

**AUS DER ABTEILUNG
FÜR NUKLEAEMEDIZIN
Prof. Dr. med. Christoph Eilles**

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**DIFFERENZIALDIAGNOSE VON NIEDRIG- UND HOCHMALIGNEN GLIOMEN
MITTELS O-(2-[18F]FLUORETHYL-L-TYROSIN-POSITRONEN-EMISSIONS-
TOMOGRAPHIE (FET-PET)**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Birgit Kießwetter

2012

**AUS DER ABTEILUNG
FÜR NUKLEARMEDIZIN
Prof. Dr. med. Christoph Eilles**

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**DIFFERENZIALDIAGNOSE VON NIEDRIG- UND HOCHMALIGNEN GLIOMEN
MITTELS O-(2-[18F]FLUORETHYL-L-TYROSIN-POSITRONEN-EMISSIONS-
TOMOGRAPHIE (FET-PET)**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Birgit Kießwetter

2012

Dekan: ***Prof. Dr. Dr. med. Torsten Reichert***

1. Berichterstatter: ***PD Dr. med. Jörg Marienhagen***

2. Berichterstatter: ***PD Dr. med. Martin Proescholdt***

Tag der mündlichen Prüfung: ***01.08.2012***

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung und Grundlagen	8
1.1 Gliome	8
1.2 Positronen-Emissions-Tomographie (PET).....	12
1.2.1 Physikalische Grundlagen der PET.....	12
1.2.2 Radiopharmakon O-2-[18F] Fluorethyl)-L-Tyrosin (FET)	15
1.3 Zielsetzung der Studie	17
2 Darstellung der Studie.....	18
2.1 Patientenkollektiv	18
2.2 Untersuchungsablauf	20
2.3 Datenanalyse und Statistik	21
2.4 Ergebnisse.....	24
2.4.1 Anreicherung bei niedriggradigen Gliomen	26
2.4.2 Anreicherung bei höhergradigen Gliomen.....	28
2.4.3 Vergleich der Phasen bei niedrigmalignen Gliomen.....	31
2.4.4 Vergleich der Phasen bei hochmalignen Gliomen	32
2.4.5 Differenzierung zwischen niedrig- und hochmalignen Gliomen	33
3 Diskussion.....	40
4 Zusammenfassung	48
5 Literaturverzeichnis.....	50
6 Anhang	55

1 Einleitung und Grundlagen

1.1 Gliome

Als Gliome werden hirneigene Tumore bezeichnet, die von der Glia, dem Binde- und Stützgewebe des Gehirns ihren Ausgang nehmen. Die Inzidenz der Gliome ist in den USA und Europa mit 7-11 pro 100.000 Einwohner höher als in Asien mit 2-4 pro 100.000 Einwohner. Männer erkranken häufiger als Frauen (1,2-1.9: 1).

Ursprungszellen der Gliome sind hauptsächlich Astrozyten mit ihrer Stütz-, Schutz-, und Ernährungsfunktion, die markscheidenbildenden Oligodendrozyten und das die Hirnventrikel auskleidende Ependym.

Nach dem Ausmaß der Entdifferenzierung und Malignisierung werden die Gliome nach der WHO-Klassifikation in vier Grade eingeteilt.

WHO-Grad I Astrozytome in der klassischen Form des pilozytischen Astrozytoms sind seltene, meist bei Kindern und jungen Patienten im Bereich der Mittellinienstrukturen vorkommende und in der Regel gut abgrenzbare Tumore, die durch eine vollständige Resektion chirurgisch heilbar sind (1).

Die WHO-Grad II Gliome treten meist im jungen bis mittleren Erwachsenenalter auf. Sie werden auch als niedriggradige Gliome oder Low-grade-Gliome bezeichnet. Histologisch sind diffuse Astrozytome, Oligodendrogliome oder Mischgliome abzugrenzen. Neben dem infiltrativen Charakter der WHO-Grad II Gliome ist ihnen auch das Potential zur Entartung eigen.

