzelnen Regressionsgraden nach Becker für post-neoadjuvante CE-CT-Aufnahmen bei Patienten mit AEG zu zeigen. Diese Ergebnisse haben das Potenzial, eine individualisierte Modifikation der neoadjuvanten Behandlungsstrategien zu ermöglichen und somit die Gesamtprognose der Patienten zu verbessern.

### 3. Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Prof. Dr. Rickmer Braren, meinen tief empfundenen Dank aussprechen. Seine fachliche Expertise, sein konstruktives Feedback und seine stetige Unterstützung haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Darüber hinaus gilt mein größter Dank meinen Eltern, die mich mit ihrer bedingungslosen Unterstützung, ihrem Vertrauen und ihrer unerschütterlichen Motivation auf jedem Schritt dieses Weges begleitet haben. Ohne euch, Mama und Papa, wäre dies nicht möglich gewesen.

## Literaturverzeichnis

- [1] J. R. Siewert und H. J. Stein, "Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction," *The British journal of surgery*, Jg. 85, Nr. 11, S. 1457–1459, 1998, doi: 10.1046/j.1365-2168.1998.00940.x.
- [2] V. J. Grille, S. Campbell, J. F. Gibbs und T. L. Bauer, "Esophageal cancer: the rise of adenocarcinoma over squamous cell carcinoma in the Asian belt," *Journal of Gastrointestinal Oncology*, Jg. 12, Suppl 2, S339-S349, 2021. doi: 10.21037/jgo-2019-gi-08. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8343081/>
- [3] Robert Koch-Institut, "Krebs in Deutschland für 2017/2018,"
- [4] I. Rouvelas, W. Zeng, M. Lindblad, P. Viklund, W. Ye und J. Lagergren, "Survival after surgery for oesophageal cancer: a population-based study," *The Lancet Oncology*, Jg. 6, Nr. 11, S. 864–870, 2005, doi: 10.1016/S1470-2045(05)70347-8.
- [5] T. W. Rice, V. W. Rusch, H. Ishwaran und E. H. Blackstone, "Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: data-driven staging for the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Cancer Staging Manuals," *Cancer*, Jg. 116, Nr. 16, S. 3763–3773, 2010. doi: 10.1002/cncr.25146. [Online]. Verfügbar unter: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.25146>
- [6] J. M. Daly *et al.*, "Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons patient care evaluation study1," *Journal of the American College of Surgeons*, Jg. 190, Nr. 5, S. 562–572, 2000, doi: 10.1016/S1072-7515(00)00238-6.
- [7] T. W. Rice, G. Zuccaro, D. J. Adelstein, L. A. Rybicki, E. H. Blackstone und J. R. Goldblum, "Esophageal Carcinoma: Depth of Tumor Invasion Is Predictive of Regional Lymph Node Status," *The Annals of thoracic surgery*, Jg. 65, Nr. 3, S. 787–792, 1998. doi: 10.1016/s0003-4975(97)01387-8. [Online]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9527214/>
- [8] M. Quante, T. A. Graham und M. Jansen, "Insights Into the Pathophysiology of Esophageal Adenocarcinoma," *Gastroenterology*, Early Access. doi: 10.1053/j.gastro.2017.09.046.
- [9] P. Correa und M. B. Piazuelo, "The gastric precancerous cascade," *Journal of digestive diseases*, Jg. 13, Nr. 1, S. 2–9, 2012. doi: 10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x. [Online]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22188910/>
- [10] Gregor, "S3-Leitlinie Ösophaguskarzinom,"
- [11] L. Onkologie, "S3 Leitlinie Magenkarzinom,"
- [12] A. Ba-Ssalamah *et al.*, "Accuracy of hydro-multidetector row CT in the local T staging of oesophageal cancer compared to postoperative histopathological results," *European radiology*, Early Access. doi: 10.1007/s00330-011-2187-2.
- [13] M. Wilson *et al.*, "Prognostic significance of lymph node metastases and ratio in esophageal cancer," *The Journal of surgical research*, Early Access. doi: 10.1016/j.jss.2007.07.028.
- [14] H. R. Raziee *et al.*, "Systematic review of the predictors of positive margins in gastric cancer surgery and the effect on survival," *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, Early Access. doi: 10.1007/s10120-011-0112-7.

