

III. Medizinische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen
der Technischen Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Chr. Peschel)

Gesundheitsökonomische Bewertung einer Response-adaptierten neoadjuvanten
Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Adenocarcinomen des Ösophagus

Florence Décard

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

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

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.- Prof. Dr. Chr. Peschel
2. apl. Prof. Dr. H. Bernhard

Die Dissertation wurde am 23.05.07 bei der Technischen Universität München
Eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 24.10.2007 angenommen.

1. Einleitung	4
1.1. Epidemiologie des Ösophaguskarzinoms	4
1.2. Pathogenese	4
1.3. Adenokarzinom	5
1.4. TNM-Klassifikation	6
1.5. Stadieneinteilung	6
1.6. Symptomatik	6
1.7. Diagnostik	7
1.8. Chirurgie des Ösophaguskarzinoms	7
1.9. Chemotherapie	8
1.10. Responsebeurteilung bei neoadjuvanter Chemotherapie	9
1.11. Positronen-Emissions-Tomographie	9
2. Ziele der Studie	11
3. Material und Methoden	12
3.1. Studiendesign und Zielsetzung	12
3.2. Patienten	12
3.3. Behandlungsplan	13
3.4. Chemotherapie	14
3.5. Operation	15
3.6. Klinische Untersuchungen	16
3.7. Studienpathologie	17
3.8. FDG-Positronenemissionstomographie	18
3.8.1. Finanzierung der PET-Untersuchungen	20
3.9. Klinische Response	20
3.10. Stichprobenkalkulation	21
3.11. Statistische Methoden	21

3.12. Datenmanagement	23
3.13. Gesundheitsökonomie	23
3.14. Ethik, Behörden und Förderung	24
4. Ergebnisse	25
4.1. Patienten	25
4.2. Chemotherapie (CTx)	27
4.3. Chirurgie und Pathologie	29
4.4. Rezidive und Überleben	33
4.5. Responseevaluation mittels FDG-PET	35
4.6. Kostenevaluation	40
4.6.1. Kosten aus der Perspektive der Krankenkassen	40
4.6.2. Kosten für die Klinik	45
5. Diskussion	49
5.1. Bedeutung der metabolischen Responsebeurteilung	49
5.2. Chirurgische und pathologische Ergebnisse	51
5.3. Einsatz der FDG-PET unter ökonomischen Gesichtspunkten	52
5.4. Limitierungen der Untersuchung	55
5.4.1. Studiendesign	55
5.4.2. Datengewinnung	55
5.4.3. Heterogenität der Gruppen	56
6. Zusammenfassung	57
7. Literaturverzeichnis	58
8. Dank	63

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie des Ösophaguskarzinoms

Das Ösophaguskarzinom tritt in der Bundesrepublik Deutschland mit einer Inzidenz von etwa 6-10 Neuerkrankungen/ 100 000 Einwohner/ Jahr auf (Muhr-Wilkenshoff *et al.*, 2004). Unter den malignen Neubildungen des Ösophagus unterscheidet man Plattenepithelkarzinome, die entlang der gesamten Speiseröhre auftreten können von Adenokarzinomen, welche überwiegend im distalen Drittel vorkommen. Der Altersgipfel liegt bei 60 Jahren beim Adenokarzinom und etwa 55 Jahren für das Plattenepithelkarzinom (Siewert *et al.*, 2001). Es betrifft deutlich mehr Männer als Frauen. Die Inzidenzrate unterliegt geographisch deutlichen Schwankungen. Man kann ein gehäuftes Auftreten unter anderem in Südostasien, in Regionen Südamerikas, im zentralen und südlichen Afrika, sowie in Finnland und Frankreich feststellen.

1.2. Pathogenese

Als exogene Noxe für das Plattenepithelkarzinom gilt ein erhöhter Nitrosamingehalt der Nahrung. In der westlichen Hemisphäre besteht vor allem eine Assoziation mit ausgeprägtem Alkohol- und Nikotinkonsum. Ein hoher Body-Mass-Index gilt als sehr wahrscheinliche endogene Noxe für die Entstehung eines Adenokarzinoms des Ösophagus (Lagergren, 2005). Als Präkanzerosen sind Endobrachyösophagus, Achalasie und Plummer-Vinson-Syndrom bekannt.

Anatomisch teilt man die Ösophaguskarzinome in infrabifurkale und suprabifurkale Karzinome ein. Aufgrund der reichen submukösen lymphatischen Drainage der Ösophagusschleimhaut metastasieren Ösophaguskarzinome früh lymphogen nach kranial

und kaudal. Die hämatogenen Fernmetastasen entstehen vor allem in Leber und Lunge, Metastasen in Knochen oder anderen Organen sind deutlich seltener.

1.3. Adenokarzinom

Das Adenokarzinom ist eine Erkrankung der westlichen Welt, dessen Inzidenz in den letzten Jahren stark zugenommen hat (Lagergren, 2005; Pech *et al.*, 2003). Die Barrett-Metaplasie, als Folge chronischer Refluxerkrankung ist als Präkanzerose unumstritten.

Die Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (AEG: adenocarcinoma of esophagogastric junction) werden nach Siewert in drei Typen eingeteilt (Siewert & Stein, 1998):

Typ 1: distaler Ösophagus: 1-5 cm oberhalb der Z-Linie

Typ 2: eigentliche Kardiaregion: 1 cm oberhalb bis 2 cm unterhalb der Z-Linie

Typ 3: subkardial: 2-5 cm unterhalb der Z-Linie

1.4. TNM-Klassifikation

TNM	UICC 2002
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert Lamina propria oder Submucosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen vorhanden
M1	Fernmetastasen vorhanden

1.5. Stadieneinteilung

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium 1	T1	N0	M0
Stadium 2a	T2, T3	N0	M0
Stadium 2b	T1, T2	N1	M0
Stadium 3	T3, T4	N1, jedes N	M0
Stadium 4	Jedes T	Jedes N	M1

1.6. Symptomatik

Frühsymptome wie retrosternales Brennen oder Globusgefühl sind unspezifisch und führen in der Regel nicht zur Diagnosestellung. Dysphagie ist das Hauptsymptom, tritt aber meist erst auf, wenn 2/3 des Ösophaguslumens vom Tumor verlegt sind. Weitere

Spätsymptome sind Gewichtsverlust, Kachexie, Schmerzen und Heiserkeit. So findet sich bei Diagnosestellung bei der Mehrheit der Patienten ein bereits fortgeschrittenes Tumorstadium (Lerut *et al.*, 1999;Witzig *et al.*, 2006).

1.7. Diagnostik

Bei Verdacht auf ein Ösophaguskarzinom wird heutzutage die Endoskopie statt der Röntgenkontrastdarstellung eingesetzt. Durch eine Probiopsie kann ein Tumor sofort histologisch gesichert werden. Zur Abklärung von Fernmetastasen wird eine vollständige körperliche Untersuchung durchgeführt, sowie eine Computertomographie (CT) des Thorax und Abdomens. Nach neuerer Literatur besitzt die Kombination der Positronenemissionstomographie (PET) mit einer CT-Untersuchung die höchste Aussagekraft für den Nachweis von Fernmetastasen. Die gemeinsame Auswertung dieser beiden Verfahren ermöglicht es die Anzahl diskordanter Befunde zu verringern und die Richtigkeit der PET bei klinisch relevanten Diskordanzen zu steigern (von 56% auf 83%) (Stahl *et al.*, 2005). Zur Beurteilung der Resektabilität eignet sich die endoskopische Sonographie, ergänzend wird eine CT durchgeführt.

1.8. Chirurgie des Ösophaguskarzinoms

Die chirurgische Resektion eines Ösophaguskarzinoms ist indiziert, wenn eine vollständige Entfernung des Tumors ohne verbleibenden Residualtumor (R0) möglich erscheint. Die Ösophagektomie mit Rekonstruktion ist eine Operation, die eine sorgfältige präoperative Risikoabklärung des Patienten erfordert. Die Erfahrung und die Fallzahl des behandelnden Zentrums und Operators haben wesentlichen Einfluss auf die Ergebnisse der operativen Therapie (Birkmeyer *et al.*, 2003;Swisher *et al.*, 2000). Die Wahl des chirurgischen Resektionsverfahrens ist von der Tumorlokalisation abhängig. Bei rein zervikalen Karzinomen kann eine limitierte zervikale Ösophagusresektion mit

Rekonstruktion durch ein freies Dünndarm-Interponat erfolgen. AEG I-Tumore werden durch subtotale Ösophagektomie mit Resektion des proximalen Magenanteils und Lymphadenektomie entfernt. Für AEG II- und III-Tumore ist die transhiatal erweiterte Gastrektomie das Verfahren der Wahl. Das Ziel ist eine R0-Resektion. Bei Patienten mit Fernmetastasen oder nach unvollständiger Tumorresektion (R1/R2) kommt es nur äußerst selten zu Langzeitüberleben (Lerut *et al.*, 1999).

1.9. Chemotherapie

Zur systemisch-medikamentösen Therapie des Ösophaguskarzinoms werden häufig Kombinationen aus Cisplatin und 5-Fluorouracil angewendet. Bei Patienten mit resektablem Tumor können zwei Zyklen präoperativ das Gesamtüberleben sowie das ereignisfreie Überleben verbessern. Eine Steigerung der postoperativen Morbidität und Letalität wurde hingegen nicht beobachtet (Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party; 2002). Auch der Einsatz von Oxaliplatin zusammen mit Leucovorin und Fluorouracil zeigt eine signifikante antitumoröse Aktivität bei annehmbarer Toxizität bei Patienten mit fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom (Mauer *et al.*, 2005; Lordick *et al.*, 2005). Aber auch platinfreie Therapieschemata wie z.B. Fluoropyrimidin-Taxan-Kombinationen zeigen nennenswerte Aktivität (Lorenzen *et al.*, 2005).

Bei lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs empfiehlt sich die Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie, die der Prävention systemischer Ausbreitung dient oder auch durch eine entsprechende Tumorverkleinerung („down-sizing“) eine R0-Resektion erleichtern kann (Lordick *et al.*, 2004; Mooney, 2005). Zudem kann sie auch zu einer Verbesserung des Ereignisfreien- und des Gesamtüberlebens führen (Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party; 2002; Cunningham *et al.*, 2006).

1.10. Responsebeurteilung bei neoadjuvanter Chemotherapie

Bei der multimodalen Therapie gilt es diejenigen Patienten, die auf eine neoadjuvante Therapie ansprechen zu identifizieren. Die zuverlässigste Methode um dies zu erkennen ist die histopathologische Aufarbeitung des Resektionspräparats. Diese Beurteilung kann naturgemäß jedoch erst nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie und Resektion vorgenommen werden. Für eine individuelle Therapieplanung würde man jedoch schon eine deutlich frühere Aussage zum Therapieansprechen benötigen. Der Stellenwert der Computertomographie zur Responseevaluation bei Ösophaguskarzinomen wurde kritisch bewertet (Westerterp *et al.*, 2005). Als besonders aussichtsreiches Verfahren gilt die FDG-PET-basierte Responsebewertung. Anhand der metabolischen Responseevaluation kann man ein Ansprechen auf die zytotoxische Therapie früher und mit höherer Sensitivität erkennen als mittels konventioneller Bildgebungsverfahren einschließlich hochauflösender Dünnschicht-Computertomographie (Wieder *et al.*, 2005).

1.11. Positronen-Emissions-Tomographie

Die Positronen-Emissions-Tomographie nutzt den Effekt aus, dass Positronen nach ihrer Abbremsung zusammen mit einem Elektron unter Emission von zwei Gammaquanten zerstrahlen. Es kommt bei der PET zur Darstellung der Verteilung einer radioaktiv markierten Substanz im Organismus. Als Radiopharmaka werden unter anderem ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N oder ^{15}O verwendet. Mit diesen radioaktiven Isotopen lassen sich Moleküle herstellen, die in den gewöhnlichen Stoffwechsel eingehen. Zum Beispiel wird ^{18}F -Fluor-Deoxyglukose (FDG) von den Zellen wie Glucose aufgenommen. Es kommt zu einer Anreicherung in der Zelle, da das FDG nach Phosphorylierung nicht weiter verstoffwechselt wird. Anhand des Zerfalls von ^{18}F kann die Anreicherung von FDG detektiert werden und somit Rückschlüsse auf den Glucosestoffwechsel verschiedener

Gewebe gezogen werden. Da Tumorzellen aufgrund eines erhöhten Stoffwechsels FDG anreichern (Weber *et al.*, 2000) hat die PET mit dem Radiotracer FDG einen hohen Stellenwert als nuklearmedizinische Methode in der Onkologie erreicht. Sie leistet einen wichtigen Beitrag beim Staging von Ösophaguskarzinomen (Flamen *et al.*, 2000;van Westreenen *et al.*, 2004;Wallace *et al.*, 2002), und bei der Verlaufs- und Erfolgsbeurteilung einer zytotoxischen Therapie (Weber *et al.*, 2001;Ott *et al.*, 2006;Witzig *et al.*, 2006). Die Methode der PET-basierten Response-Evaluation ist mittlerweile ausreichend validiert und standardisiert. Die Bestimmung des sogenannten „standard uptake value“ (SUV) im Tumor, der für das Körpergewicht oder die Körperoberfläche korrigiert wird, ist in der Praxis gut durchführbar und reproduzierbar. Das Verfahren wurde von der European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC) für Studien zur PET-basierten Therapiereponseevaluation in der Onkologie empfohlen (Young *et al.*, 1999). Da sich mittels FDG-PET ein Ansprechen des Tumors auf eine Chemotherapie früh erkennen lässt und somit eine frühzeitige individuelle Therapieoptimierung oder -Modifizierung vorgenommen werden kann, könnten durch Wegfall ineffizienter Behandlungen auch Kosten eingespart werden (Juweid & Cheson, 2006).

2. Ziele der Studie

Die Studie untersuchte, wie sich eine frühe metabolische Responseevaluation mittels FDG-PET zur Steuerung einer neoadjuvante Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Barrettkarzinomen in der klinischen Praxis realisieren lässt und wie die Auswirkungen auf das Überleben und die Behandlungskosten sind. Dazu wurde ein Behandlungsprotokoll (MUNICON-Protokoll) implementiert, bei dem eine dreimonatige neoadjuvante Chemotherapie bei Patienten mit potentiell resektablem Adenokarzinom des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs nur dann durchgeführt wurde, wenn mittels FDG-PET an Tag 14 der zytostatischen Therapie eine metabolische Response gesehen wurde, während bei metabolischen Non-Respondern eine vorgezogene frühe Resektion durchgeführt wurde.

