

PET/CT bei Ösophagustumoren

# Staging, Response Assessment und Restaging

Die Positronen-Emissions-Tomographie/ Computertomographie (PET/CT) hat während der letzten Dekade einen zunehmenden Stellenwert in der bildgebenden Diagnostik zahlreicher Tumorerkrankungen gewonnen. In der Mehrzahl der PET/CT Untersuchungen wird für den Nachweis von Tumoren und Metastasen das Glukosederivat F-18-Fluorodeoxyglukose (FDG) verwendet, das auch von Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus regelhaft intensiv angereichert wird.



Dr. med.  
Bernd Klaeser  
Bern

La tomographie par émission de positrons / tomodensitométrie (PET/CT) a reçu un rôle croissant dans le diagnostic d'imagerie de nombreux cancers au cours de la dernière décennie. Dans la majorité des examens de PET/CT le dérivé du glucose F-18-fluorodésoxyglucose (FDG), qui est également enrichi de façon intensive régulière par les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes de l'œsophage, est utilisé pour la détection des tumeurs et des métastases

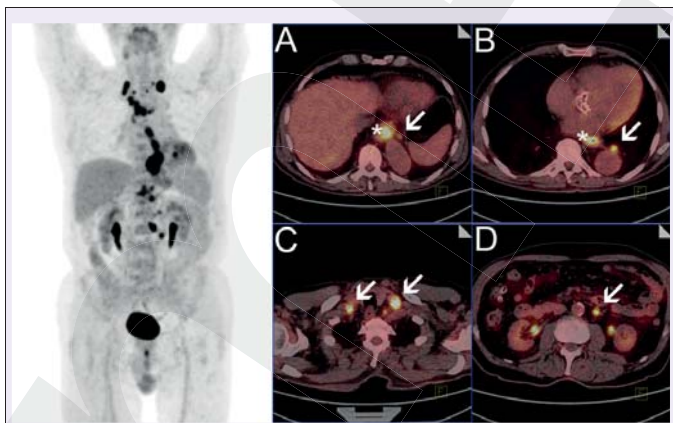
Die FDG-PET/CT hat das Staging von Patienten mit Ösophaguskarzinomen deutlich verbessert. Zusatzinformationen durch die PET/CT haben einen relevanten Einfluss auf das klinische Management dieser Patienten, indem potentiell kurable Patienten besser selektioniert werden und umgekehrt unnötige chirurgische Resektionen oder Radiotherapien bei Vorliegen von Fernmetastasen vermieden werden.

## Primärstaging

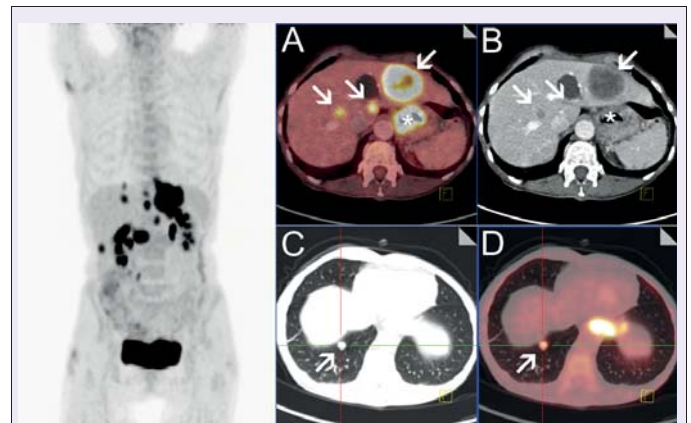
Die Diagnostik und Sicherung des Primärtumors erfolgt in der Regel endoskopisch. Auch für die T-Klassifikation auf den Ösophagus begrenzter Karzinome ist die Endosonographie (EUS) die

Methode der Wahl. Im Fall lokal fortgeschrittener Tumoren kann mit der Computertomographie (CT) die Ausdehnung organüberschreitender Tumoren definiert und die Infiltration benachbarter Organe beurteilt werden. Wenngleich die PET/CT die überwiegende Anzahl ösophagealer Primärtumore nachweisen kann, bietet sie für das T-Staging in der Regel keine wesentlichen Zusatzinformationen gegenüber der CT alleine. Zu bemerken ist, dass kleine Tumore bei frühen und lokalisierten Stadien grössenbedingt dem PET-Nachweis entgehen können, insbesondere wenn es sich um gut differenzierte oder stark Schleim produzierende Tumoren handelt.

