

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

**Therapieansprechen in der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT nach kombinierter Chemotherapie  
und regionaler Tiefenhyperthermie bei Patienten mit Weichteilsarkom**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Mona Lehmann  
aus  
Staaken

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Clemens Cyran  
Prof. Dr. med. Hans Roland Dürr  
Prof. Dr. med. Claus Belka

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung: 29.11.2018

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem oben genannten Thema eigenständig und selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 17.03.2018

---

Ort, Datum

Lehmann, Mona

---

Name, Vorname

# Inhaltsverzeichnis

<b>I. Einleitung</b> .....	4
<b>1. Weichteilsarkome</b> .....	4
1.1 Definition und Grundlagen .....	4
1.2 Klassifikation und Grading.....	4
1.3 Lokalisation und Symptomatik .....	7
1.4 Diagnostik.....	7
1.5 Staging.....	8
1.6 Prognose.....	10
1.7 Therapie.....	10
1.7.1 Chemotherapie und Hyperthermie .....	11
1.8 Therapieansprechen .....	13
1.8.1 Tumorregression nach Salzer-Kuntschik .....	13
<b>2. Technische Grundlagen</b> .....	14
<b>2.1 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)</b> .....	14
2.1.1 Grundprinzip der PET .....	14
2.1.2 Aufbau und Technik.....	15
2.1.3 <sup>18</sup> F-FDG-Tracer .....	15
2.1.5 Standardized uptake value (SUV), Total Lesion Glykolyses (TLG) und Region of Interest (ROI).....	17
<b>2.2 Computertomographie (CT)</b> .....	17
2.2.1 Grundprinzip der CT .....	17
<b>2.3 Hybrid PET/CT</b> .....	19
2.3.1 Entwicklungsgeschichte der Hybrid PET/CT .....	19
2.3.2 Grundprinzip und Aufbau der Hybrid PET/CT .....	19
2.3.3 Stellenwert der Hybrid PET/CT in Diagnostik und Staging bei Weichteilsarkomen .....	20
<b>2.4 Kriterien für das Therapieansprechen in der Bildgebung</b> .....	20
2.4.1 RECIST .....	20
2.4.2 PERCIST .....	21
<b>3. Zielsetzung</b> .....	22
<b>II. Material und Methoden</b> .....	23
1. Patientenkollektiv.....	23
2. Bildgebung und Untersuchungsablauf .....	25
3. Beurteilung des Ansprechverhaltens .....	27
4. Endpunkt Beurteilungskriterien/Einschätzungen .....	28
5. Statistische Analyse.....	28
<b>III. Ergebnisse</b> .....	29
1. Patientenkollektiv.....	29

2. PERCIST Auswertung .....	32
3. RECIST Auswertung .....	33
4. Histopathologisches Ansprechen .....	33
5. Auswertung der Überlebensdaten .....	35
<b>IV Diskussion .....</b>	<b>49</b>
1. Einsatz der <sup>18</sup> F-FDG-PET Untersuchung.....	49
2. Bedeutung der PERCIST und RECIST für das progressionsfreie Überleben.....	50
3. Bedeutung der PERCIST und RECIST für ein Lokal- und Fernereignis.....	51
4. Weitere Prädiktoren für ein progressionsfreies Überleben.....	51
5. Limitationen .....	53
6. Schlussfolgerung.....	54
<b>V Zusammenfassung .....</b>	<b>55</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>57</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>57</b>
<b>Referenzen .....</b>	<b>58</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>63</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>66</b>

# I. Einleitung

## 1. Weichteilsarkome

### *1.1 Definition und Grundlagen*

Weichteilsarkome (WTS) stellen eine heterogene Gruppe von malignen Tumoren mesenchymalen Ursprungs dar [1-3]. Sie entstehen aus mesenchymalen Stammzellen mit hoher Plastizität und entsprechender Vielfalt der daraus entstehenden Sarkome. Diese Vielfalt spiegelt sich im histologischen Erscheinungsbild, in der Immunhistochemie, in ihren molekularen Eigenschaften, der Tumor-Biologie, ihrem Therapieansprechen und der Prognose wieder [1, 2, 4]. Trotz der Vielzahl an unterschiedlichen Entitäten stellen Weichteilsarkome nur ca. 1 % der malignen Tumore im Erwachsenenalter und ca. 6-15 % im Kindesalter dar [2, 4-6]. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 60 Jahren. Die jährliche Inzidenz beträgt 1-4/100.000 Einwohner, wobei das männliche Geschlecht im Verhältnis 1:1,3 häufiger betroffen ist [4, 7].

### *1.2 Klassifikation und Grading*

Die WHO Klassifikation teilt Weichteilsarkome nach ihrer histomorphologischen Liniendifferenzierung ein. Es werden dabei 12 Hauptgruppen unterschieden, die in verschiedene Subentitäten untergliedert werden [8, 9]. Eine Übersicht über die WHO-Gruppen sowie deren Häufigkeitsverteilung im Erwachsenenalter gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Auflistung der WHO-Einteilung der malignen Weichteilsarkome im Erwachsenenalter**

Differenzierung	Tumorentität	Subtyp	Häufigkeit
Glattmuskuläre Sarkome	Leiomyosarkome	Gut differenziert	15-25%
		Schlecht differenziert	
Myofibroblastische Sarkome	MFH	Pleomorph	15-25%
		Inflammatorisch	
		Storiform	
Adipozytäre Sarkome	Liposarkom	Myxoid	10-15%
		Dedifferenziert	
		Pleomorph	
Ungewisse Differenzierung	Synovialsarkom		6-10%
	Klarzellsarkom		1%
	Alveoläres Weichteilsarkom		1%
	Epithelioides Sarkom		
	Extraskelettales myxoides Chondrosarkom		
	Desmoplastischer kleinrundzelliger Tumor		
	Neoplasien mit perivaskulärer epithelioider Zelldifferenzierung (PECom)		
Intimasarkom			
Gastrointestinaler Stromatumor	GIST	Gut, intermediär, bis schlecht differenziert	3-5%
Nervenscheidentumor	MPNST		3-5%
	Epithelioider MPNST		
	Maligner Tritontumor		
Fibroblastische Sarkome	Fibrosarkom	Adult	2-3%
		Myxofibrosarkom	
		Sklerosierend	
		Niedrigmalignes fibromyxoides Sarkom (LGFMS, Evans-Tumor)	
Vaskuläre Sarkome	Angiosarkom		2-3%
	Epithelioides Hämangioendotheliom		
Skelettmuskuläre Sarkome	Rhabdomyosarkom	Embryonal	2%
		Alveolär	
		Spindelzellig	
		Pleomorph	
Chondroosäre Sarkome	Extraskelettales Osteosarkom		
	Extraskelettales mesenchymales Chondrosarkom		
Perivaskuläre Sarkome	Glomustumor		
Undifferenzierte/unklassifizierte Sarkome	Undifferenziertes Spindelzellsarkom		
	Undifferenziertes pleomorphes, rundzellig oder epithelioides Sarkom		

Histomorphologische Liniendifferenzierung der Weichteilsarkome nach WHO, untergliedert in die 12 Hauptgruppen mit Subgruppenentitäten und Häufigkeitsverteilung.

Modifiziert nach IARC WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone [8] und DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie [7]

Dedifferenzierte Tumore zeigen ein höheres Risiko für die Entstehung von Fernmetastasen [10]. Daher ist es wichtig, den Differenzierungsgrad der Weichteilsarkome zu klassifizieren. Dieser kann anhand verschiedener Systeme eingeteilt werden. Das dreistufige FNCLCC-System (French Federation Nationale des Centers de Lutte Contre le Cancer) berücksichtigt Mitoserate, Nekrosegrad und Tumordifferenzierung. Die Punktzahlen für jede Kategorie werden aufsummiert und ergeben so den Tumorgrad, wie in Tabelle 2 aufgezeigt [10, 11].

Ein weiteres System zur Bestimmung des Differenzierungsgrades, das NCI-System (National Cancer Institute), berücksichtigt den histologischen Typ mit Subtyp, die Lokalisation, Nekrosegrad, Mitoserate und Kernpolymorphismen [10, 11].

**Tabelle 2: Grading-System der FNCLCC**

<b>Parameter</b>	<b>Score</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>Tumordifferenzierung</b>	1	Histotypische Differenzierung
	2	Zytotypische Differenzierung
	3	Undifferenziert
<b>Mitoserate</b>	1	0-9/10HPF
	2	10-19/10HPF
	3	>20/10HPF
<b>Nekrosegrad</b>	0	Keine Nekrosen
	1	< 50% Nekrosen
	2	>50% Nekrosen
	Total Score	Histologischer Grad
<b>Niedriggradig</b>	2-3	1
	4-5	2
<b>Hochgradig</b>	6-8	3

Das FNCLCC-System ist ein Summenscore zu Bestimmung des Tumorgrades, bestehend aus der Tumordifferenzierung, der Mitoserate und dem Nekrosegrad. Die Endsumme ergibt den histologischen Grad, welcher Auswirkung auf die Therapie und das Überleben hat.

HPF=high power field: Gesichtsfeld bei größter Auflösung in der Mikroskopie; bemisst hier 0,1734mm<sup>2</sup>

Modifiziert nach Trojani et al. und FNCLCC Federation Nationale des Centres de Lutte le Cancer [12]

Beide Gradingschemata wurden in einem direkten Vergleich an 410 Patienten mit WTS auf ihre prognostische Wertigkeit getestet. Guillou et al konnten in einer Studie zeigen, dass das FNCLCC Schema die Prognose für das Gesamtüberleben und metastasenfreie Überleben besser vorhersagen kann, vor allem bei Grad-3 WTS [11]. Nach dem FNCLCC System wird bestimmten Subtypen aufgrund ihres bekannten biologischen Verhaltens ein hoher Differenzie-

rungsgrad zugeteilt. So gehören Synovialsarkome, primitive neuroektodermale Tumore, pleomorphe Rhabdomyosarkome und pleomorphe Liposarkome stets der Gruppe der Grad 3 Sarkome an [10, 11].

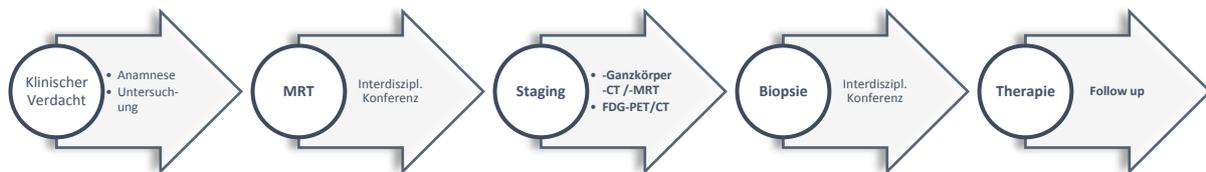
### *1.3 Lokalisation und Symptomatik*

Die Lokalisation der Sarkome sowie die daraus resultierenden Symptome variieren deutlich. Der Hauptanteil der Sarkome ist zumeist in den Extremitäten lokalisiert (60%), wobei die untere Extremität häufiger betroffen ist. Weitere häufige Lokalisationen sind der Retroperitonealraum (25%) und die Rumpfwand (20%) [4, 5, 7, 13, 14]. Sarkome werden nach der DGHO (deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie) anhand der Eindringtiefe in oberflächliche und tiefe Lokalisationen eingeteilt. Ein oberflächlicher Tumor liegt oberhalb der oberflächlichen Faszie. Hat das Sarkom Kontakt zur Faszie, infiltriert sie oder liegt unterhalb, handelt es sich um eine tiefe Lokalisation, welche mit einer schlechteren Prognose verbunden ist [7]. Je nach betroffenem Weichgewebe reicht die Symptomatik der Erkrankung von langer Beschwerdefreiheit bis hin zu unübersehbaren Weichteilschwellungen mit zumeist kompressionsbedingten Schmerzen und Funktionseinschränkungen der betroffenen Regionen [4, 7]. Treten Weichteilschwellungen der Extremitäten oder der Rumpfwand auf, werden sie häufig früh erkannt. Tumore des Retroperitonealraums und in tiefen Körperregionen werden aufgrund der spät auftretenden Symptome z.T. erst bei deutlich fortgeschrittener Größe oder Metastasierung diagnostiziert [4, 7].

### *1.4 Diagnostik*

Die systemische Ausbreitungsdiagnostik (staging) beinhaltet gemäß den Leitlinien der DGHO eine Ganzkörper-CT oder Ganzkörper-MRT Bildgebung. Eine weitere bildgebende Modalität stellt die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT dar, welche noch nicht im routinemäßigen staging enthalten ist. Mehrere Studien konnten einen Vorteil der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET gegenüber der CT hinsichtlich der früheren Detektion, Ermittlung von Metastasen und Kontrolle des Therapieansprechens zeigen. Es stellt eine gute Ergänzung zur bisherigen Diagnostik dar [2, 5, 7, 15-18]. Im Anschluss an die Bildgebung erfolgt in der Regel eine Gewebeprobeentnahme. Das gewonnene Gewebe

wird unter Einbezug einer Referenzpathologie histopathologisch, zytologisch, immunhistochemisch und molekulargenetisch untersucht. Zur Materialgewinnung steht, mit abnehmender diagnostischer Sicherheit, neben der offenen Inzisions- und Exzisionsbiopsie, die Stanzbiopsie (97%) und die Feinnadelpunktion (80%) zur Verfügung [7, 15]. Dieser diagnostische Algorithmus ist in Abbildung 1 im chronologischen Ablauf dargestellt (Abbildung 1).



**Abbildung 1: Diagnostikalgorithmus**

Diagnostikalgorithmus der DGHO in welcher der Prozess von dem klinischen Verdacht auf ein WTS über das interdisziplinäre Tumorboard, staging und Therapie mit Nachsorge standardisiert dargestellt wird.

*Modifiziert nach der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V [7]*

### 1.5 Staging

Das in den Tabellen 3 und 4 dargestellte staging System des American Joint Committee on Cancer (AJCC)/International Union against Cancer (UICC) teilt Weichteilsarkome anhand verschiedener prognostischer Faktoren, wie dem histopathologischen Grad, der Tumorgöße und Lokalisation ein [7, 19].

**Tabelle 3: TNM-Klassifikation nach AJCC/UICC 7th**

<b>Parameter</b>	<b>Klassifikation</b>	<b>Beschreibung</b>		
<b>T</b> <b>Primärtumor</b>	Tx	Primärtumor nicht messbar		
	T0	Kein Primärtumor		
	T1	T1a	Durchmesser < 5cm	oberflächlich
		T1b		tief
	T2	T2a	Durchmesser > 5cm	oberflächlich
T2b		tief		
<b>N</b> <b>Regionaler Befall (Lymphknoten, LK)</b>	Nx	LK-Befall nicht bestimmbar		
	N0	Kein regionaler LK-Befall		
	N1	Regionaler LK-Befall		
<b>M</b> <b>Distaler Befall</b>	M0	Keine Fernmetastasen		
	M1	Fernmetastasen		
<b>G</b> <b>Histologischer Grad</b>	Gx	Nicht bestimmbar		
	G1	Gut differenziert		
	G2	Intermediär		
	G3	Schlecht differenziert		

Anhand des AJCC TNM-staging System lässt sich für jeden Tumortyp das Ausmaß der Ausdehnung basierend auf der Größe des Primarius (T), dem Befall regionaler Lymphknoten (N) und dem Vorhandensein von Metastasen (M) klassifizieren. Die Charakterisierung von T, N und M wurden allgemeingültig festgelegt.

Modifiziert nach AJCC Cancer Staging Manual 7th ed [19]

**Tabelle 4: Stadieneinteilung der AJCC/UICC 7th**

<b>Stadium</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>G</b>
<b>IA</b>	T1a, T1b	0	0	Gx, G1
<b>IB</b>	T2a, T2b	0	0	Gx, G1
<b>IIA</b>	T1a, T1b	0	0	G2, G3
<b>IIB</b>	T2a, T2b	0	0	G2
<b>III</b>	T2a, T2b	0	0	G3
	Jedes T	1	0	Jedes G
<b>IV</b>	Jedes T	Jedes N	1	Jedes G

Jede Tumorart hat ihr eigenes Klassifikationssystem. Die Kombination aus der zuvor bestimmten Ausdehnung nach TMN legt das Stadium der Tumorerkrankung fest. Tabelle 4 zeigt die Stadieneinteilung bei WTS. Je höhergradig das Stadium, desto fortgeschrittener ist die Erkrankung.

Modifiziert nach AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed [19]

## 1.6 Prognose

Mehrere Studien an über 1200 Patienten dokumentierten eine 5-Jahres-Überlebensrate bei Erwachsenen von 30-80% abhängig von Grading, Lokalisation und Subtyp [2, 3, 5, 7, 15]. In 20-50% der Fälle kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einem Rezidiv [2, 3]. Es wird zwischen lokalem und distalem Rezidiv unterschieden. Distale Metastasen entstehen zu 30-50%. Es treten am häufigsten pulmonale Metastasen auf [2, 10]. Das lokale Rezidiv tritt zu 20-30 % innerhalb der ersten Jahre auf [2, 10, 20, 21]. Die Prognose korreliert mit dem histopathologischen Grad nach FNCLCC [2, 10, 13, 20] (Tabelle 5).

**Tabelle 5: 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit der WTS anhand der histopathologischen Einteilung**

Histopathologischer Malignitätsgrad	5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit in %
G1	80 – 90
G2	65 – 77
G3	42 – 50

Tabelle 5 zeigt den Zusammenhang zwischen dem Tumorgrad und der Überlebenswahrscheinlichkeit. Patienten mit einem niedrigen histopathologischen Grad weisen eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit auf.

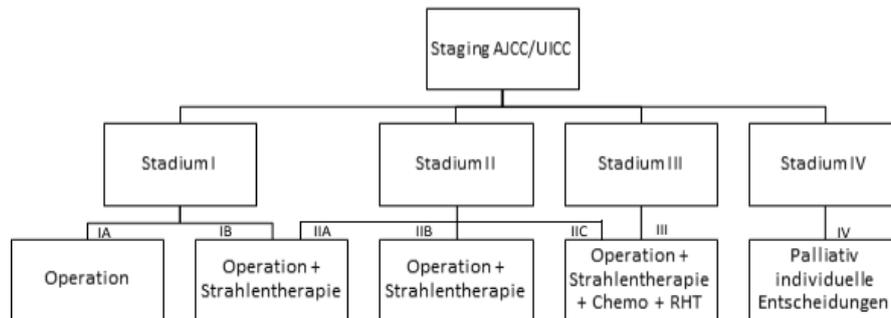
*Modifiziert nach DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. „Prognose der Patienten mit Weichteilsarkomen anhand der 5-Jahres Überlebensraten“ [7]*

Wichtige prognostische Faktoren sind des Weiteren: das Patientenalter, die Tumorgöße (< 10cm vs. >10cm), Eindringtiefe (oberflächlich vs. tief), Lokalisation (Extremitäten, retroperitoneal, intraperitoneal), Invasion der umliegenden Strukturen, Radikalität der chirurgischen Intervention mit tumorfreiem Resektionsrand, Zeitpunkt des Krankheitsauftretens: (Erstdiagnose vs. Rezidiv), histopathologische Subgruppe/Ursprung [2-4, 10, 13, 22, 23].

## 1.7 Therapie

Die Leitlinien der DGHO empfehlen aufgrund der Chemotherapie- und Strahlenresistenz der Weichteilsarkome ein multimodales Vorgehen [2, 24, 25]. Zentraler Bestandteil der kurativen Therapie ist die radikale chirurgische Entfernung des Tumors mit einem Sicherheitsabstand von 2-5 cm [4, 5, 15, 26]. Patienten im AJCC Stadium I werden häufig mit alleiniger operativer Therapie behandelt. Ab dem AJCC Stadium II und bei G2 und G3 Sarkomen > 5cm wird die

Durchführung einer adjuvanten Strahlentherapie empfohlen [15]. Hierbei ist eine ca. 95%ige lokale Tumorkontrolle möglich [7]. Ist eine R0 Resektion unwahrscheinlich, wird zum Downstaging eine neoadjuvante Chemo- oder Strahlentherapie durchgeführt [7, 15]. Ab AJCC Stadium III wird ein multimodales Programm mit neoadjuvanter/adjuvanter Chemo-, Strahlentherapie und Operation verfolgt. Eine Übersicht bietet Abbildung 2.



**Abbildung 2: Orientierender multimodaler Therapiealgorithmus für Patienten mit Weichteilsarkomen**

Die Therapie bei WTS beinhaltet ein multimodales Vorgehen. Entsprechend den verschiedenen Stadien wird die Therapie individuell angepasst. Je höhergradig das Tumorstadium, desto komplexer das Therapieregime.

*Modifiziert nach Goldblum et al. „Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors“ [14]*

### 1.7.1 Chemotherapie und Hyperthermie

Die Chemotherapie ist ein zentrales Element der multimodalen Therapie bei Weichteilsarkomen. First-Line-Chemotherapeutika sind Anthrazykline (Doxorubicin) und Alkylantien (Ifosfamid) [25, 27-30]. Die Zytostatika werden meist in Kombinationsregimen und häufig in Verbindung mit einem Hyperthermieverfahren angewendet. Die Hyperthermie wird immer in Kombination mit der Chemo- und Strahlentherapie eingesetzt. Dabei wird die betroffene Gewebepartie zeitgleich zur Chemotherapiegabe und vor- oder nachfolgend zur Strahlentherapie von außen selektiv erwärmt. Es wird zwischen einer lokalen Oberflächenhyperthermie (LHT), einer regionalen Tiefenhyperthermie (RHT) und einer Teilkörperhyperthermie (PBH) unterschieden [31]. Es kann eine Ganzkörper-, Teilkörper oder regionale Bestrahlung erfolgen. Es werden Temperaturen zwischen 40-44°C angestrebt [31, 32]. Die Hyperthermie hat sowohl eine direkte zytotoxische Wirkung, einen indirekt immunmodulatorischen Effekt und eine strahlen- und chemosensibilisierende Wirkung [31, 33]. In Verbindung mit dem Chemotherapeutikum zeigt sich eine gesteigerte toxische Wirkung [31, 33, 34]. Lindner et. al konnten in mehreren

Studien zeigen, dass eine Kombination von RHT plus neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie das Tumoransprechen deutlich verbesserte und eine Frühprogression verringert [27, 32, 33]. Das Tumorzentrum München hat in dem Therapiealgorithmus bereits die Hyperthermie und PET/CT Untersuchung als festen Diagnostik- und Therapiebestandteil integriert (Abbildung 3 & 4).