In dieser Studie wurde untersucht, ob mit der oben dargestellten Vorgehensweise die signifikanten Überlebensunterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern sowie die gute Vorhersagbarkeit einer klinisch und histologisch definierten Tumorremission, die in vorausgegangenen Beobachtungsstudien erarbeitet wurden (Weber *et al.*, 2001; Ott *et al.*, 2006) reproduziert werden können.

Die begleitende gesundheitsökonomische Analyse, mittels der die Kosteneffizienz einer auf FDG-Positonenemissionstomographie basierenden Entscheidungsfindung überprüft wird, dient der Überlegung welcher Betrag aus der Perspektive der Krankenkassen bei einem Behandlungsmodell entsprechend des MUNICON-Protokolls eingespart würde. Aufgrund des nicht-randomisierten Studiendesigns und der limitierten Zahl untersuchter Fälle handelt es sich um einen Hypothesen-generierenden klinischen Forschungsansatz.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign und Zielsetzung

Prospektive, offene nicht-randomisierte Therapieoptimierungsstudie mit Zweigruppendedesign zur Validierung retrospektiv und prospektiv gewonnener Daten zum prädiktiven und prognostischen Wert der frühen metabolischen Responseevaluation am Tag 14 einer neoadjuvanten Chemotherapie bei Adenokarzinomen des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs (AEG I und II), sowie der auf metabolischer Responseevaluation basierenden Indikationsstellung zur Durchführung einer dreimonatigen neoadjuvanten Therapie.

In der hier vorliegenden Pilotstudie sollte die Durchführbarkeit des Konzeptes im klinischen Alltag und die ökonomische Bedeutung des Ansatzes aus Sicht der Kostenträger (gesetzliche Krankenkassen) untersucht werden.

3.2. Patienten

In die Studie wurden eingeschlossen Patienten ≥ 18 . Lebensjahr mit histologisch gesichertem Adenokarzinom des Ösophagus bzw. des gastroösophagealen Übergangs (AEG) Typ I (Siewert & Stein, 1998). Patienten mit histologisch gesichertem AEG Typ II oder III (Siewert & Stein, 1998) konnten dann in die Studie eingebracht werden, wenn die Primärdiagnostik einen soweit in den distalen Ösophagus einwachsenden Tumorbefund zeigte, daß zunächst eine transhiatal erweiterte Gastrektomie als Resektionsverfahren der Wahl für diese Tumorentitäten als nicht ausreichend erschien. Das Karzinom musste der Primärtumorkategorie cT3 oder cT4 entsprechen und als potenziell R0-resektabel gelten. Die Patienten mussten einen Performancestatus (nach Eastern Cooperative Group = ECOG) von 0 oder 1 oder einen Karnofsky-Index ≥ 70 aufweisen und mit einem Risikoscore < 22 Punkte (Bartels *et al.*, 1998) funktionell operabel sein. Weitere

Voraussetzung war eine intensive FDG-Traceranreicherung des Tumors in der Ausgangs-PET-Untersuchung und somit Eignung zur Verlaufskontrolle und frühen Responseprädiktion mittels FDG-PET nach folgender Formel: $SUV_{Tumor} \geq 1,35 \times SUV_{Leber} + 2 \times SA (SUV_{Leber})$. Die Organfunktionen mussten in den folgenden Normbereichen liegen: Kreatininclearance ≥ 30 ml/min, Serumbilirubin $\leq 1,5$ mg/dl, Alkalische Phosphatase und Serumtransaminasen $\leq 2,0$ -fach des oberen Normwertes, Leukozyten $\geq 3,5$ G/l, Neutrophile Granulozyten $\geq 2,0$ G/l, Thrombozyten ≥ 100 G/l. Bei Frauen im gebärfähigen Alter musste ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen. Die Patienten mussten ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben haben. Als Ausschlusskriterien galten bestehende Fernmetastasen (M1b), Tumordinfiltration in das Bronchialsystem, vorausgegangene Chemotherapie oder Strahlentherapie im Bereich des Thorax, mangelnde Fähigkeit des Patienten sich an die Protokollbestimmungen zu halten; Stent im Ösophagus; vorbestehende Polyneuropathie > Grad 1 (nach NCI.CTC Kriterien); aktive und nicht unter Kontrolle gebrachte Infektion; manifeste Herzinsuffizienz trotz optimaler Medikation > 1° (nach New York Health Association); interventionell-kardiologisch nicht abgeklärte Angina pectoris in Ruhe oder unter Belastung und/oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate; nicht kontrollierter Diabetes mellitus; bestehende Schwangerschaft oder Stillzeit; Gebärfähigkeit oder Zeugungsfähigkeit ohne Anwendung anerkannter Verhütungsmethoden; bekannte Überempfindlichkeit gegen eines der in der neoadjuvanten Therapie verwendeten Medikamente.

3.3. Behandlungsplan

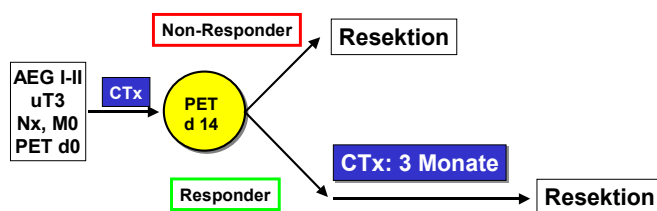
Alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, mussten eine Ausgangs- ^{18}F FDG-PET (18-Fluordeoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie; im Folgenden PET genannt) innerhalb 7 Tage vor Start einer neoadjuvanten Chemotherapie erhalten. Sie

begannen mit einer neoadjuvanten Chemotherapie am Tag 1. Am Tag 14 erfolgte eine Responseevaluation auf der Grundlage der Abnahme des SUV (Standard Uptake Value) der Tumorregion, bestimmt mittels 18-Fluorodeoxyglucose-Positronenemissionstomographie.

Gruppe A / PET-Responder (Elektiv-OP): Patienten mit einer SUV-Abnahme $\geq 35\%$ setzten die neoadjuvante Chemotherapie drei Monate fort und es folgte die chirurgische Resektion zwei bis drei Wochen nach Ende der Chemotherapie.

Gruppe B / PET-Non-Responder (Früh-OP): Patienten mit Abnahme des SUV-Wertes $< 35\%$ beendeten die Chemotherapie 14 Tage nach Start und erhielten eine chirurgische Tumorresektion innerhalb von 10 Tagen.

Abb. 1: Behandlungsplan der MUNICON Studie



3.4. Chemotherapie

Die Zytostatika, die eingesetzt wurden sind zur Behandlung von Adenokarzinomen zugelassen. Die Effektivität der eingesetzten Therapieprotokolle bei Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes wurde durch klinische Studien ausreichend belegt. Die Chemotherapie wurde für insgesamt 12 Wochen (2 Zyklen) nach folgenden Schemata gegeben:

PLF:	Cisplatin 50 mg/m ² über 60min d1, 15, 29	
	Calciumfolinat 500 mg/m ² über 2h d1, 8, 15, 22, 29, 36	
	5-FU 2000 mg/m ² über 24h d1, 8, 15, 22, 29, 36	Wdh. d50
T-PLF:	Paclitaxel 85 mg/m ² über 3h d1, 15, 29	
	Cisplatin 50 mg/m ² über 60min d2, 16, 30	
	Calciumfolinat 500 mg/m ² über 2h d2, 9, 16, 23, 30, 37	
	5-FU 2000 mg/m ² über 24h d2, 9, 16, 23, 30, 37	Wdh. d50
OLF:	Oxaliplatin 85 mg/m ² über 2h d1, 15, 29	
	Calciumfolinat 500 mg/m ² über 2h d1, 8, 15, 22, 29, 36	
	5-FU 2000 mg/m ² über 24h d1, 8, 15, 22, 29, 36	Wdh. d50

Patienten erhielten das Taxol-PLF-Protokoll bei Alter < 60 Jahre und keinem Vorliegen relevanter Komorbiditäten, das OLF-Protokoll bei Kontraindikationen gegen Cisplatin (z.B. Kreatinin-Clearance <70 ml/min), ansonsten das PLF-Protokoll.

Begleitende supportive Therapien und Dosisreduktionen bei Toxizität entsprachen gängigen Standards. Toxizitäten und unerwünschte Ereignisse während Chemotherapie wurden entsprechend der NCI-CTC Toxizitätsskala V3.0 (<http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>) bewertet und dokumentiert. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE's) wurden innerhalb 24 Stunden nach Bekanntwerden an die Studienzentrale gemeldet.

3.5. Operation

Die Resektion erfolgte 22-36 Tage nach Beendigung der neoadjuvanten Chemotherapie. Standardvorgehen war die radikale abdomino-rechts-transthorakale Ösophagektomie mit

intrathorakaler Anastomose. Im Falle eines AEG Typ II wurde eine transhiatal erweiterte Gastrektomie angestrebt. In allen Fällen erfolgte eine systematische Lymphadenektomie im hinteren unteren Mediastinum sowie im oberen abdominellen Compartment. Die Rekonstruktion erfolgte durch Schlauchmagenhochzug und hoch intrathorakale Ösophagogastrostomie beziehungsweise durch Gastrojejunostomie mit Roux-Y-Anastomose. Die Übergabe der Resektate erfolgte unmittelbar nach Resektion noch im OP an den Präparatedienst der Pathologie.

3.6. Klinische Untersuchungen

Die Eingangsuntersuchung erfolgte mittels ausführlicher Anamnese, vollständiger körperlicher Untersuchung mit Blutdruck, Puls und Gewicht, Evaluierung des Performance-Status, Routinelabortests (Differentialblutbild, Serumenzyme und – Elektrolyte, Gerinnung, Tumormarker), Röntgen-Thorax in 2 Ebenen, Spiral-Computertomographie von Hals, Thorax und Abdomen, Endoskopie des oberen Intestinaltraktes mit bioptischer Tumorsicherung, Videodokumentierter endoskopischer Ultraschall der Tumorregion, FDG-PET, Kreatininclearance aus 24-h-Sammelurin, Lungenfunktionsanalyse, 12-Kanal-EKG, Echokardiographie. Verlaufsuntersuchungen während der Chemotherapie erfolgten mittels wöchentlicher symptomorientierter körperlicher Untersuchung; Routinelabortests (Blutbild und Serumenzyme und – Elektrolyte); FDG-PET am Tag 14; Computertomographie und Ösophago-Gastro-Duodenoskopie nach 6 Wochen. Bei den Patienten der Respondergruppe erfolgten präoperativ erneut die Untersuchungen wie bei Studieneinschluss: Computertomographie des Thorax, Abdomens und Beckens; Ösophago-Gastro-Duodenoskopie; Routinelabortests (Differentialblutbild, Serumenzyme und -Elektrolyte, Gerinnung); 12-Kanal-EKG; Lungenfunktionstest; Echokardiographie. Die Nachsorgeuntersuchungen erfolgten im ersten postoperativen Jahr vierteljährlich, im zweiten und dritten Jahr

halbjährlich und im vierten und fünften Jahr jährlich und umfassten die Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung, Routinelabortests einschließlich CEA-Wert sowie Computertomographie und Ösophago-Gastro-Duodenoskopie.

3.7. Studienpathologie

Die standardisierte pathologisch-anatomische Begutachtung des Operationspräparates mit dem Primärtumor und den Lymphknoten der verschiedenen Stationen folgte internationalen Richtlinien (UICC TNM 2002, 6. ed). An die operative Entfernung der Präparate schloss sich die makroskopische Begutachtung nach Aufspannen auf Kork und Fixation in 5%igem Formalin an. Die makroskopische Beschreibung der Befunde beinhaltete: äußere Präparatemaße, Wachstumsform des Tumors, Lokalisation, Infiltrationstiefe, Randbeziehungen, dreidimensionale Größenangabe, Hinweise zu Stenosezeichen, freie Perforation, Vollständigkeit und Integrität des Tumors, die Entfernung zu den Schnitträndern sowie Beurteilung der Beziehung zu mitresezierten angrenzenden infiltrierte Organen oder Organteilen ein. Eine im fixierten Zustand vor weiterer Bearbeitung angefertigte Photokopie des Operationspräparates diente der topographischen Zuordnung von Residualtumor am OP-Präparat. Der gesamte makroskopisch erkennbare Tumor bzw. das vernarbte Tumortaler wurden serienmäßig in 0,5 cm Stufenschnitten von proximal nach distal untersucht. Die histologischen Schnittpräparate wurden routinemäßig mit Hämatoxylin & Eosin (HE) und Elastika van Giesson (EvG) gefärbt. Immunhistochemie für CK1/3 wurde benutzt, um epitheliale Zellen zu identifizieren, die mit Routinefärbungen nicht zu erfassen sind. Die Resektionsränder wurden entsprechend ihrem dreidimensionalen Bezug zum Tumor in Abhängigkeit von der Schnittrandnähe nicht nur gemäß den allgemein gültigen pathologischen Kriterien farblich markiert, zugeschnitten und histologisch aufgearbeitet, sondern zusätzlich mit Tusche markiert. Weiterhin wurden Begleitbefunde wie Sekundärabsiedlungen (z.B.

Schleimhautmetastasen, Tumorsatelliten, Karzinose) und Zweiterkrankungen erfasst und dokumentiert. Die Präparation der Lymphknoten erfolgte zeitlich parallel im fixierten Präparatzustand mit Feststellung deren Zahl, Größe, Lagebeziehung zu den definierten Lokalisationen und vollständige Einbettung in Paraffin nach vorheriger Formalinfixation. Zur Sicherstellung einer optimalen Penetration des Fixativs wurden Lymphknoten ab einer Größe von 5 mm Durchmesser eingeschnitten, halbiert oder lamelliert. Von jedem Paraffinblock des Operationspräparates wurde ein HE und EvG gefärbtes histologisches Schnittpräparat angefertigt. Die Lymphknoten wurden in Stufenschnitten aufgearbeitet und mit HE gefärbt. Zur Dokumentation besonderer Befunde wurden Präparatefotographien angefertigt. Die mikroskopische Untersuchung diente der Bestimmung der Histomorphologie (Typing), des Anteils von Resttumorgewebe nach Vorbehandlung, des Malignitätsgrades (Grading), der Ausbreitung des Tumors (Staging), der Erfassung von Lymphgefäß- und/oder Veneneinbrüchen, der Frage der Vollständigkeit der Tumorresektion im kliniko-pathologischen Konsil (WHO, UICC 2002) sowie der Dokumentation der Morphologie- und Lokalisationsschlüssel (ICD-10, Teil 1 und II; ADT).