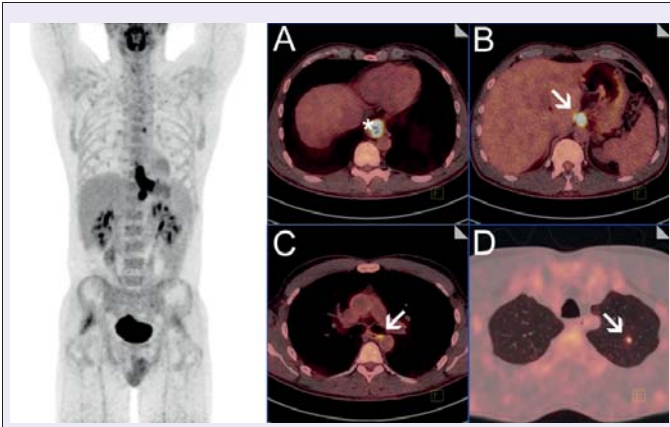
Das Lymphknoten-Staging erfolgt optimal durch eine Kombination von EUS und PET/CT. Während der EUS Vorteile beim Nachweis kleiner, paraösophageal gelegener Lymphknotenmetastasen zeigt, dienen CT und FDG-PET bzw. die PET/CT vor allem der Beurteilung weiterer regionaler und distanter Lymphknoten. Ältere Studien überwiegend noch mit konventionellen PET-Geräten zeigten zwar eine leichte Überlegenheit der FDG-PET gegenüber der CT, insgesamt aber nur eine moderate Sensitivität für das Lymphknoten-Staging (PET 24-82% vs. CT 11-62%). Klare Vorteile für die PET ergaben sich mit Blick auf die Spezifität (PET 81-99% vs. CT



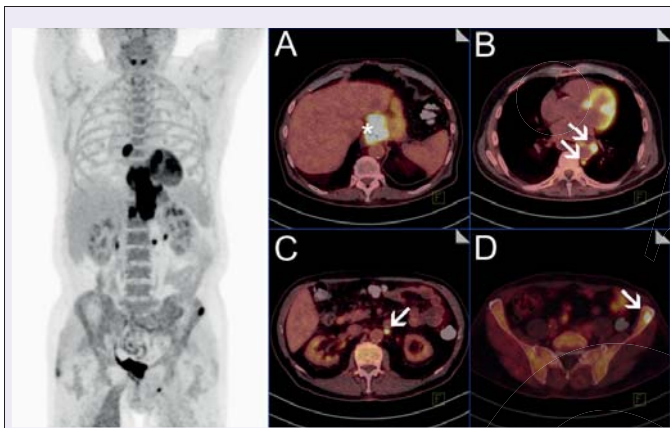
82-jähriger Patient mit intensiv stoffwechselaktivem Primarius am ösophagogastralen Übergang (\*) und zahlreichen regionalen Lymphknotenmetastasen peritumoral, perigastrisch, mediastinal und supraclavikulär beidseits (A-C). Zusätzlich distante Lymphknotenmetastasen paraaortal (D).



74-jährige Patientin mit Karzinom am ösophagogastralen Übergang (\*). Neben zahlreichen hepatischen Metastasen in beiden Leberlappen (A, B) Nachweis mehrerer bilateraler Lungenmetastasen, unter anderem im basalen Unterlappen rechts (C, D).



39-jähriger Patient mit distalem Ösophaguskarzinom (\*). Regionale Lymphknotenmetastasen präaortal und mediastinal paraösophageal links (B, C). Zudem in beiden Lungenflügeln wenige Millimeter grosse, bereits intensiv stoffwechselaktiv abgrenzbare pulmonale Metastasen, unter anderem im apikoposterioren Oberlappen links (D).