**Abbildung 3: SARKUM MÜNCHEN "Schema bei Erstdiagnose ohne vorherige Resektion"**

Der Therapiealgorithmus des SARKUM Tumorzentrum München beinhaltet bereits als festen Diagnostik- und Therapiebestandteil die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT und die Hyperthermie bei WTS Patienten.

Modifiziert nach SARKUM-München „Neoadjuvante und adjuvante/postoperative Therapiekonzepte“ Tumormanual für Knochen und Weichteilsarkome [35]



**Abbildung 4: SARKUM MÜNCHEN "Schema bei Erstdiagnose mit vorheriger Resektion"**

Der Therapiealgorithmus bei Erstdiagnose mit Resektion zeigt die Anpassung des Regimes, da ein wichtiger Therapiebestandteil bereits erfolgte. Die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT und die Hyperthermie sind weiterhin einen wichtiger Bestand im Therapiealgorithmus.

Modifiziert nach SARKUM-München „Neoadjuvante und adjuvante/postoperative Therapiekonzepte“ Tumormanual für Knochen und Weichteilsarkome [35]

## 1.8 Therapieansprechen

### 1.8.1 Tumorregression nach Salzer-Kuntschik

Die Aufarbeitung des Operationspräparats nach neoadjuvanter Chemotherapie/Hyperthermie dient auch zur Beurteilung der Tumorregression nach vorangegangener Therapie. Zur Beurteilung des histopathologischen Ansprechens wird häufig das ursprünglich für Osteosarkome entwickelte System nach Salzer-Kuntschik verwendet [36, 37]. Es werden histologisch sechs Grade des Therapieansprechens in Abhängigkeit vom Flächenanteil der vitalen Tumoranteile unterschieden (Tabelle 6). Regressionsgrad 1 bis Grad 3 (weniger als 10% vitaler Tumorzellen) entsprechen der Kategorie Responder. Wohingegen Grad 4 (10-50% vitaler Tumorzellen) bis Grad 6 (vitaler Tumor) Non-Respondern entsprechen [37].

**Tabelle 6: Tumorregression nach Salzer Kuntschik**

<b>Response</b>	<b>Regressionsgrad</b>	<b>Beurteilung</b>
<b>R E S P O N D E R</b>	I	Keine vitalen Tumorzellen
	II	Vereinzelte vitale Tumorzellen
	III	Vitale Tumormasse <10%
<b>N O N - R E S P O N D E R</b>	IV	10-50% vitale Tumormasse
	V	>50% vitale Tumormasse
	VI	Vollkommen vitaler Tumor

Das Ausmaß der therapieinduzierten Tumorregression nach erfolgter Chemotherapie/Hyperthermie beruht auf dem etablierten System nach Salzer-Kuntschik für Osteosarkome. In Abhängigkeit vom Flächenanteil der histologisch vitalen Tumoranteile werden sechs Regressionsgrade unterschieden. Je höher der Regressionsgrad, desto vitaler der Tumor.

*Modifiziert nach dem Regressionsgradschema für Osteosarkome von Salzer-Kuntschik et al. [37]*

## 2. Technische Grundlagen

### 2.1 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

#### 2.1.1 Grundprinzip der PET

Auf dem von Georg de Hevesy entwickelten Tracer-Prinzip beruht heute die komplette Nuklearmedizin. Sie beinhaltet die Darstellung von Stoffwechselfvorgängen in einem Organismus, wobei ein körpereigener Stoff, oder eine vom Körper benötigte Substanz, mit einem radioaktiven Stoff markiert wird. Dabei wird das Molekül nicht gravierend verändert und nimmt weiterhin am Stoffwechsel teil [38-40]. Bei der Positronen-Emissions-Tomographie werden Stoffwechselfleistungen in vivo mittels radioaktiv markierten Substanzen (=Radiopharmaka), den Tracern, dargestellt. Die Verteilung und Anreicherung des Tracers kann mittels PET Scanner detektiert werden. Sie ermöglicht eine dreidimensionale Messung von Aktivitätsverteilungen [39]. Das erste PET-Gerät wurde von Gordon Brownell und William Sweet in den 50er Jahren am Massachusetts General Hospital in Betrieb genommen [41, 42]. In den folgenden Jahrzehnten wurden neue Detektoren und Hybridkombinationen entwickelt, sodass 2001 das erste PET/CT-Hybridmodell in Zürich vorgestellt werden konnte [43-45]. Bei der PET wird ein Nuklid verwendet, welches unter einem  $\beta^+$ -Zerfall Positronen emittiert. Bei dieser Teilchenstrahlung wird die Energie in unmittelbarer Nähe des Zerfallsorts abgegeben, da sie sehr kurzlebig ist. Diese Verfahren eignen sich besonders gut in der Diagnostik, da der Patient nur einer geringen zusätzlichen Belastung ausgesetzt ist, die Effizienz in der Diagnostik jedoch hoch ist. Solche Radioisotope sind in erster Linie  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$  [39, 46, 47]. Beim  $\beta^+$ -Zerfall wird das entstandene positive Positron zusammen mit einem negativen Neutrino freigesetzt. Das Neutrino verlässt die umgebende Materie ohne weitere Wechselwirkungen. Das Positron trifft dagegen auf ein Elektron und wird mit ihm vernichtet. Es entsteht die Vernichtungs- bzw. Annihilationsstrahlung, bei der zwei Photonen entstehen [46-50]. Die dabei entstandenen sogenannten Gamma-Quanten bewegen sich mittels Lichtgeschwindigkeit und mit einer Energie von ungefähr 511 keV diametral, also in einem Winkel von  $180^\circ$  voneinander weg [38, 39, 48, 51].

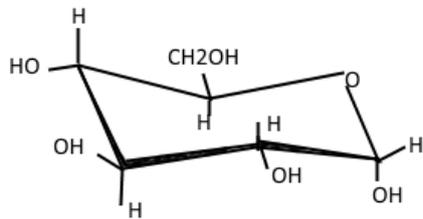
### 2.1.2 Aufbau und Technik

Der PET Scanner besteht aus einem geschlossenen Ring, in welchem mehrere Detektorringe miteinander verschaltet sind. Moderne PET-Scanner erstellen ein axiales Bild (Field-of-view (FOV)), welches auch in andere Raumebenen nachrekonstruiert werden kann. Es werden mehrere Projektionen aufgenommen und aus den gesammelten Daten ein Bild rekonstruiert [47, 51]. Das FOV hat eine räumliche Auflösung von 4-6mm. Somit sind auch sehr kleine Läsionen detektierbar, wenn ihr Uptake stark genug ist [48]. Im PET-Scanner befinden sich Szintillationsdetektoren mit daran gekoppelten Photomultiplern, zur Verstärkung des Lichtsignals. Zur schnellen und effizienten Verarbeitung der eintreffenden Energie von 511keV, werden photosensible Kristalle mit hoher Leucht- und Leistungsfähigkeit benötigt. Deswegen werden Bismuthgermanat- (BGO), Luthetiumoxyorthosilicat- (LSO)-, oder Lutetiumyttriumoxoorthosilicat-(LYSO)-Kristalle verwendet [46, 48, 50-55]. Die eintreffende Strahlung führt zur Erregung der Kristalle und zur Aussendung von kurzen und sehr intensiven Photofluoreszenzen. Diese werden von den nachgeschalteten Photomultiplern nachgewiesen und zur Bildverarbeitung benötigt [39, 55]. Die sich gegenüberliegenden Detektoren verzeichnen das einkommende Licht der Photonen nahezu kongruent [39, 46]. Der Ort der Annihilation liegt auf einer Ebene (Line of Response, LOR) und somit in der Mitte der beiden Gamma-Quanten. Das simultane Eintreffen von Energie lässt auf den Ort der Vernichtung des Positron-Elektronen-Paares schließen [47]. Aufgrund von Streuungs- und Strahlungsartefakten, sowie starker Absorption kommt es zu Schwächungseffekten in der PET, die die Intensität unterschätzen [49, 55-57]. Um die Fehlerquellen zu minimieren wird eine Schwächungskorrektur durchgeführt. Dazu wird eine externe Strahlenquelle ( $^{68}\text{Ge}$  oder  $^{137}\text{Caesium}$  ( $^{137}\text{Ce}$ )) oder ein CT-Low-Energy Topogramm als Referenz verwendet [48-50, 55, 58, 59].

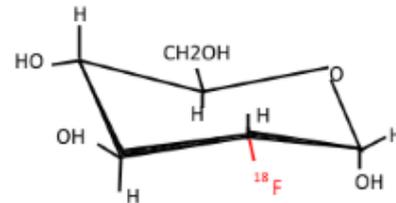
### 2.1.3 $^{18}\text{F}$ -FDG-Tracer

$^{18}\text{F}$ -FDG ist der am häufigsten verwendete Tracer in der Nuklearmedizin. Das radioaktive Isotop wird gesondert im Zyklotron hergestellt und später an den Trägerstoff Glucose gebunden [39, 60]. Dabei wird in einem automatisierten Prozess eine Hydroxylgruppe (6) durch das Iso-

top  $^{18}\text{F}$  ersetzt [47, 53]. Mit einer Halbwertszeit von 109,8 Minuten und seiner geringen Positronenenergie (0.64 MeV), was zu einer geringen Streuung im Gewebe führt, lassen sich hoch auflösende Bilder gewinnen [39, 48, 50, 53, 60].

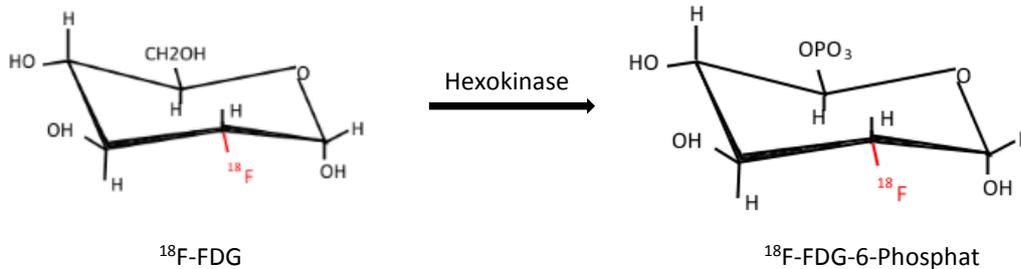


$\alpha$ -D-(+)-Glucose



2-( $^{18}\text{F}$ )Fluor-2-Deoxy-D-Glukose

Der Hauptenergielieferant von Tumoren ist die Glukose. In Tumorzellen findet statt der aeroben Energiegewinnung eine deutlich gesteigerte anaerobe Glykolyse statt [59, 61]. Bei dem erhöhten Glukosemetabolismus macht man sich für die Detektion und Reevaluation diesen auf Glukose aufbauenden Tracer zunutze [50]. Wie Glukose wird auch  $^{18}\text{F}$ -FDG über die transmembranären GLUT-Transporter in die Zelle aufgenommen [60]. Die anfallende  $^{18}\text{F}$ -2-desoxy-D-Glucose wird über die Hexokinase verstoffwechselt. Es entsteht FDG-6-Phosphat [46, 62, 63].



$^{18}\text{F}$ -FDG

$^{18}\text{F}$ -FDG-6-Phosphat

Nach der intrazellulären Phosphorylierung wird  $^{18}\text{F}$ -FDG nicht weiter verstoffwechselt und reichert sich in den Zellen an [53, 60]. Anhand des radioaktiven Zerfalls kann, mittels der PET-Detektoren, der Ort des Zerfalls bestimmt werden. Das  $^{18}\text{F}$ -FDG wird nicht weiter metabolisiert und renal ausgeschieden [53].

### 2.1.5 Standardized uptake value (SUV), Total Lesion Glykolyses (TLG) und Region of Interest (ROI)

Der SUV-Wert wird in der Nuklearmedizin zur Quantifizierung von regionalen Tracerkonzentrationen benötigt. Um den höchsten SUV zu bestimmen wählt man sich den zu untersuchenden Bildbereich, Region of Interest (ROI), aus. In dieser Region misst man dann semiquantitativ beim  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT die höchste regionale Glukosestoffwechselaktivität [18, 49, 56]. Anhand dieses Untersucherunabhängigen Wertes kann in den Follow-up-Kontrollen das Therapieansprechen validiert werden [59]. Der SUV-Wert ist definiert durch:

$$SUV = \frac{\text{Aktivitätskonzentration } \left[ \frac{\text{Bq}}{\text{ml}} \right] * \text{Körpergewicht}}{\text{applizierte Aktivität [Bq]}}$$

Bei der TLG handelt es sich dagegen um den kompletten Glukoseuptake der gesamten Läsion. Er berechnet sich aus dem mittleren SUV multipliziert mit dem gesamten Tumolvolumen [64, 65].

## 2.2 Computertomographie (CT)

### 2.2.1 Grundprinzip der CT

Die Computertomographie bedient sich der Röntgenstrahlung und ihrer Schwächung am Gewebe. Die unterschiedliche Schwächung in den verschiedenen Geweben kann vom Gerät gemessen und daraus ein Bild rekonstruiert werden [38, 39, 66]. Die Computertomographie liefert als Schnittbildverfahren überlagerungsfreie Bilder von gescanntem Gewebe in zweidimensionaler Projektion, sowie die Möglichkeit der Rekonstruktion in den verschiedenen Raumebenen. Die neueren Geräte-Generationen verfügen über die Möglichkeit der dreidimensionalen Darstellung [38, 39, 67]. Das Hauptstück der CT-Geräte ist die Gantry. Sie beinhaltet die Röntgenröhre, verschiedene Blendensysteme und Detektoren. Die Gantry ist eine starre schmale Kreiskonstruktion in dessen Mitte sich der bewegliche Patiententisch befindet. Ein Bedienpult und das Rechnungssystem befinden sich im Nebenraum. Dort werden die gewünschte Schichtdicke, Vorschub, Akquisitionszeit, Injektionsphase und –menge des Kontrastmittels festgelegt [38, 39, 67]. Von der Gantry wird

ein fächerförmiger Röntgenstrahl erzeugt und in Richtung Patient gelenkt. Die gewünschte Schichtdicke wird von den Blendensystemen erzeugt [38, 39, 67]. Die Detektoren, Szintillationsdetektoren oder Xenon-Ionisationskammern [67], nehmen die ankommenden und abgeschwächten Strahlen auf. Die Photonen erregen Elektronen (Photoeffekt) und ihr Stromimpuls kann als elektrisches Signal mittels gefilterter Rückresorption zur Bildrekonstruktion genutzt werden [39, 66]. Durch Rotation der Röntgenquelle wird das Gewebe aus verschiedenen Projektionen gescannt. Die gemessenen Schwächungswerte jeder Schicht werden mittels Filterkernen, die zwischen weich, medium und hart unterscheiden können, bearbeitet. Dabei erhalten die gleichen Punkte entlang eines Integrationsweges denselben Signalwert [39, 66]. Durch nachfolgende Überlagerung der Signalwerte aller Projektionen ergibt sich das Schichtbild. Dabei kann jedes Bildelement des zweidimensionalen Schichtbildes (Pixel) als ein äquivalentes dreidimensionales Volumenelement (Voxel) angesehen werden [39, 66]. Die Dichte des gescannten Gewebes bestimmt die Schwächung der Röntgenstrahlen. Als Maß für die Dichte und um verschiedene Gewebearten miteinander vergleichen zu können, wurden die Hounsfield-Einheiten (HE) entwickelt. Die Schwächungskoeffizienten werden in verschiedenen Grautönen dargestellt, mit Wasser (0 HE) als Referenzwert [39, 66, 67] (Tabelle 7).

$$HE_{\text{Gewebe}} = \frac{\mu_{\text{Gewebe}} - \mu_{\text{Wasser}}}{\mu_{\text{Wasser}}} * 1000$$

**Tabelle 7: Dichtewerte in der CT**

<b>Gewebe</b>	<b>Hounsfieldeinheit (HE)</b>
Lunge	-500
Fett	-100 bis 0
Wasser	0
Leber (nativ)	+40 bis +60
Frische Blutung	+70 bis +90
Leber (mit KM)	150
Spongiosa	300
Kompakta	>1000

Aufstellung der wichtigsten Dichtewerte in der CT. Als Maß dienen die Hounsfieldeinheiten (HE). Die Dichte von Wasser wurde mit 0 HE festgelegt und dient als Referenzwert für alle weiteren Schwächungskoeffizienten.

*Modifiziert nach Reiser et al. „Duale Reihe: Radiologie“ [39]*

## 2.3 Hybrid PET/CT

### 2.3.1 Entwicklungsgeschichte der Hybrid PET/CT

Seit der Entwicklung der PET und der CT wurde versucht die entstanden Bilder und Daten miteinander zu korrelieren. Eine neue Software sollte die anatomischen und funktionellen Aufnahmen miteinander fusionieren. In den 90er Jahren versuchten David Townsend et al. durch die Entwicklung einer neuen Hardware einen Hybrid PET/CT-Scanner zu entwickeln, damit anatomische und funktionelle Aufnahmen in einem Untersuchungsgang durchgeführt werden können [68, 69]. Der erste Prototyp eines Hybrid PET/CT-Scanners wurde dann im Juni 1998 an der University of Pittsburgh in Betrieb genommen [48, 52, 60, 68-71]. Das Gerät bestand aus einer Single-slice-Spiral-CT Komponente und einem rotierendem PET-BGO-Scanner in nur einem Gantry [52, 68, 69]. Über 300 onkologische Patienten wurden gescannt und die Ergebnisse mit den Einzelmodalitäten verglichen. Eine deutliche Verkürzung der Akquisitionszeit, in Verbindung mit einer besseren Übereinstimmung der Aufnahmen, aufgrund verringerter Bewegungsartefakte, brachte eine höhere Qualität in der Diagnostik mit sich. Seit 2001 sind die Hybrid PET/CT Scanner kommerziell erhältlich [48, 52, 68-70].

### 2.3.2 Grundprinzip und Aufbau der Hybrid PET/CT

In der PET-CT wird eine biologisch-funktionelle mit einer anatomischen Untersuchungstechnik kombiniert. Seitdem können anatomische Auffälligkeiten unter farbkodierter funktionellen Gesichtspunkten neu beurteilt werden [44, 72-74], was einen wichtigen Fortschritt in der Diagnostik darstellt [52, 75]. Das PET besitzt bei der Darstellung von biologischen Stoffwechselfvorgängen nur eine geringe anatomische Auflösung. Sehr kleine, nur gering speichernde Läsionen werden schwer erkannt. Aufgrund der geringen örtlichen Auflösung kann es zur Messung von zu niedrigen SUV-Werten kommen und damit zur Unterschätzung der Stoffwechselaktivität. Deswegen ist die Kombination mit der hochauflösenden CT-Technik von größter Bedeutung, welche wiederum diese kleinen Herde präziser auffinden kann [2, 18, 53, 76]. Durch die Hybridtechnik ergibt sich ein gutes Werkzeug für ein Ganzkörper-Staging und eine funktionelle Beurteilung in nur einem Schritt. Dabei ist die One-Stop-Shop-Technik der PET/CT-Scanner der Beurteilung durch separat aufgenommene PET und CT Bilder deutlich überlegen [16, 59]. Die

Hybrid-Geräte bestehen aus einer eigenständigen Ganzkörper-PET- und einer eigenständigen Multisclice-CT Komponente mit einer neuen kombinierten PET/CT-Kamera. Beide Konstruktionen sind dabei nacheinander geschaltet, entweder in einem Gantry oder in zwei verbundenen Gantrys. Der Patiententisch ist dabei immer derselbe und muss für beide Modalitäten geeignet sein [69, 70, 77].

### *2.3.3 Stellenwert der Hybrid PET/CT in Diagnostik und Staging bei Weichteilsarkomen*

Der SUV korreliert sehr gut mit dem histopathologischen Grad, denn der  $^{18}\text{F}$ -FDG-Uptake ist proportional zur Tumoraktivität, -aggressivität und mitotischer Aktivität. Somit kann mit Hilfe der PET die Aggressivität des Tumors nicht invasiv abgeschätzt werden [17, 18, 43, 78-81]. Nach Resektion kommt es in 25% zum Rezidiv des Weichteilsarkoms [2]. Um ein erneutes Auftreten frühestmöglich zu erkennen sind die Patienten an sehr enge Nachsorgetermine gebunden. Häufig werden nach 2, 4 oder 6 Zyklen Radiochemotherapie Follow up PET/CT-Untersuchungen durchgeführt. Mittels der PET/CT werden Läsionen besonders früh entdeckt, das Therapieansprechen nicht-invasiv kontrolliert und falls nötig das Therapieregime umgestellt [16, 18, 46, 48, 56, 82-84]. Die bereits früh nach Therapiebeginn sinkende Stoffwechselaktivität bedingt eine verringerte  $^{18}\text{F}$ -FDG-Aufnahme und somit einen verringerten SUV-Wert. Die frühen Veränderungen im Stoffwechsel sind dagegen im CT allein nicht zu erkennen oder das Therapieansprechen wird unterschätzt [44, 79, 85, 86]. Die CT alleine kann nur eingeschränkt zwischen aktivem Tumor, Nekrosen oder fibrotischem Umbau Aufschluss geben [56, 72, 76].

## *2.4 Kriterien für das Therapieansprechen in der Bildgebung*

### *2.4.1 RECIST*

Die *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST, aktuell Version 1.1) ist ein, in Zusammenarbeit von EORTEC, dem National Cancer Institute of the United States und der National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, definiertes Schema zur Bestimmung des Therapieansprechens solider Tumore [87, 88]. Hauptkriterium für das Ansprechen auf eine Tu-

morthherapie ist die Veränderung der Tumormasse, gemessen anhand festgelegter Tumordurchmesser. Der Therapieerfolg wird in vier Kategorien eingeteilt: „progressive disease“, „stable disease“, „partial response“ und „complete response“ (Tabelle 8) [87-89].

