

Aus dem CharitéCentrum für Tumormedizin CC 14
Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Volker Budach

Habilitationsschrift

Funktionelle Bildgebung zur radioonkologischen Therapieindividualisierung

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Radioonkologie und Strahlentherapie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Sebastian Zschaeck
geboren in Nürnberg

Eingereicht: September 2020

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Frau Prof. Dr. Cordula Petersen, Hamburg

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. Thomas Brunner, Magdeburg

Für unsere Patienten

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungen	4
Einleitung	6
Die Positronenemissionstomographie	6
Funktionelle Bildgebung in der Strahlentherapie: Von prognostischen Markern zur Therapieindividualisierung	8
Limitationen der PET und Lösungsansätze	10
Das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	11
Radiogene Normalgewebsinflammation	13
Zielsetzung der Arbeit	14
Eigene Arbeiten	16
Eigene Arbeit 1	16
Eigene Arbeit 2	18
Eigene Arbeit 3	19
Eigene Arbeit 4	21
Eigene Arbeit 5	23
Eigene Arbeit 6	25
Eigene Arbeit 7	27
Diskussion	29
PET bestimmte Tumorhypoxie bei Kopf-Hals Tumoren	29
PSMA PET basierte individualisierte Strahlentherapie des Prostatakarzinoms	31
Interim FDG-PET Bildgebung zur Therapieindividualisierung/ zur Ermöglichung eines Organerhaltes bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus	33
Therapieindividualisierung mittels anderer Biomarker	34
Zusammenfassung	36
Literaturangaben	36
Danksagung	49
Erklärung	50

Abkürzungen

$\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ NTO	Inkrementelle Zunahme des SUV_{max} zwischen initialem PET und Interim-PET innerhalb des NTO
ADT	Androgendeprivationstherapie
CT	Computertomographie
DFS	Krankheitsfreies Überleben
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
EFS	Ereignisfreies Überleben
FDG	[¹⁸ F]-Fluorodesoxyglucose
FFDM	Fernmetastasenfreies Überleben
FMISO	[¹⁸ F]-Fluoromisonidazol
Gy	Gray
HPV	Humanes Papillomavirus
HR	Hazard ratio
KHT	Kopf-Hals-Tumore, hier histologisch nur Plattenepithelkarzinome
LC	Lokale Tumorkontrolle
LRC	Loko-regionäre Tumorkontrolle
MRT	Magnetresonanztomographie
MTV	Metabolisches Tumervolumen
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
NTO	Nicht tumorbefallener Ösophagus
OS	Gesamtüberleben
PET	Positronenemissionstomographie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen

PSMA	[⁶⁸ Ga]-Gallium markiertes Prostataspezifisches Membran Antigen
RCT	Radiochemotherapie
SUR	Standardized uptake ratio
SUV	Standardized uptake value
SUV/SUR _{max}	Maximum standardized uptake value/ ratio

Einleitung

Die Positronenemissionstomographie

Bei der Positronenemissionstomographie (PET) handelt es sich um eine nicht-invasive funktionelle Bildgebungsmodalität, die häufig in der Onkologie eingesetzt wird. Im Gegensatz zu morphologischen Bildgebungsverfahren wie der nativen Computertomographie (CT), ermöglicht die PET Untersuchung eine funktionelle Charakterisierung der untersuchten Körperregion. Abhängig von dem zur Diagnostik verwendeten Radiopharmakon, das auch als Tracer bezeichnet wird, können unterschiedliche Tumormerkmale erfasst werden. Der am häufigsten eingesetzte Tracer [¹⁸F]-Fluorodesoxyglucose (FDG) ermöglicht es beispielsweise, den Glucosemetabolismus innerhalb von Tumorkläsionen zu quantifizieren. Dieser ist bei den meisten Tumorerkrankungen erhöht und insbesondere die häufig strahlentherapeutisch behandelten Plattenepithelkarzinome weisen zumeist eine hohe FDG Aufnahme auf [1–3]. Das FDG-PET wird mittlerweile bei zahlreichen Erkrankungen im Rahmen des Tumorstaging eingesetzt, so beispielsweise bei nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC) oder bei lokal fortgeschrittenen malignen Melanomen [4,5]. Bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals Region (hier als Kopf-Hals Tumoren bezeichnet und KHT abgekürzt) wurde zudem die FDG-PET gestützte Nachsorge bei regionär fortgeschrittener Lymphknotenmetastasierung und Behandlung mittels definitiver Radiochemotherapie (RCT) etabliert, da in einer randomisierten, prospektiven Studie deren onkologische Gleichwertigkeit im Vergleich zu einer elektiven neck dissection gezeigt werden konnte [6]. Eine kleine, nicht-randomisierte, jedoch prospektive Studie konnte auch bei der Nachsorge von NSCLC nach radikaler RCT oder Bestrahlung einen kurativen Nutzen der FDG-PET gestützten Nachsorge für einen niedrigen Prozentsatz an Patienten zeigen [7].

Neben FDG werden auch andere Radiopharmaka in der Onkologie eingesetzt. Ein relativ neuer Tracer, der jedoch mittlerweile eine extrem verbreitete Anwendung erfährt, ist beispielsweise [⁶⁸Ga]-Gallium markiertes Prostata spezifisches Membran Antigen (PSMA). Dieses wurde vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg entwickelt und

2013 die erste Anwendung an Patienten mit Prostatakarzinomen publiziert [8]. Seitdem erfuhr das PSMA-PET weltweit eine sehr hohe Verbreitung, was sich nicht zuletzt auch in der rapide steigenden Anzahl an Publikationen zu diesem Thema widerspiegelt (siehe Abbildung 1).

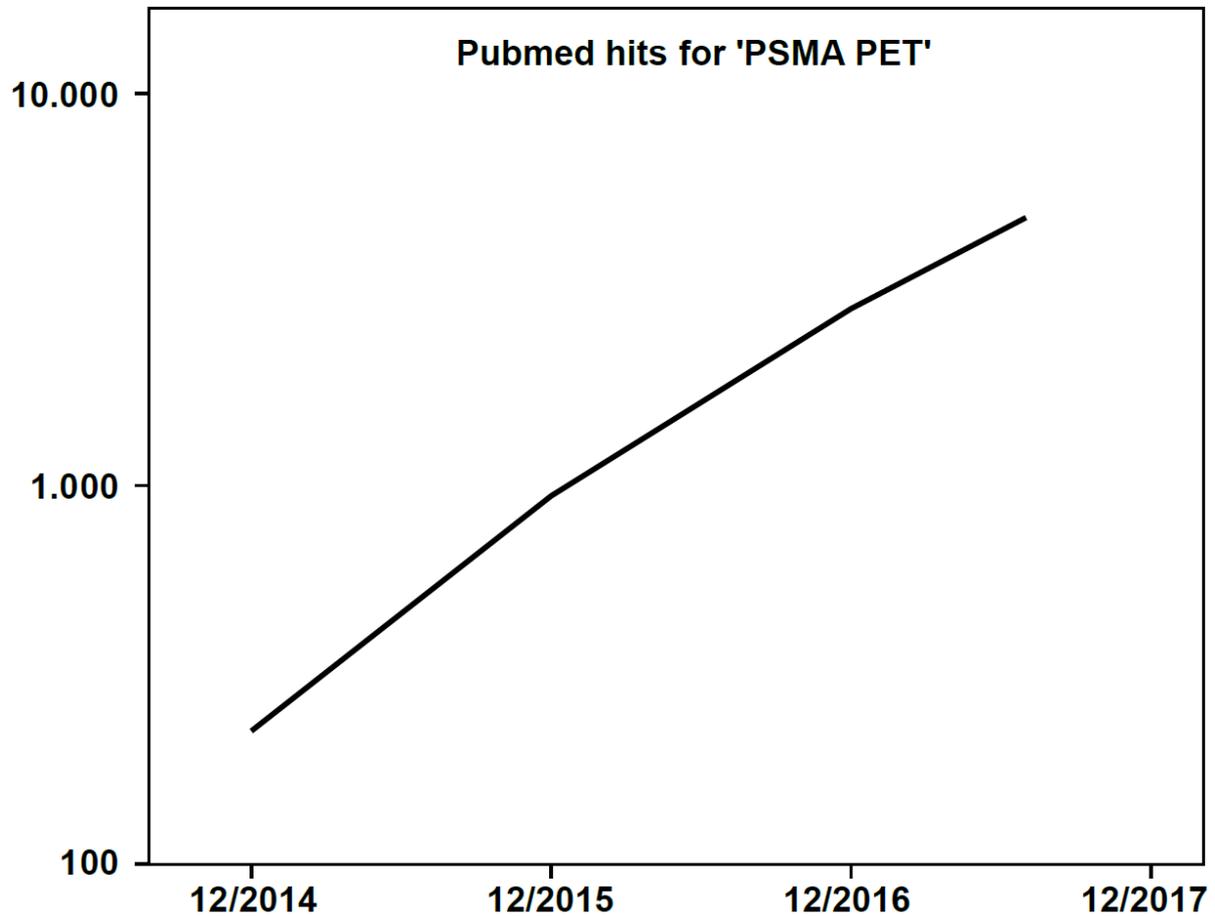


Abbildung 1: Einträge auf der Internetseite pubmed.gov zum Stichwort PSMA PET. Logarithmische Darstellung der Ordinate. Abbildung entnommen aus [9].

Das PSMA-PET verfügt im Vergleich zu den zuvor eingesetzten diagnostischen Verfahren über eine höhere Sensitivität zur Detektion von Lymphknoten und Fernmetastasen, was sicherlich den deutlichen Anstieg der PSMA-PET Nutzung mitbegründet [10,11].

Neben einer Verbesserung der Ausbreitungsdiagnostik sind bestimmte PET Tracer jedoch auch in der Lage Informationen über die Tumorbilogie zu liefern. Eine Einsatzmöglichkeit ist die Verwendung von Tracern, die es ermöglichen das Tumormikromilieu genauer zu charakterisieren. Beispielsweise reichert sich das Radiopharmakon [¹⁸F]-Fluoromisonidazol

(FMISO) spezifisch in hypoxischen Tumorbereichen an, die als besonders radioresistent gelten und häufig Tumorstammzellen beinhalten [12–17].

Funktionelle Bildgebung in der Strahlentherapie: Von prognostischen Markern zur Therapieindividualisierung

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass gebräuchliche FDG-PET Parameter einen prognostischen Wert besitzen bei Patienten, die mittels definitiver RCT behandelt wurden. Dies trifft sowohl für initiale FDG-PET Untersuchungen zu, als auch für Untersuchungen die während einer fraktionierten RCT aufgenommen wurden (so genannte Interim PET Bildgebung) [18–24]. Für eine Therapieverbesserung der Patienten ist jedoch neben dem prognostischen Wert relevant, ob diese Parameter sich auch als prädiktive Marker eignen. Prädiktive Marker sind häufig auch prognostisch, sagen jedoch zusätzlich das Ansprechen einer bestimmten Therapie voraus. Bekanntestes Beispiel in der Onkologie ist der Hormonrezeptorbesatz bei Brustkrebs. Eine hohe Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren ist nicht nur prognostisch günstig, sondern auch prädiktiv für das Therapieansprechen auf antihormonelle Therapie. Es existieren größere prospektive Therapieindividualisierungsstudien zum Einsatz des FDG-PET bei unterschiedlichen Lymphomen, bei denen das PET ebenfalls mittlerweile etabliertes Verfahren zur Ausbreitungsdiagnostik ist. Verschiedene Studien versuchten mittels Interim FDG-PET nach Applikation einiger Zyklen Polychemotherapie eine Therapieindividualisierung durchzuführen und damit das Interim PET als prädiktiven Marker zu etablieren. Bei negativem PET Befund wurde die systemische Therapie de-eskaliert oder sogar auf die konsolidierende Bestrahlung verzichtet. Leider konnten diese Studien jedoch zumeist keinen Vorteil einer PET basierten individualisierten Therapie nachweisen [25–28]. Dies kann jedoch auch dadurch begründet sein, dass die Datenlage zur prognostischen Wertigkeit des Interim PETs teilweise nur relativ dünn ist, wie eine aktuelle Cochrane Analyse bei Patienten mit Hodgkin Lymphom zeigt [29].