Die klinischen Symptome entstehen durch lokale Kompression und hängen von der Lage des Tumors ab. Überwiegend fallen die Patienten durch Krampfanfälle und selten durch eine Hirndrucksymptomatik oder ein fokal-neurologisches Defizit auf (2).

Histologisch erkennt man bei niedriggradigen Gliomen ein uniformes Bild aus differenzierten Zellen, einer erhöhten Zellzahl und einem niedrigen Proliferationspotential ohne

Malignitätszeichen. Vorbestehende Blutgefäße werden verdrängt, das infiltrierte Gewebe im Randbereich ist gut erhalten.

In der Kernspintomographie stellen sich WHO-Grad II Gliome typischerweise als nicht Kontrast aufnehmende, oft nur wenig raumfordernde Läsion mit unterschiedlich scharfer Grenze zum umgebenden Gehirn dar. In der T1-Sequenz ist die Signalgebung üblicherweise homogen und hypointens, in der T2-Sequenz homogen und hyperintens (3).

Die Bildgebung mittels MRT weist insofern Probleme auf, als dass das Tumorsignal dessen eines perifokalen Ödems gleicht, wodurch die Grenze zwischen infiltrativ wachsendem Tumor und reaktiv ödematösem Hirngewebe häufig schwer zu definieren ist.

Das mediane Überleben liegt bei 4-7 Jahren, bei einem oligodendroglialem Tumoranteil sind Verläufe über 10 Jahre bekannt.

Bei mehr als der Hälfte der Patienten mit niedriggradigem Gliom kommt es im Verlauf zu einer malignen Transformation in einen höhergradigen Tumor.

Kontroversen bestehen bei der Frage des initialen Managements: reine Verlaufsbeobachtung (mit oder ohne histologischer Diagnose) versus aktives Vorgehen mit Resektion und Nachbehandlung. Unbestritten ist die Indikation zum aktiven Vorgehen bei Manifestation von neurologischen Defiziten oder Auftreten eines Masseneffekts (4).

Die Langzeitprognose lässt sich allerdings nur bei vollständiger Tumorentfernung deutlich verbessern, eine Teilresektion allein hat in den bisherigen Studien keine Verbesserung der Prognose erbracht (5).

Als weitere Therapieoptionen gelten die Chemo- oder Strahlentherapie, wobei die Langzeitfolgen bei der Radiotherapie gefürchtet sind. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 6 Jahren wurden neurokognitive Einbußen bis Demenz bei über einem Drittel der Patienten beobachtet. Die Prognose ist mit derjenigen von chirurgisch komplett resezierten Patienten vergleichbar (6).

Der Wert der Chemotherapie bei niedriggradigen Gliomen ist gleichsam umstritten. Weder als Primärtherapie noch als postoperative Therapie konnten in randomisierten, kontrollierten Studien Therapieerfolge erzielt werden (7).

Zu den WHO-Grad III Gliomen gehören anaplastische Astrozytome, Oligodendrogliome und oligoastrozytäre Mischgliome. Anaplastische Astrozytome machen etwa 30 % aller Astrozytome aus. Das Haupterkrankungsalter liegt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr.

Die Symptomatik kommt hier vor allem durch Kompression benachbarter Strukturen zustande.

Klinisch fallen die Patienten zum Teil durch Krampfanfälle auf, durch die zunehmende Hirndrucksymptomatik stellen sich Kopfschmerzen, Sehstörungen und Übelkeit ein, oft auch begleitet durch ein langsam fortschreitendes fokal-neurologisches Defizit.

In der Kernspintomographie zeigt sich eine inhomogene, randbetonte Kontrastmittel – aufnehmende Läsion mit einem ausgeprägten perifokalen Ödem ohne scharfe Grenze zum umgebenden Gehirn.

Eine möglichst vollständige Resektion verbessert die Prognose, ist jedoch wegen des infiltrativen Wachstums in der Regel nicht möglich. Daher ist zumindest eine deutliche Verkleinerung der Tumormasse anzustreben.