- [15] M. G. Kim, J.-H. Lee, T. K. Ha und S. J. Kwon, "The distance of proximal resection margin dose not significantly influence on the prognosis of gastric cancer patients after curative resection," *Annals of Surgical Treatment and Research*, Jg. 87, Nr. 5, S. 223–231, 2014, doi: 10.4174/astr.2014.87.5.223.
- [16] W. Yu, Y. K. Yun, I. Whang und G. S. Choi, "The surgeon's expertise-outcome relationship in gastric cancer surgery," *Cancer research and treatment*, Early Access. doi: 10.4143/crt.2005.37.3.143.
- [17] S. S. Biere *et al.*, "Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial," *The Lancet*, Jg. 379, Nr. 9829, S. 1887–1892, 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60516-9.
- [18] S. R. Smalley *et al.*, "Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, Early Access. doi: 10.1200/JCO.2011.36.7136.
- [19] D. Cunningham *et al.*, "Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer," *The New England journal of medicine*, Jg. 355, Nr. 1, S. 11–20, 2006. doi: 10.1056/NEJMoa055531. [Online]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16822992/>
- [20] S.-E. Al-Batran *et al.*, "Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial," *The Lancet*, Jg. 393, Nr. 10184, S. 1948–1957, 2019. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1. [Online]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30982686/>
- [21] S.-E. Al-Batran *et al.*, "The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+)," *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, Early Access. doi: 10.1016/j.ejca.2012.09.025.
- [22] J. Shapiro *et al.*, "Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial," *The Lancet Oncology*, Jg. 16, Nr. 9, S. 1090–1098, 2015. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6. [Online]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26254683/>
- [23] J. V. Reynolds *et al.*, "Neo-AEGIS (Neoadjuvant Trial in Adenocarcinoma of the Esophagus and Esophago-Gastric Junction International Study): Final primary outcome analysis," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, Jg. 41, 4\_suppl, S. 295, 2023, doi: 10.1200/JCO.2023.41.4\_suppl.295.
- [24] J. Hoepfner *et al.*, "ESOPEC: prospective randomized controlled multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (NCT02509286)," *BMC Cancer*, Early Access. doi: 10.1186/s12885-016-2564-y.

- [25] J. Hoepfner *et al.*, "Prospective randomized multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (ESOPEC trial)," *JCO*, Jg. 42, 17\_suppl, LBA1-LBA1, 2024, doi: 10.1200/JCO.2024.42.17\_suppl.LBA1.
- [26] F. Petrelli, M. Ghidini, S. Barni, G. Sgroi, R. Passalacqua und G. Tomasello, "Neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy for gastroesophageal junction adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis," *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, Early Access. doi: 10.1007/s10120-018-0901-3.
- [27] S. N. Zafar *et al.*, "Preoperative Chemoradiation Versus Chemotherapy in Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma," *The Annals of thoracic surgery*, Early Access. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.03.024.
- [28] C. R. Habermann *et al.*, "Preoperative staging of gastric adenocarcinoma: comparison of helical CT and endoscopic US," *Radiology*, Jg. 230, Nr. 2, S. 465–471, 2004, doi: 10.1148/radiol.2302020828.
- [29] T. Yoshikawa *et al.*, "Accuracy of CT staging of locally advanced gastric cancer after neoadjuvant chemotherapy: cohort evaluation within a randomized phase II study," *Annals of surgical oncology*, Early Access. doi: 10.1245/s10434-014-3615-8.
- [30] T. Guo *et al.*, "Endoscopic ultrasound in restaging and predicting pathological response for advanced gastric cancer patients after neoadjuvant chemotherapy," *Asia-Pacific journal of clinical oncology*, Early Access. doi: 10.1111/ajco.12045.
- [31] Z. C. Wang, C. Wang, Y. Ding, Y. Ji, M. S. Zeng und S. X. Rao, "CT volumetry can potentially predict the local stage for gastric cancer after chemotherapy," *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*, Jg. 23, Nr. 4, S. 257–262, 2017. doi: 10.5152/dir.2017.16517. [Online]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28703101/>
- [32] Y. Yonemura *et al.*, "Correlation of the histological effects and survival after neoadjuvant chemotherapy on gastric cancer patients," *Hepato-gastroenterology*, Jg. 43, Nr. 11, S. 1260–1272, 1996.
- [33] L. R. Chirieac *et al.*, "Posttherapy pathologic stage predicts survival in patients with esophageal carcinoma receiving preoperative chemoradiation," *Cancer*, Jg. 103, Nr. 7, S. 1347–1355, 2005, doi: 10.1002/cncr.20916.
- [34] Y.-J. Bang *et al.*, "Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial," *The Lancet*, Jg. 376, Nr. 9742, S. 687–697, 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
- [35] A.-M. Mandard *et al.*, "Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations," *Cancer*, Jg. 73, Nr. 11, S. 2680–2686, 1994, doi: 10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680::aid-cncr2820731105>3.0.co;2-c.
- [36] F. Giganti *et al.*, "Response to chemotherapy in gastric adenocarcinoma with diffusion-weighted MRI and (18) F-FDG-PET/CT: correlation of apparent diffusion coefficient and partial volume corrected standardized uptake value with histological