Hinzu kommen Probleme in Bezug auf die korrekte Quantifizierung der FDG-Aufnahme, die weiter unten ausführlicher besprochen werden.

Zusammenfassend bleibt zu konstatieren, dass die FDG-PET Untersuchung bei vielen Tumorerkrankungen im Rahmen des Stagings eingesetzt wird und verschiedene PET Parameter von prognostischem Wert für eine definitive RCT sind. Der Einsatz von PET Parametern zur erfolgreichen Therapieindividualisierung erscheint demgegenüber deutlich schwieriger.

Für die Strahlentherapie hat die PET Diagnostik jedoch noch einen zusätzlichen Nutzen. Die im Rahmen der Bildgebung erhaltenen Informationen können zur besseren radioonkologischen Therapieplanung eingesetzt werden. Eine aktuelle randomisierte Studie an Patienten mit loko-regionär fortgeschrittenen NSCLC konnte beispielsweise zeigen, dass die PET basierte Konturierung zu einer Halbierung der lokalen Rezidivrate im Vergleich zur konventionellen CT geplanten Bestrahlungsplanung führt [30]. Durch die Fortschritte der modernen Strahlentherapie, sowohl in Bezug auf Planung als auch bezüglich hochkonformaler Dosisapplikation, gibt es zudem die Überlegungen die PET Diagnostik zur Individualisierung der strahlentherapeutischen Dosisverschreibung zu nutzen. Ziel wäre dabei beispielsweise mittels PET Verfahren bestimmte Tumorsubvolumen kleinvolumig mittels simultaner Dosisescalation zu behandeln. Dies kann theoretisch so weit gehen, die Dosisverschreibung voxelweise anzupassen (so genanntes dose-painting) [31,32]. Plakativ ausgedrückt könnten hier die bildgebenden Therapieverfahren also für eine Hochpräzisionsstrahlentherapie das sein, was zunehmend molekulare Marker in der systemischen onkologischen Therapie versprechen: Wichtige Bausteine um jede Therapie auf den einzelnen Patienten individuell anzupassen. Für diesen Einsatz in der Strahlentherapie existieren kleinere prospektive Studien bei Patienten mit KHT oder Bronchialkarzinomen mit nicht ganz einheitlichen Ergebnissen. So wurde bei Patienten mit NSCLC sowohl FMISO-PET als auch FDG-PET basierte Subvolumina dosiseskaliert [33,34]. Nach längerer Nachbeobachtung erscheint die Dosisescalation bei hypoxischen NSCLC zumindest tendenziell mit einem verbesserten medianen Gesamtüberleben assoziiert zu sein (26,5

Monate versus 15,3 Monate), wenngleich der Unterschied in dieser kleinen Studie mit wenigen Patienten nicht statistisch signifikant war ($p = 0,71$) [35].

Limitationen der PET und Lösungsansätze

In der Onkologie wird heutzutage fast ausschließlich der sogenannte standardized uptake value (SUV) für die Quantifizierung des FDG-Stoffwechsels verwendet. Diese Form der Quantifizierung hat jedoch einige Limitationen. Ein sehr pointierter Kommentar eines PET Experten fragte beispielsweise, ob der in der Nuklearmedizin als Standard gebrauchte Parameter SUV den Standard uptake value bezeichnet oder eher für silly useless value stehen sollte [36]. So ist der SUV Wert beispielsweise stark abhängig vom Plasmaglukosespiegel, aber auch von der Aufnahmezeit, die in der klinischen Routine üblicherweise einer ausgeprägten Variabilität unterliegt. Hinzu kommen systematische Fehler wie Scanner- oder Dosiskalibrierung, die insbesondere bei der Verwendung von PET in einer multizentrischen Umgebung mit verschiedenen Geräten, Geräteherstellern und Protokollen eine große Rolle spielen. All diese Faktoren führen zu Fehlern in der Bestimmung der eigentlichen Zielgröße, der Glukoseumsatzrate der zu untersuchenden Läsion. Diese kann zwar prinzipiell mittels PET bestimmt werden [37]. Dies erfordert aber sehr zeitaufwendige dynamische Messungen und ist daher mit einer sehr langen Patientenliegedauer verbunden. Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von PET Scannern und auch aus Gründen des Patientenkomforts sind daher dynamische Aufnahmen bei onkologischen Patienten üblicherweise nur im Rahmen spezifischer Studienfragestellungen an einem hoch-selektierten Patientengut möglich und nicht in die Klinikroutine implementierbar. Die Arbeitsgruppe von Jörg van den Hoff konnte in einer Studie mit 15 Patienten, die alle eine dynamische FDG-PET Aufnahme erhielten, zeigen, dass SUV Werte nur eine sehr schlechte Korrelation mit der tatsächlichen Glukoseumsatzrate aufwiesen (Spearman's rho = 0,61). Sie propagierten eine Normalisierung des SUV Wertes mittels eines Hilfsvolumens, welches innerhalb des Aortenlumens eingezeichnet wird und die Blutaktivität widerspiegelt. Diesen mittels

Blutaktivität normalisierten SUV Wert bezeichneten sie als standardized uptake ratio (SUR). Verglichen mit SUV war die Korrelation von SUR mit der tatsächlichen Glukoseaufnahme deutlich höher (Spearman's rho = 0,98) [38]. Zusätzlich etablierte die Arbeitsgruppe noch eine Zeitkorrektur, die die in der Klinikroutine auftretenden wechselnden Aufnahmezeiten kompensiert [39]. Durch den Einsatz dieser beiden Maßnahmen zur verbesserten Quantifizierung des Tumormetabolismus konnte auch die prognostische Wertigkeit der PET Parameter deutlich verbessert werden. So konnten Studien bei Patienten mit Ösophaguskarzinomen zeigen, dass SUR gegenüber SUV eine deutlich bessere Stratifizierung von Risikogruppen ermöglichte [40,41]. Die SUR Quantifizierung erscheint gut reproduzierbar, da lediglich eine geringe Variabilität zwischen verschiedenen Auswertern besteht [42]. Zudem lässt sich die Konturierung des Aortenlumens mittels künstlicher Intelligenzverfahren automatisieren und erreicht eine ähnlich geringe Abweichung wie die, die zwischen manuell festgelegten Volumina verschiedener Experten festzustellen ist (*Manuskript eingereicht zur Publikation*). Dadurch ist es möglich SUR ohne zusätzlichen Zeitaufwand zu quantifizieren, eine wichtige Voraussetzung für die weitere klinische Implementierung.

Das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

Jedes Jahr wird in Deutschland bei circa 6.600 Patienten ein Ösophaguskarzinom diagnostiziert. Gleichzeitig versterben rund 5.400 Patienten jährlich daran, die hohe Sterblichkeit verdeutlicht die Aggressivität dieser Erkrankung [43]. In Europa handelt es sich mehrheitlich um Plattenepithelkarzinome des Ösophagus, die gegenüber den Adenokarzinomen mit einer etwas ungünstigeren Prognose assoziiert zu sein scheinen [44,45]. Einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus ist Rauchen [46]. Häufig weisen die Patienten aufgrund des langjährigen inhalativen Nikotinkonsums eine erhebliche kardiovaskuläre Komorbidität auf. Es handelt sich also größtenteils um ein vulnerables Patientengut. Aufgrund der hohen Tumoraggressivität ist dennoch ein sehr intensives therapeutisches Vorgehen

erforderlich. Mehrere randomisierte Studien verglichen bei lokal fortgeschrittenen Tumoren oder Lymphknotenbefall eine alleinige Operation mit einer neoadjuvanten RCT gefolgt von einer Operation (aufgrund der verwendeten Modalitäten Bestrahlung, Chemotherapie und Chirurgie als trimodales Vorgehen bezeichnet). Hierbei zeigte sich ein konstanter Vorteil zugunsten des trimodalen Vorgehens, auch in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS) der Patienten, eine alleinige Operation ohne neoadjuvante Therapie sollte daher in den fortgeschrittenen Tumorstadien nicht durchgeführt werden [47–50]. Während also die RCT ein wesentlicher Therapiebestandteil bei der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus ist, ist demgegenüber der Stellenwert der Operation deutlich weniger gut gesichert. Zwei ältere randomisierte Phase-III Studien aus Deutschland und Frankreich verglichen das trimodale Vorgehen mit einer alleinigen definitiven RCT [51,52]. Zwischen beiden Therapiearmen zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des OS, was auch in einer aktuellen Cochrane Analyse bestätigt wurde [53]. Allerdings ist das Risiko ein Lokalrezidiv zu erleiden nach definitiver RCT deutlich höher und hinzu kommt, dass die perioperative Mortalität in den beiden Studien mit über 10% sehr hoch war. Auch wenn es sich in jedem Fall um eine risikobehaftete Operation handelt, scheint durch eine Weiterentwicklung der Operationstechniken sowie eine Konzentration der Operationen auf erfahrene Zentren eine Senkung der Mortalität möglich [54–56]. Aktuelle populationsbasierte Auswertungen von Datenbanken, die jedoch das Risiko eines erheblichen Bias mit sich tragen, zeigen einen OS Vorteil durch das trimodale Vorgehen im Vergleich zur definitiven CRT [57]. Doch trotz aller chirurgischen und logistischen Verbesserungen bleibt die postoperative Mortalität weiterhin bei bis zu 7% [58]. Gleichzeitig ist bei rund 50% der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen nach präoperativer RCT im Resektat eine komplette histopathologische Tumorremission festzustellen [49].

Die Kombination dieser drei Faktoren: vulnerable Patienten, hohe Wirksamkeit der RCT sowie risikobehaftete Operation sind eine wichtige Motivation in diesem Patientenkollektiv Biomarker zu identifizieren, die eine Therapieindividualisierung ermöglichen. Das heißt in diesem Fall insbesondere Patienten, die hoch radiochemotherapiesensitive Tumoren haben.