Nach der Operation wird das Tumorbett nachbestrahlt. Bei Inoperabilität kann eine Gamma-Knife-Behandlung vorgenommen werden. Eine anschließende Chemotherapie hat sich bewährt. Das ausgeprägte perifokale Ödem kann durch Mannitol- und hochdosierte Steroidgabe reduziert werden. Die Prognose ist trotz Behandlung ausgesprochen schlecht, die mediane Überlebenszeit beträgt 2 bis 3 Jahre (8).

WHO-Grad IV Gliome treten als Glioblastoma multiforme auf. Dieser Tumor präsentiert sich als ein völlig entdifferenzierter und hochmaligner Tumor. Das Glioblastom macht mehr als die Hälfte aller Gliome aus und ist somit die häufigste Form der hirneigenen Tumore.

Der Altersgipfel liegt zwischen dem 45. und 70. Lebensjahr, betrifft also bevorzugt das höhere Erwachsenenalter, wo sich direkt ein primäres Glioblastom ohne Vorstufen entwickelt.

Glioblastome bei jüngeren Patienten entstehen meist als sekundäre Astrozytome aus einem vorbestehenden, diffusen oder anaplastischen Astrozytom WHO Grad II oder III im Rahmen von einem Rezidivwachstum bzw. Progression mit Malignisierung.

Symptome, die auf das Vorhandensein eines Glioblastoms hindeuten sind starke Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen oder epileptische Anfälle. Durch das schnelle

Wachstum tritt auch eine zunehmende Hirndrucksymptomatik oder ein fortschreitendes fokal-neurologisches Defizit auf.

Histologisch handelt es sich um zeldichte, astrozytär differenzierte Tumoren, die diffus das umgebende reaktiv veränderte Hirngewebe infiltrieren.

Entscheidend für die Abgrenzung des Glioblastoms gegenüber anaplastischen Astrozytomen ist nach der WHO-Klassifikation der Nachweis von glomeruloiden pathologischen Neovaskularisationen und Tumorgewebsnekrosen.

In der CT-Bildgebung mit Kontrastmittel erscheint das Glioblastom unregelmäßig begrenzt, solide oder ringförmig geformt mit randständig starker Kontrastmittelaufnahme (ringförmiges Enhancement) und zentraler Hypodensität (Nekrose). In der Umgebung des Tumors bildet sich typischerweise ein perifokales Ödem (9).

Die optimale Therapie mit möglichst vollständiger Resektion sowie nachfolgender Teilhirnradiatio und adjuvanter Chemotherapie mit Temozolomid in 6 Zyklen kann die mittlere Überlebenszeit nach aktueller Studienlage nur um einige Monate verlängern und Symptome lindern. Die Prognose beträgt trotz aggressiver Behandlung nur etwa ein Jahr.

Neue Substanzen und Wirkprinzipien der Glioblastom-Therapie sind momentan Gegenstand der klinischen Forschung. In zahlreichen Studien wird das Outcome der Patienten mit alleiniger Chemotherapie, Chemotherapie mit Strahlentherapie und Kombinationstherapien von z.B. Tremodal mit Lomustin (CCNU), mit dem Peptid Cilengitide (CENTRIC-Studie) oder mit Bevacizumab (GLARIUS-Studie) untersucht (10, 11, 12, 13, 14).

Die Magnet-Resonanz-Tomografie ist für die Diagnose und Differenzialdiagnose von intrazerebralen Tumoren als das Verfahren der ersten Wahl anzusehen.

Mit Hilfe der röntgenstrahlungsfreien MRT kann die morphologische Erscheinung der Läsion in den verschiedenen Wichtungen und dem Kontrastmittelaufnahmeverhalten meist gut dargestellt werden. Die Tumorlokalisation, Binnenstruktur sowie Störungen der Blut-Hirn-Schranke lässt eine zuverlässige Charakterisierung der meisten Tumore zu.