#### 2.4.2 PERCIST

Zahlreiche Studien dokumentieren die prognostische Wertigkeit der Abnahme der Tumorglykolyse in der <sup>18</sup>F-FDG PET für das Therapieansprechen bei malignen Tumoren [78, 90-93]. Durch die *PET Response Criteria in Solid Tumors* (PERCIST) -Empfehlungen werden einheitliche Definitionen gegeben, ab wann die Abnahme des Tumormetabolismus als Therapieansprechen gewertet wird. Die zentrale Metrik der PERCIST Kriterien ist der SUV<sub>peak</sub> [88]. Dieser beschreibt den mittlere SUV innerhalb der ROI mit einem Volumen von 1cm<sup>3</sup> um den Tumor Voxel mit dem höchsten SUV [88]. Die Zusammenfassung der Ansprechkriterien zeigt Tabelle 8. Dabei beschreiben „Target lesions“ registriertes und speziell vermessenes Tumorgewebe. „Non-Target lesions“ sind Läsionen, deren Gegenwart registriert aber welche nicht im Einzelnen vermessen werden.

**Tabelle 8: Ansprechkriterien in der CT und PET**

Kriterien	Messung der Läsionen		Objektives Ansprechen			
			CR	PR	SD	PD
<b>RECIST 1.1</b>	Unidimensional: Längsachse Tumor; Kurzachse Lymphknoten	Target (2 LD pro Organ; max. 5 insgesamt)	-100%	-30%	weder PR, noch PD	+20%(5mm)/neue Läsionen
		Non-Target	-100%/normales Uptake	weder CR, noch PD		eindeutiger Progress/neue Läsionen
<b>PERCIST</b>	SUV <sub>peak</sub>	Target(höchster SUL; minimum: Leber SUL <sub>mean</sub> +2SA)	< Leber SUV <sub>mean</sub> +2SA	-30% (-0,8)	Keine Veränderung	+30% (+0,8)
		Non-Target	< Leber SUV <sub>mean</sub> +2SA	weder CR, noch PD		eindeutiger Progress/neue Läsionen

Ansprechkriterien in der CT und PET kategorisiert anhand der RECIST 1.1 und PERCIST-Kriterien. RECIST 1.1 beruht auf der Änderung des Tumordurchmessers, PERCIST benutzt als zentrale Metrik den SUV<sub>peak</sub> für die Änderung des Tumormetabolismus. In RECIST 1.1 werden maximal 5 Läsionen gemessen, wobei die Veränderung der größten Läsion die stärkste Aussagekraft besitzt. In der PERCIST werden 5 Läsionen (maximal 2 pro Organ) mit dem höchsten <sup>18</sup>F-FDG-Uptake bestimmt.

Tumoransprechen im Sinne einer "complete response" (CR) beinhaltet die komplette Regredienz aller Tumormassen bzw. des gesamten Tumormetabolismus. Eine Reduktion der Masse oder des Uptakes um 30% definiert ein Teilansprechen (PD). Unveränderte Werte resultieren in einer stabilen Tumorsituation (SD). Eine Zunahme des Metabolismus um 30%, des Tumordurchmessers (+20%), sowie neue Läsionen stellen einen Tumorprogress (PD) dar.

Legende: LD=longest diameter; CR=complete response; PR=partial response; SD=stable disease; PD=progressive disease; SA=Standardabweichung

*Modifiziert nach Wahl, R.L., et al., „From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors“ [88]*

### **3. Zielsetzung**

Ziel dieser Studie war es zu beweisen, dass Weichteilsarkompatienten, welche sich einer kombinierten Chemotherapie plus regionaler Tiefenhyperthermie unterzogen, in der <sup>18</sup>F-FDG PET/CT ein früheres Therapieansprechen aufweisen, als in der Computertomographie allein. Die Annahme war, dass aufgrund des abnehmenden Glukosemetabolismus in apoptotischen Tumorzellen, die Änderung des Stoffwechsels noch vor der Änderung der Tumormasse Hinweise auf das Therapieansprechen und vielleicht auch auf das progressionsfreie Überleben geben kann. Um darüber eine Aussage treffen zu können, wurden die Überlebensdaten anhand der einzelnen Modalitäten nach PET/CT und CT untersucht und in Korrelation gesetzt.

## II. Material und Methoden

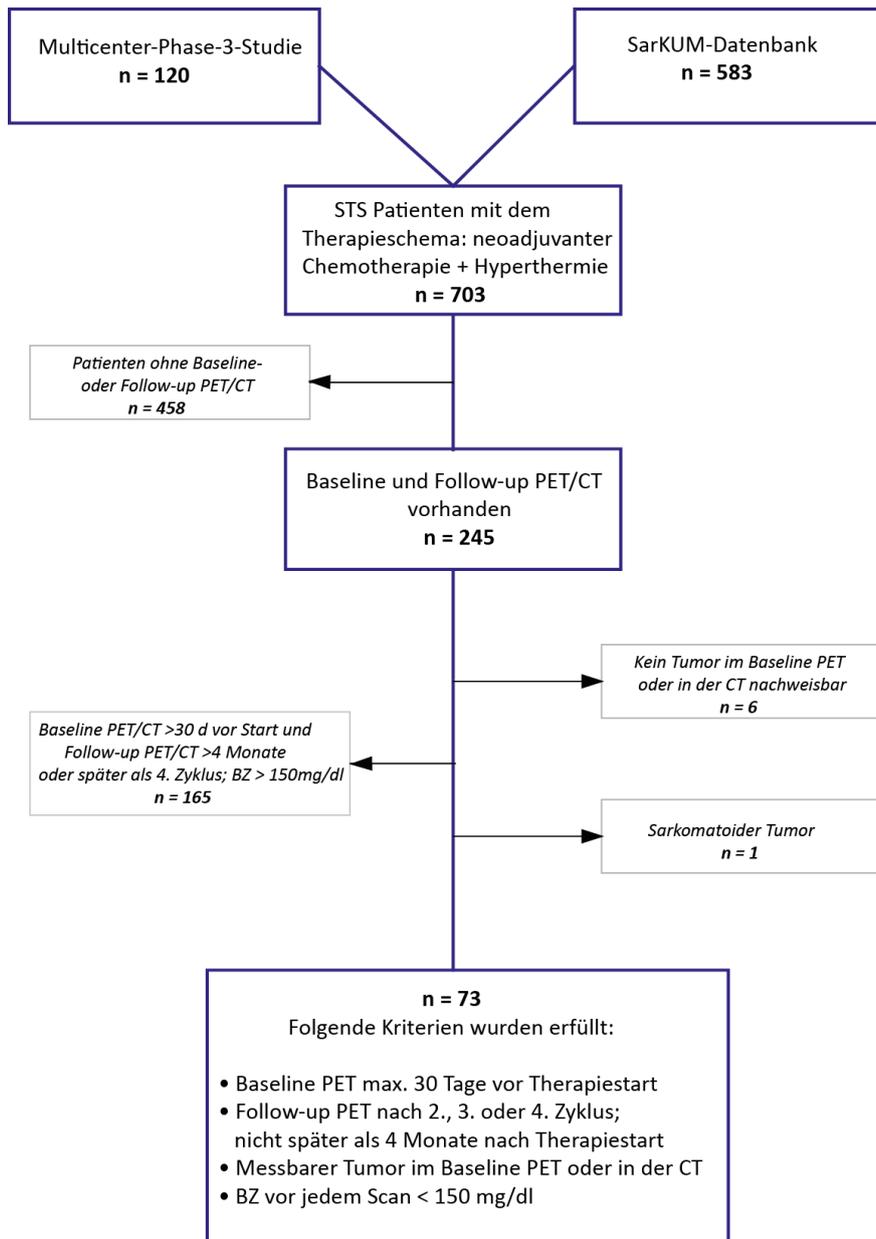
### 1. Patientenkollektiv

Die Patientendaten wurden aus einer lokalen Datenbank, die alle seit Dezember 2008 in der Abteilung für Knochen und Weichteiltumore (SarkUM) des Comprehensive Cancer Center München im Klinikum der Universität München Campus Großhadern und Innenstadtlinik behandelten Patienten mit Weichteilsarkom einschließt, retrospektiv eingesehen.

Alle Untersuchungen und Auswertungen fanden in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin Campus Großhadern und Campus Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) statt, sowie in Kooperation mit dem Institut für Klinische Radiologie (LMU).

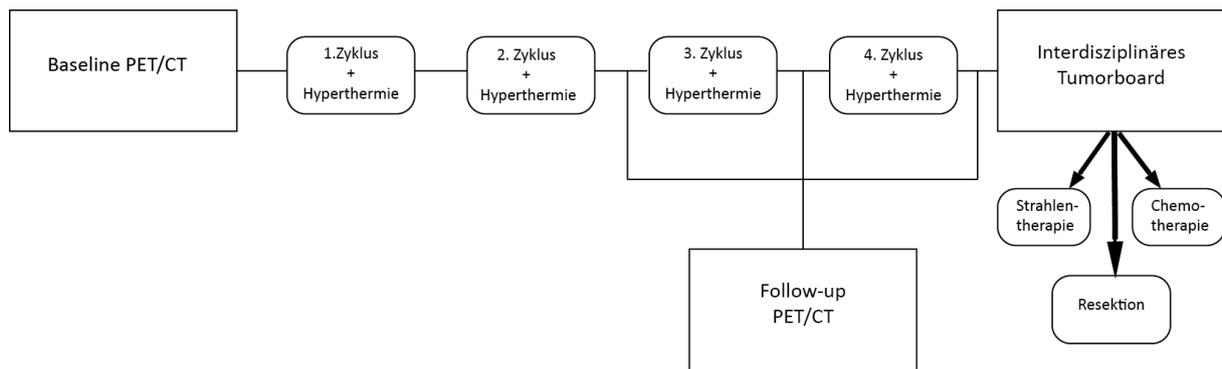
Ethikstatement: Alle Daten wurden vor deren Auswertung irreversibel anonymisiert. Das Studienprotokoll dieser retrospektiven Auswertung wurde nach Vorlage bei der Ethikkommission der LMU für unbedenklich befunden.

Folgende Einschlusskriterien wurden definiert: histologisch gesichertes Weichteilsarkom, Hyperthermie in Verbindung mit neoadjuvanter Chemotherapie, Baseline  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT innerhalb von 30 Tagen vor Therapiestart, Follow-up  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT Kontrollen nach dem 2., 3. oder 4. Chemotherapiezyklus, jedoch nicht länger als 4 Monate nach Therapiestart. Nicht berücksichtigt wurden Patienten deren Tumor einen  $\text{SUV}_{\text{max}}$ -Wert unterhalb des Referenzwertes des mittleren Leber-SUV im Baseline PET/CT hatten; einen im PET positiven, jedoch im CT nicht eindeutig detektierbaren Tumor ( $<1\text{cm}$ ) aufwiesen und einen Blutzuckerspiegel größer 150 mg/dl in Baseline und Follow-up aufwiesen. Aus allen Patienten einer Phase 3 Studie, sowie einer klinischen SarkUM Datenbank wurden anhand der Einschlusskriterien 73 Patienten (37 Frauen, 36 Männer, mittleres Alter 52 Jahre, Altersverteilung zwischen 15 und 80 Jahren) ausgewählt. Eine Übersicht bieten Abbildungen 5 & 6.



**Abbildung 5: Flowchart des Patientenkollektivs**

Übersicht über den Prozess der Patientenakquisition für diese Studie. Aus einer Phase-3-Studie und der klinischen SarKUM Datenbank wurden letztendlich 73 Patienten herausgefiltert. Von 703 Patienten wurden 630 Patienten von dieser Studie ausgeschlossen, da die Einschlusskriterien nicht erfüllt wurden. Damit ein vergleichbares Patientenkollektiv entstehen konnte, wurden nur Patienten mit einem bereits histologisch gesicherten Weichteilsarkom inkludiert. Diese Patienten mussten eine Hyperthermie plus neoadjuvanter Chemotherapie, eine Baseline  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT innerhalb von 30 Tagen vor Therapiestart, sowie Follow-up  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT Kontrollen nach dem 2., 3. oder 4. Chemotherapiezyklus aufweisen.



**Abbildung 6: Diagnostik- und Therapieregime**

Das Diagnostikregime dieser Studie beinhaltet eine Baseline PET/CT Untersuchung, gefolgt von 2-4 Zyklen Chemotherapie plus Hyperthermie. Nach dem 2.-4. Zyklus erfolgte eine Follow-up PET/CT Untersuchung, bevor die Patienten in einem interdisziplinären Tumor vorgestellt wurden. Hier wurde das weitere Therapievorgehen festgelegt.

## 2. Bildgebung und Untersuchungsablauf

Die Patientenvorbereitung dient der Herstellung der optimalen körperlichen Ausgangsbedingungen und orientierte sich an den Leitlinien der DGN. Die Tracer-Aufnahme in vitales Gewebe muss, für ein optimales Ergebnis, so gering wie möglich gehalten werden [56, 71, 94, 95]. Daher waren die Patienten mindestens 6 Stunden vor der Untersuchung nüchtern. Der Blutzuckerspiegel wurde vor jeder Untersuchung bestimmt und durfte 150 mg/dl nicht überschreiten. Diabetiker wurden entsprechend eingestellt. Den Patienten wurde zeitgleich mit 20 mg Furosemid (beschleunigt die renale Ausscheidung) und 10 mg Butylscopolamin (reduziert intestinale Bewegungen und mindert die intestinale Aufnahme des Radiopharmakons), gewichtsadaptiert  $254 \text{ Mbq} \pm 32 \text{ Mbq}$   $^{18}\text{F}$ -FDG intravenös verabreicht. Die Akquisition erfolgte 90 Minuten nach Injektion. Während der Verteilungsphase hielten sich die Patienten in einem abgedunkelten Raum ruhig sitzend oder liegend auf, um eine erhöhte muskuläre Aufnahme zu vermeiden. Im Vorfeld der Bildgebung sollten die Patienten, zur Reduktion der Strahlendosis, ihre Blase leeren. Die Ganzkörperuntersuchungen erfolgten am Siemens Biograph™ 64-Zeilen-TruePoint™ PET/CT Scanner bestehend aus einem LSO-PET-Scanner und dem 6x16 Slice Single Source Somatom Emotion CT (137 Patienten; 94%) oder am GE Discovery 690 PET/CT Scanner bestehend aus dem LYSO-PET-Scanner und dem 64-Mehrzeilen CT (9 Patienten; 6%). Die Akquisition erfolgte in kaudokranieler Richtung. Die Schwächungskorrektur erfolgte durch eine zu Beginn erstellte Low-Dose CT. Im Anschluss

entstanden die PET-Aufnahmen mit einer Aufnahmezeit/Bettposition von ca. 3 Minuten. Die CT Aufnahmen wurden bei 120 kV und 100 - 190 mAs durchgeführt. 136 Patienten (93%) erhielten unterstützend gewichtsadaptiert automatisiert intravenös 2,5ml/sek. jodhaltiges Kontrastmittel (Ultravist 300 oder Imeron 300). Die Aufnahmen besaßen eine Schichtdicke von 5mm, einen axialen FOV zwischen 320 – 400 mm und eine 512 x 512 Matrix. Einen Überblick über die verwendeten Substanzen und Geräte bietet Tabelle 9.

**Tabelle 9: Materialienüberblick**

<b>Kategorie</b>	<b>Mengenangaben/Einstellungen/Hersteller</b>			
<b>FDG</b>	gewichtsadaptiert 254 Mbq ± 32 Mbq PET NET AG oder Radiopharmazie, Klinik für Nuklearmedizin, Klinikum Rechts der Isar			
<b>Medikamente</b>	Furosemid	20mg; Ratiopharm GmbH, 89079 Ulm		
	Butylscopolamin	10mg, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, 55216 Ingelheim am Rhein		
<b>Kontrastmittel</b>	Ultravist 300	1,5 g Iod pro kg Körpergewicht	Bayer Pharma AG, 13353 Berlin	
	Imeron 300		Bracco Imaging, 78467 Konstanz	
<b>Geräte</b>	Siemens Biograph™ 64-Zeilen-TruePoint™	LSO-PET-Scanner mit 6x16 Slice Single Source Somatom Emotion CT	Siemens	Erlangen, Deutschland
	GE Discovery PET/CT 690	LYSO-PET-Scanner mit 64-Mehrzeilen CT	GE	Chalfont St Giles Großbritannien

Übersicht zu den verwendeten Geräten und deren Charakteristika. Zudem zeigt diese Tabelle die verwendeten Medikamente und Tracer, deren verabreichte Menge und liefert Hinweise auf deren Herstellungsort.

Damit die zu untersuchenden SUV-Werte der beiden Geräte vergleichbar und valide sind, war eine Umrechnung der SUV-Werte von den 9, mit dem GE Discovery 690 PET/CT Scanner untersuchten Patienten erforderlich. Der Umrechnungsfaktor für SUV<sub>max</sub>-Werte vom GE Discovery zum Siemens Biograph™ ist abhängig von der Läsionsgröße und dem SUV. Als Orientierung gilt:

$$SUV_{\max \text{ Siemens Biograph}} = X \cdot SUV_{\max \text{ GE Discovery}}$$

Der Umrechnungsfaktor X kann aus Tabelle 10 entnommen werden.

**Tabelle 10: Umrechnungsfaktoren  $SUV_{max}$  Siemens Biograph ZU  $SUV_{max}$  GE Discovery 690**

<b>Größe der Läsion (mm)</b> <b>SUV</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>&gt;20</b>
<b>&lt;4</b>	1,2	1,2	1,2
<b>6</b>	1,6	1,5	1,2
<b>8</b>	1,9	1,6	1,2

Modifiziert nach Fendler et. al. „PET response criteria (PERCIST) predict progression-free survival and time to local or distant progression after chemotherapy with regional hyperthermia for soft-tissue sarcoma“ [96]

### 3. Beurteilung des Ansprechverhaltens

Die Auswertung erfolgte am Hybrid Viewer 3D und am Hermes Medical Solutions Imagine Hardware/Software. Die CT-Aufnahmen wurden anhand der RECIST 1.1 Kriterien ausgewertet. Die Ansprechkriterien in der PET orientierten sich an den PERCIST-Kriterien [88]. Dabei wurden Veränderungen des  $SUV_{peak}$  von den Baseline- zu den Follow-up Aufnahmen ausgewertet. Die 4 Ansprechkategorien zeigt Tabelle 8. Insgesamt wurden „complete response“ (CR) oder „partial response“ (PR) als Response definiert. Die „stable disease“ (SD) oder „progressive disease“ (PD) wurden als Non-Response definiert.

Folgende Modifikation der Original PERCIST Kriterien wurde vorgenommen: Da WTS ein inhomogenes und zum Teil geringes Speicherverhalten für FDG zeigen [97, 98] wurde als Grenzwert für target lesions der  $SUV_{peak}$  mit 2 x mittleres Leber-SUL + 2 SDs, anstatt 1,5 x mittleres Leber-SUL + 2 SDs definiert. Als Referenz SUV galt jeweils ein 1,5cm<sup>3</sup> großer Würfel im rechten Leberlappen.

Die histopathologische Beurteilung erfolgte klinisch durch Pathologen mit mehr als 5 jähriger Erfahrung in der Beurteilung von Weichteil- und Knochensarkomen. Die prozentuale Nekrose war im Histopathologischen Befundbericht in der Patientenakte vorhanden, wobei die WHO Klassifikation der IARC (*World Health Organization Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone*) angewandt und sich am dreistufigen Grading-System der FNCLCC-System orientiert wurde. Das Staging-System richtet sich nach dem *American Joint Committee on Cancer (AJCC)/International Union against Cancer (UICC)*. Die beschriebenen Werte wurden mittels Salzer Kuntschik entsprechend der Regression bei noch vitalen Tumorzellen eingeteilt (Tabelle 6).

#### 4. Endpunkt Beurteilungskriterien/Einschätzungen

Nachsorgeuntersuchungen fanden alle 6 Monate, oder risikoadaptiert früher, statt und bestanden aus klinischen Routinekontrollen (Anamnese, körperliche Untersuchung, Labor) und zusätzlicher Bildgebung. Somit enthält die Datenbank Informationen zum Tumorprogress gemäß den folgenden Definitionen:

Als primärer Endpunkt wurde das Progressionsfreie Überleben (PFÜ) gemäß Vorgaben der FDA definiert als Zeit bis zum Progress bzw. Versterben des Patienten [99].

Als zweiter und spezifischer Symptomenendpunkt wurde die Time to Progression (TTP) lokal und fern bestimmt. Ein lokales Ereignis ( $EE_{\text{Lokal}}$ ) wurde definiert als Zeitraum vom Start der Chemotherapie bis zum lokalen Progress. Das Fernereignis ( $EE_{\text{Fern}}$ ) als Zeitraum bis zum Auftreten eines Fernprogress. Beide sekundären Endwerte wurden objektiviert durch die Bildgebung mittels CT und PET/CT.

#### 5. Statistische Analyse

Die Ergebnisse wurden als deskriptive Statistik, in Prozent sowie als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichungen oder  $\pm$  Interquartilabstand (IQR) angegeben. Für die Auswertung von Tumorgröße und den SUV in der Baseline Untersuchungen wurde eine ROC-Kurve (Receiver Operating Characteristic) erstellt und die AUC (Area under curve) bestimmt. Cut-off-Werte wurden mittels Youden Index bestimmt [100].

Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven wurden erstellt. Patienten die ihren letzten Kontakt vor dem zu beobachtenden Ereignis hatten wurden zensiert. Ein eingetretener Progress wurde als Ereignis vermerkt. Ein zensiertes Ereignis lag vor wenn bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes kein Ereignis eintrat. Die quantitativen Überlebenszahlen sind in Monaten  $\pm$  Interquartilabstand (IQR) angegeben. Die Überlebenskurven je nach Therapieansprechen gemäß PERCIST oder RECIST 1.1- wurden mittels des Logrank-Tests verglichen.