Bei diesen könnte die präoperative RCT dann als definitive RCT fortgeführt werden, ohne dass ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Lokalrezidivs besteht. Ein möglicher Biomarker ist die Durchführung eines Interim FDG-PET am Ende der vierten Woche RCT, also gegen Ende der präoperativen Behandlung. Dies würde im Gegensatz zu späteren diagnostischen Zeitpunkten eine verzögerungsfreie Weiterführung einer definitiven RCT im Falle eines guten Ansprechens ermöglichen. In Europa unterscheidet sich die präoperative Bestrahlungsdosis üblicherweise etwas von der definitiven Dosierung, während präoperativ circa 40 bis 45 Gray (Gy) appliziert werden, werden bei definitiver RCT zumeist Dosen zwischen 50 und 66 Gy verordnet. Eine nahtlose Weiterführung ohne Therapiepause ist entscheidend um eine Tumorzellrepopulierung zu verhindern, die zu einer Verschlechterung der radioonkologischen Therapieergebnisse führt [59,60]. Bei den Leitlinien herrscht kein Konsens, ob ein Interim FDG-PET zur Evaluation des Therapieansprechens durchgeführt werden sollte. Während die deutschen S-3 Leitlinien dieses Vorgehen ausdrücklich nicht empfehlen, wird es von der amerikanischen Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) angeraten [46,61]. Hierdurch ist das Interim PET an den meisten amerikanischen Tumortherapiezentren Standard und wird auch in zahlreichen universitären deutschen Zentren im Rahmen einer erweiterten klinischen Routinediagnostik durchgeführt. Ein aktuelles Review zur Wertigkeit von Standard PET Parametern inkludierte dreizehn Studien und fand in acht der Studien einen Zusammenhang mit Patientenoutcome und/ oder histopathologischem Ansprechen, in fünf jedoch keinerlei Zusammenhang [20]. Dies ist ein klarer Hinweis darauf, dass mit den Standard PET Parametern keine ausreichend gute Prädiktion des radioonkologischen Therapieansprechens möglich ist, sicherlich auch mitbedingt durch die oben besprochenen Limitationen der Quantifizierung des Glucosemetabolismus.

Radiogene Normalgewebsinflammation

Ein weiteres Problem der Interim PET Bildgebung ist die, durch die Strahlentherapie und teilweise auch von der Chemotherapie ausgelöste Inflammation des tumorumgebenden

Normalgewebes. Diese erschwert oder verunmöglicht häufig insbesondere eine volumetrische Erfassung des Tumors im Interim-PET, da der gesamte bestrahlte Ösophagus eine hohe FDG Aufnahme aufweisen kann. Es konnte an einem präklinischen Rattenmodell gezeigt werden, dass die FDG Aufnahme des Intestinaltraktes mit der radiogen induzierten Entzündung korreliert [62]. Auch wird das FDG-PET neben dem Einsatz in der Onkologie bei zahlreichen entzündlichen Erkrankungen verwendet [63,64].

Zahlreiche retrospektive Studien berichteten von einem Zusammenhang zwischen erhöhter akuter radiogener Organtoxizität und verbesserten Therapieergebnissen [65–67]. Die klinische Graduierung der Nebenwirkungen ist jedoch hochgradig subjektiv und es besteht eine hohe Variabilität zwischen verschiedenen Untersuchern sowie häufig eine Diskrepanz zwischen untersucherberichteten und patientenberichteten Nebenwirkungen [68]. Dies war die Rationale dafür die, mittels FDG-PET im mitbestrahlten, tumorumgebenden Normalgewebe, bestimmte Entzündung während eines Interim PET als potentiell objektiveren Parameter heranzuziehen. Es existierte bereits eine Arbeit zu Bronchialkarzinomen, die in posttherapeutischen PETs bestimmte FDG Aufnahme der Lunge nach Strahlentherapie als prognostisch und unabhängig von Tumor PET Parametern identifiziert hatte [69]. Diese Arbeit verwendete jedoch lediglich subjektive Kriterien zur Quantifizierung der FDG Aufnahme innerhalb der Lunge, außerdem war durch den späten Zeitpunkt der PET Untersuchung keine radiotherapeutische Therapieindividualisierung mehr möglich und es fehlte auch eine unabhängige Validierung dieser explorativen Ergebnisse.

Zielsetzung der Arbeit

Ziel der Arbeit ist die Weiterentwicklung der quantifizierbaren Auswertung funktioneller Bildgebungsparameter. Im Optimalfall sollten diese nicht nur eine Risikostratifizierung von Patientenkollektiven ermöglichen, welche über bereits bekannte klinische Risikofaktoren hinausgeht, sondern auch die Möglichkeit zu einer spezifischen therapeutischen Individualisierung. Diese kann je nach verwendetem Bildgebungsverfahren unterschiedlich

aussehen. Sie reicht von der Bestrahlung zusätzlicher Tumormanifestation bis zur Erhöhung der Strahlendosis, gegebenenfalls lediglich in radioresistenten Subvolumen, bis hin zu einer Veränderung des Therapiealgorithmus, beispielsweise durch den Verzicht auf eine Operation bei besonders radiosensitiven Tumoren. Im Folgenden werden kurz die eigenen Arbeiten auf diesem Bereich dargestellt. Ein Hauptfokus ist dabei, aufgrund des dringenden klinischen Bedarfs, die Therapieindividualisierung von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus. Hier wurden schrittweise neuartige Parameter zur Prognoseeinschätzung etabliert, die anschließend in einer größeren Kohorte kombiniert und validiert wurden.

Eigene Arbeiten

Eigene Arbeit 1

Zschaeck S, Wust P, Beck M, Wlodarczyk W, Kaul D, Rogasch J, et al.

Intermediate-term outcome after PSMA-PET guided high-dose radiotherapy of recurrent high-risk prostate cancer patients.

Radiat Oncol. 2017;12:140. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0877-x>

In dieser retrospektiven Arbeit wurden die mittelfristigen Therapieergebnisse von Patienten dargestellt, die eine PSMA-PET basierte Bestrahlung erhalten haben. Patienten, die nach radikaler Prostatovesikulektomie ein biochemisches Rezidiv erlitten hatten und mit einer Hochrisikokonstellation wie beispielsweise sehr hohen prostataspezifischen Antigen (PSA) Werten oder rascher PSA Verdopplungszeit zur Salvage Bestrahlung der Prostataloge vorgestellt wurden, erhielten vor Durchführung der Strahlentherapie ein PSMA-PET CT. Bei den 22 untersuchten Patienten kam es in 77% der Fälle zu Therapiemodifikationen aufgrund des PET Befundes, zumeist handelte es sich um eine Bestrahlung zusätzlicher Tumormanifestationen oder eine Erhöhung der Bestrahlungsdosis im Falle eines lokalen Rezidivs in der Prostataloge. Die Verträglichkeit dieser Behandlung war gut, höhergradige Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Nach einer medianen Nachsorgezeit von 29 Monaten hatte die Mehrzahl an auswertbaren Patienten (70%) einen anhaltenden Abfall des PSA Wertes. Einige Patienten hatten innerhalb dieses Zeitraums jedoch schon eine wiederholte PSMA-basierte Bestrahlung von neu detektierten Läsionen erhalten.

Zusammenfassend lässt sich eine hohe Rate an Therapieänderungen durch den Einsatz des PSMA-PETs bei Patienten mit Hochrisikokonstellation feststellen. In Anbetracht der Tatsache, dass der durchschnittliche PSA Wert der Patienten zum Zeitpunkt der radioonkologischen Vorstellung 6,1 ng/ml betrug und die meisten Patienten im PET bereits eine lymphonodale

oder ossäre Metastasierung aufwiesen, können die vorläufigen Therapieergebnisse als äußerst vielversprechend betrachtet werden.

Eigene Arbeit 2

Zschaeck S, Haase R, Abolmaali N, Perrin R, Stützer K, Appold S, et al.

Spatial distribution of FMISO in head and neck squamous cell carcinomas during radio-chemotherapy and its correlation to pattern of failure.

Acta Oncol. 2015;54:1355–63. DOI: <https://doi.org/10.3109/0284186X.2015.1074720>

Bei dieser Studie handelt es sich um eine *post hoc* Auswertung einer prospektiven Studie zum prognostischen Stellenwert von initialer sowie Interims- Hypoxiebildung bei Patienten, die aufgrund eines KHT eine definitive RCT erhalten. Untersucht wurde die Stabilität hypoxischer Subvolumen im Therapieverlauf. Hierzu wurden FMISO-PETs vor Therapie, am Ende der ersten sowie zweiten Woche und während der fünften Woche RCT durchgeführt und ausgewertet. Zwölf von 25 Patienten zeigten sowohl initiale, als auch residuelle Hypoxie im Verlauf. Bei diesen Patienten wurden hypoxische Sub-Volumina zu allen Zeitpunkten konturiert. Bei der Untersuchung verschiedener Parameter, um die geografische Stabilität der Volumina zu quantifizieren wie die Lokalisation des SUV_{max} oder auch Parameter zur Kalkulation der Überlappung von Volumina, zeigte sich nur eine mäßige Stabilität des hypoxischen Subvolumens im Therapieverlauf (Dice Konformitätsindices von 62% und 58% bis zum Ende der zweiten Behandlungswoche). Bei sechs Patienten mit vorhandener Bildgebung des, während der Nachsorge aufgetretenen Lokalrezidivs, zeigte sich, dass nur drei der sechs Lokalrezidive innerhalb eines, während der Therapie durchgängig hypoxischen Volumens lokalisiert waren.

Die Schlussfolgerung dieser Studie ist, dass FMISO-PET basierte dose-painting Ansätze, die lediglich das prätherapeutische Volumen verwenden, kritisch zu betrachten sind. Es erscheint entweder die Verwendung von suffizienten Sicherheitssäumen oder die Adaptation an Interims FMISO-PETs während der Therapie erforderlich. Die Alternative hierzu ist eine strahlentherapeutische Dosisescalation des gesamten makroskopischen Tumors.

Eigene Arbeit 3

Zschaeck S*, Löck S*, Leger S, Haase R, Bandurska-Luque A, Appold S, et al.

FDG uptake in normal tissues assessed by PET during treatment has prognostic value for treatment results in head and neck squamous cell carcinomas undergoing radiochemotherapy.

Radiotherapy and Oncology. 2017;122:437–44. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.01.019>

*Beide Autoren haben gleichermaßen beigetragen

Zunächst wurde untersucht, ob die Verwendung von Normalgewebsparametern im Interim-PET während einer RCT einen prognostischen Wert aufweist. Hierzu wurden zwei unabhängige Kollektive von Patienten untersucht, die im Rahmen prospektiver Studien sowohl ein initiales FDG-PET erhalten hatten, als auch ein Interims-PET am Ende der vierten Bestrahlungswoche. Die Auswertung erfolgte *a posteriori*, eine Kohorte, bei der der primäre Endpunkt der Stellenwert zusätzlicher Hypoxiebildung war, umfasste 50 Patienten und diente als Explorationskohorte. Als unabhängige Validierungskohorte dienten 26 Patienten einer Studie zum Stellenwert der Verlaufs PET Bildgebung in der Strahlentherapie. In beiden Kollektiven wurde die FDG Aufnahme muköser und submuköser Strukturen im Interims-PET bestimmt und deren Einfluss auf die Endpunkte Gesamtüberleben (OS) sowie lokale Tumorkontrolle (LC) ermittelt. Als statistische Verfahren wurden uni- sowie multivariate Cox-Regressionsanalysen sowie die Bestimmung des Konkordanzindex verwendet.

In der Explorationskohorte zeigte sich in der univariaten Analyse ein starker prognostischer Einfluss der FDG Normalgewebsaufnahme im Interim-PET sowohl in Bezug auf die LC (Hazard Ratio (HR) = 0,23; p = 0,025), als auch auf das OS (HR = 0,30; p = 0,003). Auch nach multivariater Testung unter Einschluss anderer prognostischer Parameter blieb der Parameter für beide Endpunkte signifikant (LC: HR = 0,14; p = 0,011 und OS: HR = 0,2; p = 0,001) und konnte ebenfalls in der unabhängigen Validierungskohorte bestätigt werden (LC: HR = 0,15; p = 0,034 und OS: HR = 0,17; p = 0,003). Als robuster cut-off Wert wurde der mediane

Durchschnitts SUV Wert der Explorationskohorte (2,375) eingesetzt. Dieser diskriminierte sowohl in der Explorationskohorte signifikant zwischen den Risikogruppen, als auch in Bezug auf Gesamtüberleben in der Validierungsgruppe ($p = 0,006$); bezüglich der LC zeigte sich in der Validierungsgruppe ein Trend ($p = 0,078$).