Als maßgebliche Form der Responsebeurteilung wurden die von Becker anhand des Tumorresektates angegebenen histopathologischen Remissionskriterien herangezogen (Becker *et al.*, 2003). Als Responder im Sinne der Kriterien des Studienprotokolls werden diejenigen Patienten gewertet, die im Tumorresektat < 10% residuellen Tumor / Tumorknoten aufweisen.

3.8. FDG-Positronenemissionstomographie

Mittels PET wurde eine Responseprädiktion am Tag 14 der Chemotherapie angestrebt. Es wurden dabei die von Weber *et al.* angegebenen Kriterien herangezogen (Weber *et al.*, 2001). Für die Fluor-18-Deoxyglucose Positronenemissionstomographie blieben die

Patienten mindestens 6 Stunden nüchtern, um den Insulinspiegel im Blut zu minimieren und einen standardisierten Glucosestoffwechsel sicherzustellen. Die Blutzuckerwerte wurden vor jeder PET-Untersuchung gemessen. Vor der PET wurde dem Patienten der Tracer FDG in der Dosierung 250-370 MBq injiziert. Die Bildgewinnung wurde an einem ECAT 951/R PET-Scanner vorgenommen. Die Emissionsbilder wurden 40 min nach Tracerinjektion mittels statischer Messung über der Tumorregion gewonnen. Die Definition des SUV folgte der Gleichung $SUV = \text{gemessene Aktivität} / \text{injizierte Aktivität} \times \text{Körperoberfläche} \times 100$. Die Evaluation des SUV erfolgte in einer 1,5cm durchmessenden „region of interest“ (ROI), entsprechend 10 Bildpixel, die um das Pixel mit der größten Aktivitätsanreicherung gelegt wurde. Patienten mit nicht ausreichender Traceraufnahme in den Tumor entsprechend der Formel $SUV_{Tumor} < 1,35 \times SUV_{Leber} + 2 \times SA (SUV_{Leber})$ waren von der PET-basierten Response-Evaluation und damit von der Studie ausgeschlossen. Lokale Interventionen am Ösophagus, z.B. Bougierung oder Laser mussten mindestens 14 Tage vor Durchführung der PET-Untersuchungen zurückliegen. Patienten mit nicht kontrolliertem Diabetes mellitus wurden von der Responseprädiktion mittels FDG-PET und damit von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Im Ausgangsbefund wurde die Tumorlokalisation und -ausdehnung sowie die Intensität der FDG-Traceranreicherung beschrieben. Es wurde explizit im Befundbericht festgehalten, ob der Tumor für eine Verlaufskontrolle und 14-Tage-Responseprädiktion mittels PET geeignet ist.

In der 14-Tage PET wurde erneut die Tumorlokalisation und -ausdehnung beschrieben. Die Bestimmung des SUV-Wertes erfolgte in anatomisch exakt der gleichen ROI wie in der Basis-PET. Es wurde zudem die Veränderung der Intensität der FDG-Traceranreicherung im Tumor in Relation zur Ausgangsuntersuchung beschrieben. Als Ansprechen wurde ein Abfall des SUV-Wertes in der Response-PETd14/Basis-PETd0 $\geq 35\%$ gewertet und somit ein Ansprechen der Tumorerkrankung auf die durchzuführende Chemotherapie erwartet.

3.8.1. Finanzierung der PET-Untersuchungen

Bei Durchführung der PET im Rahmen eines stationären Aufenthaltes gehen die Kosten für die Basis-PET zu Lasten der Patienten-führenden Klinik. Es kommt dann zu einer klinikinternen Querverrechnung, bei der die innerbetriebliche Leistungsverrechnung in Höhe von 444,32 € von der entsprechenden Abteilung an die Nuklearmedizin verbucht wird. Wird die PET im Rahmen eines tagesstationären Aufenthaltes durchgeführt, könnte theoretisch der teilstationäre Tagessatz von 674,93 € den Krankenkassen als sog. Komplexleistung in Rechnung gestellt werden. Die im Rahmen dieser Studie durchgeführten Response-PET-Untersuchungen wurden allerdings ausschließlich durch fakultätseigene Forschungsmittel finanziert.

3.9. Klinische Response

Die Bewertung der endoskopisch erkennbaren Tumorrückbildung erfolgte deskriptiv nach den lokal vorgesehenen Richtlinien. Die mittels Schnittbildgebung erfasste Tumorausdehnung und Response wurde entsprechend der RECIST-Kriterien (Therasse *et al.*, 2000) ausgemessen und bewertet. Das Tumorassessment wurde mittels Multislice-Computertomographie standardisiert nach einem festen Protokoll durchgeführt. Direkt vor der Untersuchung erhielt der Patient 500 ml Wasser p.o. und 40 mg Buscopan i.v., um eine optimale Distension des Magens und Ösophagus zu erreichen. Anschließend erfolgte eine CT der Tumorregion in der arteriellen Kontrastmittel-Phase. Die Kollimation betrug 16 x 0,75 mm, die errechnete Schichtdicke 0,75 mm mit einem Rekonstruktionsinkrement von 0,5 mm. Bei Kontraindikation gegen Durchführung einer CT mit Gabe von jodhaltigen Kontrastmittels war ersatzweise eine Magnetresonanztomographie vorgesehen; im Rahmen dieser Studie erhielten jedoch alle Patienten eine CT.

3.10. Stichprobenkalkulation

Der Berechnung des Stichprobenumfangs lag eine angenommene Patientenverteilung zwischen den metabolischen Respondern (Gruppe A) und den metabolischen Non-Respondern (Gruppe B) im Verhältnis 1:1 zugrunde. In Anlehnung an Daten aus dem Klinikum rechts der Isar der TU München (Weber et al. 2001) wird die Annahme überprüft, dass die Hazard ratio für den Endpunkt Überleben für metabolische Non-Responder (Gruppe B) im Vergleich zu metabolischen Respondern (Gruppe A) mindestens 2,0 ist. Bei Festsetzung eines Signifikanzlevels von 0,05 (zweiseitiger Test) und einer Power von 80% lässt sich ein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Gruppe A und Gruppe B (Hazard ratio = 2,0) nachweisen, wenn 54 Patienten pro Gruppe behandelt werden. Dieser Berechnung liegt die Annahme eines Rekrutierungszeitraums von 36 Monaten zugrunde. In der für diese Arbeit relevanten Pilotphase dieser Studie, befanden sich 34 Patienten, darunter 21 Responder, 12 Non-Responder, 1 Patient verstarb in der ersten Woche und konnte somit nicht evaluiert werden. Der primäre Endpunkt der im Rahmen dieser Doktorarbeit dargestellten Pilotphase waren die klinische Durchführbarkeit des Studienkonzeptes und die Frage der ökonomischen Auswirkungen eines FDG-PET-Response-basierten Therapiealgorithmus.

3.11. Statistische Methoden

Die Zielgrößen der Hauptstudie waren primär das Gesamtüberleben definiert als Zeit ab Registrierung bis zum Tod, sekundär das ereignisfreie Überleben (Zeit ab Registrierung bis zum Auftreten eines Erkrankungsrezidivs / Erkrankungsprogresses oder Tod. Im Falle eines Rezidivs wurde zwischen lokoregionalem und entferntem Rezidiv unterschieden). Weitere Endpunkte waren die klinische Tumor-Response, den RECIST-Kriterien folgend, die histologische Remission, nach den Becker-Kriterien, die R0-Resektionsrate

(entsprechend der Kriterien der UICC <http://www.uicc.org>); Chemotherapie-induzierte Toxizität (definiert nach CTC-Kriterien Version 3.0; <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>); die postoperative Komplikationsrate (Auftreten postoperativer Komplikationen im Zeitraum bis dreißig Tage nach Operation bzw. bis zur Entlassung = Krankenhausletalität).

Die Zielgrößen Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben, und Toxizität wurden in der Intent-to-treat- Population bestimmt. Betreffend Überleben und ereignisfreies Überleben sind im Sinne des Gruppenvergleiches zwischen metabolischen Respondern und metabolischen Non-Respondern allerdings nur solche Patienten auswertbar, die eine Responseevaluation mittels 14-Tage-PET erreicht hatten. Die Zielgrößen Response, histologische Remission, postoperative Komplikationsrate und R0-Resektionsrate wurden in der per-protocol-Population (operierte Patienten) bestimmt.

Alle statistischen Auswertungen wurden zu einem Signifikanzniveau von **5%** vorgenommen. Für den bivarianten Vergleich kategorialer Merkmale wurde der Chi² -Test verwendet, wobei für geringe Fallzahlen der Exakte-Test von Fisher Anwendung fand. Beide Tests prüfen, ob eine Assoziation zwischen zwei kategorialen Merkmalen besteht, die Richtung des Zusammenhangs kann dabei nicht angegeben werden. Die Überlebenszeiten von Respondern und Non-Respondern wurden nach der Methode von Kaplan & Meier dargestellt und mit dem Log-Rank-Test verglichen. Für den Vergleich annähernd normalverteilter metrischer Merkmale zwischen zwei Patientengruppen wurde der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet, bei nicht-normalverteilten Größen wurde der nicht-parametrische Test von Mann-Whitney verwendet. Zusätzlich sollen Boxplots und Fehlerbalken-Diagramme (Mittelwert mit Konfidenzintervall) zur Illustration dieser Sachverhalte dienen.

3.12. Datenmanagement

Für die Patientenidentifikationsliste wurden alle patientenbezogenen Daten in anonymisierter Form erfasst. Jeder Patient ist durch eine Patientennummer, die bei der Registrierung zugewiesen wurde, über seine Initialen, Geburtsdatum und Geschlechtsangabe unverwechselbar gekennzeichnet. Die Datenerhebung erfolgte anhand von Prüfbögen (Dokumentationsbögen/ Case Report Forms). Danach wurden die Daten in Excel-Tabellen dargestellt, anhand welcher dann auch die weiteren Bearbeitungen und Berechnungen erfolgten. Datensätze, die für die jeweilige Fragestellung keine auswertbaren Werte enthielten, wurden aus der entsprechenden Analyse entfernt.

3.13. Gesundheitsökonomie

Zur Klärung der Frage, ob der Einsatz der FDG-PET zur frühen Responseevaluation während neoadjuvanter Chemotherapie einen kostensteigernden oder kostenmindernden Einfluss auf die Gesamtbehandlungskosten hat, wurden die Behandlungskosten vom Studieneinschluss bis zur Beendigung der neoadjuvanten Chemotherapie einschließlich aller Kosten für Diagnostik, Therapie und Behandlung therapiebedingter Komplikationen unter Berücksichtigung der Kosten, die durch die Durchführung einer Positronenemissionstomographie zum Zweck der Responseevaluation hervorgerufen wurden berechnet. Dies erfolgte anhand der aktuellen Medikamentenpreise der Klinikapotheke, und der real abgerechneten Kosten für stationäre bzw. teilstationäre Tagessätze im Rahmen von Klinikbesuchen wegen chemotherapeutischer Behandlungen, Diagnostik und Behandlung tumor- oder chemotherapie-bedingter Komplikationen nach Angaben der Patientenverwaltung des Klinikums Rechts der Isar. Da es sich im gesundheitsökonomischen Datensatz um retrospektiv gewonnene Daten handelt,

bestehen keine Angaben zu weiteren, außerhalb der Klinik rechts der Isar entstandene Kosten (z.B. durch ambulante Hausarztbesuche, Kosten für Haushaltshilfe oder Lohnfortzahlungen durch die Krankenkasse).

3.14. Ethik, Behörden und Förderung

Die Studie MUNICON wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der TU München begutachtet und bewilligt (Projektnummer 852/03). Aufgrund der zusätzlich zur Routine erforderlichen PET-Untersuchungen wurde eine Begutachtung und Genehmigung durch das Bundesamt für Strahlenschutz eingeholt (Projektnummer 2003/46). Es erfolgte eine finanzielle Unterstützung des Projekts durch die Kommission für Klinische Forschung der TU München (KKF-Antragsnummer 01-03).

4. Ergebnisse

4.1. Patienten

Es wurden von Mai 2002 bis März 2003 34 Patienten in die Pilotstudie eingeschlossen. Bei 19 Patienten fand sich ein AEG I-, bei 13 Patienten ein AEG II- und bei 2 Patienten ein AEG III-Tumor. Ein Patient hatte Fernmetastasen. Ein Patient verstarb in der ersten Woche der neoadjuvanten Chemotherapie und konnte somit nicht ausgewertet werden. Anhand der metabolischen Response nach 14 Tagen Chemotherapie konnten unter den 33 beurteilbaren Patienten 21 Patienten als PET-Responder (SUV-Abfall $\geq 35\%$ bezogen auf den Basis SUV-Wert vor Chemotherapie) und 12 als PET-Non-Responder gewertet werden. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Patientencharakteristika

Charakteristika	Alle Patienten (n=34)		PET-Responder (n=21)		PET-Non-Responder (n=12)	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Alter, Jahre						
Median	62		64		62	
Range	36-75		36-74		47-75	
Geschlecht						
Maskulin	32	94	21	100	10	83,3
Feminin	2	6	0	0	2	16,7
Gewicht, Kg						
Median	79,5		81		75	
Range	60-100		60-100		65-93	
ECOG-Performance Status						
0	30	88,2	19	90,5	11	91,7
1	4	11,8	2	9,5	1	8,3
Lauren-Typ						
Intestinal	29	85,3	16	76,2	12	100
Nicht- intestinal	3	8,8	3	14,3	0	0
AEG						
I	19	56	15	71,4	4	33,3
II	13	38	5	23,8	7	58,3
III	2	6	1	4,8	1	8,3
cT-Kategorie						
3	34	100	21	100	12	100
cN-Kategorie						
positiv	32	94	19	90,5	12	100
negativ	2	6	2	9,5	0	0
cM-Kategorie						
0	33	97	20	95,2	12	100
1	1	3	1	4,8	0	0
Grading						
2	14	1,2	7	33,3	7	58,3
3	20	58,8	14	66,7	5	41,7

PET: Positronen-Emissions-Tomographie
AEG: Adenocarcinom des Ösophagogastralen Übergangs
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

4.2. Chemotherapie (CTx)

Von den 34 Patienten wurden 13 nach dem PLF-Schema (Cisplatin, 5-FU, Calciumfolinat) therapiert, 14 Patienten erhielten das Taxol-PLF-Schema (Paclitaxel, Cisplatin, 5-FU, Calciumfolinat) und bei 10 Patienten wurde nach dem OLF-Schema (Oxaliplatin, 5-FU, Calciumfolinat) vorgegangen. Die Verteilungen in den beiden Gruppen (Responder vs. Non-Responder) sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: CTx-Schemata

Charakteristika	Alle Patienten (n=34)		PET-Responder (n=21)		PET-Non-Responder (n=12)	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Schema CTx						
PLF	13	38	8	38,1	4	33,3
Taxol-PLF	14	41	10	47,6	4	33,3
OLF	10	29	6	28,6	4	33,3

PLF: Cisplatin 50 mg/m², Calciumfolinat 500 mg/m², 5-Fluorouracil 2000 mg/m²
 Taxol-PLF: Paclitaxel 85 mg/m², Cisplatin 50 mg/m², Calciumfolinat 500 mg/m², 5-Fluorouracil 2000 mg/m²
 OLF: Oxaliplatin 85 mg/m², Calciumfolinat 500 mg/m², 5-Fluorouracil 2000 mg/m²

Ein Patient verstarb nach der ersten Zytostatika-Gabe. Er hatte über Angina pectoris berichtet. Auf dem Weg zur internistischen Überwachungsstation erlitt der Patient Kammerflimmern und konnte trotz sofort einsetzender Reanimationsmaßnahmen nicht mehr in einen kreislaufstabilen Zustand gebracht werden. Die posthum durchgeführten Untersuchungen erbrachten eine skipping-Mutation im Exon 14 des Dihydropyrimidin-Gens; diese genetische Variante ist mit einem erhöhten Risiko 5-Fluorouracil-bedingter Chemotherapie-Toxizität und schweren kardialen Nebenwirkungen assoziiert.