Die prognostische Wertigkeit verschiedener Faktoren wurde mittels univariater und multivariater Regressionsanalyse durch das Cox-Regressionsmodell (proportionales Hazard Modell) bestimmt. Signifikanz wurde definiert als  $p$ -Wert  $<0.05$ . Bei der multivariaten Regressionsanalyse wurde ein  $p$ -Wert von 0,05 als Eintrittswahrscheinlichkeit und ein  $p$ -Wert von 0,10 bei Austrittswahrscheinlichkeit ausgewählt. Für die statistischen Analysen wurde das SPSS Software Package (Version 15.0; SPSS, Inc.) verwendet.

### III. Ergebnisse

#### 1. Patientenkollektiv

Das Studienkollektiv umfasste 73 Patienten: 37 Frauen (51%); 36 Männer (49%). Das Durchschnittsalter lag bei 52 Jahren (IQR 24) (Übersicht bietet Tabelle 11). Bei 71 von 73 Patienten (97%) befand sich das Sarkom in tiefer Lokalisation. Der Großteil der Weichteilsarkome wurde im Retroperitonealraum und Abdomen (49%) diagnostiziert. Danach folgte mit 37% (27 von 73 Patienten) ein Befall der Extremitäten, bei 10% (7 von 73 Patienten) war der Rumpf betroffen.

55 von 73 Patienten stellten sich bei Erstdiagnose vor (75%), 18 von 73 (25%) bei Rezidiv. 34 von 73 Patienten (47%) befanden sich bereits im metastasierten Stadium. Metastasen traten zu 41% an multiplen Lokalisationen auf. Die Lymphknoten waren in 68% der Patienten befallen, Lunge in 29%, Leber in 24% und Peritoneum in 24%. Die häufigste WHO Subgruppe waren pleomorphe undifferenzierte Sarkome (15 von 73 Patienten; 21%). Die Liposarkome und Leiomyosarkome traten jeweils bei 13 von 73 Patienten (jeweils 18%) auf. Andere Subgruppen wurden bei 22% (16 von 73 Patienten) diagnostiziert. Zu anderen Subgruppen werden unter anderem Fibrosarkome (n= 3), Rhabdomyosarkome (n=2), Weichteilsarkome (n=2) und Klarzellsarkome (n=2) gezählt. Bei 72 von 73 Patienten ergab die Histopathologie ein high-grade Weichteilsarkom, genauer differenziert bei 50 von 73 Patienten (69%) ein FNCLCC Grad 3 und bei 30% (22 von 73 Patienten) ein FNCLCC Grad 2.

Alle Patienten erhielten ein multimodales Therapieregime mit verschiedenen individualisierten toxisitätsadaptierten Chemotherapieregimen plus Hyperthermie. Das AI-Regime wurde bei 66 von 73 Patienten (90%) eingesetzt, eine Kombination aus Ifosfamid (6-9g/m<sup>2</sup>) und Doxorubicin (60 mg/m<sup>2</sup>). Gefolgt von Mini-ICE Regime (4 von 73 Patienten, 6%; Ifosfamid 6g/m<sup>2</sup>, Carboplatin 400mg/m<sup>2</sup>, Etoposid 600mg/m<sup>2</sup>) und EDIC (3 von 73 Patienten, 4%; Epirubicin 90mg/m<sup>2</sup> plus Dacarbacin 250mg/m<sup>2</sup>). Zwischen dem AI- und EDIC-Regime Zyklus lagen jeweils 3 Wochen Rekonvaleszenzphase. Bei dem Mini-ICE-Regime handelte es sich um 4 Wochen.

Alle Patienten erhielten zusätzlich eine regionale Hyperthermie, die am 1. und 4. Zyklustag der Chemotherapie verabreicht wurde. Es wurden Temperaturen von 42°C ± 1°C für 60 ± 5 min dafür eingesetzt. Innerhalb der ersten 4 Chemotherapie-Zyklen erhielt der Hauptteil (33 von

73 Patienten; 45%) 8 Einheiten Hyperthermie. Weitere 17 von 73 Patienten (23%) erhielten 6 Sitzungen und 8 von 73 Patienten (11%) bezogen 4 Einheiten Hyperthermie. Nach Chemotherapie plus Hyperthermie erhielten 30 von 73 Patienten (41%) eine Strahlentherapie.

27 von 73 Patienten unterzogen sich vor Therapiestart einer Operation, bei welcher ein makroskopischer Tumorrest verblieb (R2). Der Hauptteil (34 von 73 Patienten; 47%) wurde nach der Chemotherapie-plus-Hyperthermie-Behandlung operiert. Dabei konnte in der darauffolgenden histologischen Aufarbeitung zu 67% ein R0-Stadium festgestellt werden. In 21% (7 von 73 Patienten) wurde ein mikroskopischer Residualtumor an den Schnittträgern (R1) festgestellt. In 9% der Fälle handelte es sich um eine R2-Kategorie. Bei 12 von 73 Patienten wurde auch nach Ende der Chemotherapie keine Operations-Indikation gestellt oder die Patienten verweigerten diese Art der Therapie.

Die mediane Zeitspanne zwischen Therapiestart und letzter Nachkontrolle betrug 22,2 Monate (IQR 17,3). Follow-up PET/CT-Aufnahmen wurden bei 24 von 73 Patienten nach dem 2. Zyklus (33%), bei 17 von 73 Patienten nach dem 3. Zyklus (23%) und bei 32 von 73 Patienten nach dem 4. Zyklus (44%) durchgeführt. Insgesamt sind 19 von 73 Patienten (26%) verstorben. Das Gesamtüberleben betrug 22,2 Monate (IQR 17,3). Das mediane Progressionsfreie Überleben (PFS) lag bei 15,3 (IQR 17,7) Monaten. 27 von 73 Patienten (37%) hatten ein lokales Ereignis und 24 von 73 Patienten (33%) wiesen ein Fernereignis auf. 14 Patienten (19%) hatten sowohl ein lokales, als auch ein Fernereignis. Bei 36 Patienten (49%) konnte kein weiteres Ereignis nachgewiesen werden (Tabelle 12).

**Tabelle 11: Studienkohorte**

<b>Kategorien</b>	<b>Charakteristika</b>		<b>Median oder Absolutzahlen</b>	<b>IQA oder %-Angaben</b>
<b>Patienten</b>	Alter [Jahre]		52	24
	Geschlecht	Männer	36	49%
		Frauen	37	51%
	Phase	Primärtumor	55	75%
		Rezidiv	18	25%
Metastasiert bei Therapiestart		34	47%	
<b>Tumor</b>	Lokalisation	Retroperitoneum & Abdomen	36	49%
		Extremitäten	27	37%
		Rumpf	7	10%
		Kopf/Hals	3	4%
		Oberflächlich	2	3%
		Fasziendurchtritt	71	97%
	Subgruppe	Andere*	16	22%
		pleomorph undifferenziert	15	21%
		Liposarkom	13	18%
		Leiomyosarkom	13	18%
		MPNST	6	8%
		Angiosarkom	6	8%
		Synovialsarkom	4	5%
	FNCLCC	Grad 1	1	1%
		Grad 2	22	30%
		Grad 3	50	69%
	Lokalisation der Metastasen	Lymphknoten	23	68%
		Lunge	10	29%
		Leber	8	24%
		Peritoneum	8	24%
		Knochen	3	9%
		Weichgewebe	3	9%
		Pleura	1	3%
Nebenniere	1	3%		

\*Andere umfasst: Fibrosarkom (n=3), Rhabdomyosarkom (n=2), alveoläres Weichteilsarkom (n=2), Klarzellsarkom(n=2), Stromasarkom (n=2), Myxofibrosarkom (n=1), Desmoidtumor (n=1), Adenosarkom (n=1), Endometriales Sarkom (n=1), extraossäres Ewing-Sarkom (n=1)

<i>Kategorien</i>	<i>Charakteristika</i>		<i>Median oder Absolutzahlen</i>	<i>IQA oder %-Angaben</i>
<b>Therapie</b>	Chemotherapie	AI	66	90%
		Mini-ICE	4	6%
		EDIC	3	4%
	Radiotherapie		30	41%
	Operation	Vor Chemo	27	37%
		Nach Chemo	34	47%
		Keine	12	16%
	Resektionsrand post-Chemo Operationen n=34	R0	23	67%
		R1	7	21%
		R2	3	9%
		Rx	1	3%
	Hyperthermie	8 Einheiten	33	45%
		6 Einheiten	17	23%
		4 Einheiten	8	11%
		7 Einheiten	5	7%
		5 Einheiten	3	4%
10 Einheiten		3	4%	
12 Einheiten		2	3%	
11 Einheiten		1	1%	
2 Einheiten	1	1%		

Übersicht über das Patientenkollektiv dieser Studie. Der Altersdurchschnitt betrug 52 Jahre. Es bestand eine gleichmäßige Geschlechterverteilung, wobei die Mehrheit bereits metastasiert war. Ebenfalls aufgeführt sind die vertretenen WTS Subgruppenentitäten, deren häufigste Lokalisation und ihr FNCLCC Grading, wobei 50 von 73 Patienten ein Grad 3 aufwiesen. Der Hauptanteil (90%) erhielt Ifosfamid und Doxorubicin als Chemotherapeutikum und 45% der Patienten unterzogen sich 8 Einheiten Hyperthermie.

Legende: IQA=Interquartalabstand

## 2. PERCIST Auswertung

Vor Therapiestart bestimmt sich der durchschnittliche  $SUV_{peak}$  zu  $9,9 \pm 9,1$  (Intervall: 2,8 - 62,8). Nach Chemotherapie zeigte sich eine  $SUV_{peak}$  Abnahme zwischen 94% und 202%. Die mittlere Änderung des  $SUV_{peak}$  betrug  $-33\% \pm 48\%$ . Der mittlere  $SUV_{peak}$  in der Follow-up PET/CT bestimmte sich zu  $6,3 \pm 8,4$  (Intervall: 0,5 - 58,9). Patienten die nach 2 Zyklen ihre Follow-up Aufnahmen hatten, wiesen eine mittlere  $SUV_{peak}$  Änderung von  $-35\% \pm 28\%$  (Intervall: -81% bis +43%) auf. Patienten die nach dem 3. Zyklus ihre Follow-up Kontrollen hatten, wiesen eine mittlere  $SUV_{peak}$  Änderung von  $-36\% \pm 58\%$  (Intervall: -94% bis +172%) auf. Bei Patienten mit einer PET/CT-Kontrolle nach 4 Zyklen Chemotherapie zeigte sich eine mittlere

Änderung des  $SUV_{peak}$  von  $-30\% \pm 55\%$  (Intervall:  $-88\%$  bis  $+202\%$ ). 8 von 73 Patienten (11%) wiesen eine Zunahme des  $SUV_{peak}$  in der Follow-up im Vergleich zur Ausgangs PET/CT auf. Der mittlere Anstieg betrug  $66\% - 77\%$  (Intervall:  $11\% - 202\%$ ). Insgesamt konnte nach den PERCIST-Kriterien bei 60% (44 von 73 Patienten) ein Therapieansprechen, im Sinne einer Complete (16 von 73 Patienten; 22%)- oder Partial Response (28 von 73 Patienten; 38%) verzeichnet werden. Kein Therapieansprechen zeigten 40% der Patienten. 25 von 73 Patienten (34%) wiesen eine Stable Disease, 4 von 73 Patienten (5%) eine Progressive Disease (Tabelle 13).

### 3. RECIST Auswertung

In der Baseline-CT bestimmte sich der mittlere Tumordurchmesser zu  $7,3 \text{ cm} \pm 5,5 \text{ cm}$ . In den Follow-up Kontrollen zeigte sich eine Abnahme des mittleren Tumordurchmessers auf  $6,2 \text{ cm} \pm 5,6 \text{ cm}$ . Die mittlere Baseline zu Follow-up Änderung des Tumordurchmessers betrug  $-24\% \pm 32\%$ . 12 von 73 Patienten (16%) zeigten eine Zunahme des Tumordurchmessers im Mittel auf  $15\% \pm 11\%$ . Bei 3 Patienten (4%) wurden im CT neue Läsionen beschrieben.

Gemäß RECIST 1.1 konnte bei 22 von 73 Patienten (30%) ein Therapieansprechen verzeichnet werden. 2 von 73 Patienten (3%) zeigten eine Complete Response (CR) und 20 von 73 Patienten (27%) zeigten eine Partial Response (PR). Kein Therapieansprechen wurde bei der Mehrheit des Patientenkollektivs festgestellt. 46 von 73 Patienten (63%) zeigten keine richtungsweisenden Veränderungen (SD) und 5 von 73 Patienten (7%) wiesen einen Progress auf (PD) (Tabelle 13).

### 4. Histopathologisches Ansprechen

Nach neoadjuvanter Chemotherapie plus Hyperthermie erhielten 34 von 73 Patienten (47%) eine Resektion. 13 von 34 Patienten (38%) zeigten ein histopathologisches Ansprechen nach Salzer Kuntschik (Grad I-III) mit  $<10\%$  vitalem Tumorgewebe im Operationspräparat. Bei 8 von 34 Patienten (24%) konnten keine vitalen Tumorzellen mehr nachgewiesen werden. 1 von 34 Patienten (3%) zeigten ein Grad II und 4 von 34 Patienten (12%) ein histopathologisches Grad III Ansprechen. 21 von 34 Patienten (62%) zeigten kein histopathologisches Ansprechen nach den Salzer Kuntschik Kriterien. 9 von 34 Patienten (26%) wiesen ein Grad IV-Verhalten (10-50% vitales Tumorgewebe) auf und 10 von 34 Patienten (29%) zeigten ein histopathologisches

Grad V ( $\geq 50\%$  vitaler Tumor) Ansprechen. 2 von 34 Patienten (6%) zeigten mit vollkommen vitalem Tumorgewebe kein histopathologisches Ansprechen. Insgesamt zeigten sich nach Chemotherapie ein durchschnittlicher Regressionsgrad von  $3,5 \pm 1,7$  sowie ein mittlerer Anteil vitalen Tumorgewebes im Präparat von  $37\% \pm 34\%$  (Tabelle 13).

**Tabelle 12: Studienergebnisse im Überblick: Überleben und Progress**

Charakteristika		Median bzw Absolutzahlen	IQA bzw prozentuale Angaben
<b>Gesamtüberleben</b>	Verstorbene Patienten	19	26%
	Gesamtüberleben (in Monate)	22,2	17,3 IQA
<b>Progression</b>	Lokales Ereignis	27	37%
	Fernereignis	24	33%
	Lokales & Fernereignis	14	19%
	KEIN Ereignis	36	49%
Zeit bis zum Eintreten eines Ereignis (Monate)		15,3	17,7 IQA
Durchschnittliche Follow-up Zeit (Monate)		22,2	17,3 IQA

Studienergebnisse aufgeschlüsselt nach Gesamtüberleben und Progress als Übersicht mit ihren Absolutzahlen/Median und ihrem prozentualen Anteil/IQA.

Legende: IQA=Interquartilabstand

**Tabelle 13: Studienergebnisse im Überblick: Therapieansprechen**

Kategorie		Absolutzahlen /Anteil in Prozent		Ansprechen
<b>Regressionsgrad SK</b>	Grad 1	8	24%	Responder n=13 (38%)
	Grad 2	1	3%	
	Grad 3	4	12%	
	Grad 4	9	26%	Non-Responder n=21 (62%)
	Grad 5	10	29%	
	Grad 6	2	6%	
<b>PERCIST</b>	Complete Response (CR)	16	22%	Responder n= 44 (60%)
	Partial Response (PR)	28	38%	
	Stable Disease (SD)	25	34%	Non-Responder n=29 (40%)
	Progressive Disease (PD)	4	5%	
<b>RECIST</b>	Complete Response (CR)	2	3%	Responder n=22 (30%)
	Partial Response (PR)	20	27%	
	Stable Disease (SD)	46	63%	Non-Responder n=51 (70%)
	Progressive Disease (PD)	5	7%	

Therapieansprechen aufgegliedert nach PERCIST, RECIST und Regressionsgrad mit ihren Ansprechkategorien. Aufgliederung nach ihren Anteilen im Patientenkollektiv.

CR=complete response; PR=partial response; SD=stable disease; PD=progressive disease; SK=Salzer Kuntschik

## 5. Auswertung der Überlebensdaten

Zur Beurteilung sowohl der lokalen, als auch der systemischen Wirkung der Chemotherapie plus regionaler Hyperthermie wurden drei Parameter für das Therapieansprechen mit einbezogen:

Primärer Endpunkt war das Progressionsfreie Überleben (PFÜ). Sekundäre Endpunkte waren die EE<sub>Lokal</sub> (Eintritt lokal Ereignis) und die EE<sub>Fern</sub> (Eintritt Fernereignisses). Gemäß der ROC Analyse (receiver operating characteristic) mit dem Youden Index bestimmte sich der optimale Cutt-off für die Glykolyserate vor Therapiebeginn gemessen am SUV<sub>peak</sub> zu < 10,7. 48 von 73 Patienten (66%) zeigten einen SUV<sub>peak</sub> kleiner oder gleich 10,7. 25 von 73 Patienten (34%) wiesen einen SUV<sub>peak</sub> größer 10,7 auf. Der CT-Größenparameter hatte seinen Cut-off bei 5,7cm. 36 von 73 Patienten (49%) hatten einen Durchmesser <5,7cm und bei 37 von 73 Patienten (51%) war der Tumor größer als 5,7cm. Es wurden univariate Cox-Regressionsanalysen für das PFÜ, die EE<sub>Lokal</sub> und EE<sub>Fern</sub> mittels der verschiedenen Parameter durchgeführt. In den Tabellen 14, 15 & 16 sind diese Parameter und ihre Referenzgrößen aufgeführt.

**Tabelle 14: Ergebnisse der Univariaten Cox-Regressionsanalyse für das Progressionsfreie Überleben (PFÜ)**

Kategorie	Parameter & Referenzkategorie	Fallzahl	Progressionsfreies Überleben (PFÜ)		
			p-Wert	Hazard-Ratio (HR)	95%-Confidenz-Intervall (CI)
<b>Alter</b>	<b>≥ 50 Jahre</b>	<b>43</b>	0,948	0,98	0,52-1,84
	Ref.: ≤ 50 Jahren	30			
<b>Recurrence</b>	<b>Ja</b>	<b>18</b>	0,471	1,28	0,65-2,51
	Ref.: Nein	55			
<b>FNCLCC</b>	<b>Grad 3</b>	<b>50</b>	0,836	0,94	0,50-1,77
	Ref.: Grad 1&2	23			
<b>Resektionsrand</b>	<b>Positiv</b>	<b>36</b>	0,974	1,01	0,49-2,09
	Ref.: Negativ	24			
<b>Radiotherapie</b>	<b>Ja</b>	<b>30</b>	<b>0,004</b>	<b>0,37</b>	<b>0,19-0,72</b>
	Ref.: Nein	43			
<b>Größe (cm)</b>	<b>&lt; 5,7cm</b>	<b>36</b>	<b>0,008</b>	<b>0,42</b>	<b>0,22-0,80</b>
	Ref.: > 5,7cm	37			
<b>SUV<sub>peak</sub></b>	<b>&lt; 10,7</b>	<b>48</b>	<b>0,028</b>	<b>0,50</b>	<b>0,27-0,93</b>
	Ref.: > 10,7	25			
<b>RECIST</b>	<b>Therapieansprechen (CR &amp; PR)</b>	<b>22</b>	<b>0,016</b>	<b>0,37</b>	<b>0,16-0,83</b>
	Ref.: Kein Therapieansprechen (SD & PD)	51			
<b>PERCIST</b>	<b>Therapieansprechen (CR &amp; PR)</b>	<b>44</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,27</b>	<b>0,14-0,51</b>
	Ref.: Kein Therapieansprechen (SD & PD)	29			
<b>Histopatholog. Ansprechen</b>	<b>SK 1-3</b>	<b>13</b>	0,180	0,45	0,14-1,45
	Ref.: SK 4-6	21			

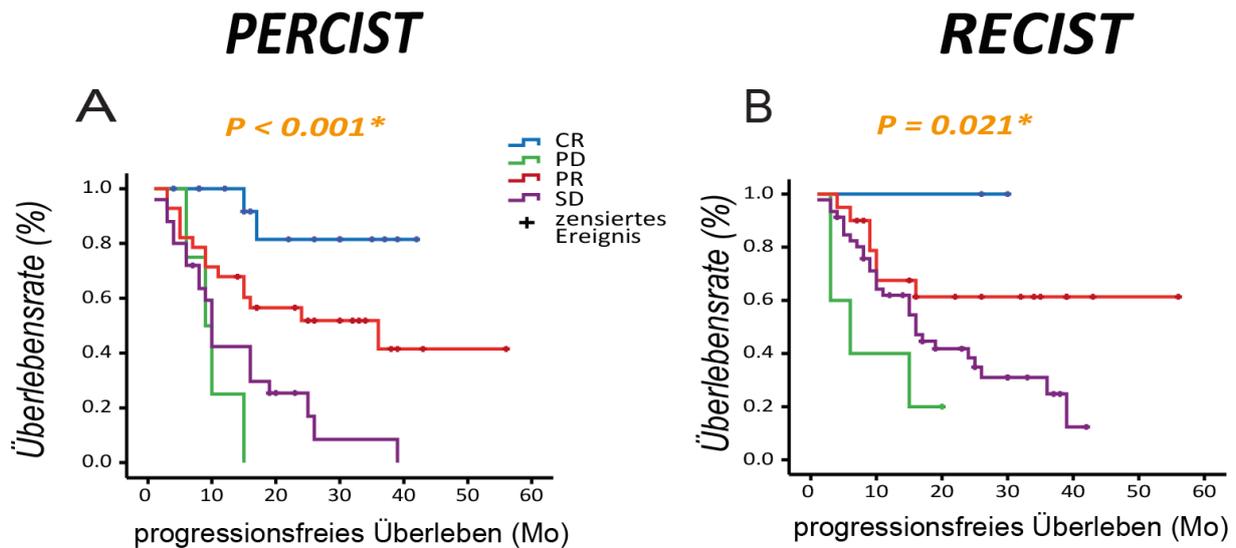
Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse mit Bestimmung der optimalen Cutt-off-Werte, die resultierenden  $p$ -Werte, mit der Hazard Ratio und dem 95%igen Confidenzintervall für das progressionsfreie Überleben. Die signifikanten Werte sind hervorgehoben.