Die Ergebnisse zeigen, dass die FDG Aufnahme des mitbestrahlten Normalgewebes einen signifikanten Einfluss auf die Therapieergebnisse von KHT hat und potentiell für die Therapieindividualisierung herangezogen werden kann.

Eigene Arbeit 4

Zschaeck S, Hofheinz F, Zöphel K, Bütof R, Jentsch C, Schmollack J, et al.

Increased FDG uptake on late-treatment PET in non-tumour-affected oesophagus is prognostic for pathological complete response and disease recurrence in patients undergoing neoadjuvant radiochemotherapy.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44:1813–22. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3742-0>

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob die per Interim FDG-PET bestimmte Normalgewebsaufnahme auch bei anderen Tumorentitäten einen prognostischen Wert besitzt. Hierzu wurden 64 Patienten mit lokal oder loko-regionär fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen untersucht. Histologisch handelte es sich sowohl um Plattenepithel- als auch um Adenokarzinome und alle Patienten wurden trimodal behandelt. Das heißt sie erhielten eine präoperative RCT mit Interim PET am Ende der vierten Bestrahlungswoche und anschließend circa 6 Wochen nach Beendigung der Neoadjuvanz die operative Resektion. Es wurde die FDG Aufnahme im bestrahlten, aber nicht tumorbefallenen Ösophagus bestimmt (NTO) und der Einfluss auf verschiedene Endpunkte (LC, OS, fernmetastasenfreies Überleben (FFDM) sowie krankheitsfreies Überleben (DFS) mittels uni- sowie multivariater Cox-Regressionsanalysen bestimmt.

Die Interim PET FDG Aufnahme innerhalb von NTO korrelierte mit der histopathologisch bestimmten kompletten Tumorregression ($p = 0,002$), und zeigte gleichzeitig nur eine sehr schwache Korrelation mit dem per FDG-PET bestimmten Tumoransprechen ($\rho < 0,3$). Sowohl SUV_{max} als auch SUV_{mean} innerhalb von NTO zeigten für alle untersuchten Endpunkte eine signifikante Assoziation mit den Behandlungsergebnissen (OS: $p = 0,011$ und $p = 0,004$; LC: $p = 0,051$ und $p = 0,044$; FFDM: $p = 0,012$ und $p = 0,001$ sowie DFS: Beide p -Werte $< 0,001$). In der multivariaten Analyse blieben beide SUV Parameter des NTO signifikant mit DFS ($p < 0,001$ und $p = 0,004$) sowie OS assoziiert ($p = 0,040$ und $p = 0,011$). Zahlreiche weitere NTO Parameter waren ebenfalls signifikant mit den wichtigsten Endpunkten

assoziiert. So beispielsweise die Veränderung (bezeichnet als Δ) der NTO FDG Aufnahme im Verlauf zwischen der prätherapeutischem und Interim FDG-PET Bildgebung, das heißt die inkrementelle FDG Zunahme im Behandlungsverlauf.

Die Schlussfolgerung dieser Arbeit ist, dass auch bei Ösophaguskarzinomen die FDG Aufnahme unter Strahlentherapie ein signifikanter prognostischer Parameter ist und in dieser Auswertung unabhängig vom mittels PET bestimmten Tumoransprechen war.

Eigene Arbeit 5

Li Y, Hofheinz F, Furth C, Lili C, Hua W, Ghadjar P, Zschaecck S

Increased evidence for the prognostic value of FDG uptake on late-treatment PET in non-tumour-affected oesophagus in irradiated patients with oesophageal carcinoma.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45:1752–61. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-018-3996-1>

Nachdem der prognostische Wert von NTO an Patienten gezeigt wurde, die trimodal behandelt wurden, wurde hier untersucht, ob NTO auch bei Patienten von prognostischer Bedeutung ist, die mittels definitiver RCT behandelt wurden. Hierzu wurde retrospektiv eine chinesische Kohorte ausgewertet, die das Interim-PET zum gleichen Zeitpunkt (also am Ende der vierten Woche RCT) hatte und mittels definitiver RCT behandelt wurde. Histologisch handelte es sich ausschließlich um Plattenepithelkarzinome des Ösophagus.

Es wurden 72 Patienten ausgewertet und neben klinischen Parametern sowohl PET Parameter des Tumors als auch des NTO untersucht. Statistisch kamen uni- sowie multivariate Cox-Regressionsanalysen zum Einsatz. Die Endpunkte waren OS, LC, FFDM und DFS.

In dieser Studie zeigte sich, dass die in der vorigen Studie eingeführten inkrementellen Veränderungen der NTO FDG Aufnahme (gemessen als $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ NTO) besonders robust sind und in der univariaten Analyse signifikant mit den klinischen Endpunkten (OS, LC, FFDM, DFS) assoziiert waren. Zusätzlich war auch der im prätherapeutischen FDG-PET bestimmte Parameter metabolisches Tumervolumen (MTV) signifikant mit den Endpunkten assoziiert. In der multivariaten Analyse wurden neben klinischen Parametern sowohl MTV, als auch $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ NTO eingeschlossen und $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ NTO konnte als tumorunabhängiger prognostischer Parameter bestätigt werden. Zusätzlich konnten die in der vorherigen Publikation publizierten cut-off Werte für $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ NTO validiert werden: Sie zeigten in dieser unabhängigen Kohorte eine signifikante Assoziation mit OS (HR = 1,88, p = 0,038) DFS (HR = 2,11, p = 0,048) und FFDM (HR = 3,02, p = 0,047).

Die Studie konnte die hohe prognostische Relevanz von $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ NTO bestätigen. Die Validierung erfolgte in einer unabhängigen Kohorte, die sich erheblich von der Explorationskohorte unterschied: Sowohl in Bezug auf Histologie, Behandlungsverfahren (Trimodal versus definitive RCT), als auch hinsichtlich der Ethnizität (europäische versus asiatische Patienten). Dass dennoch eine Validierung der vorpublizierten cut-off Werte möglich war, spricht für eine hohe Robustheit des $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ NTO Parameters.

Eigene Arbeit 6

Hofheinz F, Li Y, Steffen IG, Lin Q, Lili C, Hua W, Van den Hoff J, Zschaeck S.

Confirmation of the prognostic value of pretherapeutic tumor SUR and MTV in patients with esophageal squamous cell carcinoma.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019;46:1485–94. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04307-6>

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob eine verbesserte Quantifizierung des Tumormetabolismus eine Verbesserung der Risikostratifizierung ermöglicht. In einer vorausgehenden Publikation der Arbeitsgruppe konnten prätherapeutisches MTV und SUR_{max} als wichtige prognostische Parameter in 130 Patienten mit Ösophaguskarzinomen etabliert werden, die mittels definitiver Radiochemotherapie behandelt wurden [40]. Ziel dieser Studie war es, diese Parameter in dem oben beschriebenen chinesischen Patientenkollektiv zu validieren. Da hierzu lediglich die prätherapeutischen PET Aufnahmen untersucht wurden, standen deutlich mehr Patienten zur Verfügung, insgesamt 147 Patienten konnten ausgewertet werden. Die Endpunkte, die hier analysiert wurden richteten sich nach den Endpunkten der vorausgegangenen Publikation zu SUR, neben OS und FFDM wurde die loko-regionäre Kontrolle untersucht (LRC). Statistisch wurden uni- sowie multivariate Cox-Regressionsanalysen verwendet.

In der univariaten Analyse waren neben anderen Parametern die beiden zuvor publizierten Parameter MTV und SUR_{max} signifikant mit OS assoziiert ($p < 0,001$ und $p = 0,002$). Bezüglich LRC zeigte sich eine signifikante Assoziation von MTV ($p = 0,001$) und ein Trend zu einer Assoziation von SUR_{max} ($p = 0,067$). Demgegenüber zeigte SUV_{max} keinerlei Assoziation mit einem Endpunkt. Wenn in der multivariaten Analyse die beiden miteinander korrelierenden PET Parameter MTV und SUR_{max} sowie klinische Parameter eingebracht wurden, verblieb lediglich MTV signifikant mit OS und LRC assoziiert ($p < 0,001$ und $p = 0,037$). Bei getrennter Untersuchung beider PET Parameter mit den klinischen Parametern zeigte jedoch auch SUR_{max} eine signifikante Assoziation mit OS ($p = 0,018$).

Die Schlussfolgerung dieser Studie ist, dass es möglich war beide PET Parameter in einer unabhängigen Kohorte zu validieren, und dass beide Parameter zusätzliche prognostische Informationen zu den klinischen Parametern liefern. Dies gilt jedoch insbesondere in Bezug auf OS, die Effektstärke war bei LRC deutlich kleiner, beziehungsweise nicht signifikant (SUR_{max}). Bei der Verwendung des prätherapeutischen PETs erscheint die Verwendung von MTV als am besten geeignet.

Eigene Arbeit 7

Zschaeck S, Li Y, Bütof R, Lili C, Hua W, Troost EC, et al.

Combined tumor plus non-tumor interim FDG-PET parameters are prognostic for response to chemoradiation in squamous cell esophageal cancer.

Int J Cancer. 2020, online ahead of print. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.32897>

Diese Arbeit bildet gewissermaßen die Synthese der vorausgehenden Untersuchungen. Wie durch die letzte Publikation gezeigt, weisen die prätherapeutischen FDG PET Parameter nur eine mäßig gute oder auch keine Assoziation mit einigen wichtigen Endpunkten auf. Insbesondere die niedrige Effektstärke von MTV in Bezug auf LRC ist in einem radioonkologischen Kontext wichtig. Denn der kleine Unterschied zwischen den per initialem MTV stratifizierten Patientengruppen erscheint nicht ausreichend, um allein hierauf basierend die Therapie zu individualisieren.

Eine weitere Publikation der Arbeitsgruppe konnte bei 76 Patienten, die bei Ösophaguskarzinomen trimodal behandelt wurden (sowohl bei Plattenepithelkarzinomen, als auch bei Adenokarzinomen), zeigen, dass insbesondere die im Re-Staging ermittelte SUR_{max} Wert des Tumors eine sehr hohe Effektgröße und eine signifikante Assoziation mit allen wichtigen Endpunktparametern aufweist [41].