Die T1-Wichtung wird verwendet, um die Beziehung des Tumors zu der normalen Hirnanatomie darzustellen und um nach Kontrastmittelgabe den eigentlichen Tumor gegen

Begleitreaktionen (Ödeme) besser abgrenzen zu können. Mit der T2-gewichteten Sequenz (oft ergänzt durch FLAIR-Sequenz) kann die größte Ausdehnung erfasst werden, jedoch erlaubt diese Wichtung keine Differenzierung zwischen Tumorgewebe und Begleitödem (15). Die Unterscheidung des histologischen Grades nach der WHO-Klassifikation ist eine der wichtigsten Fragen an die Bildgebung bei Erstdiagnose eines mutmaßlichen Glioms.

Hier weist die Darstellung mittels MRT Grenzen auf. Neben der mangelnden Unterscheidung des Tumors vom Begleitödem kann es posttherapeutisch durch radiogene oder entzündliche Veränderungen des peritumoralen Hirngewebes zu einer pathologischen Kontrastmittelaufnahme kommen, deren Abgrenzung gegenüber einem Tumorrezidiv schwierig werden kann (16, 17).

1.2 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

1.2.1 Physikalische Grundlagen der PET

Da die morphologische Darstellung mittels MRT allein zur Darstellung der Tumore meist nicht ausreicht, wurden andere, nicht invasive Verfahren der Bildgebung entwickelt, die auf der Darstellung von Stoffwechselaktivitäten wie der Aufnahme von Glukose und Aminosäuren, Diffusionsvorgängen oder dem Gehalt an bestimmten Metaboliten im Gewebe basieren.

Als typische Indikationen der metabolischen Bildgebung bei malignen Hirntumoren gelten das präoperative Tumorgrading, die Optimierung von Biopsieorten für die Stereotaxie, der Therapieerfolg z.B. nach Radiatio und/oder Chemotherapie und die Differenzialdiagnose Narbe/Rezidiv.

Zunehmend an Bedeutung gewinnt hierbei die Positronenemissionstomographie (PET) (18).

Bei diesem nuklearmedizinischen Verfahren wird die Stoffwechselaktivität von Organen und Geweben dargestellt, indem man dem Patienten eine radioaktiv markierte Substanz intravenös verabreicht und die Verteilung dieses sogenannten „Tracers“ im Körper misst.

Das PET-Gerät enthält einige hundert ringförmig um den Patienten angeordnete Szintillationsdetektoren, die auch γ -Detektoren genannt werden.

Diese erfassen die Verteilung hochenergetischer Photonen, die bei der Wechselwirkung der injizierten positronen-emittierenden Radionuklide mit einem Elektron im Körper in einem Winkel von 180° zueinander ausgesandt werden.

Fällt nun ein Röntgen-Photon auf einen Szintillationskristall, kommt es zu einem Lichtimpuls, der durch einen Photomultiplier verstärkt und in einen elektrischen Impuls umgewandelt wird.

Die Registrierung dieser zeitgleich entstehenden Signale über den PET-Scanner ermöglicht eine exakte räumliche Lokalisation der Strahlungsquelle sowie aus der Anzahl der empfangenen Strahlungssignale eine Aussage über die Höhe der Stoffwechselaktivität in dem Bereich, wo sich die markierte Substanz anreichert.

Aus einer Reihe verschiedener Projektionen der Aktivitätsverteilung in einer Schicht lassen sich mit den Bildrekonstruktionsmethoden der Röntgen-Computertomographie Schnittbilder erzeugen. Die Auflösung eines PET-Scanners von etwa 5 Millimeter ist höher als die einer herkömmlichen szintigraphischen Gammakamera (19).