- tumor regression grade," *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, Early Access. doi: 10.1002/jmri.24464.
- [37] K. Becker *et al.*, "Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy," *Cancer*, Jg. 98, Nr. 7, S. 1521–1530, 2003, doi: 10.1002/cncr.11660.
- [38] R. Ryan *et al.*, "Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer," *Histopathology*, Jg. 47, Nr. 2, S. 141–146, 2005, doi: 10.1111/j.1365-2559.2005.02176.x.
- [39] R. Langer, K. Ott, M. Feith, F. Lordick, J.-R. Siewert und K. Becker, "Prognostic significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in esophageal adenocarcinomas," *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, Early Access. doi: 10.1038/modpathol.2009.123.
- [40] K. Becker *et al.*, "Significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in gastric adenocarcinomas: a summary of 480 cases," *Annals of surgery*, Jg. 253, Nr. 5, S. 934–939, 2011, doi: 10.1097/SLA.0b013e318216f449.
- [41] S. Spoerl *et al.*, "Histopathological regression predicts treatment outcome in locally advanced esophagogastric adenocarcinoma," *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, Early Access. doi: 10.1016/j.ejca.2017.11.020.
- [42] Y. Tong, Y. Zhu, Y. Zhao, Z. Shan, D. Liu und J. Zhang, "Evaluation and Comparison of Predictive Value of Tumor Regression Grades according to Mandard and Becker in Locally Advanced Gastric Adenocarcinoma," *Cancer research and treatment*, Early Access. doi: 10.4143/crt.2020.516.
- [43] T.-T. Wu *et al.*, "Excellent interobserver agreement on grading the extent of residual carcinoma after preoperative chemoradiation in esophageal and esophagogastric junction carcinoma: a reliable predictor for patient outcome," *The American journal of surgical pathology*, Jg. 31, Nr. 1, S. 58–64, 2007, doi: 10.1097/01.pas.0000213312.36306.cc.
- [44] A. Mirza *et al.*, "Assessment of Histopathological Response in Gastric and Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma following Neoadjuvant Chemotherapy: Which Scoring System to Use?," *ISRN Pathology*, Jg. 2012, S. 1–8, 2012, doi: 10.5402/2012/519351.
- [45] R. Kramme, Hg. *Medizintechnik: Verfahren - Systeme - Informationsverarbeitung ; mit 170 Tabellen*, 3. Aufl. Heidelberg: Springer, 2007.
- [46] E. Kreit *et al.*, "Biological versus electronic adaptive coloration: how can one inform the other?," *Journal of the Royal Society Interface*, Jg. 10, Nr. 78, 2013, doi: 10.1098/rsif.2012.0601.
- [47] N. Agochukwu, S. Huber, M. Spektor, A. Goehler und G. M. Israel, "Differentiating Renal Neoplasms From Simple Cysts on Contrast-Enhanced CT on the Basis of Attenuation and Homogeneity," *AJR. American journal of roentgenology*, Jg. 208, Nr. 4, S. 801–804, 2017, doi: 10.2214/AJR.16.17119.
- [48] P. Therasse *et al.*, "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," *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, Jg. 92, Nr. 3, S. 205–216, 2000, doi: 10.1093/jnci/92.3.205.