In dieser Studie wurden daher alle zwischenzeitlich erfolgreich identifizierten Parameter untersucht, wobei die Histologie auf Plattenepithelkarzinome beschränkt wurde. Patienten aus drei Zentren wurden eingeschlossen: zwei europäische und ein chinesisches. Einzelne Parameter der Patienten wurden teilweise bereits in den vorausgegangenen Publikationen ausgewertet. Als Design für diese Arbeit wurde folgendes Vorgehen gewählt: 36 Patienten mit trimodaler Therapie dienten als Explorationskohorte, 98 Patienten mit definitiver RCT als Validierungskohorte. Endpunkte waren OS, LRC, FFDM und ereignisfreies Überleben (EFS). Die Kombination des Interim Tumor SUR_{max} mit ΔSUV_{max} NTO zeigte bereits in der kleinen Explorationskohorte mit 36 Patienten eine starke Assoziation mit allen untersuchten Endpunkten (p-Werte zwischen 0,033 und $< 0,001$). Die hier generierten cut-off Werte (Interim

Tumor SUR_{max} 4,5 und $\Delta SUV_{max} > 0\%$) diskriminierten auch in der Validierungskohorte signifikant bezüglich aller Endpunkte und mit sehr großer Effektstärke (EFS $p < 0,001$; OS $p < 0,001$; LRC $p < 0,001$; FFDM $p = 0,02$). So betrug das EFS in der Validierungsgruppe nach 2 Jahren in den per PET Kombinationsparametern stratifizierten beiden Gruppen beispielsweise 73% und 17%. Darüberhinausgehend zeigte sich in der multivariaten Analyse der Validierungskohorte, in die sowohl relevante klinische Parameter, als auch verschiedenste prätherapeutische und Interim-PET Parameter eingebracht wurden, dass lediglich Interim SUR_{max} ($p = 0,004$) und ΔSUV_{max} NTO ($p = 0,006$) als signifikante prognostisch unabhängige Einzelparameter verblieben. Auch in Untergruppenanalysen, in der beispielsweise nur europäische oder nur chinesische Patienten untersucht wurden, verblieb die Kombination beider PET Parameter signifikant mit EFS assoziiert.

Zusammengefasst erscheinen die beiden PET Parameter SUR_{max} zum Zeitpunkt des Interim-PET und ΔSUV_{max} NTO als komplementäre, prognostische Parameter mit einer hohen Robustheit und großer Effektstärke. Aufgrund des Designs dieser Studie (Etablierung in neoadjuvant behandelten Patienten und Validierung in definitiv radiochemotherapierten Patienten) erscheint der Einsatz der PET Kombination auch als prädiktiver Parameter möglich. So könnte beispielsweise Patienten mit günstigen Parametern der Verzicht auf eine OP angeboten werden, da diese Patienten auch nach alleiniger RCT nach zwei Jahren eine loko-regionäre Tumorkontrolle von rund 95% aufwiesen.

Diskussion

Untersucht wurde der Einsatz unterschiedlicher PET Tracer bei verschiedenen Tumorentitäten mit dem Ziel die radioonkologische Therapie zu personalisieren. In Anbetracht der Tatsache, dass die PET Bildgebung bereits seit über zwei Dekaden zunehmenden Einzug in die Klinikroutine gefunden hat, verläuft die Implementierung von PET basierten Biomarkern zur radioonkologischen Therapieindividualisierung relativ langsam, eine Ausnahme bildet hier das PSMA-PET, das in kürzester Zeit de facto den Therapiestandard veränderte.

PET bestimmte Tumorphoxie bei Kopf-Hals Tumoren

Insbesondere die Hypoxietracer fristen bezüglich der Therapiemodifikation ein Schattendasein, so dass Jens Overgaard, einer der bedeutenden Forscher auf dem Bereich der Tumorphoxie bereits einen Kommentar betitelte „Hyoxiesensitivierung: Bewundert und ignoriert“ [70]. Tatsächlich benutzten Chapman und Kollegen bereits vor annähernd vierzig Jahren ¹⁴C-markiertes Misonidazol zur Bildgebung von Tumorphoxie [71,72]. Seitdem wurden eine ganze Reihe an *in vivo* Versuchen und klinischen Studien mit Hypoxietracern durchgeführt, FMISO ist hier der am weitesten verbreitete und KHT sind eine der am häufigsten untersuchten Tumorentitäten, da sie zum einen häufig Hypoxie aufweisen, zum anderen gerade bei fehlender Assoziation mit einer humanen Papillomvirus (HPV) Infektion auch häufig lokal rezidivieren. Eine Übersicht hierüber liefert das von mir mit Kollegen verfasste Buchkapitel „FMISO as a Biomarker for Clinical Radiation Oncology“ [73]. Die Arbeitsgruppe um Michael Baumann und Daniel Zips hat durch beständige translationale Forschung zudem herausgefunden, dass die residuelle Tumorphoxie am Ende der zweiten Therapiewoche prognostisch vermutlich deutlich relevanter ist als die prätherapeutisch mittels PET bestimmte Hypoxie. Das frühe Interims Hypoxie PET ist in der Lage eine unzureichende Re-Oxygenierung unter Radiotherapie zu identifizieren. Basierend auf den *in vivo* Ergebnissen mit fraktionierter Bestrahlung unterschiedlicher KHT Xenografts, konnte der Zeitpunkt gegen Ende der zweiten Therapiewoche als optimaler Therapiestratifikationszeitpunkt ermittelt werden [74]. Hierauf basierend wurde eine klinische

Studie konzipiert, die den prognostischen Stellenwert der Verlaufs FMISO Bildgebung untersuchte und in eine Explorations- sowie Validierungskohorte zu je 25 Patienten aufgeteilt war. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten den hohen prognostischen Stellenwert der Re-Oxygenierung, bestimmt am Ende der zweiten Therapiewoche, und konnten die entsprechenden cut-off Werte in der Validierungskohorte bestätigen [75,76]. Diese Daten sind die Grundlage für eine geplante prospektive Studie zur radiotherapeutischen Dosisescalation bei HPV negativen KHT, die residuelle Tumorphoxie aufweisen. Der Autor war an der Erstellung des Studienprotokolls beteiligt und wird sich als Berliner Studienvertreter an der Durchführung dieser Studie beteiligen (INDIRA-MISO, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03865277). Basierend auf den hier vorgestellten Daten und den Daten anderer Arbeitsgruppen ist die Dosisescalation im gesamten Primärtumor geplant und wird nur bei Nichteinhalten der Normalgewebsvorgaben auf hypoxische Bereiche reduziert.

Zusätzlich war die Datenlage zu dem herausragenden Stellenwert der residuellen Tumorphoxie bei KHT in der primären Therapiesituation Grundlage für die Konzeption einer Studie, die die Hypoxie bei Patienten mit rezidierten KHT untersuchte und zusätzlich eine moderate Ganzkörperhyperthermie zur Verbesserung der Perfusion einsetzte [77]. All diese Patienten wiesen ein lokales und/oder regionäres Rezidiv eines nicht HPV-assoziierten KHT auf, welches bereits mittels hochdosierter Strahlentherapie behandelt wurde. Diese explorative Studie hat mittlerweile alle geplanten Patienten rekrutiert, überraschenderweise zeigte sich jedoch keine per PET bestimmbare Tumorphoxie bei acht Patienten, die diese Untersuchung erhielten (*Manuskript in Vorbereitung*). Dies ist sehr überraschend, da in der Primärsituation die PET bestimmte Hypoxie einen herausragenden prognostischen Stellenwert aufweist (siehe Abbildung 2, entnommen aus der oben beschriebenen prospektiven Studie). Molekulargenetische Untersuchungen sollen helfen ,die Mechanismen dieser offenbar sehr von der Primärsituation abweichenden Radioresistenz in der Rezidivsituation zukünftig besser zu entschlüsseln.

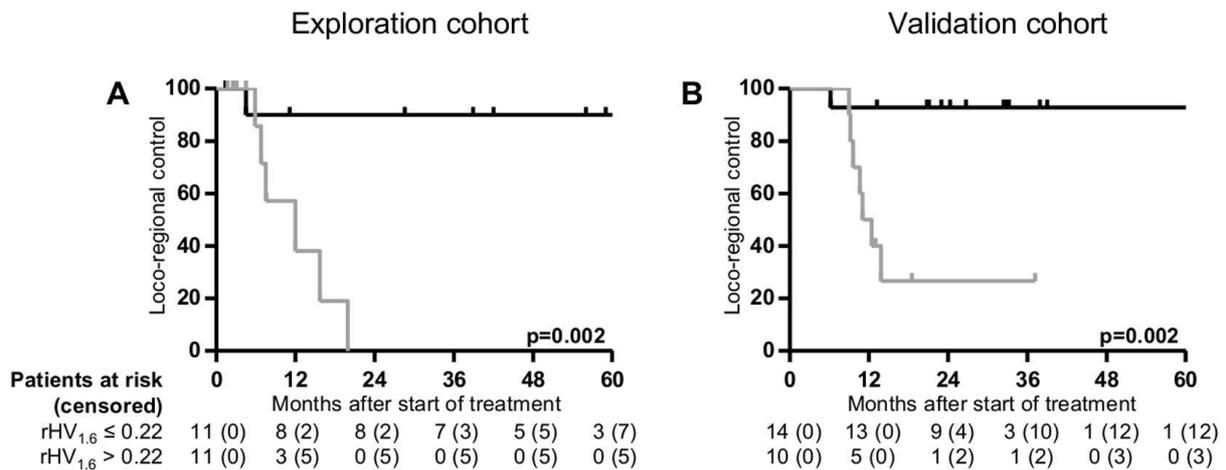


Abbildung 2: Der Einfluss residueller Tumorphoxie auf die loco-regionäre Tumorkontrolle bei KHT Patienten, die mittels definitiver RCT behandelt wurden. Etablierung des Parameters in der Explorationskohorte (links) und Validierung in einer unabhängigen Kohorte (rechts). Bild entnommen aus [76] mit Genehmigung von Elsevier (<https://www.elsevier.com/about/policies/copyright#Author-rights>).

PSMA PET basierte individualisierte Strahlentherapie des Prostatakarzinoms

Eine Ausnahme bezüglich der klinischen Implementierung der PET Bildgebung bildet das PSMA-PET. Innerhalb von kürzester Zeit kam es zu einer breitflächigen Etablierung der PSMA-PET Diagnostik und konsekutiv zu einer deutlichen Zunahme PSMA-PET gestützter Bestrahlungsplanung. Dies hat mehrere Gründe, unter anderem die zunehmende Etablierung des Konzepts einer Oligometastasierung, das heißt eine Metastasierung mit einer geringen Anzahl an Fernmetastasen (häufig definiert als ein bis drei oder ein bis fünf Metastasen). Der Begriff Oligometastasierung und die Rationale einer lokalablativen Metastasentherapie wurden von Hellman und Weichselbaum 1995 eingeführt [78]. Hierbei wird davon ausgegangen, dass sich diese Art der Metastasierung biologisch von einer fortgeschrittenen oder gar disseminierten Metastasierung unterscheidet. Eine Rationale zur radikalen, meist strahlentherapeutischen Behandlung eines per PSMA-PET diagnostizierten, oligometastasierten Prostatakarzinoms ist, dass diese Patienten bis vor Kurzem lediglich eine kurativ intendierte Lokalthherapie erhalten hätten, beispielsweise Bestrahlung der Prostata oder der pelvinen Lymphabflusswege, da die Metastasen nicht detektierbar waren. Das heißt andersherum, dass diese Patienten Bestandteil der großen Phase-III Studien waren, die auch in Hochrisikokonstellationen den Stellenwert der Strahlentherapie belegen konnten. Genannt