Im Rahmen der zytostatischen Therapie traten bei Patienten verschiedene Chemotherapie-assoziierte Toxizitäten auf. Diese sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 3: CTx-Toxizitäten

Toxizitäten	Alle Patienten n=34 (%)		PET-Responder n=21 (%)		PET-Non-Responder n=12 (%)	
	Grad ½	Grad ¾	Grad ½	Grad ¾	Grad ½	Grad ¾
Hämatologisch	16 (47,1)	0	13 (61,9)	0	3 (25)	0
Leukozyten	11 (32,4)	3 (8,8)	9 (42,9)	3 (14,3)	2 (16,7)	0
Anämie	12 (35,3)	0	10 (47,6)	0	2 (16,7)	0
Thrombozyten	3 (8,8)	0	2 (9,5)	0	1 (8,3)	0
Nicht hämatologisch	29 (85,3)	0	21 (100)	0	8 (66,7)	0
Stomatitis	10 (29,4)	0	9 (42,9)	0	1 (8,3)	0
Obstipation	15 (44,1)	0	10 (47,6)	0	5 (41,7)	0
Alopecia	14 (41,2)	0	14 (100)	0	0	0
Nausea	22 (64,7)	1 (2,9)	15 (71,4)	1 (4,8)	7 (58,3)	0
Emesis	8 (23,5)	0	7 (31,8)	0	1 (8,3)	0
Diarrhoe	11 (32,4)	4 (11,8)	10 (47,6)	4 (19,0)	1 (8,3)	0
Inappetenz	18 (52,9)	0	13 (61,9)	0	5 (41,7)	0
Asthenie	16 (47,1)	0	13 (61,9)	0	3 (25)	0
Neuropathie	4 (11,8)	0	3 (14,3)	0	1 (8,3)	0
Renal	3 (8,8)	0	3 (14,3)	0	0	0
Vertigo	4 (11,8)	0	2 (9,5)	0	2 (16,7)	0
Infekt	0	1 (2,9)	0	1 (4,8)	0	0

Hinsichtlich der Verteilung der Toxizitäten zwischen PET-Respondern und Non-Respondern fanden sich bezüglich der Alopecie und der Diarrhoe signifikante Unterschiede (p-Wert= 0,025 bzw. 0,026). Wie in den folgenden statistischen Tabellen aufgezeigt.

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Tox_Ja_Nein * PET-Resp.	33	100,0%	0	,0%	33	100,0%

Tox_Ja_Nein * PET-Resp. Crosstabulation

		PET-Resp.		Total
		nein	ja	
Tox	keine Tox	3 25,0%	3 14,3%	6 18,2%
	mind. eine Tox	9 75,0%	18 85,7%	27 81,8%
Total		12 100,0%	21 100,0%	33 100,0%

Chi-Square Tests

	Exact Sig. (2-sided)
Fisher's Exact Test	,643

wobei 0 = nein

1 = ja

4.3. Chirurgie und Pathologie

Von 34 Patienten wurden 31 operiert (91%). Unter den restlichen 3 sind 2 vorzeitig verstorben und bei dem Dritten fand sich früh ein Tumorprogress. Als Resektionsverfahren wurden durchgeführt: transhiatal erweiterte Gastrektomie, transmediastinale Ösophagektomie oder abdomino-thorakale Ösophagektomie. Im postoperativen Verlauf traten bei 9 Patienten (29%) Komplikationen auf. Die benötigten postoperativen Tage auf der Intensiv- Station sowie die Anzahl der perioperativen Transfusionen war im Median in beiden Gruppen gleich. Die postoperative Komplikationsrate war bei metabolischen Respondern im Vergleich zu Non-Respondern nicht signifikant unterschiedlich (p-Wert= 0,429). Die Aufteilung der Operationsmethoden und die Anzahl postoperativer Komplikationen sind in Tabelle 4 dargestellt. Genauere Angaben zu den Komplikationen enthält Tabelle 5.

Tabelle 4: OP-Daten

Charakteristika	Alle Patienten (n=34)		PET-Responder (n=21)		PET-Non-Responder (n=12)	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Art der Resektion						
Transhiatal erweiterte Gastrektomie	18	52,9	10	47,6	8	66,7
Transmediastinale Ösophagektomie	2	5,9	2	9,5	0	0
Abdomino-thorakale Ösophagektomie	11	32,4	7	33,3	4	33,3
Keine	3	8,8	3	14,3	0	0
Rekonstruktion						
Roux Y	18	52,9	10	47,6	8	66,7
Magenhochzug	12	35,3	9	42,9	3	25
Koloninterponat	1	2,9	0	0	1	8,3
Keine	3	8,8	3	14,3	0	0
Tage Intensivstation						
Median	7 (3-35)		7 (3-25)		7 (5-35)	
Post-OP Komplikationen						
Anzahl der Patienten	9	29	7	36,8	2	16,7
Welche Komplikationen						
Sepsis, ARDS	2	5,9	2	9,5	0	0
Anastomoseninsuffizienz	2	5,9	1	4,8	1	8,3
Pneumonie	1	2,9	0	0	1	8,3
Polyneuropathie	1	2,9	1	4,8	0	0
Leberabszess	1	2,9	0	0	1	8,3
Interponatsnekrose	1	2,9	0	0	1	8,3
Pleuraempyem	1	2,9	1	4,8	0	0
Thrombose	1	2,9	1	4,8	0	0
Pleuraerguss	1	2,9	1	4,8	0	0
Milzinfarkt	1	2,9	1	4,8	0	0
Platzbauch	1	2,9	1	4,8	0	0
Subphrenischer Abszess	1	2,9	1	4,8	0	0
Postoperative Letalität	0	0	0	0	0	0
Perioperative Transfusionen						
Median	2 (0-8)		2 (0-8)		2 (0-4)	

Tabelle 5: post-OP Komplikationen

Patientenidentifikationsnummer	Komplikation
Prä 01	Polyneuropathie° 1
Prä 02	Sepsis, ARDS
Prä 03	Anastomoseninsuffizienz, Pneumonie, Leberabszess
Prä 05	Interponatsnekrose
Prä 09	Anastomoseninsuffizienz, Pleuraempyem
Prä 11	Tiefe Venenthrombose
Prä 16	Pleuraerguss
Prä 17	Sepsis, ARDS
Prä 22	Milzinfarkt, subphrenischer Abszess, Platzbauch

ARDS: adult respiratory distress syndrome

Das Ergebnis hinsichtlich Freiheit von Residualtumor war:

R0 bei 26 Patienten

R1 bei 5 Patienten

Die Rate an R0-Resektionen unterschied sich statistisch signifikant zwischen metabolischen Respondern und Non-Respondern (p-Wert= 0,0350). Auch anhand des Regressionsgrades nach Becker konnte man Unterschiede zwischen beiden Kollektiven beobachten. Diese kann man Tabelle 6 entnehmen.

Tabelle 6: Behandlungsergebnisse: R-Status und Regressionsgrad nach Becker

Charakteristika	Alle Patienten (n=34)		PET-Responder (n=21)		PET-Non-Responder (n=12)	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Regressionsgrad						
NE	3	8,8	2	9,5	0	0
1a	3	8,8	3	14,3	0	0
1b	8	23,6	8	38,1	0	0
2	3	8,8	2	9,5	1	8,3
3	17	50	6	28,6	11	91,7
R-Status						
NE	3	8,8	2	9,5	0	0
R 0	26	76,5	17	81	9	75
R 1	5	14,7	2	9,5	3	25

PET: Positronen-Emissions-Tomographie

CT: Computer-Tomographie

NE: nicht evaluierbar

Die postoperativen Tumorstadien waren bei den metabolischen Respondern in der T- und N-Kategorie häufig niedriger als bei den Non-Respondern (s. Tabelle 7), wobei sich in diesem Kollektiv nur für die N-Werte ein signifikanter Unterschied nachweisen ließ (p-Wert= 0,018).

Tabelle 7: pathologisches Tumorstadium: ypT- und ypN-Kategorie

Charakteristika	Alle Patienten (n=34)		PET- Responder (n=21)		PET- Non-Responder (n=12)	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
pT						
NE	3	8,8	2	9,5	0	0
0	3	8,8	3	14,3	0	0
1	3	8,8	3	14,3	0	0
2	2	5,9	2	9,5	0	0
2b	13	38,2	5	23,8	8	66,7
3	10	29,5	6	28,6	4	33,3
pN						
NE	3	8,8	2	9,5	0	0
0	11	32,4	10	47,6	1	8,3
1	15	44,1	8	38,1	7	58,3
2	5	14,7	1	4,8	4	33,3

NE: nicht evaluierbar

4.4. Rezidive und Überleben

Bei 20 Patienten kam es im Beobachtungszeitraum zu Rezidiven. Dies war deutlich häufiger bei den Non-Respondern zu beobachten (75% vs 52,4%). Diese Zahlen sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Rezidive

	PET-Responder (n=21)	PET-Non-Responder (n=12)
Rezidive gesamt	11	9
Lokoregionale Rezidive	0	2
Fernmetastasen	11	7

Beim Vergleich des ereignisfreien Überlebens zwischen den beiden Gruppen (PET-Responder vs. PET-Non-Responder) zeigt sich die Tendenz für ein längeres progressfreies Überleben bei den metabolischen Respondern, aber die Differenz ist nicht signifikant ($p= 0,107$). Auch bei der Betrachtung beider Gesamtüberlebenskurven sieht man ein schlechteres Ergebnis der Non-Responder, wobei auch hier der Unterschied keine Signifikanz hat ($p= 0,145$) (s. folgende Abb.).

Statistische Auswertung:

Abb. 2: Kaplan-Meier-PFS (progressionsfreies Überleben) PET-Responder versus Non-Responder

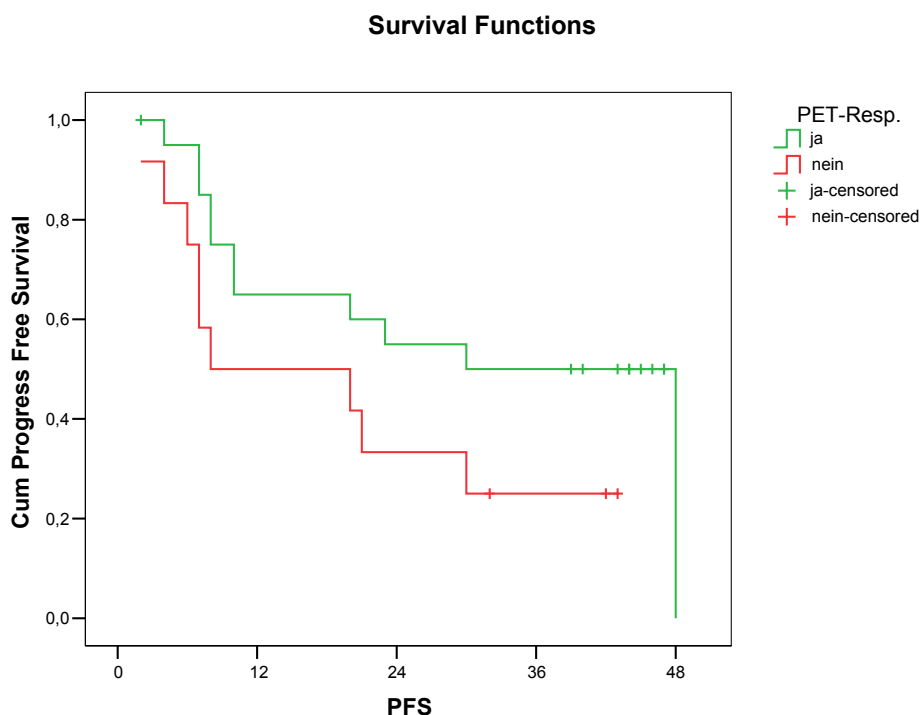
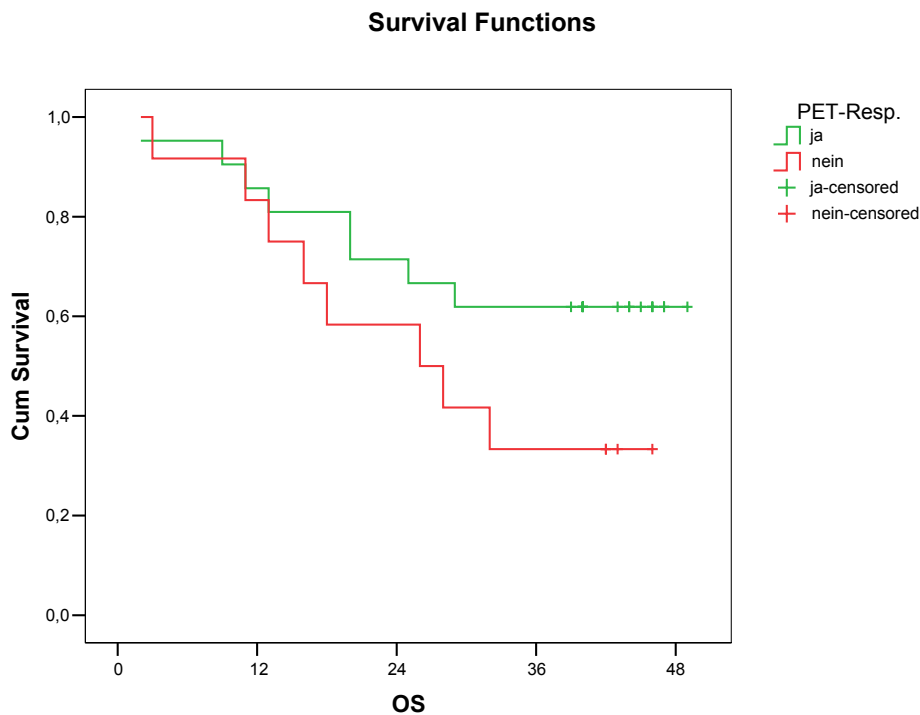


Abb. 3: Kaplan-Meier - OS vs. PET-Resp



4.5. Responseevaluation mittels FDG-PET

Bei 33 Patienten konnte eine metabolische Responseevaluation mittels FDG-PET 14 Tage nach Start der Chemotherapie durchgeführt werden. Sie wurden nach dem Kriterium SUV-Abnahme $<$ oder $\geq 35\%$ in 12 Non-Responder (Abfall im Mittel 23,21 %) und 21 Responder (Abfall im Mittel 50,76 %) verteilt. 1 Patient war bereits verstorben und konnte somit nicht klassifiziert werden. Die gemessenen Werte an Tag 0 und Tag 14, sowie der prozentuale Abfall sind für die einzelnen Patienten sowie für das Gesamtkollektiv in Tabelle 9 aufgelistet. Die SUV-Werte am Tag 0 zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen (p-Wert = 0,495). Die Differenz der Werte am Tag 14 (p-Wert = 0,024) und auch des mittleren SUV-Abfalls hingegen sind von Signifikanz (p-Wert $<$ 0,001).