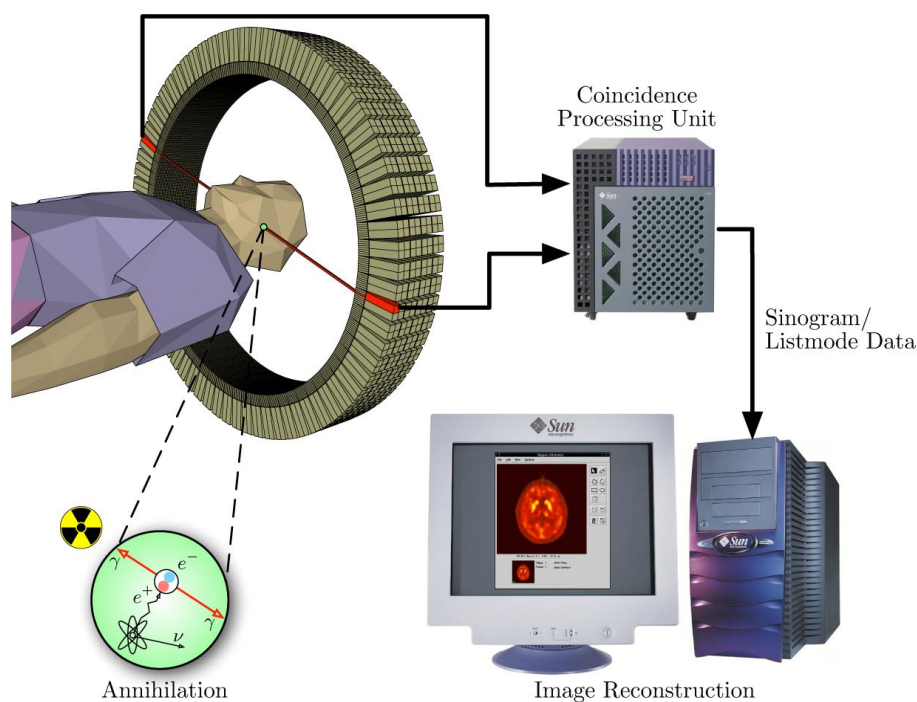


Abbildung 1: Funktionsprinzip des Positronen-Emissions-Tomographen

Released by its author: <http://www.jens-langner.de>

Geladen am 20.01.2011

Radiopharmaka, die in der angloamerikanischen Literatur auch „Tracer“ genannt werden, sind Substanzen, die mit einem Radionuklid markiert worden sind.

Die am häufigsten verwendeten Isotope hierfür sind Kohlenstoff-11 (^{11}C), Stickstoff-13 (^{13}N), Sauerstoff-15 (^{15}O) und- wie in der vorliegenden Untersuchung angewandt, Fluor-18 (^{18}F).

Vorwiegend wird das ^{18}F zur Markierung bei der Positronen-Emissions-Tomographie verwendet, da der Tracer andernorts hergestellt und zum Ort der Anwendung transportiert werden kann.

In den letzten 20 Jahren wurde vor allem der Glukosestoffwechsel mit (^{18}F)-Fluor-Deoxy-D-Glucose als Verfahren zur Beurteilung von cerebralen Gliomen eingesetzt.

Ein grundsätzliches Problem hierbei ist der hohe Glukosestoffwechsel im normalen Hirngewebe. Das FDG-PET kann nicht zur Untersuchung von niedriggradigen Gliomen eingesetzt werden, da diese keine Glucose speichern. Eine differenzialdiagnostische Unterscheidung zwischen niedrig- und hochmalignen Tumoren ist mit diesem Verfahren nicht möglich (20).

Zur Ergänzung wurden seit Anfang der 80er Jahre auch radioaktiv markierte Aminosäuren in klinischen Prüfungen erfolgreich zur Erfassung des Tumorstoffwechsels verwendet.

Aminosäuren akkumulieren in Tumorzellen aufgrund einer erhöhten Expression von Aminosäuretransportproteinen, reichern sich jedoch im gesunden Hirngewebe (Cortex und Marklager) relativ wenig an, so dass ein Tumor mit hohem Kontrast zum gesunden Gewebe abgrenzbar ist.

Die meisten PET-Studien bei zerebralen Gliomen wurden mit der Aminosäure (^{11}C -methyl)-L-Methionin (MET) durchgeführt, die wegen der kurzen Halbwertszeit von 11C (20 min) jedoch auf wenige Zentren mit einem Zyklotron beschränkt ist (21).