seien beispielsweise die beiden Phase-III Studien von Widmark und Kollegen sowie Warde und Kollegen, die beide einen OS Vorteil von lokaler Bestrahlung plus Androgendeprivationstherapie (ADT) versus alleiniger ADT zeigen konnten [79,80]. Sollte eine mittels PSMA-PET diagnostizierte begrenzte Metastasierung vorliegen, erscheint es daher bei solchen Patienten naheliegend diese auch zu behandeln, insbesondere da die modernen lokal-ablativen Strahlentherapieverfahren kaum mit höhergradigen Nebenwirkungen verbunden sind [81]. Gleichzeitig existiert eine randomisierte prospektive Phase-II Studie, die noch vor Implementierung des PSMA-PET, das heißt also mit deutlich weniger sensitiven diagnostischen Methoden, einen Vorteil einer metastasengerichteten Therapie im Vergleich zu abwartendem Verhalten in Bezug auf die Zeit bis zur Einleitung einer ADT zeigen konnte [82]. Dies sind die Gründe, wieso eine PSMA-PET basierte metastasengerichtete Therapie, zumeist mittels hochkonformaler Strahlentherapieverfahren mittlerweile in den meisten universitären Zentren durchgeführt wird [9]. Neben der verbesserten Detektion von Lymphknoten oder Fernmetastasen ergeben sich durch den Einsatz des PSMA-PETs jedoch auch weitere strahlentherapeutische Anwendungsgebiete. Es erscheint so, dass auch bei auf die Prostata begrenzten, lokalisierten Tumoren die PSMA-PET in einigen Fällen im Vergleich zur Magnetresonanztomographie (MRT) komplementäre Informationen zur Lokalisation des intraprostatischen Haupttumorfokuses liefert [83–85]. Bestimmte PSMA-PET Parameter korrelieren zudem mit der Tumoraggressivität wie beispielsweise dem Gleason-Score [86,87]. Da gleichzeitig diese aggressiveren Tumoranteile zumeist eine höhere Radioresistenz aufweisen als besser differenzierte, bietet sich der Einsatz des PSMA-PETs an, um intraprostatische Boost Volumen bei einer primären Strahlentherapie, beziehungsweise Radiohormontherapie mittels kleinvolumiger Dosisescalation zu behandeln [88,89]. Die nicht-randomisierte, multizentrische Phase-II Studie HypoFocal (Deutsches Register Klinischer Studien: DRKS00017570) untersucht gegenwärtig unter Berliner Beteiligung, die MRT + PSMA-PET gestützte Dosisescalation bei Patienten, die aufgrund eines intermediate oder high-risk Prostatakarzinoms eine definitive Strahlentherapie bzw. Radiohormontherapie erhalten.

Interim FDG-PET Bildgebung zur Therapieindividualisierung/ zur Ermöglichung eines Organerhaltes bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus

Die Identifikation von radiochemosensitiven Patienten, die neoadjuvant behandelt werden, ist von herausragender Bedeutung für eine patientenzentrierte, individualisierte Therapie. Sowohl bei Rektumkarzinomen, als auch bei Ösophaguskarzinomen erfolgt häufig eine präoperative RCT. Sollte es möglich sein exzellente Ansprecher zu identifizieren, könnte diesen ein Operationsverzicht oder eine deutlich weniger radikale Operation angeboten werden [90–92]. Insbesondere bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus erscheint diese Strategie von eminenter Wichtigkeit zu sein, aufgrund der bereits dargestellten Charakteristika der Erkrankung und der Therapie. Verschiedene Strategien versuchen Patienten zu identifizieren, die gut auf die präoperative RCT ansprechen. Ein neueres Konzept wird häufig als „Radiomics“ bezeichnet. Hierbei handelt es sich um die Hochdurchsatz Extraktion quantifizierbarer Bildgebungsparameter. Durch die Erzeugung von zumeist einigen hundert Variablen und der gleichzeitig vorhandenen Variabilität der Parameter in Abhängigkeit von unterschiedlichen Bildgebungsgeräten sowie Protokollen, müssen hier strenge Standards bezüglich des methodischen Vorgehens eingehalten werden, um die Ergebnisse reproduzierbar zu gestalten [93,94]. Durch den Einsatz sehr vieler Variablen ist zudem im Normalfall eine externe Validierung an unabhängigen Patienten unerlässlich um eine zufällige Assoziation von identifizierten Parametern („overfitting“) auszuschließen [95]. Nichtsdestotrotz werden insbesondere bei Patienten mit Ösophaguskarzinomen weiterhin auch in hochrangigen Zeitschriften sehr viele Studien ohne externe Validierung und häufig auch mit kleinen Patientenzahlen publiziert [96–99]. Interessanterweise gelang es der bislang größten Studie zu dem Thema, die immerhin 449 Patienten enthielt, welche eine Kohorte zur Etablierung der Radiomics Parameter (302 Patienten), eine interne (101 Patienten) und eine externe (46 Patienten) Validierungskohorte beinhaltete, auch nicht, die Radiomics Parameter erfolgreich zu validieren [100]. Sicherlich sind die Nachteile der Radiomicsforschung nicht

unüberwindbar und durch standardisierte multizentrische Kooperationen lösbar. So gelang einer Studie, die den innovativen Ansatz der Auswertung von Tumorsubstrukturen verwendete, auch eine erfolgreiche externe Validierung des eingesetzten Radiomics Modells bei Ösophaguskarzinomen [101].

Die Verwendung des durch unsere Arbeitsgruppe beschrittenen Ansatzes bietet gegenüber dem Radiomics Ansatz den Vorteil, dass hier bereits implementierte Standardparameter ausgewertet werden (SUV), die jedoch bezüglich der Tumorquantifizierung verbessert wurden (durch Verwendung des SUR), respektive, dass hinsichtlich der Implementierung von NTO eine klare klinische Hypothese bestand, welche durch die Ergebnisse der PET Bildgebung bestätigt werden konnte. Da sowohl zur Erhebung des maximalen SUR des Tumors, als auch zur Erhebung des maximalen SUV des NTO lediglich der Voxel mit maximaler Intensität erfasst werden muss, ist diese Methode wenig untersucherabhängig und gut reproduzierbar. Radiomicsmodelle werten demgegenüber in der Regel alle Voxel innerhalb der Tumorkontur aus. Häufig ist die exakte Konturierung jedoch nur semi-automatisch oder vollständig manuell möglich. Dies bedingt eine Variabilität zwischen unterschiedlichen Untersuchern, die sich erheblich auf die Radiomics Parameter auswirken kann, sogar bei Verwendung eines semi-automatischen Verfahrens [102].

Therapieindividualisierung mittels anderer Biomarker

Die bildgebungsbasierte Therapieindividualisierung der Strahlentherapie ist nur ein möglicher Ansatz. Daneben existieren zahlreiche weitere Bestrebungen die Strahlentherapie zu individualisieren. Insbesondere verschiedene genetische Marker konnten bei einigen Tumoren vielversprechende Ergebnisse erbringen. Im Hinblick auf die Radiosensitivität wurde zumeist die Genexpression untersucht, wobei auch einzelne Genmutationen mit erhöhter Radiosensitivität assoziiert sein können [103]. Eine umfangreiche multizentrische Analyse mit über 8.000 ausgewerteten Tumorproben konnte zwei wichtige Dinge demonstrieren: Ein aus der Genexpression von zehn Genen generierter Radiosensitivitätsscore entsprach bezüglich

der Radiosensitivität von verschiedenen Tumoren den prä-klinischen sowie klinischen Erfahrungen. So zeigten Oropharynxkarzinome eine relativ hohe Radiosensitivität, während Melanome, Sarkome und Gliome als deutlich radioresistenter klassifiziert wurden. Zusätzlich erbrachte die Anwendung des Radiosensitivitätsindex auf klinische Daten eine Assoziation mit den Therapieergebnissen bei verschiedenen Tumoren, die mittels einer Radiotherapie oder CRT behandelt wurden [104]. Der molekulargenetische Ansatz hat den Vorteil, dass hier bestenfalls Signalwege identifiziert werden können, die mit Radioresistenz einhergehen oder diese ursächlich bewirken. Spezifische Mutationen oder aberrierte Signalwege könnten dann pharmakologisch gezielt behandelt werden [105–109].

Die reine Beschränkung auf den molekulargenetischen Ansatz ist jedoch auch von Nachteil. Die Bildgebung, und insbesondere die funktionelle Bildgebung unter Verwendung verschiedener Tracer ist sehr viel einfacher in der Lage Tumorheterogenität zu erfassen. Es ist zwar auch möglich diese Heterogenität mittels Genexpressionsanalysen zu erfassen. Insbesondere die umfangreichen Daten der DKTK-ROK Gruppe zu KHT konnten hier auch einige Signaturen erfolgreich multizentrisch validieren [110,111]. Jedoch ist es fraglich, ob einzelne prätherapeutische Biopsien das Maß der Tumorheterogenität, insbesondere hinsichtlich Tumorphoxie, akkurat widerspiegeln können. Zusätzlich ist die exakte topografische Erfassung gerade in der Strahlentherapie eine wichtige Prämisse zur Verbesserung der Therapie. Auch wenn es noch nicht ganz geklärt ist, ob beispielsweise eine gezielte Bestrahlung hypoxischer Subvolumina tatsächlich erfolgsversprechend erscheint [112–115], zeigt allein schon der Einsatz des PSMA-PET wie wichtig eine bestmögliche funktionelle Bildgebung für die Planung der Strahlentherapie ist. Sinnvoll ist sicherlich auch eine Kombination genetischer sowie bildgebender Parameter. Während die Bildgebung der optimalen Individualisierung der Strahlentherapieapplikation dient, könnten die genetischen Parameter die gegebenenfalls zu applizierende Systemtherapie individualisieren. Eventuell können neuartige Auswertungsverfahren von Bildgebungsparametern auch dazu genutzt werden, komplexe genetische Aberrationen bereits mittels Bildgebung zu identifizieren. Das würde kostenintensive Untersuchungsverfahren ersparen, die üblicherweise auch äußerst

zeitaufwendig sind. Für diesen Themenbereich wurde der Begriff Radiogenomics eingeführt [103]. Noch fehlen hierzu jedoch robuste Daten, die auf eine zeitnahe klinische Anwendbarkeit hoffen lassen.

Zusammenfassung

Der Einsatz der PET-Bildgebung zur Individualisierung der radioonkologischen Therapie ist möglich. Für die drei hier vorgestellten Tumorentitäten: KHT, Prostatakarzinome sowie Plattenepithelkarzinome des Ösophagus sind prospektive Studien angelaufen oder geplant, die eine PET basierte Therapieindividualisierung untersuchen. Diese reicht von einer Applikation einer erhöhten Bestrahlungsdosis bis zu einer Reduktion des therapeutischen Vorgehens durch Verzicht auf eine Operation. Im Gegensatz zu anderen Parametern, insbesondere Genexpressionsanalysen, hat die funktionelle Bildgebung den Vorteil in die klinische Routine bereits implementiert zu sein und daher schneller an Patienten eingesetzt werden zu können.

Literaturangaben

1. Imperiale A, Cimarelli S, Brigand C, Faure G, Karcher G, Rohr S, et al. Does the association of 18F-FDG uptake intensity and lesion topography reveal histological phenotype and tumor differentiation in esophageal cancer? *Hell J Nucl Med.* 2011;14:239–42.
2. Schuurbiers OCJ, Meijer TWH, Kaanders JHAM, Looijen-Salamon MG, de Geus-Oei L-F, van der Drift MA, et al. Glucose metabolism in NSCLC is histology-specific and diverges the prognostic potential of 18FDG-PET for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *J Thorac Oncol.* 2014;9:1485–93.