Tabelle 9: SUV-Werte

Patient-Nr.	SUV mean-Wert Tag 0	SUV mean-Wert Tag 14	Abfall der SUV mean-Werte in %
Prä 01	3,7	1,8	51,35
Prä 02	7,6	6,6	13,15
Prä 03	6,8	6,1	10,29
Prä 04	8,5	5	41,17
Prä 05	4,6	3	34,78
Prä 06	8,1	2,8	65,43
Prä 07	7,3	4,2	42,46
Prä 08	6,3	2,5	60,32
Prä 09	14,6	8,6	41,09
Prä 10	5,7	2,9	49,12
Prä 11	9,2	4,8	47,83
Prä 12	5,9	5,2	11,86
Prä 13	9,6	7,6	20,83
Prä 14	3,9	1,7	56,41
Prä 15	10,3	4,3	58,25
Prä 16	10,6	5	52,83
Prä 17	9,3	4,1	55,91
Prä 18	10,3	7	32,04
Prä 19	5,5	3,8	30,91
Prä 20	6,7	4,5	32,84
Prä 21	8,3	5,7	31,33
Prä 22	6,2	3,6	41,94
Prä 23	6,5	3,2	50,77
Prä 24	11,4	9,1	20,17
Prä 25	8,4	4,3	48,81
Prä 26	9,4	8,6	8,51
Prä 27	3,5	NE	NE
Prä 28	5,9	4,1	30,51
Prä 29	5,9	2,7	54,24
Prä 30	19,6	9,8	50
Prä 31	5,1	4,7	7,84
Prä 32	15,3	3,7	75,82
Prä 33	7,7	4,1	46,75
Prä 34	6,6	2,3	65,15

Tabelle 10: Mittelwerte der SUV-Werte in beiden Gruppen

Charakteristika	Alle Patienten (n=34)	PET-Responder (n=21)	PET-Non-Responder (n=12)
PET d0 suv mean	8,07	8,51	7,67
PET d14 suv mean	4,77	4,19	5,89
PET d0-14 Abfall in %	40,89	50,76	23,21

Abb. 4: Suv-PET mean Tag 0:

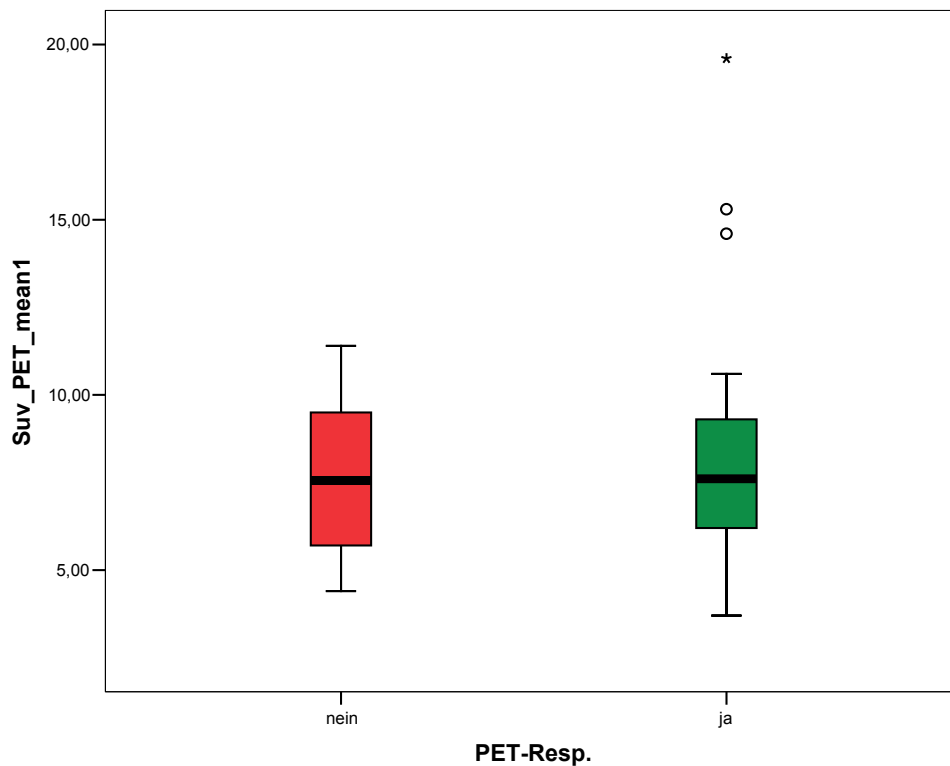
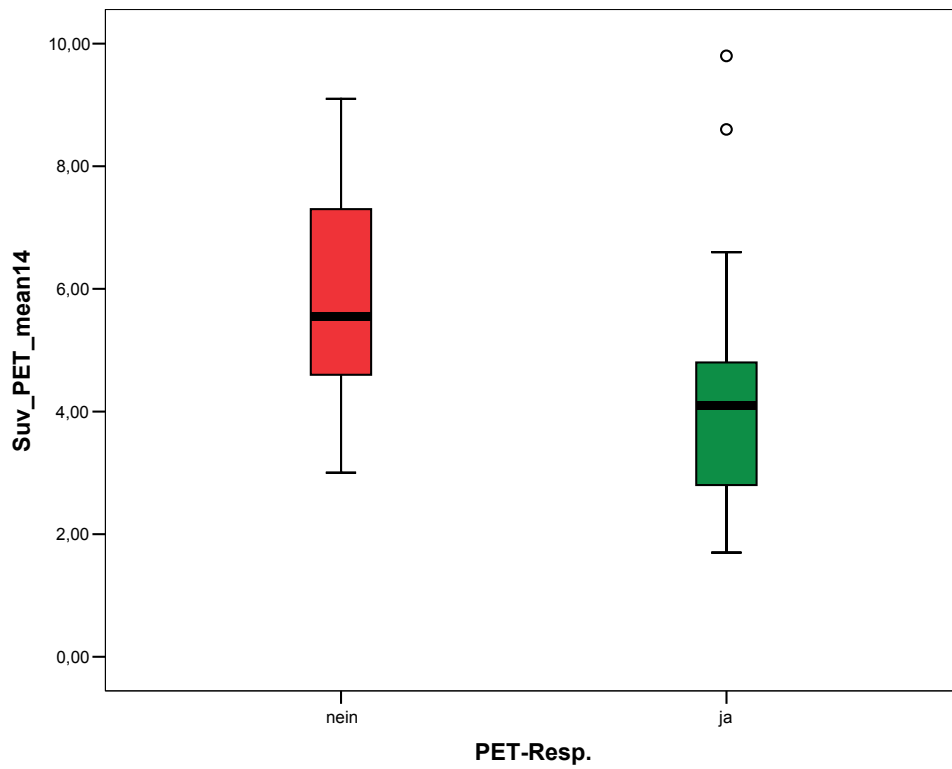


Abb. 5: Suv-PET mean Tag 14:



T-Test

Group Statistics

	PET-Resp.	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Suv_PET_mean1	nein	12	7,6667	2,24917	,64928
	ja	21	8,5143	3,88449	,84767
Suv_PET_mean14	nein	12	5,8917	1,87396	,54097
	ja	21	4,1857	2,05165	,44771

Independent Samples Test

	t-test for Equality of Means					
	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Suv_PET_mean1	31	,495	-,84762	1,22878	-3,35372	1,65849
Suv_PET_mean14	31	,024	1,70595	,72028	,23693	3,17497

Abb. 6: PET-Response im Vergleich PET-Responder versus Non-Responder

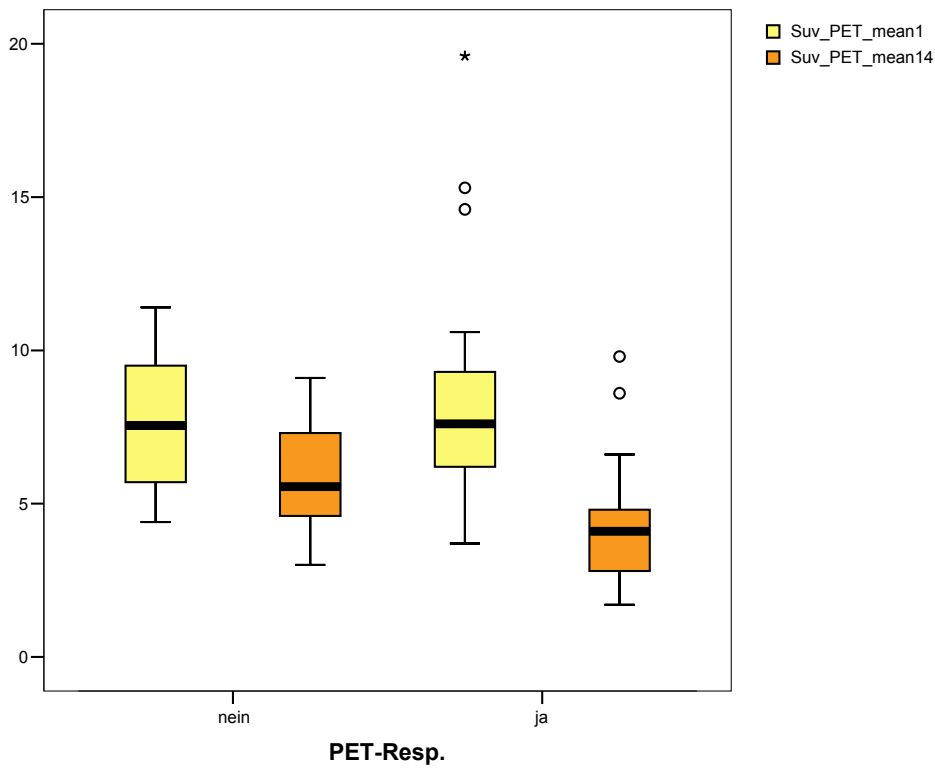
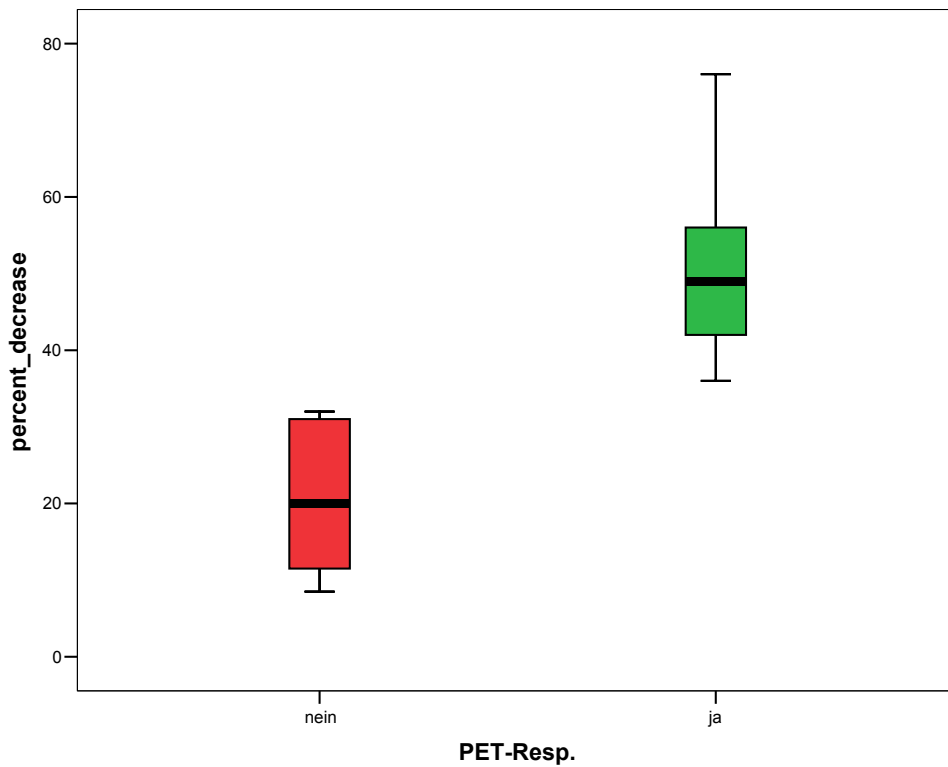


Abb. 7: SUV-Abnahme in % in der Gruppe der PET-Responder (grün) versus Non-Responder (rot)



T-Test-Vergleich der Mittelwerte

Group Statistics

PET-Resp.		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
percent_decrease	nein	12	20,88	9,682	2,795
	ja	21	50,67	10,106	2,205

Independent Samples Test

	t-test for Equality of Means						
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
						Lower	Upper
percent_decrease	-8,268	31	,000	-29,792	3,603	-37,141	-22,443

4.6. Kostenevaluation

Anhand der Kosten für stationäre und teilstationäre Tagessätze der Patientenverwaltung und der aktuellen Medikamentenpreise der Klinikapotheke konnten die entstandenen Behandlungskosten von Studienbeginn bis zur Beendigung der neoadjuvanten Chemotherapie berechnet werden.