Legende: CR=complete response; PR=partial response; SD=stable disease; PD=progressive disease; SK=Salzer-Kuntschik, HR=Hazard Ratio; CI=Confidenz-Intervall

Tabelle 14 zeigt, dass sowohl PERCIST, als auch RECIST 1.1 signifikant mit einem längerem Überleben nach Chemotherapie plus Hyperthermie assoziiert sind. Folgende weitere Faktoren waren mit einem positiven Effekt auf das längere Überleben assoziiert: zusätzlichen Strahlentherapie, eine Tumorgröße  $<5,7$  cm oder einem  $SUV_{peak} <10,7$ . Gemäß der Hazard Ratio ergibt sich die größte Risikoreduktion für ein kurzes PFÜ für ein Ansprechen gemäß PERCIST (HR=0,27) gefolgt von RECIST (HR=0,37) und  $SUV_{peak}$  (HR=0,50).

Für die 44 von 73 Patienten (60%) mit einem Therapieansprechen (AR) in der PERCIST, war das Risiko für Tumorprogress oder Versterben um den Faktor 3,7- geringer (Hazard-Ratio 0,27; 95%-CI 0,14-0,51) im Vergleich mit der Referenzgruppe (NR; 29 von 73 Patienten; 40%). Das progressionsfreie Überleben der Patienten mit einem Therapieansprechen gemäß PERCIST (44 von 73 Patienten) betrug im Schnitt 16,9 Monate (IQA 21,6). Patienten ohne Therapieansprechen gemäß PERCIST (29 von 73 Patienten) wiesen ein PFÜ von 9,7 Monaten (IQA 10,0) auf. Bei 22 von 73 Patienten (30%) mit einem Therapieansprechen gemäß RECIST 1.1, war das Risiko für ein kurzes PFÜ um den Faktor 2,7- geringer (Hazard Ratio 0,37; 95%-CI 0,16-0,83) im Vergleich mit der Referenzgruppe (NR; 51 von 73 Patienten; 70%). Diese 22 von 73 Patienten überlebten im Schnitt 19,1 Monate (IQA 23,9). Patienten die kein Ansprechen gemäß RECIST 1.1 zeigten (51 Patienten), hatten ein PFS von 15 Monaten (IQA 15,8).

Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven für das progressionsfreie Überleben aufgetrennt nach Ansprechen gemäß PERCIST bzw. RECIST 1.1 sind in Abbildung 7 aufgeführt.

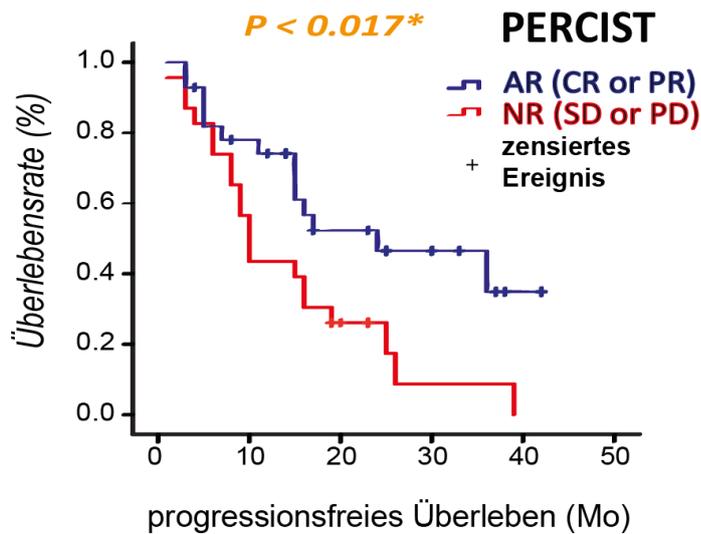


**Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das PFÜ in Monaten. Ermittelt für PERCIST und RECIST 1.1**

Zum deskriptiven Vergleich Darstellung der Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach PERCIST und RECIST 1.1 für das progressionsfreie Überleben. P-Werte im angewendeten Log-Rank-Test für PERCIST und RECIST signifikant. Darstellung der Ansprechkriterien CR mit blauem Kurvenverlauf, PD grün, SD lila und PR rot.

Legende: CR=complete response; PR=partial response; SD=stable disease; PD=progressive disease; PFÜ=progressionsfreies Überleben

Patienten ohne Ansprechen gemäß RECIST 1.1 (51 von 73 Patienten, 70%) wurden anhand der PERCIST aufgeteilt und einer Subgruppenanalyse unterzogen (Abbildung 8). In der Gruppe von Patienten ohne Therapieansprechen gemäß RECIST 1.1 zeigten 28 von 51 Patienten (55%) ein Therapieansprechen gemäß PERCIST. Die übrigen 23 von 51 Patienten (45%) wurden auch in der PERCIST ohne Therapieansprechen gewertet. Das Subkollektiv mit positiven Therapieansprechen in der PERCIST (AR, n=28, Abbildung 8 blaue Linie) hatte ein PFÜ von 24 Monaten (IQA 19). Die Patienten ohne Therapieansprechen (NR; n=23, Abbildung 8 rote Linie) zeigten ein medianes Überleben von 10 Monaten (IQA 13) auf. Gemäß Log-Rank-Test war das Überleben zwischen beiden Subgruppen signifikant unterschiedlich ( $p$ -Wert  $< 0,017$ ). Bei 16 Patienten zeigten sowohl RECIST 1.1 als auch PERCIST übereinstimmend ein Therapieansprechen an. Das mediane PFÜ in dieser Gruppe betrug 27,8 Monate (IQA 19,9).

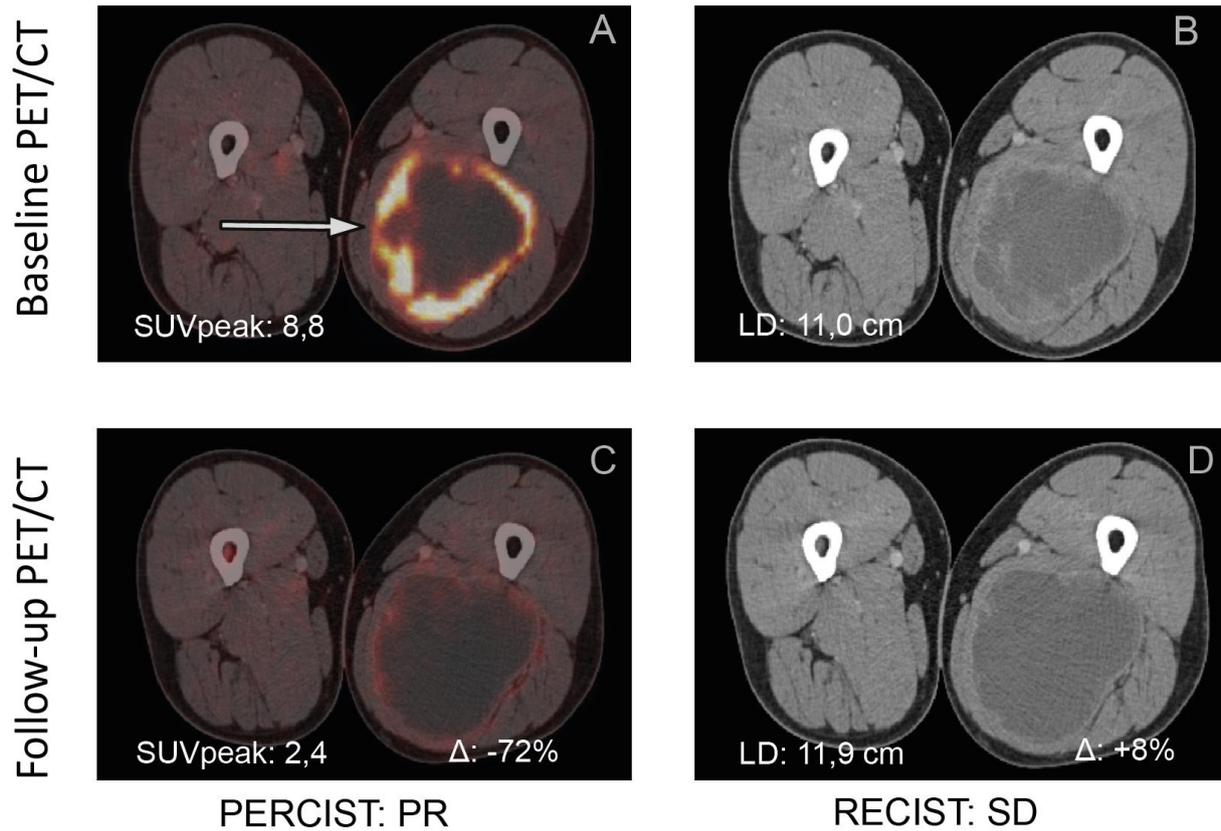


**Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das PFÜ bei Patienten mit NR gemäß RECIST und AR gemäß PERCIST**

Darstellung der Kaplan-Meier-Überlebenskurven für Patienten ohne Therapieansprechen nach RECIST 1.1 und erfolgter Subgruppenanalyse in der PERCIST. Die Log-Rank-Analyse zeigt ein signifikant besseres Überleben bei Patienten mit Therapieansprechen in der PERCIST (AR, blaue Kaplan-Meier-Kurve) gegenüber denen ohne Therapieansprechen in beiden Kriterien (NR, rote Kaplan-Meier-Kurve).

Legende: CR=complete response; PR=partial response; SD=stable disease; PD=progressive disease; AR=any response; NR=No response

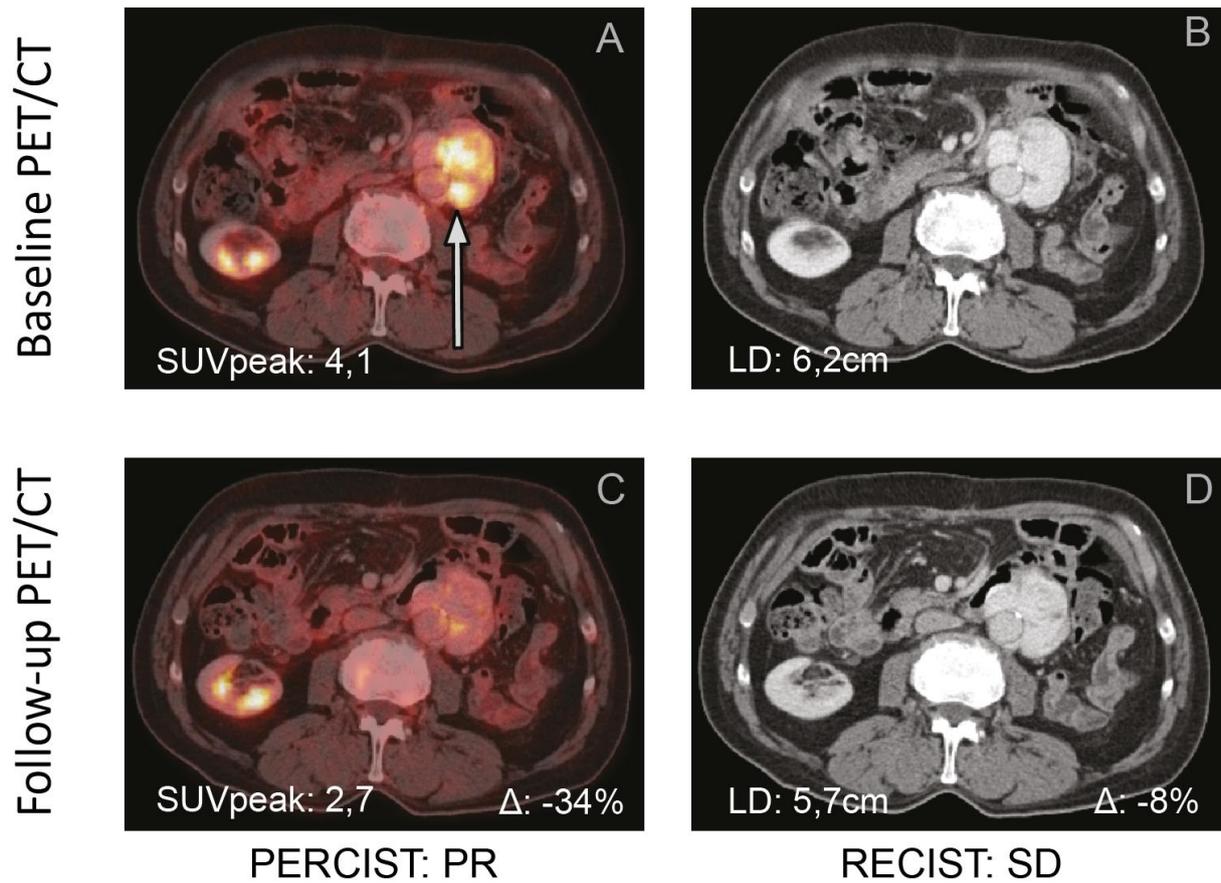
Abbildungen 9 & 10 zeigen exemplarisch das Ansprechen bei zwei Patienten mit PR gemäß PERCIST und SD gemäß RECIST 1.1. Beispielhafte PET-CT- Untersuchungen, in welcher die PET früher Aufschluss über das Ansprechverhalten gibt als die CT.



**Abbildung 9: 1. Beispiel für PET Responder (PR) und CT Non-Responder (SD):**

<sup>18</sup>F-FDG-PET/CT vor (A+B) und nach 2 Zyklen (C+D) Chemotherapie plus Hyperthermie. 51-jähriger männlicher Patient: Erstdiagnose pleomorph undifferenziertes WTS in Flexorenloge linker Oberschenkel. In der PET vor Therapiebeginn (A)  $SUV_{peak}$  8,8 bei inhomogen FDG speichernde Tumormasse;  $SUV_{peak}$  mit Reduktion auf 2,4 (-72%) nach Therapie (C). Nach PERCIST Therapieansprechen im Sinne Partial Response (PR).

CT vor Therapiebeginn (B) mit inhomogener abgekapselter 11cm Tumormasse. Nach Therapie (D) zeigt die CT eine Zunahme des größten Tumordurchmessers in der axialen Schicht auf 11,9cm (8%). Nach RECIST 1.1 kein Therapieansprechen und Stable Disease (SD). Das PFÜ betrug 37 Monate. Es lag über dem Schnitt der Kohorte (15,3 Monaten; IQA 17,7).



**Abbildung 10: 2. Beispiel für PET-Responder (PR) und CT Non-Responder (SD):**

<sup>18</sup>F-FDG-PET/CT vor (A+B) und nach 2 Zyklen (C+D) Chemotherapie plus Hyperthermie. 78-jähriger männlicher Patient: Erstdiagnose Liposarkom mit Ummantelung Aorta abdominalis. In der PET SUV<sub>peak</sub> 4,1 vor Therapiebeginn (A) inhomogene FDG-aufnehmende Tumormasse. SUV<sub>peak</sub> mit Reduktion auf 2,7 (34%) nach Therapie (C). Nach PERCIST Therapieansprechen im Sinne Partial Response (PR). CT vor Therapiebeginn (B) inhomogene Kontrastmittel aufnehmende 6,2cm große Tumormasse. Nach Therapie (D) zeigt CT eine Abnahme des größten Tumordurchmessers in der axialen Schicht auf 5,7cm (8%). Nach RECIST 1.1 kein signifikantes Therapieansprechen und Stable Disease (SD). Das PFÜ betrug 24 Monate. Es lag über dem Schnitt der Kohorte (15,3 Monaten; IQA 17,7).

Modifiziert von Fendler et. al „PET response criteria in solid tumors predicts progression-free survival and time to local or distant progression after chemotherapy with regional hyperthermia for soft-tissue sarcoma“ [96]

Weiterhin wurde die Korrelation der prognostischen Wertigkeit der PERCIST und RECIST 1.1 bezüglich der Zeit bis zum Eintreten eines Lokalereignis ( $EE_{\text{Lokal}}$ ) oder eines Fernereignis ( $EE_{\text{Fern}}$ ) untersucht. Tabelle 15 & 16 listet die Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse auf. Abbildung 11 zeigt die Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven der  $EE_{\text{Lokal}}$  und  $EE_{\text{Fern}}$ .

**Tabelle 15: Ergebnisse der Univariaten Cox-Regressionsanalyse für lokale Ereignisse ( $EE_{\text{Lokal}}$ )**

Kategorie	Parameter & Referenzkategorie	Fallzahl	$EE_{\text{Lokal}}$		
			p-Wert	Hazard-Ratio (HR)	95%-Confidenz-Intervall (CI)
Alter	≥ 50 Jahre	43	0,716	1,16	0,53-2,53
	Ref.: ≤ 50 Jahren	30		1,00	
Recurrence	Ja	18	0,639	1,22	0,53-2,79
	Ref.: Nein	55		1,00	
FNCLCC	Grad 3	50	0,517	1,32	0,58-3,01
	Ref.: Grad 1&2	23		1,00	
Resektionsrand	Positiv	36	0,478	1,39	0,56-3,45
	Ref.: Negativ	24		1,00	
Radiotherapie	Ja	30	<b>0,001</b>	<b>0,18</b>	<b>0,06-0,51</b>
	Ref.: Nein	43		1,00	
Größe (cm)	< 5,7cm	36	<b>0,020</b>	<b>0,38</b>	<b>0,17-0,86</b>
	Ref.: > 5,7cm	37		1,00	
$SUV_{\text{peak}}$	< 10,7	48	<b>0,038</b>	<b>0,45</b>	<b>0,21-0,96</b>
	Ref.: > 10,7	25		1,00	
RECIST	Therapieansprechen (CR & PR)	22	0,115	0,46	0,17-1,21
	Ref.: Kein Therapieansprechen (SD & PD)	51		1,00	
PERCIST	Therapieansprechen (CR & PR)	44	<b>0,018</b>	<b>0,34</b>	<b>0,18-0,86</b>
	Ref.: Kein Therapieansprechen (SD & PD)	29		1,00	
Histopatholog.Ansprechen	SK 1-3	13	0,211	0,37	0,08-1,77
	Ref.: SK 4-6	21			

Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse mit Bestimmung der optimalen Cutt-off-Werte, die resultierenden p-Werte, mit der Hazard Ratio und dem 95%igen Confidenzintervall für das Eintreten lokaler Ereignisse. Die signifikanten Werte sind hervorgehoben

Legende: CR=complete response; PR=partial response; SD=stable disease; PD=progressive disease; SK=Salzer-Kuntschik; HR=Hazard Ratio; CI=Confidenz-Intervall

Das Therapieansprechen nach PERCIST war prognostisch signifikant assoziiert mit einem lokalen Ereignis  $EE_{\text{Lokal}}$  (p-Wert 0,018; HR 0,34; 95% CI 0,18-0,86). Die Patienten mit Therapieansprechen (AR, n=44) hatten mit einer Hazard-Ratio von 0,34 (95%-CI 0,18-0,86) ein 2,9-fach geringeres Risiko auf ein lokales Ereignis, als ihre Referenzgruppe (NR, n=29). Es gab keine signifikante Korrelation zwischen dem Therapieansprechen gemäß RECIST 1.1 und dem Eintreten eines lokalen Ereignisses (p-Wert 0,115; HR 0,46; 95% CI 0,17-1,21).

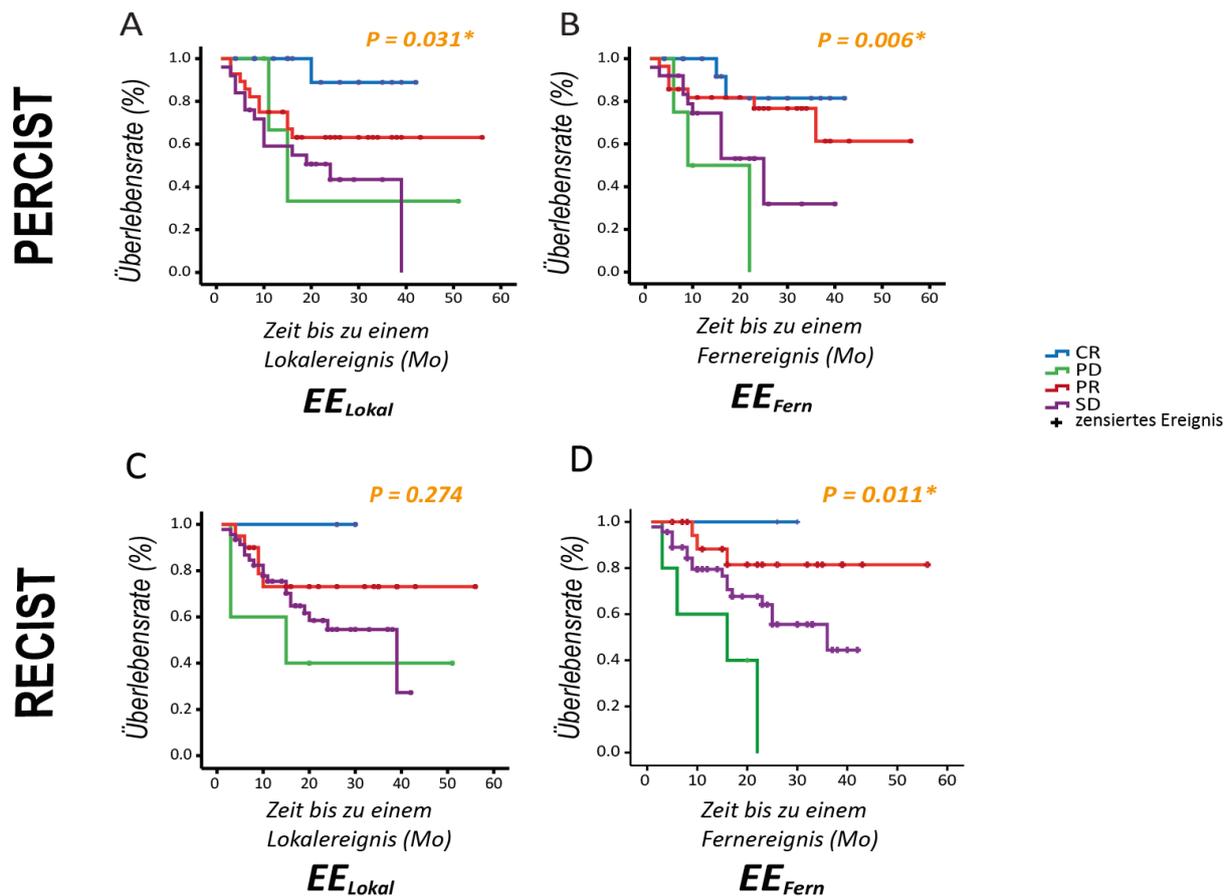
**Tabelle 16: Ergebnisse der Univariaten Cox-Regressionsanalyse für Fernereignisse ( $EE_{Fern}$ )**

Kategorie	Parameter & Referenzkategorie	Fallzahl	$EE_{Fern}$		
			p-Wert	Hazard-Ratio (HR)	95%-Confidenz-Intervall (CI)
Alter	≥ 50 Jahre	43	0,522	0,77	0,34-1,72
	Ref.: ≤ 50 Jahren	30		1,00	
Recurrence	Ja	18	0,281	1,60	0,68-3,73
	Ref.: Nein	55		1,00	
FNCLCC	Grad 3	50	0,760	0,88	0,39-2,01
	Ref.: Grad 1&2	23		1,00	
Resektionsrand	Positiv	36	0,476	0,73	0,30-1,76
	Ref.: Negativ	24		1,00	
Radiotherapie	Ja	30	0,222	0,59	0,26-1,37
	Ref.: Nein	43		1,00	
Größe (cm)	< 5,7cm	36	0,204	0,59	0,26-1,33
	Ref.: > 5,7cm	37		1,00	
$SUV_{peak}$	< 10,7	48	0,969	0,98	0,41-2,38
	Ref.: > 10,7	25		1,00	
RECIST	Therapieansprechen (CR & PR)	22	<b>0,036</b>	<b>0,27</b>	<b>0,08-0,92</b>
	Ref.: Kein Therapieansprechen (SD & PD)	51		1,00	
PERCIST	Therapieansprechen (CR & PR)	44	<b>0,004</b>	<b>0,29</b>	<b>0,13-0,68</b>
	Ref.: Kein Therapieansprechen (SD & PD)	29		1,00	
Histopatholog.Ansprechen	SK 1-3	13	0,724	0,77	0,18-3,25
	Ref.: SK 4-6	21			

Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse mit Bestimmung der optimalen Cutt-off-Werte, die resultierenden  $p$ -Werte, mit der Hazard Ratio und dem 95%igen Confidenzintervall für das Eintreten eines Fernereignisses. Die signifikanten Werte sind hervorgehoben.