68-jähriger Patient mit ausgedehntem Primarius am ösophagogastralen Übergang (\*). Neben regionalen Lymphknotenmetastasen, unter anderem in atypischer Lokalisation angrenzend an die Aorta thoracalis descendens (B), zeigt sich eine distante Lymphknotenmetastase retroperitoneal (C). Zusätzlich solitäre ossäre Metastase in der Ala ossis ilii links, ohne CT-morphologisch fassbare Strukturveränderungen.

valider histologischer Goldstandard für solche diagnostische Studien angesichts des etablierten multi-modalen Therapiekonzepts mit neo-adjuvanter Chemoradiotherapie nicht zur Verfügung steht.

Die eigentliche Domäne der FDG-PET/CT ist die Suche nach Fernmetastasen. Hier ist die PET/CT, die zeiteffizient metabolisch-morphologische Übersichtsaufnahmen des gesamten Körperstamms erlaubt, der CT klar überlegen. In Ergänzung zur CT detektiert die PET gemäss Literatur zusätzliche Fernmetastasen in 12-17% der Fälle [3-5]. Hier ist jedoch zu berücksichtigen, dass der Anteil fernmetastasierter Tumore aus heutiger Sicht wohl überschätzt wird. Da sich die Definition lymphatischer Fernmetastasen in den betreffenden Studien nach alter TNM-Klassifikation (AJCC, 7. Edition) kein M1-Stadium mehr resultieren. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass die PET/CT heute durch die Diagnose systemischer Metastasen z.B. in Leber, Lunge, Knochen und Weichteilen in rund 10% der Patienten einen direkten Einfluss auf das Therapiemanagement hat, in diesem Sinne das Risiko von Über- oder Unterbehandlung infolge Fehlklassifikation verringert [6].

Da Patienten mit Karzinomen des Ösophagus nicht selten Zweitmalignomen des HNO-Bereichs und der Lunge entwickeln, kommt dem Staging mit PET/CT eine zusätzliche Bedeutung zu. Synchroner Karzinome werden bei Patienten mit Ösophaguskarzinom in 5-8% der Fälle entdeckt [7, 8].

### Response Assessment

Die neo-adjuvante Therapie beim Ösophaguskarzinom führt nur in etwa der Hälfte der Patienten zu einem beinahe vollständigen bzw. vollständigen Ansprechen. Es war daher eine attraktive Perspektive, mittels FDG-PET die Abnahme des Tumorstoffwechsels schon früh im Verlauf der neo-adjuvanten Therapie zu messen und deren Erfolg vorauszusagen. Vielversprechende Studienresultate einzelner Zentren bei neoadjuvanter Chemotherapie allein unterstützten zunächst diese Erwartung und gaben Anlass zu weiteren Forschungsprojekten [9, 10]. Entsprechend vielversprechende Resultate konnten jedoch für die kombinierte Radio- und Chemotherapie (CRT), die heute als Standard gilt, nicht mehr durchgehend reproduziert werden [11]. Zwar fand sich weiter eine gute Korrelation von metabolischem und histopathologischem Ansprechen [12-14], der Vorhersagewert für das Nicht-Ansprechen von nur 58% in der Schweizer Multizenter-Studie (SAKK 75/02) bietet allerdings klinisch keine Grundlage, um die CRT basierend auf PET-Befunden vorzeitig zu Gunsten einer direkten Operation abzubrechen.

Als Ursache für die diskrepanten Resultate verschiedener PET-Studien wird unter anderem die postradiogene Ösophagitis diskutiert, die in bis zu 60% der Fälle beobachtet wird [15] und die Beurteilung des metabolischen Ansprechens im Einzelfall erschweren kann. Der Vergleich der publizierten Studien wird aber auch durch unterschiedliche Studienprotokolle, z.B. hinsichtlich Therapieregime, Zeitpunkt der Kontroll-PET und Kriterien für das Response Assessment, erschwert.

