

Xenia Götzelmann  
Dr. med.

## **Untersuchungen prädiktiver Faktoren zur Responsefrüherkennung, Beurteilung des posttherapeutischen Ansprechens und der Prognose durch PET/CT und CT zu unterschiedlichen Zeitpunkten bei Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs**

Promotionsfach: Chirurgie  
Doktormutter: Prof. Dr. med. Katja Ott

Die neoadjuvante Chemotherapie bei Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs (AEG) ist im Begriff sich in der klinischen Routine zu etablieren. Die aktuelle Publikation der FFCD-Studie (2011), einer randomisierten Phase-III-Studie, bewies eine Überlegenheit einer neoadjuvanten Therapie gegenüber einer alleinigen chirurgischen Therapie bei Patienten mit AEG. Ergebnisse der MAGIC-Studie, einer randomisierten Phase-III-Studie von 2006, die hauptsächlich Magenkarzinome einschloss, konnten damit bestätigt werden. Weitere Forschungsergebnisse zeigen zur selben Zeit, dass nur Patienten, die ein Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie zeigen (Responder), einen signifikanten Überlebensvorteil haben. Etablierte Marker, die dieses Ansprechen evaluieren, sind die klinische und histopathologische Responsebeurteilung, deren Nachteil ist, dass sie erst relativ spät eine Aussage über ein Therapieansprechen zulassen und nicht mehr für die Wahl einer Therapieentscheidung herangezogen werden können. Für die frühe Responseevaluation mittels PET/CT nach 14 Tagen Therapie konnte in Studien eine prognostische Relevanz bewiesen werden.

Ziel der Arbeit ist es, prädiktive prognostische Marker, die mittels PET/CT und CT vor und während der neoadjuvanten Chemotherapie erhoben werden, zu evaluieren. Zusätzlich soll eine Response-adaptierter Therapiealgorithmus mit dem Ziel einer Prognoseverbesserung von Nonrespondern in einer prospektiven Studie evaluiert werden.

64 Patienten mit histologisch gesichertem AEG wurden in die Arbeit eingeschlossen. 60 Patienten wurden neoadjuvant chemotherapiert. 55 Patienten wurden im Anschluss mit kurativer Intention operiert. Prognostische Relevanz zeigte sich im Gesamtkollektiv für die R-Kategorie, die pathologische T-Kategorie, das klinische Therapieansprechen und das UICC-Stadium. Das mediane Follow-Up betrug 24,2 Monate, die mediane Überlebenszeit Gesamtkollektivs betrug 25,6 Monate. Das mediane Überleben für R0-resezierte Patienten wurde innerhalb des Follow-Ups nicht erreicht.

Es wurden EUS-, CT- und PET/CT-Untersuchungen zu Beginn und CT- und PET/CT-Untersuchungen während der neoadjuvanten Chemotherapie durchgeführt. Die Treffsicherheiten für die T-Kategorie betragen in der Endoskopie und der Computertomographie 53% und 43%. Es ergab sich jeweils kein zufriedenstellender Zusammenhang mit der Histopathologie. Die klinisch bestimmten T-Kategorien waren im untersuchten Kollektiv nicht prädiktiv für die Prognose der Patienten.

Die Treffsicherheit für die N-Kategorie betrug in der initialen CT 67% und in der CT nach durchschnittlich 3-6 Wochen Chemotherapie 57%. In der der PET/CT betragen die Treffsicherheiten für die N-Kategorie initial 56% und nach 14 Tagen 43%. In beiden Untersuchungen hatten dabei insbesondere die Sensitivitäten der Identifikation von Lymphknotenmetastasen signifikant abgenommen. Die klinisch bestimmten N-Kategorien eigneten sich bei beiden bildgebenden Verfahren zu beiden Zeitpunkten nicht für eine Prädiktion der Prognose.

Die Treffsicherheit für die M-Kategorie betrug in der initialen CT 73% und in der zweiten CT 81%. Für die PET/CT betrug die Treffsicherheit bezüglich der M-Kategorie in der ersten Untersuchung 78% und in der zweiten PET/CT 76%. Eine genaue Analyse der Veränderungen in der M-Kategorie während Therapie war wegen der geringen Prävalenz im Kollektiv nicht untersuchbar. Die in der CT und PET/CT bestimmten M-Kategorien ließen zu keinem Zeitpunkt prädiktive Aussagen über die Prognose zu.

Der in der initialen PET/CT bestimmte maximale SUV Wert war im untersuchten Kollektiv nicht prädiktiv für die Prognose. Es bestand eine Assoziation eines hohen SUV<sub>max.1</sub> Wertes mit einem metabolischen Therapieansprechen in der PET, das durch eine 35%ige Abnahme des SUV<sub>max.</sub> Wertes nach 14 Tagen neoadjuvanter Chemotherapie definiert war.

In einer Subgruppe von 45 Patienten wurde eine frühe Evaluation des Ansprechens auf neoadjuvante Platin-basierte Chemotherapie mittels PET/CT nach 14 Tagen durchgeführt. Die Patienten mit Ansprechen auf Chemotherapie (Responder) zeigten Tendenzen für ein längeres Eventfreies Überleben (EFS) als Nonresponder bei denen die Chemotherapie abgebrochen und eine sofortige Resektion durchgeführt worden war (medianes EFS Responder nicht erreicht, medianes EFS Nonresponder 14,5 Monate). Eine Therapiemodifizierung nach dem HICON-Schema im Studienarm der Nonresponder mit Implementierung der Radiotherapie und Umstellung der Chemotherapie auf ein Taxan-basiertes Schema zeigte Tendenzen für eine Verbesserung der Prognose gegenüber der Nonresponder mit sofortiger Resektion (medianes EFS HICON-Patienten nicht erreicht). Die Unterschiede erreichten keine Signifikanz. Das mediane Gesamtüberleben wurde für alle drei Gruppen nicht erreicht. Es zeigen sich Tendenzen dafür, dass Nonresponder von einem Response-adaptierten Therapieschema profitieren. Eindeutige Ergebnisse muss der weitere Verlauf der Studie klären.

Die Identifikation eines histopathologischen Ansprechens (das in den Studien den Standard für ein Therapieansprechen darstellte) mittels PET/CT lag bei 51%. 5 von 7 histopathologischen Respondern wurden erkannt, wobei die zwei nicht erkannten höchstwahrscheinlich ein sekundär durch HICON Therapie induziertes Ansprechen entwickelten. Der negative prädiktive Wert lag bei 88%. 15 von 32 Patienten erhielten wegen Feststellung einer metabolischen Nonresponse mittels PET/CT eine Therapiemodifikation. 17 Nonresponder wurden von der PET/CT nicht detektiert und womöglich nicht optimal therapiert. Die Spezifität war mit 47% nicht optimal.

Die Identifikation eines klinischen Ansprechens durch PET/CT lag bei 47%. Auch hier wurde ein guter negativer Prädiktiver Wert von 83% erzielt. Die Spezifität betrug auch dort nur 43%.