4.6.1. Kosten aus der Perspektive der Krankenkassen

Aus dem Pflegekostentarif ergaben sich folgende Werte:

- Basispflegesatz – vollstationär: 91,70 €
- Basispflegesatz – teilstationär: 45,85 €
- Abteilungspflegesatz – vollstationär, internistisch : 133,06 €
- Abteilungspflegesatz – vollstationär, chirurgisch: 281,03 €
- Abteilungspflegesatz – teilstationär, onkologisch: 629,05 €

Die Patienten wurden für die CTx-Gaben teilstationär-onkologisch aufgenommen. Somit ergab sich hierfür ein Tagessatz (Basispflegesatz + Abteilungspflegesatz) von 674,90 €. Das Zwischen- bzw. Abschlussstaging wurde vollstationär in der chirurgischen Klinik durchgeführt zu einem Tagessatz (Basispflegesatz + Abteilungspflegesatz) von 372,73 €. Bei komplikationsbedingten stationären Aufnahmen wurde der vollstationäre Tagessatz (Basispflegesatz + Abteilungspflegesatz) der Inneren Medizin in Höhe von 224,76 € abgerechnet. So ergeben sich für die Patienten die in Tabelle 11 aufgeführten Gesamtkosten aus Perspektive der Krankenkassen.

Tabelle 11: Kosten für die Krankenkassen

Pat-Nr.	PET-Response	CTX Tage Z1	Zwischenstaging Tage	Tage Komplikationen Z1	CTX Tage Z2	Abschlußstaging Tage	Tage Komplikationen Z2	Gesamtkosten,€
Prä01	R	12	1	keine	12	2	Keine	17167,82
Prä02	R	9	1	keine	9	2	Keine	13118,42
Prä03	NR	4		keine				2699,6
Prä04	R	12	1	keine	12	2	keine	17167,82
Prä05	NR	4		keine				2699,6
Prä06	R	9	1	keine	9	2	keine	13118,42
Prä07	R	8	1	keine	6	2	keine	10418,82
Prä08	R	12	1	keine	11	2	keine	16492,92
Prä09	R	12	1	keine	9	2	keine	15143,12
Prä10	R	8	1	3				6298,24
Prä11	R	12	1	keine	12	2	keine	17167,82
Prä12	NR	4						2699,6
Prä13	NR	3						2024,7
Prä14	R	9	1	keine	9	2	keine	13118,42
Prä15	R	9	1	keine	9	2	keine	13118,42
Prä16	R	5	1	2				4048,78
Prä17	R	12	1	keine	10	2	keine	15818,02
Prä18	NR	2		keine				1349,8
Prä19	NR	3		keine				2024,7
Prä20	NR	2		keine				1349,8
Prä21	NR	6	1	keine	5	2	keine	8394,12

Prä22	R	12	1	keine	12	2	keine	17167,82
Prä23	R	6	1	keine	6	2	keine	9069,02
Prä24	NR	4		3				3373,88
Prä25	NR	3		keine				2024,7
Prä26	NR	3		keine				2024,7
Prä27	UNK	1		2				1124,42
Prä28	R	3	1	2				2698,98
Prä29	R	12	1	keine	8	2	keine	14468,22
Prä30	R	6	1	keine	6	2	keine	9069,02
Prä31	NR	2						1349,8
Prä32	R	8	1	keine	2		keine	6973,76
Prä33	R	6	1	keine	6	2	keine	9069,02
Prä34	R	12	1	keine	12	2	keine	17167,82

Z1: Zyklus 1

Z2: Zyklus 2

R: Responder

NR: Non-Responder

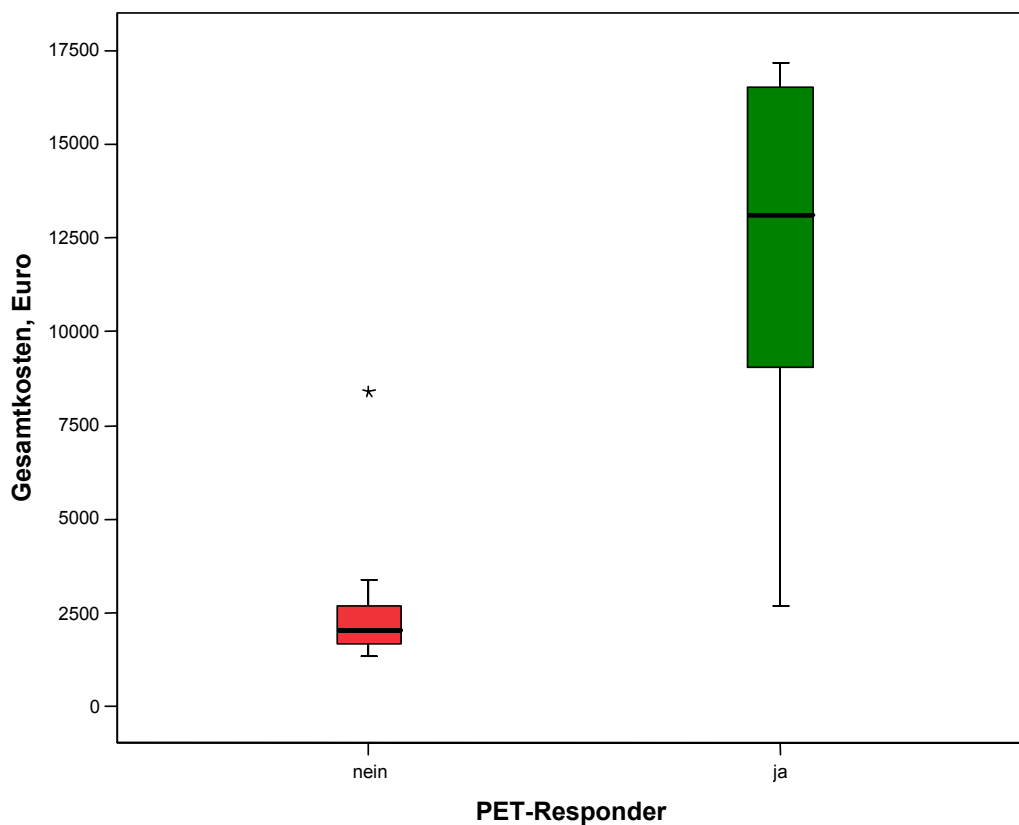
UNK: unklassifiziert

Hieraus ergeben sich folgende Kosten-Mittelwerte/Patient:

- PET-Responder: 12280,03 €
- PET-Non-Responder: 2667,92 €

Daraus resultiert ein signifikanter Unterschied zwischen den metabolischen Respondern und Non-Respondern mit einem p-Wert < 0,001. Diese Verhältnisse sind in der folgenden Graphik und der statistischen Auswertung abgebildet.

Abb. 8: Kosten für die Krankenkassen



Mann-Whitney Test

Ranks

	PET-Responder	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Gesamtkosten, Euro	nein	12	7,17	86,00
	ja	21	22,62	475,00
	Total	33		

Test Statistics

	Gesamtkosten, Euro
Mann-Whitney U	8,000
Wilcoxon W	86,000
Z	-4,435
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000

4.6.2. Kosten für die Klinik

Für die Klinik entstanden Medikamentenkosten im wesentlichen durch die verabreichten Zytostatika sowie durch die antiemetische Prophylaxe und Therapie, die Gastritisprophylaxe mittels Protonenpumpeninhibitoren und durch Thromboseprophylaxe mittels niedrig-molekularer Heparine. Die genaue Darstellung dieser Kosten für beide Zyklen und insgesamt zeigt Tabelle 12.

Tabelle 12: Medikamentenkosten für die Klinik

Pat-Nr.	Identifikation	PET-Responder	Kosten Z1, Euro	Kosten Z2, Euro	Gesamtkosten Z1+ Z2, Euro
prä01	MW141240	R	522,54	488,26	1010,80
prä02	SW080829	R	270,57	270,57	541,14
prä03	KP160739	NR	195,21		195,21
prä04	MC251064	R	531,30	521,05	1052,35
prä05	FR030546	NR	188,76		188,76
prä06	LS130329	R	235,98	237,89	473,87
prä07	KW060229	R	978,90	2410,80	3389,70
prä08	PG190947	R	578,75	549,53	1128,28
prä09	WG230348	R	555,02	429,84	984,86
prä10	AR011031	R	1776,26		1776,26
prä11	HS091265	R	567,51	567,51	1135,02
prä12	RJ060555	NR	174,93		174,93
prä13	BR210841	NR	216,88		216,88
prä14	SR050535	R	253,85	253,85	507,70
prä15	MW240931	R	292,48	287,71	580,19
prä16	SJ100928	R	177,38		177,38
prä17	NH190742	R	915,07	1208,03	2123,10
prä18	MJ010733	NR	734,84		734,84
prä19	HL230340	NR	87,68		87,68
prä20	HA280136	NR	863,49		863,49
prä21	SW260631	NR	3040,03	2888,28	5928,31
prä22	KW050858	R	592,24	592,24	1184,48
prä23	CH210441	R	2835,53	2697,46	5532,99
prä24	HH211238	NR	195,91		195,91
prä25	BG230532	NR	94,01		94,01
prä26	KJ021244	NR	76,93		76,93
prä27	KF310728	UNK	834,77		834,77
prä28	FH120231	R	1061,79		1061,79
prä29	HI230665	R	1073,68	1098,56	2172,24
prä30	BU140640	R	2620,72	2620,72	5241,44
prä31	LH280527	NR	837,87		837,87
prä32	JM301151	R	323,03	121,21	444,24
prä33	BL170733	R	2667,09	2697,33	5364,42
prä34	LP040164	R	613,49	574,25	1187,74

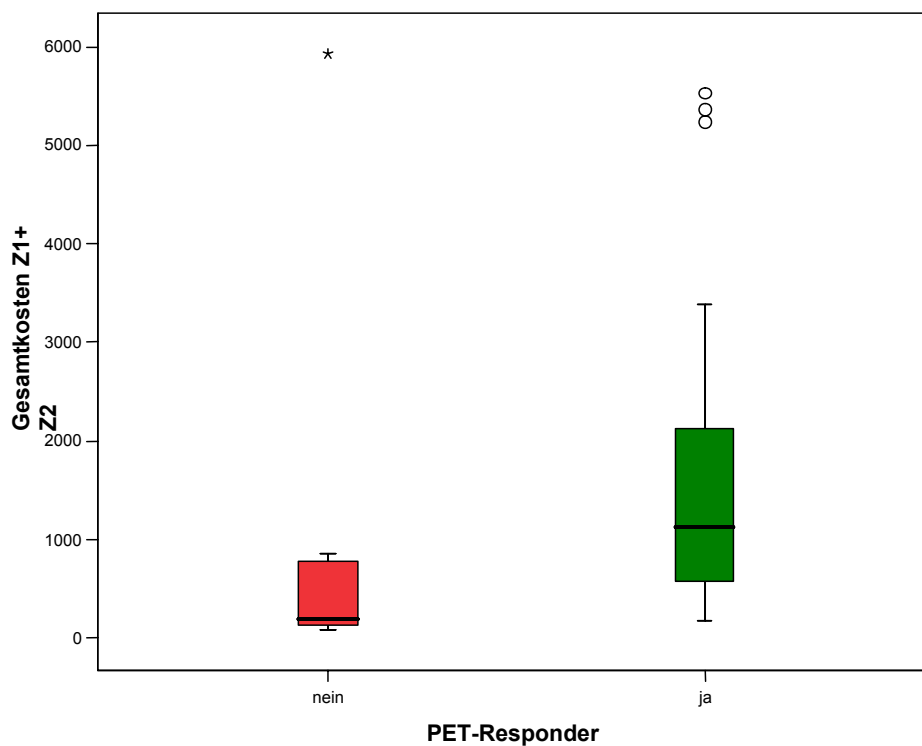
R: Responder, NR: Non-Responder, UNK: unklassifiziert

Hieraus ergeben sich folgende Mittelwerte für beide Gruppen/Patient:

- PET-Responder: 1765,24 €
- PET-Non-Responder: 799,57 €

Auch hier ist die Kostendifferenz zwischen beiden Gruppen signifikant (p-Wert = 0,002), wie folgende Abbildungen zeigen.

Abb. 9: Medikamentenkosten für die Klinik



Mann-Whitney Test

Ranks

	PET-Responder	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Gesamtkosten Z1+ Z2	nein	12	10,08	121,00
	ja	21	20,95	440,00
	Total	33		

Test Statistics

	Gesamtkosten Z1+ Z2
Mann-Whitney U	43,000
Wilcoxon W	121,000
Z	-3,106
Asymp. Sig. (2-tailed)	,002

5. Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Vorteile der metabolischen Responsebeurteilung mittels FDG-PET demonstriert, anhand welcher die Patienten identifiziert werden können, welche von einer neoadjuvanten Chemotherapie deutlich profitieren können und bei welchen hierdurch eindeutig bessere chirurgische und histopathologische Ergebnisse erzielt werden können. Zudem wurde die erhebliche Kostendifferenzen in der Therapie der beiden response-orientiert behandelten Patientengruppen (Responder vs. Non-Responder) aufgezeigt und somit die Kosteneffizienz eines PET-Response-gesteuerten Behandlungsplans deutlich gemacht.

5.1. Bedeutung der metabolischen Responsebeurteilung

Im Rahmen des MUNICON-Protokolls wurde anhand der PET-basierten Frühevaluation der individuellen Chemotherapie-Sensitivität über die Fortführung neoadjuvanter Therapie lokal fortgeschrittener Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs entschieden. Dies ermöglicht im Vergleich zur konventionellen Vorgehensweise eine schnelle und präzise Auswahl der Patienten, die von einer neoadjuvanten zytostatischen Therapie profitieren.

Eine frühe metabolische Responsebestimmung mittels FDG-PET kann bei lokal fortgeschrittenen und neoadjuvant chemotherapierten Adenokarzinomen des Ösophagus oder des ösophagogastralen Übergangs mit guter Sensitivität und Spezifität eingesetzt werden (Ott *et al.*, 2003;Weber *et al.*, 2001;Ott *et al.*, 2006). Im Rahmen dieser Studie wurde die PET-Response mit der histopathologisch definierten Ansprechrage (Becker *et al.*, 2003) verglichen. Somit wurde sichergestellt, dass die metabolische Response wie in den Vorläuferstudien mit ausreichender Genauigkeit und einem guten positiven Vorhersagewert bestimmt wurde.