3. Kidd EA, Spencer CR, Huettner PC, Siegel BA, Dehdashti F, Rader JS, et al. Cervical cancer histology and tumor differentiation affect 18F-fluorodeoxyglucose uptake. *Cancer*. 2009;115:3548–54.
4. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, Askew RL, Lee JE, Gershenwald JE, et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:129–42.
5. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JHAM, Schreurs AJM, Stallaert RALM, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1388–93.
6. Mehanna H, Wong W-L, McConkey CC, Rahman JK, Robinson M, Hartley AGJ, et al. PET-CT Surveillance versus Neck Dissection in Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2016;374:1444–54.
7. van Loon J, Grutters J, Wanders R, Boersma L, Oellers M, Dingemans A-M, et al. Follow-up with 18FDG-PET-CT after radical radiotherapy with or without chemotherapy allows the detection of potentially curable progressive disease in non-small cell lung cancer patients: a prospective study. *Eur J Cancer*. 2009;45:588–95.
8. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Hadaschik BA, et al. PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:486–95.
9. Zschaek S, Lohaus F, Beck M, Habl G, Kroeze S, Zamboglou C, et al. PSMA-PET based radiotherapy: a review of initial experiences, survey on current practice and future perspectives. *Radiat Oncol*. 2018;13:90.
10. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, et al. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol*. 2016;195:1436–43.
11. Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, Tauber R, Retz M, Heck M, et al. Comparison of bone scintigraphy and (68)Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:2114–21.

12. Gray LH, Conger AD, Ebert M, Hornsey S, Scott OCA. The Concentration of Oxygen Dissolved in Tissues at the Time of Irradiation as a Factor in Radiotherapy. *BJR*. 1953;26:638–48.
13. Höckel M, Vaupel P. Tumor hypoxia: definitions and current clinical, biologic, and molecular aspects. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:266–76.
14. Hockel M, Schlenger K, Aral B, Mitze M, Schaffer U, Vaupel P. Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix. *Cancer Res*. 1996;56:4509–15.
15. Horsman MR, Mortensen LS, Petersen JB, Busk M, Overgaard J. Imaging hypoxia to improve radiotherapy outcome. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9:674–87.
16. Baumann M, Krause M, Overgaard J, Debus J, Bentzen SM, Daartz J, et al. Radiation oncology in the era of precision medicine. *Nature Reviews Cancer*. 2016;16:234–49.
17. Peitzsch C, Perrin R, Hill RP, Dubrovskaya A, Kurth I. Hypoxia as a biomarker for radioresistant cancer stem cells. *Int J Radiat Biol*. 2014;90:636–52.
18. Bonomo P, Merlotti A, Olmetto E, Bianchi A, Desideri I, Bacigalupo A, et al. What is the prognostic impact of FDG PET in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma treated with concomitant chemo-radiotherapy? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:2122–38.
19. Castelli J, Depeursinge A, Devillers A, Campillo-Gimenez B, Dicente Y, Prior JO, et al. PET-based prognostic survival model after radiotherapy for head and neck cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:638–49.
20. Cremonesi M, Garibaldi C, Timmerman R, Ferrari M, Ronchi S, Grana CM, et al. Interim 18F-FDG-PET/CT during chemo-radiotherapy in the management of oesophageal cancer patients. A systematic review. *Radiother Oncol*. 2017;125:200–12.
21. Cremonesi M, Gilardi L, Ferrari ME, Piperno G, Travaini LL, Timmerman R, et al. Role of interim 18F-FDG-PET/CT for the early prediction of clinical outcomes of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) during radiotherapy or chemo-radiotherapy. A systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:1915–27.

22. Ferrari M, Travaini LL, Ciardo D, Garibaldi C, Gilardi L, Glynne-Jones R, et al. Interim 18FDG PET/CT during radiochemotherapy in the management of pelvic malignancies: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;113:28–42.
23. Garibaldi C, Ronchi S, Cremonesi M, Gilardi L, Travaini L, Ferrari M, et al. Interim 18F-FDG PET/CT During Chemoradiation Therapy in the Management of Head and Neck Cancer Patients: A Systematic Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98:555–73.
24. Na F, Wang J, Li C, Deng L, Xue J, Lu Y. Primary tumor standardized uptake value measured on F18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prediction value for survival and local control in non-small-cell lung cancer receiving radiotherapy: meta-analysis. *J Thorac Oncol*. 2014;9:834–42.
25. Borchmann P, Haverkamp H, Lohri A, Mey U, Kreissl S, Greil R, et al. Progression-free survival of early interim PET-positive patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma treated with BEACOPPescalated alone or in combination with rituximab (HD18): an open-label, international, randomised phase 3 study by the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol*. 2017;18:454–63.
26. Dührsen U, Müller S, Hertenstein B, Thomssen H, Kotzerke J, Mesters R, et al. Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:2024–34.
27. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, Kuhnert G, Lohri A, Greil R, et al. Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2019;37:2835–45.
28. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2016;374:2419–29.
29. Aldin A, Umlauff L, Estcourt LJ, Collins G, Moons KG, Engert A, et al. Interim PET-results for prognosis in adults with Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9:CD012643.
30. Nestle U, Schimek-Jasch T, Kremp S, Schaefer-Schuler A, Mix M, Küsters A, et al. Imaging-based target volume reduction in chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer (PET-Plan): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:581–92.

31. Bentzen SM. Theragnostic imaging for radiation oncology: dose-painting by numbers. *Lancet Oncol.* 2005;6:112–7.
32. Thorwarth D, Monnich D, Wack L. Validation of a hypoxia TCP model and dose painting in HNC: Planned interim analysis of a phase II trial. *Radiother Oncol.* 2014;111 (Suppl 1):134.
33. Vera P, Thureau S, Chaumet-Riffaud P, Modzelewski R, Bohn P, Vermandel M, et al. Phase II Study of a Radiotherapy Total Dose Increase in Hypoxic Lesions Identified by ¹⁸F-Misonidazole PET/CT in Patients with Non-Small Cell Lung Carcinoma (RTEP5 Study). *J Nucl Med.* 2017;58:1045–53.
34. van Diessen J, De Ruyscher D, Sonke J-J, Damen E, Sikorska K, Reymen B, et al. The acute and late toxicity results of a randomized phase II dose-escalation trial in non-small cell lung cancer (PET-boost trial). *Radiother Oncol.* 2019;131:166–73.
35. Vera P, Mihailescu S-D, Lequesne J, Modzelewski R, Bohn P, Hapdey S, et al. Radiotherapy boost in patients with hypoxic lesions identified by ¹⁸F-FMISO PET/CT in non-small-cell lung carcinoma: can we expect a better survival outcome without toxicity? [RTEP5 long-term follow-up]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46:1448–56.
36. Keyes JW. SUV: standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med.* 1995;36:1836–9.
37. Patlak CS, Blasberg RG. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. Generalizations. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1985;5:584–90.
38. van den Hoff J, Oehme L, Schramm G, Maus J, Lougovski A, Petr J, et al. The PET-derived tumor-to-blood standard uptake ratio (SUR) is superior to tumor SUV as a surrogate parameter of the metabolic rate of FDG. *EJNMMI Res.* 2013;3:77.
39. van den Hoff J, Lougovski A, Schramm G, Maus J, Oehme L, Petr J, et al. Correction of scan time dependence of standard uptake values in oncological PET. *EJNMMI Res.* 2014;4:18.
40. Bütof R, Hofheinz F, Zöphel K, Stadelmann T, Schmollack J, Jentsch C, et al. Prognostic Value of Pretherapeutic Tumor-to-Blood Standardized Uptake Ratio in Patients with Esophageal Carcinoma. *J Nucl Med.* 2015;56:1150–6.

41. Bütof R, Hofheinz F, Zöphel K, Schmollack J, Jentsch C, Zschaecck S, et al. Prognostic value of SUR in patients with trimodality treatment of locally advanced esophageal carcinoma. *J Nucl Med*. 2019;60:192-198.
42. Hofheinz F, Maus J, Zschaecck S, Rogasch J, Schramm G, Oehme L, et al. Interobserver variability of image-derived arterial blood SUV in whole-body FDG PET. *EJNMMI Res*. 2019;9:23.
43. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, Zentrum für Krebsregisterdaten. <https://edoc.rki.de/handle/176904/3264>, aufgerufen am 05.11.2020.
44. Castro C, Bosetti C, Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, Negri E, et al. Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980-2011) and predictions to 2015. *Ann Oncol*. 2014;25:283–90.
45. Bus P, Lemmens VE, van Oijen MG, Creemers G-J, Nieuwenhuijzen GA, van Baal JW, et al. Prognostic factors for medium- and long-term survival of esophageal cancer patients in the Netherlands. *J Surg Oncol*. 2014;109:465–71.
46. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-023OL.html>, aufgerufen am 05.11.2020.
47. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol*. 2009;27:851–6.
48. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol*. 2008;26:1086–92.
49. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:2074–84.
50. Yang H, Liu H, Chen Y, Zhu C, Fang W, Yu Z, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus (NEOCRTEC5010): A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:2796–803.

51. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Walz MK, Seeber S, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol*. 2005;23:2310–7.
52. Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol*. 2007;25:1160–8.
53. Best LMJ, Mughal M, Gurusamy KS. Non-surgical versus surgical treatment for oesophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD011498.
54. Kennedy GT, Ukert BD, Predina JD, Newton AD, Kucharczuk JC, Polsky D, et al. Implications of Hospital Volume on Costs Following Esophagectomy in the United States. *J Gastrointest Surg*. 2018;22:1845–51.
55. Zhou C, Zhang L, Wang H, Ma X, Shi B, Chen W, et al. Superiority of Minimally Invasive Oesophagectomy in Reducing In-Hospital Mortality of Patients with Resectable Oesophageal Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015;10:e0132889.
56. Yibulayin W, Abulizi S, Lv H, Sun W. Minimally invasive oesophagectomy versus open esophagectomy for resectable esophageal cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2016;14:304.
57. Naik KB, Liu Y, Goodman M, Gillespie TW, Pickens A, Force SD, et al. Concurrent chemoradiotherapy with or without surgery for patients with resectable esophageal cancer: An analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2017;123:3476–85.
58. Talsma AK, Lingsma HF, Steyerberg EW, Wijnhoven BPL, Van Lanschot JJB. The 30-day versus in-hospital and 90-day mortality after esophagectomy as indicators for quality of care. *Ann Surg*. 2014;260:267–73.
59. Nishimura Y, Ono K, Tsutsui K, Oya N, Okajima K, Hiraoka M, et al. Esophageal cancer treated with radiotherapy: impact of total treatment time and fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;30:1099–105.
60. Kajanti M, Kaleta R, Kankaanranta L, Muhonen T, Holsti L. Effect of overall treatment time on local control in radical radiotherapy for squamous cell carcinoma of esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32:1017–23.

61. National Comprehensive Cancer Network. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Version 1.2017 — March 21, 2017.
62. Tang TT, Rendon DA, Zawaski JA, Afshar SF, Kaffes CK, Sabek OM, et al. Imaging Radiation-Induced Gastrointestinal, Bone Marrow Injury and Recovery Kinetics Using 18F-FDG PET. *PLoS ONE*. 2017;12:e0169082.
63. Buscombe J. PET imaging of inflammation. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;58:284–9.
64. Hess S, Hansson SH, Pedersen KT, Basu S, Højlund-Carlsen PF. FDG-PET/CT in Infectious and Inflammatory Diseases. *PET Clin*. 2014;9:497–519, vi–vii.
65. Hennies S, Hermann RM, Gaedcke J, Grade M, Hess CF, Christiansen H, et al. Increasing toxicity during neoadjuvant radiochemotherapy as positive prognostic factor for patients with esophageal carcinoma. *Dis Esophagus*. 2014;27:146–51.
66. Wolff HA, Daldrup B, Jung K, Overbeck T, Hennies S, Matthias C, et al. High-grade acute organ toxicity as positive prognostic factor in adjuvant radiation and chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *Radiology*. 2011;258:864–71.
67. Wolff HA, Raus I, Jung K, Schüler P, Herrmann MK, Hennies S, et al. High-grade acute organ toxicity as a positive prognostic factor in primary radiochemotherapy for anal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79:1467–78.
68. Atkinson TM, Ryan SJ, Bennett AV, Stover AM, Saracino RM, Rogak LJ, et al. The association between clinician-based common terminology criteria for adverse events (CTCAE) and patient-reported outcomes (PRO): a systematic review. *Support Care Cancer*. 2016;24:3669–76.
69. Hicks RJ, Mac Manus MP, Matthews JP, Hogg A, Binns D, Rischin D, et al. Early FDG-PET imaging after radical radiotherapy for non-small-cell lung cancer: inflammatory changes in normal tissues correlate with tumor response and do not confound therapeutic response evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60:412–8.
70. Overgaard J. Hypoxic radiosensitization: adored and ignored. *J Clin Oncol*. 2007;25:4066–74.
71. Chapman JD. Hypoxic sensitizers--implications for radiation therapy. *N Engl J Med*. 1979;301:1429–32.