Legende: CR=complete response; PR=partial response; SD=stable disease; PD=progressive disease; SK=Salzer-Kuntschik; HR=Hazard Ratio; CI=Confidenz-Intervall

Nach der Cox-Regressionsanalyse weisen beide Kriterien eine prognostisch signifikante Korrelation zum Fernereignis ( $EE_{Fern}$ ) auf. Die PERCIST ( $p$ -Wert 0,004; HR 0,29; 95%-CI 0,13-0,68) ist auch in diesem Bereich der RECIST 1.1 ( $p$ -Wert 0,036; HR 0,27; 95%-CI 0,08-0,92) überlegen. Die 44 der 73 Patienten mit einem positiven Therapieansprechen (AR) in der PERCIST weisen ein 3,4-fach geringeres Risiko bezüglich dem frühen eintreten eines Fernereignisses (Hazard-Ratio 0,29; 95%-CI 0,13-0,68) auf, als ihre Referenzgruppe (NR, n=29). Für Patienten mit Therapieansprechen in der RECIST 1.1 (AR, n=22) war das Risiko für ein Fernereignis um das 3,7-fache geringer (Hazard-Ratio 0,27; 95%-CI 0,08-0,92) im Vergleich zu ihrer Referenzgruppe (NR, n=51).



**Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für Lokal- & Fernereignisse in Monaten bestimmt gemäß PERCIST und RECIST 1.1**

Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse für das Therapieansprechen in RECIST 1.1 und PERCIST für ein Lokalereignis (links) und ein Fernereignis (rechts). Darstellung der Ansprechkriterien CR mit blauem Kurvenverlauf, PD grün, SD lila und PR rot. Die Log-Rank-Analyse zeigt eine signifikante Korrelation zum Fernereignis für beide Kriterien. Für ein Lokalereignis war nur die PERCIST prognostisch signifikant.

Legende: CR=complete response; PR=partial response; SD=stable disease; PD=progressive disease;  $EE_{Lokal}$ =Lokalereignis;  $EE_{FERN}$ =Fernereignis

Zur genaueren Untersuchung der prognostischen Wertigkeit von PERCIST und RECIST 1.1 in den verschiedenen Lokalisationen der WTS wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine Übersicht gibt Tabelle 17.

**Tabelle 17: Ergebnisse der Univariaten Cox-Regressionsanalyse für das PFÜ bei Patienten mit retroperitonealen WTS im Vergleich zu nicht-retroperitonealen Lokalisationen**

Kategorie	Parameter & Referenzkategorie	Progressionsfreies Überleben (PFÜ) bei retroperitonealen WTS (n=36)			Progressionsfreies Überleben (PFÜ) bei nicht-retroperitonealen* WTS (n=37)		
		p-Wert	Hazard-Ratio (HR)	95%-Confidenz-Intervall (CI)	p-Wert	Hazard-Ratio (HR)	95%-Confidenz-Intervall (CI)
<b>Radiotherapie</b>	<b>Ja</b>	0,333	0,65	0,27-1,56	<b>0,020</b>	<b>0,27</b>	<b>0,09-0,81</b>
	Ref.: Nein		1,00			1,00	
<b>RECIST</b>	<b>Therapieansprechen (CR &amp; PR)</b>	0,331	0,63	0,25-1,60	<b>0,048</b>	<b>0,13</b>	<b>0,02-0,98</b>
	Ref.: Kein Therapieansprechen (SD & PD)		1,00			1,00	
<b>PERCIST</b>	<b>Therapieansprechen (CR &amp; PR)</b>	<b>0,009</b>	<b>0,33</b>	<b>0,14-0,75</b>	<b>0,010</b>	<b>0,25</b>	<b>0,09-0,72</b>
	Ref.: Kein Therapieansprechen (SD & PD)		1,00			1,00	

Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse mit Bestimmung der optimalen Cutt-off-Werte, die resultierenden *p*-Werte, mit Hazard Ratio und dem 95%igen Confidenzintervall für das PFÜ bei retroperitonealen WTS (links) und anderer Lokalisation (rechts). Die signifikanten Werte sind hervorgehoben.

Legende: CR=complete response; PR=partial response; SD=stable disease; PD=progressive disease; HR=Hazard Ratio; CI=Confidenz-Intervall; PFÜ=progressionsfreies Überleben; WTS=Weichteilsarkom

\*Nicht-retroperitoneale WTS: Extremitäten, Rumpf, Kopf/Hals

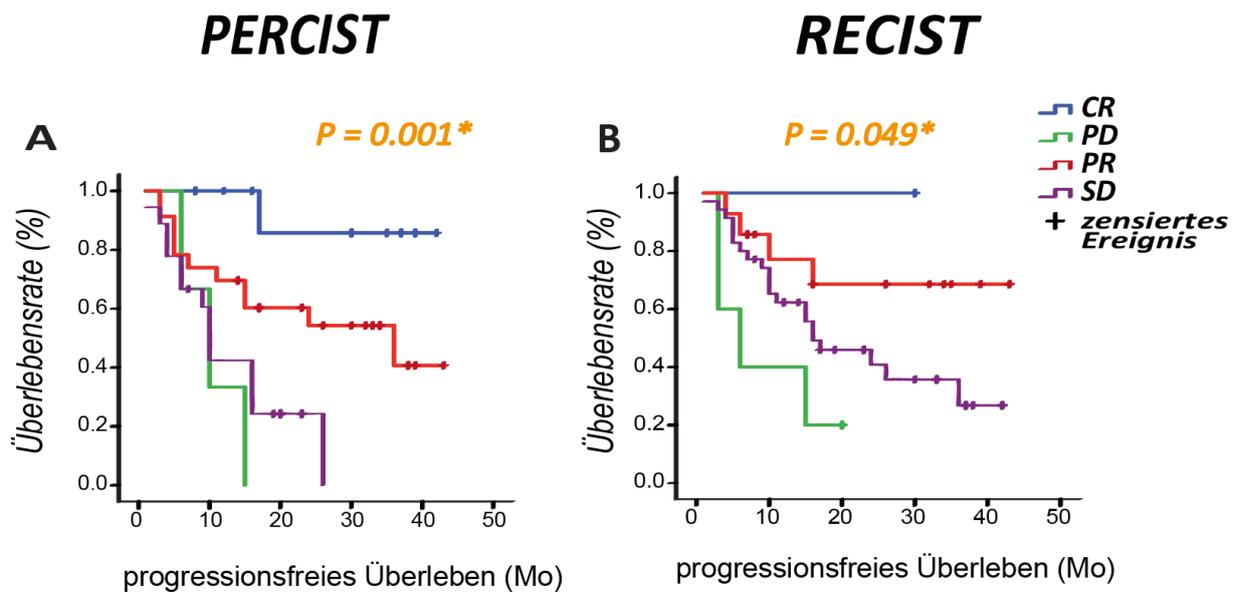
In beiden Subgruppen zeigt die univariate Cox-Regressionsanalyse eine prognostisch signifikante Assoziation zwischen dem Therapieansprechen gemäß PERCIST und PFÜ (*p*= für retroperitoneale WTS 0,009 und *p*= für nicht-retroperitoneale WTS 0,010). In der Subgruppe von Patienten mit einem Sarkom in retroperitonealer Lage (36 von 73 Patienten, 49%) zeigen Patienten mit Therapieansprechen in der PERCIST ein 3-fach geringeres Risiko (*p*-Wert 0,009; HR 0,33; 95%-CI 0,14-0,75) zur versterben, als die Referenzgruppe. Patienten mit einem Sarkom der Extremitäten, Brustraum, Kopf/Hals-Bereich (37 von 73 Patienten, 51%) und mit Therapieansprechen wiesen ein 4-fach geringeres Risiko für einen Progress (Hazard-Ratio 0,25; 95%-CI 0,09-0,72), als ihre Referenzgruppe ohne Therapieansprechen auf.

Bei Patienten mit retroperitonealen WTS korreliert das Therapieansprechen gemäß RECIST 1.1 nicht signifikant mit dem PFÜ (*p*-Wert 0,331; HR 0,63; 95%-CI 0,25-1,60). Für das progressionsfreie Überleben bei WTS in den Extremitäten, dem Brustraum oder im Kopf/Hals-Bereich ist die RECIST 1.1 wieder ein signifikanter Prädiktor (*p*-Wert 0,048; HR 0,13; 95%-CI 0,02-0,98).

Das Risiko für einen frühen Progress ist bei Patienten mit Therapieansprechen um den Faktor 8 niedriger, im Vergleich zu Patienten ohne Therapieansprechen.

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse bei Patienten mit WTS in nicht-retroperitonealer Lage (37 von 73 Patienten, 51%) korreliert die Anwendung einer additiven Strahlentherapie signifikant mit einem längeren PFÜ ( $p$ -Wert 0,020). Mit einer Hazard Ratio von 0,27 (95%-CI 0,09-0,81) ergibt sich eine Risikoreduktion um den Faktor 4. Dies gilt jedoch nicht bei retroperitonealen Weichteilsarkomen ( $p$ -Wert 0,333).

In einer weiteren Subgruppen-Auswertung wurde die Korrelation der prognostischen Faktoren mit PFÜ,  $EE_{\text{lokal}}$  und  $EE_{\text{Fern}}$  bei Patienten mit primären high-grade-Sarkomen (55 von 73 Patienten, 75%) untersucht. Abbildung 12 zeigt die dazu gehörigen Überlebenskurven für das PFÜ aufgetrennt nach Ansprechen in der PERCIST und RECIST 1.1, sowie das Ergebnis des log rank Test. Das Ansprechen gemäß PERCIST ( $p$ -Wert 0,001), als auch Ansprechen gemäß RECIST 1.1 ( $p$ -Wert 0,049) weist eine signifikante Korrelation mit dem PFÜ auf. In der univariaten Regressionsanalyse zeigen Patienten mit einem Therapieansprechen gemäß PERCIST ein um den Faktor 4 geringeres Risiko für ein kurzes PFÜ (HR 0,26; 95%-CI 0,12-0,56) im Vergleich zu Patienten ohne Ansprechen nach PERCIST. In der RECIST 1.1 ergibt sich mit einer Hazard Ration von 0,34 (95%-CI 0,12-0,97) eine Risikoreduktion um den Faktor 3.

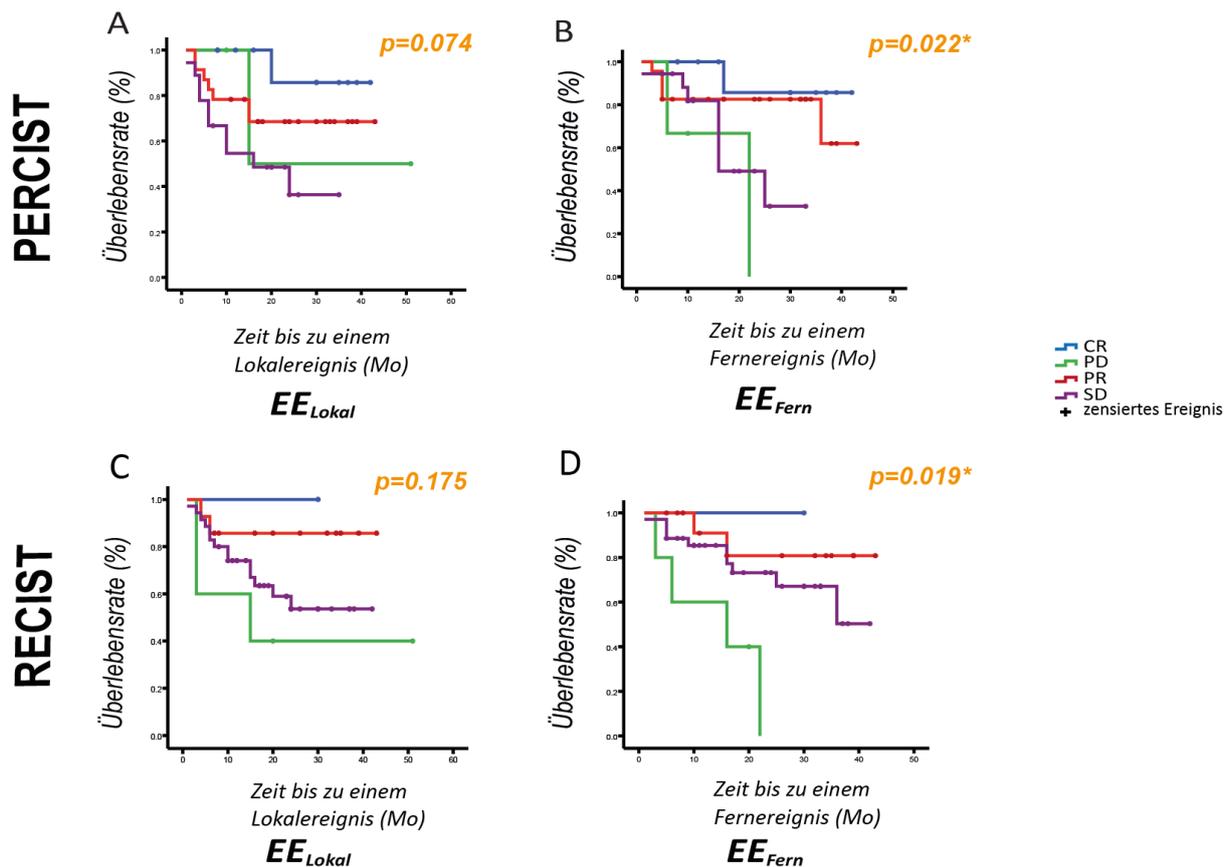


**Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das PFÜ bei Patienten mit primären high-grade-WTS (n=55)**

Überlebenszeitanalyse für das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit primären WTS aufgeschlüsselt nach PERCIST (links) und RECIST 1.1 (rechts). Anhand der Log-Rank-Analyse zeigen beide Kriterien eine signifikante prognostische Korrelation. Darstellung der Ansprechkriterien CR mit blauem Kurvenverlauf, PD grün, SD lila und PR rot.

Legende: CR=complete response; PR=partial response; SD=stable disease; PD=progressive disease; PFÜ=progressionsfreie Überleben

Abbildung 13 zeigt die Vorhersagekraft der PERCIST und RECIST 1.1 bezüglich einem Lokal- und Fernereignis bei primären high grade Weichteilsarkomen. Sowohl PERCIST (p-Wert 0,022), als auch RECIST 1.1 (p-Wert 0,019) weisen eine signifikante Korrelation bezüglich dem Auftreten eines Fernereignisses ( $EE_{Fern}$ ) auf. Bei einem lokalen Ereignis weisen beide Kriterien keine signifikante Assoziation auf (p-Wert PERCIST 0,074; p-Wert RECIST 0,175).



**Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für ein Lokal- und Fernereignis bei Patienten mit primären high-grade-Weichteilsarkomen (n=55)**

Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse für das Therapieansprechen bei primären high-grade WTS in RECIST 1.1 und PERCIST für ein Lokalereignis (links) und ein Fernereignis (rechts). Darstellung der Ansprechkriterien CR mit blauem Kurvenverlauf, PD grün, SD lila und PR rot. Die Log-Rank-Analyse zeigt eine signifikante Korrelation zum Fernereignis für beide Kriterien, jedoch nicht für Lokalereignis.

Legende: CR=complete response; PR=partial response; SD=stable disease; PD=progressive disease; EE<sub>Lokal</sub>=Lokalereignis; EE<sub>FERN</sub>=Fernereignis

Die univariaten Cox-Regressionsanalysen und der Log-Rank Test ergaben, dass nicht nur PERCIST und RECIST 1.1 eine signifikante Korrelation zum PFÜ, lokalem oder Fernereignis ausweisen. Zusätzlich ergaben sich signifikante Assoziationen bei der Durchführung einer additiven Radiotherapie, einer Baseline-Tumorgröße <5,7cm und einem Baseline SUV<sub>peak</sub> <10,7. 30 von 73 Patienten (41%) erhielten eine additive Strahlentherapie. Diese zusätzliche Therapie weist eine signifikante Korrelation zum PFÜ (p-Wert 0,004) auf. Mit einer Hazard Ratio von 0,37 (95%-CI 0,19-0,72) zeigte sich eine Risikoreduktion um den Faktor 3 gegenüber der Referenzgruppe ohne additive Strahlentherapie (43 von 73 Patienten, 59%). 36 von 73 Patienten (49%)

mit einer Baseline Tumorgröße < 5,7 cm wiesen mit einem p-Wert von 0,008 eine signifikante Korrelation zum PFÜ auf. Mit einer Hazard Ratio von 0,42 (95%-CI 0,22-0,80) sank das Risiko für ein kurzes PFÜ gegenüber der Referenzgruppe (Tumor >5,7cm; 37 von 73 Patienten, 51%) um den Faktor 2. Bei den 48 von 73 Patienten (66%) mit einem  $SUV_{peak} < 10,7$  zeigte sich eine signifikante Assoziation zum PFÜ ( $p$ -Wert 0,028). Das Risiko gegenüber der Referenzgruppe mit einem  $SUV_{peak} > 10,7$  (25 von 73 Patienten, 34%) sank um den Faktor 2 (HR 0,50; 95%-CI 0,27-0,93).

Das histopathologische Ansprechen nach Chemotherapie plus Hyperthermie mit niedrigem Regressionsgrad nach SK (Grad I-III, 13 von 34 Patienten, 38%) wiesen keine signifikante Assoziation zum PFÜ ( $p$ -Wert 0,18) auf. Auch die Wahl des Chemotherapie-Regimes, ein positiver Resektionsrand (36 Patienten mit R1 oder R2;  $p$ -Wert 0,974) oder das Patientenalter wiesen keine signifikanten Korrelationen zum PFÜ auf.

Nach der univariaten Cox-Regressionsanalyse korrelierte für das Auftreten eines Lokalereignis ( $EE_{lokal}$ ) die additive Strahlentherapie ( $p$ -Wert 0,001), eine Baseline Tumorgröße < 5,7cm ( $p$ -Wert 0,020) und ein Baseline  $SUV_{peak} < 10,7$  ( $p$ -Wert 0,038) signifikant. Bei additiver Strahlentherapie sank das Risiko für ein lokales Ereignis um den Faktor 6 (Hazard-Ratio 0,18; 95%-CI 0,06-0,51) gegenüber der Referenzgruppe. Bei einer Ausgangstumorgröße <5,7cm war das Risiko für ein lokales Ereignis um den Faktor 3 geringer (Hazard-Ratio 0,38; 95%-CI 0,17-0,86) und bei einem Baseline- $SUV_{peak} < 10,7$  um den Faktor 2 (Hazard-Ratio 0,45; 95%-CI 0,21-0,96) gegenüber den Referenzgruppen.

Keine signifikante Korrelation für ein Lokal- oder Fernereignis weisen dagegen ein positiver Resektionsrand ( $p$ -Wert 0,478 für  $EE_{lokal}$  und 0,476 für  $EE_{Fern}$ ) oder ein niedriger histopathologischer Regressionsgrad nach SK auf ( $EE_{lokal}$   $p$ -Wert 0,211;  $EE_{Fern}$   $p$ -Wert 0,724).

Zusammenfassend zeigten nur eine additive Strahlentherapie ( $p$ -Wert 0,010), ein Therapieansprechen gemäß PERCIST ( $p$ -Wert 0,002) und eine Baseline-Tumorgröße < 5,7cm ( $p$ -Wert 0,012) eine signifikante Korrelation zum PFÜ auf.

## IV Diskussion

Die vorliegende Studie an 73 Patienten mit Weichteilsarkomen beurteilt den prognostischen Wert der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT für das progressionsfreie Überleben nach Chemotherapie mit kombinierter Hyperthermie. Es wurde nach 2-4 Zyklen Chemotherapie plus Hyperthermie eine PET/CT Follow-up Untersuchung durchgeführt.