Angesichts der hohen prognostischen Wertigkeit des histologischen Ansprechens bei ösophagealen Karzinomen (Swisher *et al.*, 2005) ist diese Selektion von größter therapeutischer Relevanz und wird in der Zukunft in der Onkologie noch deutlich an Bedeutung im Rahmen neoadjuvanter Therapiekonzepte gewinnen.

Da die Positronenemissionstomographie eine frühzeitige Vorhersage der Chemotherapie-Sensitivität bei verschiedenen Tumorentitäten (Avril *et al.*, 2005; Avril & Weber, 2005; Schelling *et al.*, 2000) erlaubt, wird sie an Bedeutung zunehmen. Insbesondere im multimodalen Therapieansatz ist das Erkennen der Response auf neoadjuvante Chemotherapie oder Radiochemotherapie von großer Bedeutung, da die Prognose chirurgisch therapierter Patienten eindeutig mit dem Ansprechen auf neoadjuvante zytostatische Therapien in Zusammenhang steht.

Beim MUNICON-Modell erhielten nach der PET-Evaluation am Tag 14, die metabolischen Responder weitere 3 Monate Chemotherapie, wohingegen die metabolischen Non-Responder unmittelbar der chirurgischen Resektion zugeführt wurden. Somit kann man folgern, dass durch den vorzeitigen Abbruch der weiteren zytotoxischen Therapie sich für die letztere Gruppe neben einer zeitlichen Verkürzung auch Chemotherapie-induzierte Toxizität einsparen lässt. In der Pilotphase dieser Studie zeigten sich, wie im Ergebnisteil beschrieben, signifikante Unterschiede zwischen den Respondern und Non-Respondern für die Toxizitäten Diarrhoe und Alopecie, welche häufig als typische kumulative Toxizitäten beobachtet werden. Für die meisten weiteren Toxizitäten (Übelkeit, Erbrechen, Inappetenz, Stomatitis, etc.) ergaben sich zwar keine signifikanten Unterschiede; es muss jedoch in dieser Pilotstudie auf die geringe Anzahl der Patienten hingewiesen werden. Im Gesamtkollektiv der nachfolgenden Studie ergab sich bei einer Zahl von 110 auswertbaren Patienten für weitere Toxizitäten eine statistisch signifikante Differenz (Lordick *et al.*, 2006).

5.2. Chirurgische und pathologische Ergebnisse

Die Ergebnisse des Gesamtkollektivs der MUNICON-Studie belegen, dass Ösophagusresektionen bzw. transhiatal erweiterte Gastrektomien bei Patienten mit AEG Typ I und II nach neoadjuvanter Chemotherapie sicher durchgeführt werden können. Die bei den Patienten der MUNICON-Studie beobachtete postoperative Letalität (in der Pilotphase 0%, im Gesamtkollektiv 1,9%) liegt deutlich unter den in anderen Veröffentlichungen angegebenen 6-10% (Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party; 2002; Cunningham *et al.*, 2005; Kelsen *et al.*, 1998). In den genannten Studien gab es keinen Morbiditäts- oder Letalitätsunterschied zwischen chemotherapeutisch vorbehandelten und unvorbehandelten Patienten, was die Sicherheit neoadjuvanter Chemotherapie hinsichtlich postoperativer Sterblichkeit unterstreicht.

Hinsichtlich der Häufigkeit postoperativer Komplikationen konnte in der Pilotphase der MUNICON-Studie keine signifikante Differenz zwischen metabolischen Respondern und Non-Respondern festgestellt werden. Die postoperative Komplikationsrate lag mit 29% insgesamt nicht höher als ein an der TU München primär reseziertes und ansonsten vergleichbares Patientenkollektiv (Komplikationsrate 43%; (Holscher *et al.*, 1995)), so dass sich auch aus diesen Zahlen die Sicherheit der neoadjuvanten Chemotherapie hinsichtlich des postoperativen Verlaufs ableiten lässt.

Die Ergebnisse aus der MUNICON-Studie belegen, dass Response auf eine neoadjuvante Chemotherapie unmittelbare Auswirkungen auf das chirurgische Ergebnis hat. Residualtumorfremde Resektionen (R0) waren bei Respondern signifikant häufiger als bei Non-Respondern (89,5% vs. 75%). Zudem wurden bei den Respondern auch bezüglich der ypT- und ypN-Kategorie bessere Ergebnisse beobachtet. Die Differenz zwischen beiden Kollektiven war in der Pilotphase zwar nur hinsichtlich der N-Kategorie signifikant, jedoch muss auch hier wieder auf die geringe Patientenzahl hingewiesen werden. Bei der Auswertung aller in die Studie aufgenommenen Patienten zeigte sich auch in der T-

Kategorie eine signifikante Differenz zwischen beiden Gruppen (p-Wert <0,001) (Lordick *et al.*, 2006).

Es lässt sich folgern, dass bei metabolischer Response eine hohe Chance auf histopathologische Tumorremission besteht und damit eine signifikante Verbesserung der entscheidenden Prognosefaktoren (T-Kategorie, N-Kategorie, R-Status) eintritt.

Auch im Hinblick auf die Rezidivraten konnten deutliche Vorteile zugunsten der Responder beobachtet werden (52,4% vs. 75%), die sich auch in den Kaplan-Meier Überlebenskurven widerspiegeln. Auch wenn die Differenz zwischen beiden Gruppen bezüglich der Ereignisfreien- und der Gesamtüberlebenszeit bei den Patienten dieses Kollektivs nicht signifikant war, so stellte sich bei der Auswertung aller Studienteilnehmer der Unterschied für diese beiden Punkte als signifikant heraus (p-Wert für ereignisfreies Überleben < 0,001 und p-Wert für Gesamtüberleben = 0,012), sodass man wiederum auf die limitierte Fallzahl in der Pilotphase hinweisen muss.

Diese Daten lassen die Folgerung zu, dass das MUNICON-Konzept geeignet ist, eine Patientensubgruppe zu identifizieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit vom Aufwand einer neoadjuvanten Therapie gefolgt von Resektion profitieren wird. Ebenso lassen sich die Patienten erkennen, für die eine neoadjuvante Therapie nur eine zusätzliche zeitliche und medizinische Belastung darstellt ohne dass ein prognostischer Gewinn erwartet werden darf.

5.3. Einsatz der FDG-PET unter ökonomischen Gesichtspunkten

Die Positronenemissionstomographie etabliert sich immer mehr als zusätzliche Methode für das primäre Staging, da hierdurch oftmals ferne Lymphknoten- oder hämatogene Metastasen aufgedeckt werden und somit unnötige chirurgische Eingriffe verhindert werden können (Bombardieri, 2006;van Westreenen *et al.*, 2004;van Westreenen *et al.*, 2005). Zudem gilt die PET mittlerweile als zuverlässiges Verfahren zur Response-

Prädiktion während oder nach einer Chemo- oder Radiochemotherapie (Bombardieri, 2006; Levine *et al.*, 2006; Westerterp *et al.*, 2005). Jüngst wurde gefordert, dass nach dem Ergebnis der PET das weitere therapeutische Procedere ausgerichtet werden sollte (Juweid & Cheson, 2006).

Diesen medizinischen Erkenntnissen steht entgegen, dass nach einer derzeit noch immer gültigen Stellungnahme des Gemeinsamen Bundesausschusses (2000) die Positronenemissionstomographie in der ambulanten onkologischen Versorgung bisher in Deutschland in der Regel nicht durch die Gesetzliche Krankenversicherung erstattungsfähig ist.

Erste ökonomische Analysen zum Einsatz der PET in der Onkologie liegen mittlerweile vor (Muller *et al.*, 2002). Diese betrachten allerdings das Einsatzgebiet der PET in der Onkologie ausschließlich unter dem Gesichtspunkt des Primärstaging und der Erkennung von Rezidiven und Metastasen in der Tumornachsorge.

Jedoch kristallisiert sich immer mehr heraus, dass eine der größten Stärken der PET die Evaluation des Ansprechens auf eine antitumorale Therapie ist. Dies ermöglicht neue Ansätze in der Therapieplanung. Die MUNICON-Studie greift genau diese Stärke der PET auf und integriert die Ergebnisse der frühen Responseevaluation in einen therapeutischen Algorithmus, der zu einer Verkürzung des multimodalen Therapieverfahrens für solche Patienten führt, die nicht von neoadjuvanter Therapie profitieren. Hierdurch wird den Patienten nicht nur eine unwirksame Therapie erspart, sondern es werden auch die unerwünschten und belastenden Nebenwirkungen deutlich reduziert. Zudem können durch einen solchen Therapiealgorithmus gegebenenfalls sogar bessere medizinische Ergebnisse erzielt und auch anfallende Gesundheitskosten durch den Einsatz der PET reduziert werden.

Betreffend des Stagings von Ösophaguskarzinomen wurde die Kosteneffizienz der Positronenemissionstomographie bereits belegt (Wallace *et al.*, 2002) Bezüglich des

Einsatzes der Positronenemissionstomographie als Instrument der Responsebeurteilung wurde erst jüngst in einer wichtigen Übersichtsarbeit das große Potenzial zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse bei gleichzeitiger Kostenersparnis formuliert und die zunehmende Integration dieses Untersuchungsverfahrens in klinische Studien gefordert (Juweid & Cheson, 2006).

Geht man nun davon aus, dass die Krankenkassen die PET-Untersuchungen, d.h. eine als Primärstaging und eine weitere PET zur Response-Evaluation, den Kliniken erstatten würden, so käme man bei den derzeitigen Abrechnungsbedingungen in Deutschland pro Patient für beide Bildgebungen auf Kosten von 1093,15 €: die Klinik berechnet der Kasse derzeit für eine PET mit CT 624,29€ und für eine PET ohne CT 468,86€. Wenn man die Therapiekosten betrachtet, welche sich bei einem Behandlungsmodell wie dem MUNICON-Protokoll bei Chemotherapie-Respondern im Mittelwert auf 12280,03 € belaufen, bei frühzeitigem Abbruch der Chemotherapie im Falle metabolischer Non-Response jedoch auf 2667,92 € gesenkt werden, so zeigt sich eine durchschnittliche Differenz von ca. 9600 €. Werden nun die durch ein solches Behandlungsmodell eingesparten Kosten bei den Non-Respondern in Relation zu den Kosten gesetzt, die durch die beiden PET-Untersuchungen entstehen, so ergibt sich eine eindeutige Kostenersparnis. Wenn man nun auch noch davon ausgeht, dass die erste PET-Bildgebung zu der Standard-Basisdiagnostik gezählt werden kann, würde bei diesem Studienmodell nur eine zusätzliche PET anfallen, die mit 468,86 € abgerechnet werden würde, was den ökonomischen Nutzen dieses diagnostischen Instruments zur Therapiesteuerung zusätzlich unterstreicht.

Somit kann aus diesen Daten geschlossen werden, dass Aufforderungen an die Kassen die Kosten für PET-Untersuchungen in solch einem Behandlungsmodell wie der MUNICON-Studie zu übernehmen, gerechtfertigt sind, da die Kassen dadurch nicht nur

erhebliche Kosten einsparen könnten, sondern den Patienten auch belastende und überflüssige Therapien mit deren Nebeneffekten erspart werden könnten.

5.4. Limitierungen der Untersuchung

5.4.1. Studiendesign

Die Aussagekraft dieser Studie ist limitiert durch die Wahl des nicht-randomisierten Designs. Aus diesem Grund sind Aussagen zur Überlebensprognose der Patienten und den Einfluss der PET-Diagnostik auf die Prognose nur mit gewissen Einschränkungen möglich. Um definitive Aussagen über die Kosteneffizienz eines Therapieverfahrens hinsichtlich des Überlebens von Patienten treffen zu können, wäre ein randomisiertes Studiendesign erforderlich.

Eine solche Studie würde allerdings eine deutlich größere Studienpopulation erfordern (ca. 500 Patienten) und wäre angesichts der relativen Seltenheit der Erkrankung Ösophaguskarzinom schwer durchführbar. Solch eine Studie ließe sich letztlich besser bei einem häufigeren Erkrankungsbild wie z.B. dem lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom durchführen.

5.4.2. Datengewinnung

In der hier vorgestellten Studie wurden die Daten zur Ökonomie retrospektiv ermittelt. Optimal für eine gesundheitsökonomische Analyse wäre eine prospektive Datenerhebung. Diese müsste auch ein vom Patienten geführtes Tagebuch umfassen, in dem minutiös der Verbrauch gesundheitsbezogener Ressourcen, Arbeitsausfälle und weitere sozioökonomische Variablen abgefragt werden. Damit wäre eine lückenlosere Darstellung aller krankheits- und behandlungsinduzierten Ereignisse und auch Kosten möglich. Insbesondere wäre dann auch eine Erarbeitung der gesamtwirtschaftlichen Betrachtung

möglich, in die auch Kostenaspekte einfließen, die nicht zwangsläufig direkt von der Krankenkasse übernommen werden (z.B. Kosten wegen Arbeitsausfalls, Kosten für Kinderbetreuung etc.). Es wäre zu fordern, dass zukünftig moderne Therapiekonzepte und Algorithmen durch prospektiv angelegte, gesundheitsökonomische Evaluation begleitet werden, da angesichts der Kostenexplosion im Gesundheitswesen Aspekten der Finanzierbarkeit und Kosteneffizienz neuerer Verfahren eine zunehmende Bedeutung eingeräumt wird.