- [49] M. Nishino, J. P. Jagannathan, N. H. Ramaiya und A. D. van den Abbeele, "Revised RECIST guideline version 1.1: What oncologists want to know and what radiologists need to know," *AJR. American journal of roentgenology*, Jg. 195, Nr. 2, S. 281–289, 2010, doi: 10.2214/AJR.09.4110.
- [50] H. Choi *et al.*, "Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, Jg. 25, Nr. 13, S. 1753–1759, 2007, doi: 10.1200/JCO.2006.07.3049.
- [51] R. S. Benjamin *et al.*, "We should desist using RECIST, at least in GIST," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, Jg. 25, Nr. 13, S. 1760–1764, 2007, doi: 10.1200/JCO.2006.07.3411.
- [52] Z. Weng *et al.*, "Choi criteria are superior in evaluating tumor response in patients treated with transarterial radioembolization for hepatocellular carcinoma," *Oncology letters*, Early Access. doi: 10.3892/ol.2013.1612.
- [53] M. G. Lubner, A. D. Smith, K. Sandrasegaran, D. V. Sahani und P. J. Pickhardt, "CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges," *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.*, Jg. 37, Nr. 5, S. 1483–1503, 2017, doi: 10.1148/rg.2017170056.
- [54] F. Giganti *et al.*, "Gastric cancer: texture analysis from multidetector computed tomography as a potential preoperative prognostic biomarker," *European radiology*, Early Access. doi: 10.1007/s00330-016-4540-y.
- [55] S. H. Yoon *et al.*, "Tumor Heterogeneity in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Advanced Gastric Cancer Assessed by CT Texture Analysis: Association with Survival after Trastuzumab Treatment," *PloS one*, Early Access. doi: 10.1371/journal.pone.0161278.
- [56] A. B. Rosenkrantz *et al.*, "Clinical Utility of Quantitative Imaging," *Academic radiology*, Jg. 22, Nr. 1, S. 33–49, 2014, doi: 10.1016/j.acra.2014.08.011.
- [57] J. B. Fiebach *et al.*, "CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke," *Stroke*, Jg. 33, Nr. 9, S. 2206–2210, 2002, doi: 10.1161/01.str.0000026864.20339.cb.
- [58] J. E. Villanueva-Meyer, M. C. Mabray und S. Cha, "Current Clinical Brain Tumor Imaging," *Neurosurgery*, Jg. 81, Nr. 3, S. 397–415, 2017, doi: 10.1093/neuros/nyx103.
- [59] T. Sugahara *et al.*, "Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas," *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, Jg. 9, Nr. 1, S. 53–60, 1999. doi: 10.1002/(sici)1522-2586(199901)9:1<53::aid-jmri7>3.0.co;2-2. [Online]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10030650/>
- [60] Y. Onal und C. Samanci, "The Role of Diffusion-weighted Imaging in Patients with Gastric Wall Thickening," *Current medical imaging reviews*, Jg. 15, Nr. 10, S. 965–971, 2019, doi: 10.2174/1573405614666181115120109.
- [61] C. Messina *et al.*, "Diffusion-Weighted Imaging in Oncology: An Update," *Cancers*, Jg. 12, Nr. 6, 2020, doi: 10.3390/cancers12061493.