Das Ansprechen in der PET gemäß den PERCIST Kriterien war dem Ansprechen nach CT und RECIST 1.1-Kriterien überlegen. PERCIST war ein unabhängiger Prädiktor für den primären Endpunkt, das progressionsfreie Überleben, und korrelierte signifikant mit den sekundären Endpunkten, der Zeit bis zu einem lokalen oder fernen Ereignis. Diese Ergebnisse belegen einen Nutzen der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET bei der Beurteilung des Therapieansprechens nach kombinierter Chemotherapie und Hyperthermie von Patienten mit Weichteilsarkom.

### 1. Einsatz der $^{18}\text{F}$ -FDG-PET Untersuchung

Andere Studien belegen einen Nutzen der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT für die frühzeitige Beurteilung des Therapieansprechens bei Weichteilsarkomen [90, 101, 102]. Ähnlich zu den hier vorgestellten Ergebnissen identifizierte Herrmann et al die  $^{18}\text{F}$ -FDG PET als unabhängigen Prädiktor für das Überleben nach neoadjuvanter Chemotherapie mit einer Hazard Ratio von 0.27 (95% - CI 0.08-0.95) [102]. Durch Beurteilung des Ansprechens vor Beendigung des Therapieregimes ergibt sich die Möglichkeit einer frühzeitigen Anpassung bei ineffektiver Therapie und verringert eventuell die Patiententoxizität, die Therapiekosten und die Dauer der Hospitalisation. Die Wahrscheinlichkeit eines Therapieansprechens könnte durch einen frühzeitigen Wechsel auf eine effektive Therapie gesteigert werden, eine randomisierte Studie hierzu gibt es derzeit jedoch nicht. Der Einsatz der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET wird gleichwohl kontrovers diskutiert. Dieser wird kompliziert durch den inhomogenen FDG-Uptake im häufig ausgedehnten Tumorgewebe. FDG-Aufnahme durch Entzündung Muskelaktivität oder ableitende Harnwege stellen weitere Fallstricke dar [103, 104]. Um diese Fallstricke zu vermeiden wurden in der vorliegenden Studie alle Patienten im Ruhezustand und mit Gabe von 20 mg Furosemid vorbereitet. Damit die entstanden Aufnahmen, auch bei Anwendung unterschiedlicher Geräte, vergleichbar bleiben wurden Umrechnungsfaktoren angewandt.

Bezüglich der Überbewertung der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET in einem entzündlichen Gebiet könnte der Eindruck entstehen, dass die Hyperthermie einen zusätzlichen Störfaktor bildet. Die Hyperthermie hat einen indirekt immunmodulatorischen Effekt auf Tumorzellen, vor allem im nekrotisch-hypoxischen Gewebe [31, 34]. Als direktes Resultat der Hitzeeinwirkung entstehen Nekrosen. Aufgrund fehlerhafter Oberflächenproteine erkennt das Immunsystem selbstständig die fehlerhaften Tumorzellen. Es kommt zur Infiltration von Leukozyten und Makrophagen [31] mit erhöhtem Metabolismus und möglicherweise gesteigerter FDG Aufnahme. Hyperthermie war in der vorliegenden Studie kein signifikanter Störfaktor für die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET. Auch in einem Therapieregime mit kombinierter Chemotherapie und Hyperthermie sagte die Abnahme der FDG Aufnahme mit hoher Wahrscheinlichkeit das progressionsfreie Überleben nach Therapiestart voraus.

## 2. Bedeutung der PERCIST und RECIST für das progressionsfreie Überleben

Ein Therapieansprechen gemäß PERCIST war der stärkste unabhängige Prädiktor für das progressionsfreie Überleben. Die PERCIST identifizierte zudem das größte Patientenkollektiv mit Therapieansprechen (n=44 von 73 Patienten; 60%). Diese Patientengruppe zeigte bei einer Hazard-Ratio von 0,27 ein 3,7-fach geringeres Risiko für einen Progress. Die RECIST 1.1 sagte ebenfalls signifikant das progressionsfreie Überleben voraus, allerdings als abhängige Variable, mit höherer Hazard Ratio und einer kleineren Untergruppe an Respondern (22 von 73 Patienten, 30%). Die Mehrzahl der Patienten zeigte nach Chemotherapie plus Hyperthermie keine signifikante Änderung der Tumorgröße.

In einer Subgruppenanalyse der Patienten ohne Therapieansprechen in der RECIST 1.1, zeigten 28 von den 51 Patienten ein Therapieansprechen gemäß PERCIST, sowie ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben. Die PET konnte somit auch Patienten ohne signifikante Änderung der Tumorgröße in metabolische Responder mit verlängertem progressionsfreiem Überleben und Non-Responder mit verkürztem progressionsfreiem Überleben einteilen. Mögliche Ursachen hierfür sind bekannte Limitationen der CT: Fehlende Diskriminierung zwischen vitalem Tumorgewebe, Nekrose oder fibrotischem Bindegewebe [72]. Eine Größenregredienz zeigt sich häufig viel später im Therapieverlauf und stellt somit keinen frühen Prädiktor für das

progressionsfreie Überleben dar. Bereits andere Studien zeigten, dass die Änderung der Tumorgroße in nur geringem Maß mit dem Überleben oder Grad an histopathologischer Tumornekrose korreliert [44, 79, 85, 86].

Eine mögliche Alternative für die CT Komponente könnte die MRT im Rahmen der Hybrid PET/MRT darstellen. Störfaktoren wie Ödeme oder Nekrosen werden im MRT aufgrund des besseren Weichteilkontrastes reduziert. So gelingt vor allem an Grenzflächen und im Knochen eine bessere Differenzierung [105, 106].

### 3. Bedeutung der PERCIST und RECIST für ein Lokal- und Fernereignis

Während die Änderung des Stoffwechsels in der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET signifikant mit dem Eintreten eines Lokal- und Fernereignisses korrelierte (p-Wert<sub>lokal</sub> 0,018, Hazard Ratio 0,34; p-Wert<sub>fern</sub> 0,004, Hazard-Ratio 0,29), zeigte die CT Untersuchung eine gute Vorhersagekraft nur für die Zeit bis zu einem Fernereignis (p-Wert 0,036, Hazard-Ratio 0,27).

Coindre et al und weitere randomisierte Studien konnten ebenfalls zeigen, dass die Tumormasse mit dem Risiko einer Metastasierung und somit mit dem progressionsfreien Überleben korreliert [3, 13, 107].

Die PET detektiert metabolische Veränderungen des lokalen Tumors frühzeitig und kann somit lokale Progression möglicherweise früher vorhersagen.

### 4. Weitere Prädiktoren für ein progressionsfreies Überleben

In dieser Studie korrelierten ein Tumordurchmesser  $< 5,7\text{cm}$  und ein  $\text{SUV}_{\text{peak}} < 10,7$  jeweils vor Therapiestart sowie eine zusätzliche Radiotherapie mit einem erhöhtem progressionsfreien Überleben. Wohingegen ein positiver Resektionsrand, die Wahl des Chemotherapieregimes und der Grad der histopathologischen Regression nicht signifikant mit dem progressionsfreien Überleben assoziiert waren. Cut-off Werte für SUV und CT Größe wurden mittels ROC-Analyse erstellt. Die optimale Tumorgroße zur Vorhersage des Therapieansprechens variiert in der Literatur mit einer Spannweite von 5 bis 10cm [13, 108, 109]. Der Vorhersagewert einer zusätzlichen Strahlentherapie stimmt mit einer Metanalyse von Strander et al. überein.

Strander et al zeigte in einer Analyse von 4579 Patienten, dass eine zusätzliche Radiotherapie mit einer verbesserten lokalen Kontrolle und somit mit einem verlängerten progressionsfreien Überleben korreliert [110]. Dabei zeigte eine Metaanalyse von Lazarev et al von 9604 Patienten, dass es für das Gesamtüberleben irrelevant ist, ob es sich um eine prä- oder postoperative Strahlentherapie handelt [111].

Es wurde in der vorliegenden Arbeit eine Subgruppenanalyse für Patienten mit retroperitonealem versus nicht-retroperitonealem Weichteilsarkom durchgeführt. Die PERCIST erwies sich bei retroperitonealen und nicht-retroperitonealen Weichteilsarkomen als ein sehr guter Prädiktor für das progressionsfreie Überleben. Die RECIST 1.1 Kriterien hingegen zeigten lediglich eine Korrelation bei nicht-retroperitonealen Weichteilsarkomen ( $p$ -Wert 0,048; HR 0,13; 95%-CI 0,02-0,98). Retroperitoneale Tumore werden aufgrund ihrer Lage und den späten Symptomen meist in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Die Tumormassen weisen dann bereits eine Invasivität mit ausgedehnten nekrotischen Tumoranteilen auf. Die eingeschränkte Strahlentherapieoption bei retroperitonealer Lage, aufgrund der toxischen Wirkung auf die sensiblen parenchymatösen Organe und Strukturen [7], führt zu einer weniger effektiven Tumorschrumpfung. Beide Argumente steigern das Risiko, dass eine effektive Abnahme der Tumormassen erschwert ist und die CT hier versagt.

Das Weichteilsarkom wurde bei 34 von 73 Patienten (47%) nach der Chemotherapie plus Hyperthermie reseziert. Bei diesen Patienten wurde das histopathologische Ansprechen nach SK bestimmt. In dieser Studie zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen histopathologischem Ansprechen und dem progressionsfreien Überleben (HR 0,45; 95%-CI 0,14-1,45). Nach der bisherigen Datenlage ist möglicherweise eine Studienpopulation von mindestens 250 Teilnehmern mit Beobachtung über einen Zeitraum von 3 Jahren nötig, um eine valide Aussage über diesen Zusammenhang treffen zu können [102].

Die vorliegenden Untersuchungen zeigten keine signifikante Assoziation von einem positiven Resektionsrand ( $p$ -Wert 0,974) und dem progressionsfreien Überleben.

Andere Studien mit bis zu 1225 Patienten identifizierten einen positiven Resektionsrand als einen hohen Risikofaktor für ein Lokalrezidiv und ein deutlich geringeres Gesamtüberleben [26, 108, 112-115]. Die Korrelation war jedoch niedrig bei einer HR von 1,01 (95%-CI 0,49-2,09). Die vorgelegte Kohorte ist möglicherweise zu klein um bei derart schwacher Korrelation einen statistischen Zusammenhang nachweisen zu können.

Die Wahl des Chemotherapieregimes wies in dieser Arbeit ebenfalls keine signifikante Korrelation zum PFÜ auf. Dies entspricht der aktuellen Datenlage [116, 117]. Es werden Kombinationschemotherapeutika eingesetzt, wobei lediglich die Zusammensetzung der Medikamente, die Intensität und Dauer unterschiedlich sind. Derzeit existiert keine Evidenz für den Vorteil des einen Regimes gegenüber dem anderen [7, 116-118].

## 5. Limitationen

Die vorliegende Arbeit gründet auf einer niedrigen Fallzahl von 73 Patienten mit Weichteilsarkom. Dies liegt hauptsächlich an dem Seltenheitswert dieser Erkrankung (1% der malignen Tumore im Erwachsenenalter [7]). Möglicherweise werden höhere Fallzahlen benötigt, um den Einfluss auch schwächerer Prädiktoren messen zu können.

Zudem handelt es sich um eine retrospektive Analyse begründet auf den Daten einer Single Center Studie. Mehrere Studienzentren konnten nicht rekrutiert werden. Ursächlich ist die beschränkte Finanzierung der <sup>18</sup>F-FDG-PET bei Weichteilsarkomen, welche nur in wenigen großen Zentren gewährleistet wird. Kleine Versorgungszentren weisen häufig keine Nuklearmedizin auf. Zudem sollte die komplexe Behandlung von Weichteilsarkomen an großen multimodalen Zentren durchgeführt werden.

Die Rekrutierung der Probanden aus der Datenbank der Single Center Studie könnte zu einer Verzerrung aufgrund von unterschiedlich gewichteten Selektionsmechanismen und uneinheitlicher Datengewinnung geführt haben. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns könnten ebenso Reporting Bias zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben, da eventuelle Ereignisse nicht erfasst wurden.

Ferner könnte die Inhomogenität des Studienkollektivs Einfluss auf das Therapieansprechen und somit das Überleben haben: von 73 Patienten erhielten 30 eine zusätzliche Strahlentherapie, 27 von 73 Patienten unterzogen sich einer präoperativen Operation und 18 von 73 Patienten stellten sich bei Studieneinschluss bereits mit Rezidiv vor.

Um die genauen Einflussfaktoren auf einen Progress und das Gesamtüberleben erheben zu können, sowie mögliche Bias besser evaluieren und kontrollieren zu können, ist zukünftig eine prospektive randomisierte Studien notwendig.

## 6. Schlussfolgerung

Die  $^{18}\text{F}$ -FDG PET kann unter Anwendung der PERCIST Kriterien nach 2-4 Zyklen Chemotherapie plus Hyperthermie das progressionsfreie Überleben und die Zeit bis zu einem lokalen und ferneren Ereignis vorhersagen. Geringe Tumorlast bei Therapiestart sowie das Durchführen einer Strahlentherapie waren ebenfalls signifikant mit einem langen progressionsfreien Überleben assoziiert. Das Ansprechen in der CT unter Anwendung der RECIST 1.1 Kriterien ist kein unabhängiger Prädiktor.

## V Zusammenfassung

Weichteilsarkome sind eine seltene und heterogene Gruppe maligner mesenchymaler Tumore. Die Therapie basiert auf einem multimodalen Vorgehen mit Resektion, Chemotherapie und Strahlentherapie. Die Hyperthermie wird in Kombination mit der Chemotherapie eingesetzt. Diese retrospektive Studie bewertete den prognostischen Wert der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT bezüglich progressionsfreiem Überleben nach kombinierter Chemo- plus Hyperthermie in Patienten mit Weichteilsarkomen. 73 Patienten mit gesicherten WTS unterzogen sich vor Therapiebeginn und nach 2-4 Therapiezyklen einer  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT. Die Auswertung erfolgte anhand standardisierter Kriterien (PERCIST für die  $^{18}\text{F}$ -FDG PET und RECIST 1.1 für die CT). Das progressionsfreie Überleben als primärer Endpunkt, sowie das Eintreten eines Lokal- oder Fernereignisses als sekundäre Endpunkte wurden mit diesen Kriterien korreliert. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 22,2 Monate (IQR 17,3). Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines Progresses betrug 15,3 Monate. Ein metabolisches Therapieansprechen gemäß PERCIST konnte bei 60% ( $n=44/73$ ) der Patienten dokumentiert werden. Das progressionsfreie Überleben betrug im Schnitt 16,9 Monate (IQR 21,6). Ein metabolisches Ansprechen gemäß PERCIST zeigte sich als unabhängiger Prädiktor für das progressionsfreie Überleben ( $p$ -Wert 0,002; HR 0,35; 95% CI 0,18–0,68). Ein Therapieansprechen nach PERCIST war ebenfalls signifikant mit den sekundären Endpunkten assoziiert: Zeit bis zu einem lokalen Ereignis  $EE_{\text{Lokal}}$  ( $p$ -Wert 0,018; HR 0,34; 95% CI 0,18-0,86) und Zeit bis zu einem Fernereignis ( $EE_{\text{Fern}}$ ) ( $p$ -Wert 0,004; HR 0,29; 95%-CI 0,13-0,68).

Das morphologische Therapieansprechen anhand RECIST 1.1 wurde bei 30% der Patienten ( $n=22/73$ ) dokumentiert. Für diese Patienten war das Risiko für einen Progress ca. 2,7-fach geringer (HR 0,37; 95%-CI 0,16-0,83). Sie überlebten im Schnitt 19,1 Monate (IQR 23,9). Die RECIST 1.1 war ein signifikanter, jedoch abhängiger Prädiktor des progressionsfreien Überlebens ( $p$ -Wert 0,016; HR 0,37; 95%-CI 0,16-0,83).

Weitere unabhängige Prädiktoren für ein PFÜ waren eine zusätzliche Radiotherapie ( $p$ -Wert 0,004; HR 0,37; 95%-CI 0,19-0,72) und eine Tumorgöße bei Therapiestart  $<5,7\text{cm}$  ( $p$ -Wert 0,008; HR 0,42; 95%-CI 0,22-0,80)

Somit konnte gezeigt werden, dass die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET nach 2-4 Therapiezyklen einer Chemotherapie des Weichteilsarkoms das progressionsfreie Überleben mit hoher Wahrscheinlichkeit

vorhersagt. Die Änderung der Tumorgröße nach RECIST 1.1 ist bezüglich prognostischer Wertigkeit unterlegen, da vitaler Tumor nicht sicher von Nekrose oder reaktivem Ödem unterschieden werden kann.

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auflistung der WHO-Einteilung der malignen Weichteilsarkome im Erwachsenenalter .....	5
Tabelle 2: Grading-System der FNCLCC.....	6
Tabelle 3: TNM-Klassifikation nach AJCC/UICC 7th.....	9
Tabelle 4: Stadieneinteilung der AJCC/UICC 7th .....	9
Tabelle 5: 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit der WTS anhand der histopathologischen Einteilung.....	10
Tabelle 6: Tumorregression nach Salzer Kuntschik.....	13
Tabelle 7: Dichtewerte in der CT .....	18
Tabelle 8: Ansprechkriterien in der CT und PET .....	21
Tabelle 9: Materialienüberblick .....	26
Tabelle 10: Umrechnungsfaktoren $SUV_{max}$ Siemens Biograph ZU $SUV_{max}$ GE Discovery 690 .....	27
Tabelle 11: Studienkohorte .....	31
Tabelle 12: Studienergebnisse im Überblick: Überleben und Progress .....	34
Tabelle 13: Studienergebnisse im Überblick: Therapieansprechen.....	34
Tabelle 14: Ergebnisse der Univariaten Cox-Regressionsanalyse für das Progressionsfreie Überleben (PFÜ) .....	35
Tabelle 15: Ergebnisse der Univariaten Cox-Regressionsanalyse für lokale Ereignisse ( $EE_{Lokal}$ ) .....	41
Tabelle 16: Ergebnisse der Univariaten Cox-Regressionsanalyse für Fernereignisse ( $EE_{Fern}$ ) .....	42
Tabelle 17: Ergebnisse der Univariaten Cox-Regressionsanalyse für das PFÜ bei Patienten mit retroperitonealen WTS im Vergleich zu nicht-retroperitonealen Lokalisationen.....	44

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnostikalgorithmus .....	8
Abbildung 2: Orientierender multimodaler Therapiealgorithmus für Patienten mit Weichteilsarkomen .....	11
Abbildung 3: SarkKUM MÜNCHEN "Schema bei Erstdiagnose ohne vorherige Resektion" .....	12
Abbildung 4: SarkKUM MÜNCHEN "Schema bei Erstdiagnose mit vorheriger Resektion" .....	12
Abbildung 5: Flowchart des Patientenkollektivs .....	24
Abbildung 6: Diagnostik- und Therapieregime.....	25
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das PFÜ in Monaten. Ermittelt für PERCIST und RECIST 1.1 .....	37
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das PFÜ bei Patienten mit NR gemäß RECIST und AR gemäß PERCIST.....	38
Abbildung 9: 1. Beispiel für PET Responder (PR) und CT Non-Responder (SD):.....	39
Abbildung 10: 2. Beispiel für PET-Responder (PR) und CT Non-Responder (SD): .....	40
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für Lokal- & Fernereignisse in Monaten bestimmt gemäß PERCIST und RECIST 1.1 .....	43
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das PFÜ bei Patienten mit primären high-grade-WTS (n=55) .....	46
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für ein Lokal- und Fernereignis bei Patienten mit primären high-grade-Weichteilsarkomen (n=55).....	47

## Referenzen

1. Böcker, W., et al., *Pathologie*. 5th ed. 2012, München: Elsevier-Verlag Urban&Fischer.
2. Eary, J.F. and E.U. Conrad, *Imaging in sarcoma*. J Nucl Med, 2011. **52**(12): p. 1903-13.
3. Pisters, P.W., et al., *Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities*. J Clin Oncol, 1996. **14**(5): p. 1679-89.
4. Rath, F.-W. and M. Schönfelder, *Weichteilsarkome des Erwachsenen: Standarts, Molekularbiologie, Perspektiven*. Beiträge zur Onkologie, ed. W. Queißer and W. Scheithauser. Vol. 56. 2002, Basel: Karger.
5. Kneisl, J.S., M.M. Coleman, and C.P. Raut, *Outcomes in the management of adult soft tissue sarcomas*. J Surg Oncol, 2014. **110**(5): p. 527-38.
6. P., K. and S. C., *German Childhood Cancer Registry - Report 2013/14 (1980-2013)*. 2014, Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University: Mainz.
7. Schütte, J., et al. *Weichteilsarkome*. 2011.
8. C., F., B. J.A., and M. F., *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*. 4th. ed. Vol. fifth. 2013: IARC WHO.
9. Petersen, I., [*The new WHO classification and recent results in soft tissue tumor pathology*]. Pathologie, 2013. **34**(5): p. 436-48.
10. Coindre, J.M., *Grading of soft tissue sarcomas: review and update*. Arch Pathol Lab Med, 2006. **130**(10): p. 1448-53.
11. Guillou, L., et al., *Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma*. J Clin Oncol, 1997. **15**(1): p. 350-62.
12. Trojani, M., et al., *Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system*. Int J Cancer, 1984. **33**(1): p. 37-42.
13. Coindre, J.M., et al., *Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group*. J Clin Oncol, 1996. **14**(3): p. 869-77.
14. Goldblum, J.R., S.W. Weiss, and A.L. Folpe, *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. 6th. ed. 2013: Elsevier Verlag.
15. *Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2012. **23 Suppl 7**: p. vii92-9.
16. Czernin, J., M. Allen-Auerbach, and H.R. Schelbert, *Improvements in cancer staging with PET/CT: literature-based evidence as of September 2006*. J Nucl Med, 2007. **48 Suppl 1**: p. 78s-88s.
17. Folpe, A.L., et al., *(F-18) fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a predictor of pathologic grade and other prognostic variables in bone and soft tissue sarcoma*. Clin Cancer Res, 2000. **6**(4): p. 1279-87.
18. Shankar, L.K., et al., *Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials*. J Nucl Med, 2006. **47**(6): p. 1059-66.
19. S., E., B. D., and C. C., *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. 2010, New York: Springer.
20. Brown, F.M. and C.D. Fletcher, *Problems in grading soft tissue sarcomas*. Am J Clin Pathol, 2000. **114 Suppl**: p. S82-9.
21. Hoos, A., J.J. Lewis, and M.F. Brennan, [*Soft tissue sarcoma: prognostic factors and multimodal treatment*]. Chirurg, 2000. **71**(7): p. 787-94.
22. Collin, C., et al., *Localized extremity soft tissue sarcoma: an analysis of factors affecting survival*. J Clin Oncol, 1987. **5**(4): p. 601-12.
23. Markhede, G., L. Angervall, and B. Stener, *A multivariate analysis of the prognosis after surgical treatment of malignant soft-tissue tumors*. Cancer, 1982. **49**(8): p. 1721-33.