72. Chapman JD, Franko AJ, Sharplin J. A marker for hypoxic cells in tumours with potential clinical applicability. *Br J Cancer*. 1981;43:546–50.
73. Zschaeck S, Steinbach J, Troost EGC. FMISO as a Biomarker for Clinical Radiation Oncology. *Recent Results Cancer Res*. 2016;198:189–201.
74. Yaromina A, Kroeber T, Meinzer A, Boeke S, Thames H, Baumann M, et al. Exploratory study of the prognostic value of microenvironmental parameters during fractionated irradiation in human squamous cell carcinoma xenografts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80:1205–13.
75. Zips D, Zöphel K, Abolmaali N, Perrin R, Abramyuk A, Haase R, et al. Exploratory prospective trial of hypoxia-specific PET imaging during radiochemotherapy in patients with locally advanced head-and-neck cancer. *Radiother Oncol*. 2012;105:21–8.
76. Löck S, Perrin R, Seidlitz A, Bandurska-Luque A, Zschaeck S, Zöphel K, et al. Residual tumour hypoxia in head-and-neck cancer patients undergoing primary radiochemotherapy, final results of a prospective trial on repeat FMISO-PET imaging. *Radiother Oncol*. 2017;124:533-540.
77. Zschaeck S. Moderate Ganzkörperhyperthermie und Re-Bestrahlung von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals Region: Pilotstudie zur Beeinflussung des Tumormikromilieus, evaluiert mittels Hypoxie PET-MRT. *Forum*. 2018;33:378–9.
78. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995;13:8–10.
79. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber J-E, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet*. 2009;373:301–8.
80. Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378:2104–11.
81. Foster CC, Weichselbaum RR, Pitroda SP. Oligometastatic prostate cancer: Reality or figment of imagination? *Cancer*. 2019;125:340–52.
82. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer

Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:446–53.

83. Zamboglou C, Wieser G, Hennies S, Rempel I, Kirste S, Soschynski M, et al. MRI versus ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT for gross tumour volume delineation in radiation treatment planning of primary prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:889–97.

84. Eiber M, Weirich G, Holzapfel K, Souvatzoglou M, Haller B, Rauscher I, et al. Simultaneous (68)Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI Improves the Localization of Primary Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2016;70:829–36.

85. Bettermann AS, Zamboglou C, Kiefer S, Jilg CA, Spohn S, Kranz-Rudolph J, et al. [68Ga]-PSMA-11 PET/CT and multiparametric MRI for gross tumor volume delineation in a slice by slice analysis with whole mount histopathology as a reference standard - Implications for focal radiotherapy planning in primary prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2019;141:214–9.

86. Chen M, Qiu X, Zhang Q, Zhang C, Zhou Y, Zhao X, et al. PSMA uptake on [68Ga]-PSMA-11-PET/CT positively corrects with prostate cancer aggressiveness. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;

87. Zamboglou C, Carles M, Fechter T, Kiefer S, Reichel K, Fassbender TF, et al. Radiomic features from PSMA PET for non-invasive intraprostatic tumor discrimination and characterization in patients with intermediate- and high-risk prostate cancer - a comparison study with histology reference. *Theranostics*. 2019;9:2595–605.

88. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Panteliadou M, Pouliliou SE, Chondrou PS, Mavropoulou S, et al. Lactate dehydrogenase 5 isoenzyme overexpression defines resistance of prostate cancer to radiotherapy. *Br J Cancer*. 2014;110:2217–23.

89. Chang L, Graham PH, Hao J, Bucci J, Cozzi PJ, Kearsley JH, et al. Emerging roles of radioresistance in prostate cancer metastasis and radiation therapy. *Cancer Metastasis Rev*. 2014;33:469–96.

90. Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, Gollins S, Maw A, Myint AS, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol*. 2016;17:174–83.

91. Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, Shi Q, Carrero XW, Lynn PB, et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1537–46.
92. Rullier E, Rouanet P, Tuech J-J, Valverde A, Lelong B, Rivoire M, et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:469–79.
93. Vallières M, Zwanenburg A, Badic B, Cheze Le Rest C, Visvikis D, Hatt M. Responsible Radiomics Research for Faster Clinical Translation. *J Nucl Med.* 2018;59:189–93.
94. Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts HJWL, Andrearczyk V, Apte A, et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology.* 2020;191145.
95. Zwanenburg A, Löck S. Why validation of prognostic models matters? *Radiother Oncol.* 2018;127:370–3.
96. Hou Z, Ren W, Li S, Liu J, Sun Y, Yan J, et al. Radiomic analysis in contrast-enhanced CT: predict treatment response to chemoradiotherapy in esophageal carcinoma. *Oncotarget.* 2017;8:104444–54.
97. Xiong J, Yu W, Ma J, Ren Y, Fu X, Zhao J. The Role of PET-Based Radiomic Features in Predicting Local Control of Esophageal Cancer Treated with Concurrent Chemoradiotherapy. *Sci Rep.* 2018;8:9902.
98. Beukinga RJ, Hulshoff JB, Mul VEM, Noordzij W, Kats-Ugurlu G, Slart RHJA, et al. Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy and Radiation Therapy with Baseline and Restaging 18F-FDG PET Imaging Biomarkers in Patients with Esophageal Cancer. *Radiology.* 2018;287:983–92.
99. Beukinga RJ, Hulshoff JB, van Dijk LV, Muijs CT, Burgerhof JGM, Kats-Ugurlu G, et al. Predicting Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer with Textural Features Derived from Pretreatment 18F-FDG PET/CT Imaging. *J Nucl Med.* 2017;58:723–9.
100. Foley KG, Shi Z, Whybra P, Kalendralis P, Larue R, Berbee M, et al. External validation of a prognostic model incorporating quantitative PET image features in oesophageal cancer. *Radiother Oncol.* 2019;133:205–12.

101. Xie C, Yang P, Zhang X, Xu L, Wang X, Li X, et al. Sub-region based radiomics analysis for survival prediction in oesophageal tumours treated by definitive concurrent chemoradiotherapy. *EBioMedicine*. 2019;44:289–97.
102. Huang Q, Lu L, Dercle L, Lichtenstein P, Li Y, Yin Q, et al. Interobserver variability in tumor contouring affects the use of radiomics to predict mutational status. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2018;5:011005.
103. Story MD, Durante M. Radiogenomics. *Med Phys*. 2018;45:e1111–22.
104. Scott JG, Berglund A, Schell MJ, Mihaylov I, Fulp WJ, Yue B, et al. A genome-based model for adjusting radiotherapy dose (GARD): a retrospective, cohort-based study. *The Lancet Oncology*. 2017;18:202–11.
105. Bristow RG, Alexander B, Baumann M, Bratman SV, Brown JM, Camphausen K, et al. Combining precision radiotherapy with molecular targeting and immunomodulatory agents: a guideline by the American Society for Radiation Oncology. *Lancet Oncol*. 2018;19:e240–51.
106. Willers H, Wang M, Benes CH. TP53 mutation status: emerging biomarker for precision radiation medicine? *Oncoscience*. 2018;5:258–9.
107. Sandulache VC, Skinner HD, Ow TJ, Zhang A, Xia X, Luchak JM, et al. Individualizing antimetabolic treatment strategies for head and neck squamous cell carcinoma based on TP53 mutational status. *Cancer*. 2012;118:711–21.
108. Zhou Z-R, Yang Z-Z, Yu X-L, Guo X-M. Highlights on molecular targets for radiosensitization of breast cancer cells: Current research status and prospects. *Cancer Med*. 2018;7(7):3110–7.
109. Tinhofer I, Budach V, Saki M, Konschak R, Niehr F, Jöhrens K, et al. Targeted next-generation sequencing of locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck reveals druggable targets for improving adjuvant chemoradiation. *Eur J Cancer*. 2016;57:78–86.
110. Schmidt S, Linge A, Zwanenburg A, Leger S, Lohaus F, Krenn C, et al. Development and Validation of a Gene Signature for Patients with Head and Neck Carcinomas Treated by Postoperative Radio(chemo)therapy. *Clin Cancer Res*. 2018;24:1364–74.
111. Linge A, Löck S, Gudziol V, Nowak A, Lohaus F, von Neubeck C, et al. Low Cancer Stem Cell Marker Expression and Low Hypoxia Identify Good Prognosis Subgroups in

HPV(-) HNSCC after Postoperative Radiochemotherapy: A Multicenter Study of the DKTK-ROG. *Clin Cancer Res.* 2016;22:2639–49.

112. Zschaek S, Haase R, Abolmaali N, Perrin R, Stützer K, Appold S, et al. Spatial distribution of FMISO in head and neck squamous cell carcinomas during radiochemotherapy and its correlation to pattern of failure. *Acta Oncol.* 2015;54:1355–63.

113. Nishikawa Y, Yasuda K, Okamoto S, Ito YM, Onimaru R, Shiga T, et al. Local relapse of nasopharyngeal cancer and Voxel-based analysis of FMISO uptake using PET with semiconductor detectors. *Radiat Oncol.* 2017;12:148.

114. Boeke S, Thorwarth D, Mönnich D, Pfannenbergl C, Reischl G, La Fougère C, et al. Geometric analysis of loco-regional recurrences in relation to pre-treatment hypoxia in patients with head and neck cancer. *Acta Oncol.* 2017;56:1571–6.

115. Yaromina A, Granzier M, Biemans R, Lieuwes N, van Elmpt W, Shakirin G, et al. A novel concept for tumour targeting with radiation: Inverse dose-painting or targeting the “Low Drug Uptake Volume.” *Radiother Oncol.* 2017;124:513–20.

Danksagung

Ich möchte mich bei meiner Familie bedanken, die mich immer unterstützt hat und bei den unvermeidlichen vielen Ablehnungen eingereichter Manuskripte ein tröstendes Wort für mich hatten. Außerdem bei meinen wissenschaftlichen Mentoren:

Prof. Dr. med. Angela Rösen-Wolff, die meine Promotion betreut hat und das vorhandene Interesse an medizinischer Forschung befeuert hat.

Prof. Dr. med. Michael Baumann, der mich kontinuierlich in vielerlei Hinsicht gefördert hat und zu einem wichtigen Mentor für mich geworden ist.

Außerdem natürlich Prof. Dr. med. Volker Budach und Prof. Dr. med. Peter Wust, die mich stets unterstützt haben meine Habilitation erfolgreich zum Abschluss zu bringen.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Datum

Unterschrift