- [62] J. M. Murray, G. Kaissis, R. Braren und J. Kleesiek, "Wie funktioniert Radiomics?," *Der Radiologe*, Jg. 60, Nr. 1, S. 32–41, 2020, doi: 10.1007/s00117-019-00617-w.
- [63] S. Ziegelmayer, S. Reischl, F. Harder, M. Makowski, R. Braren und J. Gawlitza, "Feature Robustness and Diagnostic Capabilities of Convolutional Neural Networks Against Radiomics Features in Computed Tomography Imaging," *Investigative radiology*, Jg. 57, Nr. 3, S. 171–177, 2022, doi: 10.1097/RLI.0000000000000827.
- [64] B. L. D. M. Brücher *et al.*, "The clinical impact of histopathologic response assessment by residual tumor cell quantification in esophageal squamous cell carcinomas," *Cancer*, Jg. 106, Nr. 10, S. 2119–2127, 2006, doi: 10.1002/cncr.21850.
- [65] S. C. Md, S. O. Md und S. S. E. Md, "Does the Computed Tomography Hounsfield Units Change Predict Response to Perioperative Chemotherapy in Patients with Gastric Adenocarcinoma," *Journal of Cancer*, Early Access. doi: 10.7150/jca.67734.
- [66] P. Achilli *et al.*, "Tumor response evaluation after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric adenocarcinoma: a prospective, multi-center cohort study," *Journal of Gastrointestinal Oncology*, Jg. 8, Nr. 6, S. 1018–1025, 2017, doi: 10.21037/jgo.2017.08.13.
- [67] J. Tankel *et al.*, "Change in Density Not Size of Esophageal Adenocarcinoma During Neoadjuvant Chemotherapy Is Associated with Improved Survival Outcomes," *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, Early Access. doi: 10.1007/s11605-022-05422-w.
- [68] M. A. Mazzei *et al.*, "Gastric Cancer Maximum Tumour Diameter Reduction Rate at CT Examination as a Radiological Index for Predicting Histopathological Regression after Neoadjuvant Treatment: A Multicentre GIRCG Study," *Gastroenterology research and practice*, Early Access. doi: 10.1155/2018/1794524.
- [69] A. J. Beer *et al.*, "Adenocarcinomas of esophagogastric junction: multi-detector row CT to evaluate early response to neoadjuvant chemotherapy," *Radiology*, Early Access. doi: 10.1148/radiol.2391050043.
- [70] T. Sartoretti, J. E. Wildberger, T. Flohr und H. Alkadhi, "Photon-counting detector CT: early clinical experience review," *The British journal of radiology*, Jg. 96, Nr. 1147, 2023, doi: 10.1259/bjr.20220544.
- [71] F. Giganti *et al.*, "Pre-treatment MDCT-based texture analysis for therapy response prediction in gastric cancer: Comparison with tumour regression grade at final histology," *European journal of radiology*, Early Access. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.02.043.
- [72] C. Yip *et al.*, "Assessment of changes in tumor heterogeneity following neoadjuvant chemotherapy in primary esophageal cancer," *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, Early Access. doi: 10.1111/dote.12170.
- [73] P. Flamen *et al.*, "Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, Jg. 18, Nr. 18, S. 3202–3210, 2000, doi: 10.1200/JCO.2000.18.18.3202.

- [74] W. A. Weber *et al.*, "Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, Jg. 19, Nr. 12, S. 3058–3065, 2001, doi: 10.1200/JCO.2001.19.12.3058.
- [75] F. Lordick *et al.*, "PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial," *The Lancet Oncology*, Jg. 8, Nr. 9, S. 797–805, 2007, doi: 10.1016/S1470-2045(07)70244-9.
- [76] C. M. zum Büschenfelde *et al.*, "(18)F-FDG PET-guided salvage neoadjuvant radiochemotherapy of adenocarcinoma of the esophagogastric junction: the MUNICON II trial," *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, Early Access. doi: 10.2967/jnumed.110.085803.
- [77] K. A. Goodman *et al.*, "Randomized Phase II Study of PET Response–Adapted Combined Modality Therapy for Esophageal Cancer: Mature Results of the CALGB 80803 (Alliance) Trial," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, Jg. 39, Nr. 25, S. 2803–2815, 2021, doi: 10.1200/JCO.20.03611.
- [78] D. H. Ilson *et al.*, "Phase 2 trial of induction and concurrent chemoradiotherapy with weekly irinotecan and cisplatin followed by surgery for esophageal cancer," *Cancer*, Early Access. doi: 10.1002/cncr.26591.
- [79] F. Dondi, D. Albano, R. Giubbini und F. Bertagna, "18F-FDG PET and PET/CT for the evaluation of gastric signet ring cell carcinoma: a systematic review," *Nuclear Medicine Communications*, Jg. 42, Nr. 12, S. 1293–1300, 2021, doi: 10.1097/MNM.0000000000001481.
- [80] G. M. Garbarino *et al.*, "Perioperative Chemotherapy with FLOT Scheme in Resectable Gastric Adenocarcinoma: A Preliminary Correlation between TRG and Radiomics," *Applied Sciences*, Jg. 11, Nr. 19, S. 9211, 2021, doi: 10.3390/app11199211.
- [81] F. Klevebro, A. Tsekrekos, D. Low, L. Lundell, M. Vieth und S. Detlefsen, "Relevant issues in tumor regression grading of histopathological response to neoadjuvant treatment in adenocarcinomas of the esophagus and gastroesophageal junction," *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, Jg. 33, Nr. 6, 2020, doi: 10.1093/dote/daaa005.