Die Wiederholung der PET/CT nach Abschluss der neo-adjuvanten Therapie und vor Operation sollte allerdings unter einem anderen, klinisch relevanten Gesichtspunkt zumindest im Einzelfall diskutiert werden: In zwei grösseren Studien jüngerer Datums ergab die Wiederholung der PET/CT nach Abschluss der neo-adju-

50-95%) [1]. Mit der Einführung von PET/CT-Hybridgeräten wurde für zahlreiche andere Tumorerkrankungen ein zusätzlicher Vorteil der integrierten PET/CT-Bildgebung gegenüber PET und CT allein gezeigt. Yuon et al. fanden auch im Lymphknoten-Staging des Ösophaguskarzinoms eine höhere Sensitivität und Spezifität für die PET/CT (94% und 92%) gegenüber der PET allein (82% und 87%) [2]. Diese Daten spiegeln die aktuelle Situation für das Lymphknoten-Staging allerdings nicht mehr vollständig wider. Mit der jüngsten Generation hochauflösender PET/CT-Geräte ist zu erwarten, dass zunehmend mehr, insbesondere kleine Lymphknotenmetastasen erfasst und charakterisiert werden können. Die Integration der CT-Diagnostik und die Weiterentwicklung der PET-Technologie lassen insgesamt eine höhere diagnostische Genauigkeit für die moderne PET/CT-Diagnostik erwarten, als bisher publiziert. Aktuelle Publikationen, die die Leistungsfähigkeit von Kontrast-CT vs. PET/CT für die Lymphknotendiagnostik im Primärstaging von Ösophaguskarzinomen direkt vergleichen, liegen leider nicht vor und sind vorerst nicht zu erwarten. Ein Problem liegt vor allem darin, dass ein

vanten Therapie in rund 8% der Patienten neu aufgetretene distante Metastasen, so dass die angestrebte chirurgische Resektion verworfen wurde [16, 17]. Es ist dabei unklar, inwieweit der Tumorprogress im Intervall vor Beginn der neoadjuvanten Therapie oder unter Therapie auftrat: In wiederholten PET/CT-Untersuchungen wurde bereits nach einem therapiefreien Intervall von durchschnittlich einem Monat eine Tumorprogredienz in 27 % der Fälle nachgewiesen, dabei in 13% mit neu aufgetretenen Fernmetastasen [18].

### Restaging

Auf der Basis der hohen Stoffwechselaktivität von Ösophaguskarzinomen kommt die PET/CT für das Restaging bei Rezidiv ebenso in Frage wie im Rahmen des Primärstaging. Die PET/CT besitzt in diesem Zusammenhang eine sehr hohe Treffsicherheit für Fernmetastasen von mehr als 90% (Sensitivität 91%, Spezifität 93%) [19]. Die Indikation zum Restaging mit PET/CT sollte im Einzelfall mit Blick auf die potentielle therapeutische Relevanz der Untersuchung gestellt werden.

#### Dr. med. Bernd Klaeser

Universitätsklinik für Nuklearmedizin, Inselspital, Universität Bern  
bernd.klaeser@insel.ch

#### Literatur:

1. Chowdhury FU, Bradley KM, Gleeson FV. The role of 18F-FDG PET/CT in the evaluation of oesophageal carcinoma. *Clin Radiol* 2008; 63: 1297-1309.
2. Yuan S, Yu Y, Chao KS et al. Additional value of PET/CT over PET in assessment of locoregional lymph nodes in thoracic esophageal squamous cell cancer. *J Nucl Med* 2006; 47: 1255-1259.
3. Berrisford RG, Wong WL, Day D et al. The decision to operate: role of integrated computed tomography positron emission tomography in staging oesophageal and oesophagogastric junction cancer by the multidisciplinary team. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 1112-1116.
4. Meyers BF, Downey RJ, Decker PA et al. The utility of positron emission tomography in staging of potentially operable carcinoma of the thoracic esophagus: results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0060 trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 738-745.