5.4.3. Heterogenität der Gruppen

Im Rahmen der MUNICON-Studie wurden leicht unterschiedliche Zytostatikakombinationen verwendet. Dies erfolgte mit dem Ziel, jedem Patienten die für ihn optimal wirksame Chemotherapie zu verordnen. So konnten jüngere Patienten ohne Begleiterkrankungen mit einer intensiven Drei-Zytostatika-Kombination behandelt werden während hingegen Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion statt des nephrotoxischen Cisplatin mit dem nierenschonenden Oxaliplatin suffizient therapiert werden konnten. Interessanterweise zeigten sich keinerlei relevante Unterschiede in der Wirksamkeit der drei verwendeten Chemotherapieschemata. Insbesondere wurde im Gesamtkollektiv der Studie bei den Patienten, die mit einer Zytostatika-Dreierkombination (Cisplatin/5-FU plus Paclitaxel) behandelt worden waren, keine überlegene Responserate gegenüber den mit einer Zweierkombination behandelten Patienten beobachtet. Jedoch sind diese Ergebnisse angesichts der begrenzten Fallzahlen und des individuellen Auswahlverfahrens (nach Alter und Begleiterkrankungen) kritisch zu werten. Umgekehrt ist angesichts des streng vorgeschriebenen Stagings, der klar definierten Ein- und Ausschlusskriterien der Studie und durch die einheitliche Behandlung an einem Zentrum mit hoher Erfahrung wiederum eine besonders große Homogenität des Patientenkollektivs gewährleistet.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse der Pilotphase der inzwischen abgeschlossenen MUNICON-Studie präsentiert. In dieser prospektiven Studie wurde die Positronenemissionstomographie (PET) zur frühen metabolischen Responsebewertung und Steuerung der neoadjuvanten Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen des Ösophagus und gastroösophagealen Übergangs eingesetzt. Die PET erwies sich als zuverlässiges Instrument zur Vorhersage histologischer Tumorremissionen während neoadjuvanter Chemotherapie. Ein auf früher metabolischer Response basierender Algorithmus erwies sich als geeignet, die Patienten zu identifizieren, die von einer neoadjuvanten Chemotherapie profitieren. Patienten mit metabolischer Non-Response konnten frühzeitig eine ineffiziente neoadjuvante Therapie beenden. In einer gesundheitsökonomischen Bewertung dieser Response-adaptierten neoadjuvanten Chemotherapie zeigt sich, dass die frühe Therapie-Responsebewertung mittels PET aus der Perspektive der Krankenkasse zu einer deutlichen Reduktion Therapie-bedingter Kosten führt. Die MUNICON-Studie ist damit die erste prospektive klinische Studie, in welcher die Machbarkeit, der medizinische und der ökonomische Nutzen der frühen Responseevaluation und Therapiesteuerung mittels PET in einem neoadjuvanten Therapiekonzept dargestellt wird.

7. Literaturverzeichnis

1. Avril, N., Sassen, S., Schmalfeldt, B., Naehrig, J., Rutke, S., Weber, W. A., Werner, M., Graeff, H., Schwaiger, M., & Kuhn, W. (2005). Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy by sequential F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with advanced-stage ovarian cancer. *J.Clin.Oncol.* **23**, 7445-7453.
2. Avril, N. E. & Weber, W. A. (2005). Monitoring response to treatment in patients utilizing PET. *Radiol.Clin.North Am.* **43**, 189-204.
3. Bartels, H., Stein, H. J., & Siewert, J. R. (1998). Preoperative risk analysis and postoperative mortality of oesophagectomy for resectable oesophageal cancer. *Br.J.Surg.* **85**, 840-844.
4. Becker, K., Mueller, J. D., Schulmacher, C., Ott, K., Fink, U., Busch, R., Bottcher, K., Siewert, J. R., & Hofler, H. (2003). Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* **98**, 1521-1530.
5. Birkmeyer, J. D., Stukel, T. A., Siewers, A. E., Goodney, P. P., Wennberg, D. E., & Lucas, F. L. (2003). Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N.Engl.J.Med.* **349**, 2117-2127.
6. Bombardieri, E. (2006). The added value of metabolic imaging with FDG-PET in oesophageal cancer: prognostic role and prediction of response to treatment. *Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging* **33**, 753-758.
7. Cunningham, D., Allum, W. H., Stenning, S. P., Thompson, J. N., Van de Velde, C. J., Nicolson, M., Scarffe, J. H., Lofts, F. J., Falk, S. J., Iveson, T. J., Smith, D. B., Langle, R. E., Verma, M., Weeden, S., Chua, Y. J., & MAGIC, T. P. (2006). Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N.Engl.J.Med.* **355**, 11-20.
8. Cunningham, D., Jost, L. M., Purkalne, G., & Oliveira, J. (2005). ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of gastric cancer. *Ann.Oncol.* **16 Suppl 1**, i22-i23.
9. Flamen, P., Lerut, A., Van Cutsem, E., De Wever, W., Peeters, M., Stroobants, S., Dupont, P., Bormans, G., Hiele, M., De Leyn, P., Van Raemdonck, D., Coosemans, W., Ectors, N., Haustermans, K., & Mortelmans, L. (2000). Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J.Clin.Oncol.* **18**, 3202-3210.

10. Holscher, A. H., Bollschweiler, E., Bumm, R., Bartels, H., Hofler, H., & Siewert, J. R. (1995). Prognostic factors of resected adenocarcinoma of the esophagus. *Surgery* **118**, 845-855.
11. Juweid, M. E. & Cheson, B. D. (2006). Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N.Engl.J.Med.* **354**, 496-507.
12. Kelsen, D. P., Ginsberg, R., Pajak, T. F., Sheahan, D. G., Gunderson, L., Mortimer, J., Estes, N., Haller, D. G., Ajani, J., Kocha, W., Minsky, B. D., & Roth, J. A. (1998). Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N.Engl.J.Med.* **339**, 1979-1984.
13. Lagergren, J. (2005). Adenocarcinoma of oesophagus: what exactly is the size of the problem and who is at risk? *Gut* **54 Suppl 1**, i1-i5.
14. Lerut, T., Coosemans, W., De Leyn, P., Van Raemdonck, D., Deneffe, G., & Decker, G. (1999). Treatment of esophageal carcinoma. *Chest* **116**, 463S-465S.
15. Levine, E. A., Farmer, M. R., Clark, P., Mishra, G., Ho, C., Geisinger, K. R., Melin, S. A., Lovato, J., Oaks, T., & Blackstock, A. W. (2006). Predictive value of 18-fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography (18F-FDG-PET) in the identification of responders to chemoradiation therapy for the treatment of locally advanced esophageal cancer. *Ann.Surg.* **243**, 472-478.
16. Lordick, F., Ebert, M., & Stein, H. J. (2006). Current treatment approach to locally advanced esophageal cancer: is resection mandatory? *Future.Oncol.* **2**, 717-721.
17. Lordick, F., Lorenzen, S., Stollfuss, J., Vehling-Kaiser, U., Kullmann, F., Hentrich, M., Zumschlinge, R., Dietzfelbinger, H., Thoedtmann, J., Hennig, M., Seroneit, T., Bredenkamp, R., Duyster, J., & Peschel, C. (2005). Phase II study of weekly oxaliplatin plus infusional fluorouracil and folinic acid (FUFOX regimen) as first-line treatment in metastatic gastric cancer. *Br.J.Cancer* **93**, 190-194.
18. Lordick, F., Stein, H. J., Peschel, C., & Siewert, J. R. (2004). Neoadjuvant therapy for oesophagogastric cancer. *Br.J.Surg.* **91**, 540-551.
19. Lorenzen, S., Duyster, J., Lersch, C., von Delius, S., Hennig, M., Bredenkamp, R., Peschel, C., & Lordick, F. (2005). Capecitabine plus docetaxel every 3 weeks in first- and second-line metastatic oesophageal cancer: final results of a phase II trial. *Br.J.Cancer* **92**, 2129-2133.
20. Mauer, A. M., Kraut, E. H., Krauss, S. A., Ansari, R. H., Kasza, K., Szeto, L., & Vokes, E. E. (2005). Phase II trial of oxaliplatin, leucovorin and fluorouracil in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *Ann.Oncol.* **16**, 1320-1325.

21. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party (2002). Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* **359**, 1727-1733.
22. Mooney, M. M. (2005). Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for esophageal adenocarcinoma. *J.Surg.Oncol.* **92**, 230-238.
23. Muhr-Wilkenshoff, F., Stahl, M., Faiss, S., Zeitz, M., & Scherubl, H. (2004). [Current diagnosis and therapy of esophageal carcinoma]. *Z.Gastroenterol.* **42**, 615-621.
24. Muller, A., Stratmann-Schone, D., Klose, T., & Leidl, R. (2002). Overview of economic evaluation of positron-emission tomography. *Eur.J.Health Econ.* **3**, 59-65.
25. Ott, K., Fink, U., Becker, K., Stahl, A., Dittler, H. J., Busch, R., Stein, H., Lordick, F., Link, T., Schwaiger, M., Siewert, J. R., & Weber, W. A. (2003). Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: results of a prospective trial. *J.Clin.Oncol.* **21**, 4604-4610.
26. Ott, K., Weber, W., & Siewert, J. R. (2006). The importance of PET in the diagnosis and response evaluation of esophageal cancer. *Dis.Esophagus.* **19**, 433-442.
27. Ott, K., Weber, W. A., Lordick, F., Becker, K., Busch, R., Herrmann, K., Wieder, H., Fink, U., Schwaiger, M., & Siewert, J. R. (2006). Metabolic imaging predicts response, survival, and recurrence in adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *J.Clin.Oncol.* **24**, 4692-4698.
28. Pech, O., May, A., Gossner, L., Rabenstein, T., & Ell, C. (2003). [Diagnosis and therapy of early neoplasia in Barrett's esophagus]. *Verh.Dtsch.Ges.Pathol.* **87**, 137-141.
29. Schelling, M., Avril, N., Nahrig, J., Kuhn, W., Romer, W., Sattler, D., Werner, M., Dose, J., Janicke, F., Graeff, H., & Schwaiger, M. (2000). Positron emission tomography using [(18)F]Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J.Clin.Oncol.* **18**, 1689-1695.
30. Siewert, J. R. & Stein, H. J. (1998). Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br.J.Surg.* **85**, 1457-1459.
31. Siewert, J. R., Stein, H. J., Feith, M., Bruecher, B. L., Bartels, H., & Fink, U. (2001). Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. *Ann.Surg.* **234**, 360-367.

32. Stahl, A., Stollfuss, J., Ott, K., Wieder, H., Fink, U., Schwaiger, M., & Weber, W. A. (2005). FDG PET and CT in locally advanced adenocarcinomas of the distal oesophagus. Clinical relevance of a discordant PET finding. *Nuklearmedizin* **44**, 249-255.
33. Swisher, S. G., Deford, L., Merriman, K. W., Walsh, G. L., Smythe, R., Vaporicyan, A., Ajani, J. A., Brown, T., Komaki, R., Roth, J. A., & Putnam, J. B. (2000). Effect of operative volume on morbidity, mortality, and hospital use after esophagectomy for cancer. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* **119**, 1126-1132.
34. Swisher, S. G., Hofstetter, W., Wu, T. T., Correa, A. M., Ajani, J. A., Komaki, R. R., Chirieac, L., Hunt, K. K., Liao, Z., Phan, A., Rice, D. C., Vaporciyan, A. A., Walsh, G. L., & Roth, J. A. (2005). Proposed revision of the esophageal cancer staging system to accommodate pathologic response (pP) following preoperative chemoradiation (CRT). *Ann.Surg.* **241**, 810-817.
35. Therasse, P., Arbutk, S. G., Eisenhauer, E. A., Wanders, J., Kaplan, R. S., Rubinstein, L., Verweij, J., Van Glabbeke, M., van Oosterom, A. T., Christian, M. C., & Gwyther, S. G. (2000). New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J.Natl.Cancer Inst.* **92**, 205-216.
36. van Westreenen, H. L., Heeren, P. A., van Dullemen, H. M., van der Jagt, E. J., Jager, P. L., Groen, H., & Plukker, J. T. (2005). Positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose in a combined staging strategy of esophageal cancer prevents unnecessary surgical explorations. *J.Gastrointest.Surg.* **9**, 54-61.
37. van Westreenen, H. L., Westerterp, M., Bossuyt, P. M., Pruijm, J., Sloof, G. W., van Lanschot, J. J., Groen, H., & Plukker, J. T. (2004). Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. *J.Clin.Oncol.* **22**, 3805-3812.
38. Wallace, M. B., Nietert, P. J., Earle, C., Krasna, M. J., Hawes, R. H., Hoffman, B. J., & Reed, C. E. (2002). An analysis of multiple staging management strategies for carcinoma of the esophagus: computed tomography, endoscopic ultrasound, positron emission tomography, and thoracoscopy/laparoscopy. *Ann.Thorac.Surg.* **74**, 1026-1032.
39. Weber, W. A., Ott, K., Becker, K., Dittler, H. J., Helmberger, H., Avril, N. E., Meisetschlager, G., Busch, R., Siewert, J. R., Schwaiger, M., & Fink, U. (2001). Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J.Clin.Oncol.* **19**, 3058-3065.
40. Weber, W. A., Schwaiger, M., & Avril, N. (2000). Quantitative assessment of tumor metabolism using FDG-PET imaging. *Nucl.Med.Biol.* **27**, 683-687.

41. Westerterp, M., van Westreenen, H. L., Reitsma, J. B., Hoekstra, O. S., Stoker, J., Fockens, P., Jager, P. L., Eck-Smit, B. L., Plukker, J. T., van Lanschot, J. J., & Sloof, G. W. (2005). Esophageal cancer: CT, endoscopic US, and FDG PET for assessment of response to neoadjuvant therapy--systematic review. *Radiology* **236**, 841-851.
42. Wieder, H. A., Beer, A. J., Lordick, F., Ott, K., Fischer, M., Rummeny, E. J., Ziegler, S., Siewert, J. R., Schwaiger, M., & Weber, W. A. (2005). Comparison of changes in tumor metabolic activity and tumor size during chemotherapy of adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *J.Nucl.Med.* **46**, 2029-2034.
43. Witzig, R., Schonberger, B., Fink, U., Busch, R., Gundel, H., Sendler, A., Peschel, C., Siewert, J. R., & Lordick, F. (2006). Delays in diagnosis and therapy of gastric cancer and esophageal adenocarcinoma. *Endoscopy* **38**, 1122-1126.
44. Young, H., Baum, R., Cremerius, U., Herholz, K., Hoekstra, O., Lammertsma, A. A., Pruim, J., & Price, P. (1999). Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur.J.Cancer* **35**, 1773-1782.

8. Dank

Mein Dank geht an folgende Personen:

Onkologische Klinik:

Univ.-Prof. Dr. C. Peschel

OA PD Dr. F. Lordick

Chirurgische Klinik:

Univ. Prof. Dr. J.R. Siewert

Nuklearmedizin:

Univ. Prof. Dr. M. Schwaiger

Prof. Dr. B. Krause

PD Dr. H. Wieder

Pathologie:

Univ. Prof. Dr. H Höfler

Dr. Karen Becker

Radiologie:

Univ. Prof. Dr. E. Rummeny

Dr. A. Beer

Pharmazie:

Dr. A. Ihbe-Heffinger

Dr. B. Paeßens

IMSE:

Tibor Schuster

Zudem danke ich den Patienten und Ihren Angehörigen.

Und ich möchte meiner Familie und meinen Freunden für ihre Unterstützung danken.