24. Coley, H.M., et al., *Incidence of P-glycoprotein overexpression and multidrug resistance (MDR) reversal in adult soft tissue sarcoma*. Eur J Cancer, 2000. **36**(7): p. 881-8.
25. Jain, A., et al., *Chemotherapy in adult soft tissue sarcoma*. Indian J Cancer, 2009. **46**(4): p. 274-87.
26. Rohrborn, A. and H.D. Roher, *[Surgical aspects in the multidisciplinary treatment of soft tissue sarcomas]*. Praxis (Bern 1994), 1998. **87**(34): p. 1050-60.
27. Issels, R.D., et al., *Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study*. Lancet Oncol, 2010. **11**(6): p. 561-70.
28. Kopp, H.G., et al., *Potential combination chemotherapy approaches for advanced adult-type soft-tissue sarcoma*. Am J Clin Dermatol, 2008. **9**(4): p. 207-17.
29. Lehnhardt, M., et al., *[Current state of neoadjuvant therapy of soft tissue sarcoma]*. Chirurg, 2011. **82**(11): p. 995-1000.
30. Patrikidou, A., et al., *Treating soft tissue sarcomas with adjuvant chemotherapy*. Curr Treat Options Oncol, 2011. **12**(1): p. 21-31.
31. Schlemmer, M., et al., *[Principles, technology and indication of hyperthermia and part body hyperthermia]*. Radiologe, 2004. **44**(4): p. 301-9.
32. Lindner, L.H., et al., *[Systemic therapy and hyperthermia for locally advanced soft tissue sarcoma]*. Chirurg, 2014. **85**(5): p. 398-403.
33. Lindner, L.H. and R.D. Issels, *Hyperthermia in soft tissue sarcoma*. Curr Treat Options Oncol, 2011. **12**(1): p. 12-20.
34. Dietzel, F., *Basic principles in hyperthermic tumor therapy*. Recent Results Cancer Res, 1983. **86**: p. 177-90.
35. Issels, R.D., *Tumormanual Knochen und Weichteilsarkome*, in *Tumorzentrum München*, M.K.u.P.I.L. Großhadern, Editor. 2011, W. Zuckschwerdt Verlag: München.
36. Kuhnen, C., et al., *[Therapy-induced tumor regression in adult soft tissue sarcomas-morphological findings]*. Pathologe, 2004. **25**(6): p. 437-44.
37. Salzer-Kuntschik, M., et al., *Morphological grades of regression in osteosarcoma after polychemotherapy - study COSS 80*. J Cancer Res Clin Oncol, 1983. **106** Suppl: p. 21-4.
38. Kauffmann, G., R. Sauer, and W. Weber, *Radiologie-Bildgebende Verfahren, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Strahlenschutz*. 2011, Elsevier Urban & Fischer-Verlag: München.
39. Reiser, M.F., K. Fritz-Peter, and J. Debus, *Duale Reihe: Radiologie*. 3th ed. 2011: Thieme.
40. Early, P.J., *Use of diagnostic radionuclides in medicine*. Health Phys, 1995. **69**(5): p. 649-61.
41. Brownell, G.L., *A history of positron imaging*. Physics Research Laboratory, Massachusetts General Hospital, MIT, 1999.
42. Portnow, L.H., D.E. Vaillancourt, and M.S. Okun, *The history of cerebral PET scanning: from physiology to cutting-edge technology*. Neurology, 2013. **80**(10): p. 952-6.
43. Beyer, T., D.W. Townsend, and T.M. Blodgett, *Dual-modality PET/CT tomography for clinical oncology*. Q J Nucl Med, 2002. **46**(1): p. 24-34.
44. Beyer, T., et al., *A combined PET/CT scanner for clinical oncology*. J Nucl Med, 2000. **41**(8): p. 1369-79.
45. Nutt, R., *1999 ICP Distinguished Scientist Award. The history of positron emission tomography*. Mol Imaging Biol, 2002. **4**(1): p. 11-26.
46. Farwell, M.D., D.A. Pryma, and D.A. Mankoff, *PET/CT imaging in cancer: current applications and future directions*. Cancer, 2014. **120**(22): p. 3433-45.
47. Schicha, H. and O. Schober, *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung*. 7th ed. 2013: Schattauer.
48. Lonsdale, M.N. and T. Beyer, *Dual-modality PET/CT instrumentation-today and tomorrow*. Eur J Radiol, 2010. **73**(3): p. 452-60.
49. Rohren, E.M., T.G. Turkington, and R.E. Coleman, *Clinical applications of PET in oncology*. Radiology, 2004. **231**(2): p. 305-32.
50. Townsend, D.W., *Physical principles and technology of clinical PET imaging*. Ann Acad Med Singapore, 2004. **33**(2): p. 133-45.

51. Humm, J.L., A. Rosenfeld, and A. Del Guerra, *From PET detectors to PET scanners*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003. **30**(11): p. 1574-97.
52. Blodgett, T.M., C.C. Meltzer, and D.W. Townsend, *PET/CT: form and function*. Radiology, 2007. **242**(2): p. 360-85.
53. Kapoor, V., B.M. McCook, and F.S. Torok, *An introduction to PET-CT imaging*. Radiographics, 2004. **24**(2): p. 523-43.
54. Melcher, C.L., *Scintillation crystals for PET*. J Nucl Med, 2000. **41**(6): p. 1051-5.
55. Schoder, H., et al., *PET/CT: a new imaging technology in nuclear medicine*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003. **30**(10): p. 1419-37.
56. Delbeke, D., et al., *Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0*. J Nucl Med, 2006. **47**(5): p. 885-95.
57. McDermott, S. and S.J. Skehan, *Whole body imaging in the abdominal cancer patient: pitfalls of PET-CT*. Abdom Imaging, 2010. **35**(1): p. 55-69.
58. Cohade, C. and R.L. Wahl, *Applications of positron emission tomography/computed tomography image fusion in clinical positron emission tomography-clinical use, interpretation methods, diagnostic improvements*. Semin Nucl Med, 2003. **33**(3): p. 228-37.
59. Czernin, J., M.R. Benz, and M.S. Allen-Auerbach, *PET/CT imaging: The incremental value of assessing the glucose metabolic phenotype and the structure of cancers in a single examination*. Eur J Radiol, 2010. **73**(3): p. 470-80.
60. Berry, J.D. and G.J. Cook, *Positron emission tomography in oncology*. Br Med Bull, 2006. **79-80**: p. 171-86.
61. Gatenby, R.A. and R.J. Gillies, *Why do cancers have high aerobic glycolysis?* Nat Rev Cancer, 2004. **4**(11): p. 891-9.
62. Czernin, J. and M.E. Phelps, *Positron emission tomography scanning: current and future applications*. Annu Rev Med, 2002. **53**: p. 89-112.
63. Vallabhajosula, S., *(18)F-labeled positron emission tomographic radiopharmaceuticals in oncology: an overview of radiochemistry and mechanisms of tumor localization*. Semin Nucl Med, 2007. **37**(6): p. 400-19.
64. Chung, H.W., et al., *FDG PET/CT metabolic tumor volume and total lesion glycolysis predict prognosis in patients with advanced lung adenocarcinoma*. J Cancer Res Clin Oncol, 2014. **140**(1): p. 89-98.
65. Lee, J.W., et al., *Prognostic Value of Metabolic Tumor Volume and Total Lesion Glycolysis on Preoperative (1)(8)F-FDG PET/CT in Patients with Pancreatic Cancer*. J Nucl Med, 2014. **55**(6): p. 898-904.
66. Alkadhi, H., et al., *Wie funktioniert CT?* 2011, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
67. Goldman, L.W., *Principles of CT and CT technology*. J Nucl Med Technol, 2007. **35**(3): p. 115-28; quiz 129-30.
68. Townsend, D.W., *A combined PET/CT scanner: the choices*. J Nucl Med, 2001. **42**(3): p. 533-4.
69. Townsend, D.W., *Dual-modality imaging: combining anatomy and function*. J Nucl Med, 2008. **49**(6): p. 938-55.
70. Townsend, D.W., *Positron emission tomography/computed tomography*. Semin Nucl Med, 2008. **38**(3): p. 152-66.
71. Townsend, D.W. and T. Beyer, *A combined PET/CT scanner: the path to true image fusion*. Br J Radiol, 2002. **75 Spec No**: p. S24-30.
72. Israel, O. and A. Kuten, *Early detection of cancer recurrence: 18F-FDG PET/CT can make a difference in diagnosis and patient care*. J Nucl Med, 2007. **48 Suppl 1**: p. 28s-35s.
73. Ratib, O., *PET/CT image navigation and communication*. J Nucl Med, 2004. **45 Suppl 1**: p. 46s-55s.
74. Townsend, D.W., T. Beyer, and T.M. Blodgett, *PET/CT scanners: a hardware approach to image fusion*. Semin Nucl Med, 2003. **33**(3): p. 193-204.
75. Bockisch, A., et al., *[Principles of PET/CT and clinical application]*. Radiologe, 2004. **44**(11): p. 1045-54.
76. Jerusalem, G., et al., *PET scan imaging in oncology*. Eur J Cancer, 2003. **39**(11): p. 1525-34.

77. Sureshbabu, W. and O. Mawlawi, *PET/CT imaging artifacts*. J Nucl Med Technol, 2005. **33**(3): p. 156-61; quiz 163-4.
78. Eary, J.F., et al., *Sarcoma tumor FDG uptake measured by PET and patient outcome: a retrospective analysis*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002. **29**(9): p. 1149-54.
79. Evilevitch, V., et al., *Reduction of glucose metabolic activity is more accurate than change in size at predicting histopathologic response to neoadjuvant therapy in high-grade soft-tissue sarcomas*. Clin Cancer Res, 2008. **14**(3): p. 715-20.
80. Kasper, B., et al., *The use of fluorine-18 fluorodesoxyglycose-positron emission tomography for treatment monitoring in patients with soft tissue sarcomas*. Hell J Nucl Med, 2010. **13**(1): p. 40-4.
81. Schulte, M., et al., *Fluorodeoxyglucose positron emission tomography of soft tissue tumours: is a non-invasive determination of biological activity possible?* Eur J Nucl Med, 1999. **26**(6): p. 599-605.
82. Bar-Shalom, R., et al., *Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management*. J Nucl Med, 2003. **44**(8): p. 1200-9.
83. Phelps, M.E., *Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. **97**(16): p. 9226-33.
84. Poeppel, T.D., et al., *PET/CT for the staging and follow-up of patients with malignancies*. Eur J Radiol, 2009. **70**(3): p. 382-92.
85. Jacene, H.A., et al., *Assessment of interobserver reproducibility in quantitative 18F-FDG PET and CT measurements of tumor response to therapy*. J Nucl Med, 2009. **50**(11): p. 1760-9.
86. Weber, W.A., *Assessing tumor response to therapy*. J Nucl Med, 2009. **50** Suppl 1: p. 1s-10s.
87. Therasse, P., et al., *New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada*. J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(3): p. 205-16.
88. Wahl, R.L., et al., *From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors*. J Nucl Med, 2009. **50** Suppl 1: p. 122s-50s.
89. Eisenhauer, E.A., et al., *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. Eur J Cancer, 2009. **45**(2): p. 228-47.
90. Eary, J.F., et al., *Sarcoma mid-therapy [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET) and patient outcome*. J Bone Joint Surg Am, 2014. **96**(2): p. 152-8.
91. Lordick, F., *Optimizing neoadjuvant chemotherapy through the use of early response evaluation by positron emission tomography*. Recent Results Cancer Res, 2012. **196**: p. 201-11.
92. Lordick, F., et al., *PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial*. Lancet Oncol, 2007. **8**(9): p. 797-805.
93. Weber, W.A., et al., *Reproducibility of metabolic measurements in malignant tumors using FDG PET*. J Nucl Med, 1999. **40**(11): p. 1771-7.
94. Beyer, T., et al., *Acquisition protocol considerations for combined PET/CT imaging*. J Nucl Med, 2004. **45** Suppl 1: p. 25s-35s.
95. Krause, B.J., et al., *FDG-PET/CT in der Onkologie*, D.G.f. Nuklearmedizin, Editor. 2007, DGN eV. p. 291-301.
96. Fendler, W.P., et al., *PET response criteria in solid tumors predicts progression-free survival and time to local or distant progression after chemotherapy with regional hyperthermia for soft-tissue sarcoma*. J Nucl Med, 2015. **56**(4): p. 530-7.
97. Fendler, W.P., et al., *Evaluation of several FDG PET parameters for prediction of soft tissue tumour grade at primary diagnosis and recurrence*. Eur Radiol, 2015. **25**(8): p. 2214-21.
98. Benz, M.R., et al., *Correlation between glycolytic phenotype and tumor grade in soft-tissue sarcomas by 18F-FDG PET*. J Nucl Med, 2010. **51**(8): p. 1174-81.
99. Administration, U.S.F.a.D., *Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics*, U.D.o.H.a.H. Services, Editor. 2007: Rockville, MD.

100. Youden, W.J., *Index for rating diagnostic tests*. *Cancer*, 1950. **3**(1): p. 32-5.
101. Benz, M.R., et al., *FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft-tissue sarcomas*. *Clin Cancer Res*, 2009. **15**(8): p. 2856-63.
102. Herrmann, K., et al., *18F-FDG-PET/CT Imaging as an early survival predictor in patients with primary high-grade soft tissue sarcomas undergoing neoadjuvant therapy*. *Clin Cancer Res*, 2012. **18**(7): p. 2024-31.
103. Cook, G.J., E.A. Wegner, and I. Fogelman, *Pitfalls and artifacts in 18FDG PET and PET/CT oncologic imaging*. *Semin Nucl Med*, 2004. **34**(2): p. 122-33.
104. Benz, M.R., et al., *Treatment monitoring by 18F-FDG PET/CT in patients with sarcomas: interobserver variability of quantitative parameters in treatment-induced changes in histopathologically responding and nonresponding tumors*. *J Nucl Med*, 2008. **49**(7): p. 1038-46.
105. Eiber, M., et al., *Performance of whole-body integrated 18F-FDG PET/MR in comparison to PET/CT for evaluation of malignant bone lesions*. *J Nucl Med*, 2014. **55**(2): p. 191-7.
106. Schmidt, G.P., et al., *Screening for bone metastases: whole-body MRI using a 32-channel system versus dual-modality PET-CT*. *Eur Radiol*, 2007. **17**(4): p. 939-49.
107. Willeumier, J.J., et al., *Individualised risk assessment for local recurrence and distant metastases in a retrospective transatlantic cohort of 687 patients with high-grade soft tissue sarcomas of the extremities: a multistate model*. *BMJ Open*, 2017. **7**(2): p. e012930.
108. Youssef, E., et al., *Long-term outcome of combined modality therapy in retroperitoneal and deep-trunk soft-tissue sarcoma: analysis of prognostic factors*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **54**(2): p. 514-9.
109. Collin, C.F., et al., *Prognostic factors for local recurrence and survival in patients with localized extremity soft-tissue sarcoma*. *Semin Surg Oncol*, 1988. **4**(1): p. 30-7.
110. Strander, H., I. Turesson, and E. Cavallin-Stahl, *A systematic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas*. *Acta Oncol*, 2003. **42**(5-6): p. 516-31.
111. Lazarev, S., et al., *Preoperative vs postoperative radiation therapy in localized soft tissue sarcoma: Nationwide patterns of care and trends in utilization*. *Pract Radiat Oncol*, 2017.
112. Herbert, S.H., et al., *Limb-preserving treatment for soft tissue sarcomas of the extremities. The significance of surgical margins*. *Cancer*, 1993. **72**(4): p. 1230-8.
113. Zagars, G.K., et al., *Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 1225 patients*. *Cancer*, 2003. **97**(10): p. 2530-43.
114. Storm, F.K. and D.M. Mahvi, *Diagnosis and management of retroperitoneal soft-tissue sarcoma*. *Ann Surg*, 1991. **214**(1): p. 2-10.
115. Dickinson, I.C., et al., *Surgical margin and its influence on survival in soft tissue sarcoma*. *ANZ J Surg*, 2006. **76**(3): p. 104-9.
116. Santoro, A., et al., *Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group*. *J Clin Oncol*, 1995. **13**(7): p. 1537-45.
117. Wall, N. and H. Starkhammar, *Chemotherapy of soft tissue sarcoma--a clinical evaluation of treatment over ten years*. *Acta Oncol*, 2003. **42**(1): p. 55-61.
118. Tsukamoto, E. and S. Ochi, *PET/CT today: system and its impact on cancer diagnosis*. *Ann Nucl Med*, 2006. **20**(4): p. 255-67.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>AI-Regime</b>	Ifosfamid + Doxorubicin Schema
<b>AJCC</b>	American Joint Committee on Cancer
<b>AR</b>	Therapieansprechen (any response)
<b>AUC</b>	Area under curve
<b>BGO</b>	Bismuthgermanatkristalle
<b><sup>137</sup>Ce</b>	<sup>137</sup> Caesium
<b>CI</b>	Confidenzintervall
<b>CR</b>	Complete response
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>DGHO</b>	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
<b>DGN</b>	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
<b>EDIC-Regime</b>	Epirubicin + Dacarbacin
<b>EE<sub>Fern</sub></b>	Eintritt Fernereignisses
<b>EE<sub>Lokal</sub></b>	Eintritt lokales Ereignisse
<b>EORTC</b>	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
<b><sup>18</sup>F-FDG</b>	2-( <sup>18</sup> F)Fluor-2-Deoxy-D-Glukose
<b>FNCLCC</b>	French Federation Nationale des Centers de Lutte Contre le Cancer
<b>FOV</b>	Field-of-view
<b><sup>68</sup>Ge</b>	<sup>68</sup> Germanium
<b>GIST</b>	Gastrointestinaler Stromatumor
<b>HE</b>	Hounsfield-Einheiten
<b>HPF</b>	High Power Field (Hauptgesichtsfeld)
<b>IARC</b>	International Agencyfor Research on Cancer
<b>HR</b>	Hazard Ratio

<b>IQA</b>	Interquartalabstand
<b>IQR</b>	Interquartilabstand
<b>keV</b>	Kilo-Elektronenvolt
<b>LHT</b>	Oberflächenhyperthermie
<b>LOR</b>	Line of Response
<b>LSO</b>	Lutetiumoxyorthosilicat-kristalle
<b>LYSO</b>	Lutetiumyttriumoxoorthosilicat-kristalle
<b>Mbq</b>	Megabecquerel
<b>MeV</b>	Mega-Elektronenvolt
<b>Mini-ICE</b>	Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid
<b>MFH</b>	Myofibroblastische Sarkome
<b>MPNST</b>	Maligner peripherer Nervenscheidentumor
<b>MRT</b>	Magentresonanz-Tomographie
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>NR</b>	Kein Therapieansprechen (No response)
<b>PBH</b>	Teilkörperhyperthermie
<b>PD</b>	Progressive disease
<b>PERCIST</b>	Positron Emission Response Criteria in Solid Tumors
<b>PET</b>	Positronen-Emissions-Tomographie
<b>PFS</b>	Progressionsfreie Überleben
<b>PFÜ</b>	Progressionsfreie Überleben
<b>PR</b>	Partial response
<b>RECIST</b>	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
<b>RHT</b>	Regionalen Tiefenhyperthermie
<b>ROC</b>	Receiver Operating Characteristic
<b>ROI</b>	Region of Interest
<b>SarkUM</b>	Sarkomzentrum München

<b>SA</b>	Standartabweichung
<b>SD</b>	Stable disease
<b>SK</b>	Salzer Kuntschik
<b>STS</b>	Weichteilsarkome
<b>SUV</b>	Standardized uptake value
<b>TLG</b>	Total Lesion Glykolyse
<b>TTP</b>	Time to Progression
<b>UICC</b>	International Union against Cancer
<b>WHO</b>	Weltgesundheitsorganisation
<b>WTS</b>	Weichteilsarkome

## Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit und die damit verbundene Erstellung einer Dissertation ist nie das Werk einer einzelnen Person. Deshalb ist es jetzt, am Ende dieser Arbeit Zeit, dass ich mich bei allen Menschen bedanke, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation tatkräftig unterstützt haben.

Mein erster Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Peter Bartenstein für die Möglichkeit, in der Klinik für Nuklearmedizin der LMU zu promovieren und mit außergewöhnlichen Menschen zusammenzuarbeiten zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt meinen Betreuern PD. Dr. med. Wolfgang Fendler & Univ.-Prof. Dr. med. Marcus Hacker. Vielen Dank für großartige Unterstützung, die wertvollen Diskussionen, die hilfreichen Anregungen und schnellen Korrekturen. Ohne sie wäre diese Arbeit niemals so zustande gekommen.

Weiterhin möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Lars Lindner bedanken, für Nutzung und Einsicht in die Datenband des SarkUM, sowie der Hyperthermie. Er war mein Ansprechpartner in allen Fragen zu Patienten, der Weichteilsarkome und der Hyperthermie.

Außerdem danke ich Prof. Dr. med. Thomas Knösel für die Begutachtung und Bewertung aller pathologischen Präparate.

Mein letzter und besonderer Dank gilt meinen Eltern Lutz und Sabine Lehmann, die mich auf meinem bisherigen Lebensweg in allem bedingungslos unterstützt und begleitet haben.