5. Imdahl A, Hentschel M, Kleimaier M et al. Impact of FDG-PET for staging of oesophageal cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2004; 389: 283-288.
6. Gillies RS, Middleton MR, Maynard ND et al. Additional benefit of (1)(8)F-fluorodeoxyglucose integrated positron emission tomography/computed tomography in the staging of oesophageal cancer. *Eur Radiol* 2011; 21: 274-280.
7. van Westreenen HL, Westerterp M, Jager PL et al. Synchronous primary neoplasms detected on 18F-FDG PET in staging of patients with esophageal cancer. *J Nucl Med* 2005; 46: 1321-1325.
8. Salahudeen HM, Balan A, Naik K et al. Impact of the introduction of integrated PET-CT into the preoperative staging pathway of patients with potentially operable oesophageal carcinoma. *Clin Radiol* 2008; 63: 765-773.
9. Ott K, Weber WA, Lordick F et al. Metabolic imaging predicts response, survival, and recurrence in adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4692-4698.
10. Weber WA, Ott K, Becker K et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3058-3065.
11. Schmidt M, Bollschweiler E, Dietlein M et al. Mean and maximum standardized uptake values in [18F]FDG-PET for assessment of histopathological response in oesophageal squamous cell carcinoma or adenocarcinoma after radiochemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 735-744.
12. Klaeser B, Nitzsche E, Schuller JC et al. Limited predictive value of FDG-PET for response assessment in the preoperative treatment of esophageal cancer: results of a prospective multi-center trial (SAKK 75/02). *Onkologie* 2009; 32: 724-730.
13. van Heijl M, Omloo JM, van Berge Henegouwen MI et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for evaluating early response during neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with potentially curable esophageal cancer. *Ann Surg* 2011; 253: 56-63.
14. Vallbohmer D, Holscher AH, Dietlein M et al. [18F]-Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography for the assessment of histopathologic response and prognosis after completion of neoadjuvant chemoradiation in esophageal cancer. *Ann Surg* 2009; 250: 888-894.
15. Brink I, Hentschel M, Bley TA et al. Effects of neoadjuvant radio-chemotherapy on 18F-FDG-PET in esophageal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 544-550.
16. Bruzzi JF, Swisher SG, Truong MT et al. Detection of interval distant metastases: clinical utility of integrated CT-PET imaging in patients with esophageal carcinoma after neoadjuvant therapy. *Cancer* 2007; 109: 125-134.
17. Blom RL, Schreurs WM, Belgers HJ et al. The value of post-neoadjuvant therapy PET-CT in the detection of interval metastases in esophageal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 774-778.
18. Muijs CT, Pruijm J, Beukema JC et al. Oesophageal tumour progression between the diagnostic (18)F-FDG-PET and the (18)F-FDG-PET for radiotherapy treatment planning. *Radiother Oncol* 2012.
19. Guo H, Zhu H, Xi Y et al. Diagnostic and prognostic value of 18F-FDG PET/CT for patients with suspected recurrence from squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Nucl Med* 2007; 48: 1251-1258.

#### Take-Home Message

- ◆ Die FDG-PET/CT bietet für das Lymphknoten- und Fernmetastasen-Staging des Ösophaguskarzinoms eine sehr hohe diagnostische Genauigkeit
- ◆ Die metabolische Tumorbildung mit der integrierten PET/CT detektiert Lymphknotenmetastasen auch in nicht vergrösserten Lymphknoten sowie sämtliche Organmetastasen, einschliesslich Lungenmetastasen
- ◆ Die Abnahme des Tumorstoffwechsels in der PET/CT während neoadjuvanter Therapie korreliert mit der Wirksamkeit der Behandlung. Eine unter klinischen Gesichtspunkten ausreichend genaue Voraussage, welche Patienten nicht auf die neo-adjuvante Chemoradiotherapie ansprechen, ist jedoch nach heutigem Stand nicht möglich
- ◆ In der Rezidiv-Situation ist die PET/CT im Einzelfall nützlich, um den Verdacht zu objektivieren und prätherapeutisch weitere lymphatische und/ oder hämatogene Metastasen auszuschliessen

#### Message à retenir

- ◆ Le FDG-PET/CT permet la mise en scène des ganglions lymphatiques et métastases à distance de cancer de l'œsophage avec une très grande précision
- ◆ L'imagerie métabolique tumorale avec PET / CT intégré détecte des métastases ganglionnaires aussi dans les ganglions lymphatiques non élargies et toutes les métastases d'organes, y compris les métastases pulmonaires
- ◆ La diminution du métabolisme tumoral en PET / CT pendant une thérapie néo-adjuvante est corrélée avec l'efficacité du traitement. D'un point clinique la prédiction suffisamment précise des patients qui ne répondent pas à la chimioradiothérapie néo-adjuvante n'est actuellement pas possible
- ◆ Dans le cas de rechute, la PET/CT est utile dans le cas particulier afin d'objectiver la suspicion et d'exclure d'autres métastases lymphatiques et/ou des métastases hématogènes préthérapeutiques