1.2.2 Radiopharmakon O-2-[¹⁸F] Fluorethyl)-L-Tyrosin (FET)

So ist die Entwicklung der 18-F-markierten Aminosäure O-(2-[¹⁸F]Fluorethyl)-L-Tyrosin (FET) als entscheidender Fortschritt der letzten Jahre anzusehen, da dieser Tracer im Satellitenkonzept vom Zyklotron zu mehreren PET-Zentren transportiert werden kann und somit einen breiten Einsatz der Aminosäure-PET in der klinischen Diagnostik ermöglicht (22). Vergleichende Untersuchungen mit FET und den Aminosäuren MET und 3-(¹²³I)Iodo- α -Methyl-L-Tyrosin (IMT) ergaben sowohl im Tierexperiment als auch bei Patienten mit Hirntumoren eine sehr gute Übereinstimmung in der Tumoranreicherung, so dass die bisher mit MET und IMT gewonnenen klinischen Erfahrungen weitgehend auf FET-PET übertragbar sind (21, 24, 25).

Untersuchungen zeigten, dass FET im humanen Organismus nur zu einem geringen Anteil metabolisiert wird und in keinem klinisch relevanten Umfang an Stoffwechselfvorgängen oder der Proteinbiosynthese beteiligt ist. Es stellt sich heraus, dass während der Untersuchungszeit des Patienten der Anteil an Metaboliten im Plasma gering ist (22).

Es sind also am ehesten spezifische Aminosäuren-Transportmechanismen für eine gesteigerte Anreicherung von FET in bestimmten Tumorarten verantwortlich.

Verglichen mit seinem D-Isomer zeigt das L-FET eine 24-fach höhere Aufnahme im Hirn von Nacktmäusen, was auf einen stereoselektiven Transport hinweist (22).

Im Gegensatz zu anderen Tyrosin-Tracern wie L-(¹¹C)-Tyrosin, 2-(¹⁸F)-Fluoro-L-Tyrosin, L-3-(¹⁸F)-Fluoro- α -Methyltyrosin und 3-(¹²³I)Iodo- α -Methyl-L-Tyrosin findet sich bei extrakraniellen Tumoren wie Lymphomen und Adenokarzinomen keinerlei erhöhte FET-Anreicherung im Tumorgewebe (28).

Die Radiosynthese von FET erfolgt durch direkte phasentransferkatalysierte nukleophile ¹⁸F-Fluorierung von N-geschütztem O-(2-Tosyloxyethyl)-L-Tyrosin-Methylester mit anschließender Schutzgruppenabspaltung. Hierdurch kann bei einer Gesamtsynthesezeit von 90 Minuten eine Ausbeute des Radiotracer FET von 40% erzielt werden (29).

Die Pyrogenfreiheit und Sterilität wird durch Prüfung in externen Speziallabors stichprobenartig sichergestellt. Die radiochemische Reinheit beträgt >98%. Der Tracer wird in einer Phosphatpuffer-Lösung mit einem pH Wert von 6,5-8 appliziert.

Die spezifische Aktivität beträgt etwa 200 GBq/ μmol (29) und die Halbwertszeit des Fluor-18 in der Aminosäure FET 109 Minuten (23).

Die Speicherung in Hirntumoren und damit die radioaktive Konzentrationsaktivität erreicht nach intravenöser Injektion von FET nach etwa 30 Minuten ein Maximum und nimmt danach langsam ab.

Somit ist der Anteil von intaktem FET an der Gesamtradioaktivität im Plasma nach intravenöser Injektion beim Menschen etwa 95% nach 5 Minuten und etwa 87% nach 120 Minuten (26).

Die Strahlenbelastung einer FET-PET-Untersuchung liegt mit drei bis vier mSv im Rahmen üblicher Röntgenuntersuchungen wie z.B. der der Computertomographie.

Die Strahlendosis- geschätzt für einen Erwachsenen mit 70 kg Körpergewicht-erreicht als höchste absorbierte Dosis für die Harnblasenwand 60 $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$.

Bei allen anderen Organen mit sichtbarer FET-Anreicherung fand sich eine geringere FET-Aufnahme, am geringsten in der quergestreiften Skelettmuskulatur und im Herzen.

In den Knochen, dem Knochenmark, der Lunge und den Gallenwegen wurde keine erhöhte Radioaktivität beobachtet.

Die effektive Dosis beträgt 16,5 $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$, was 6,1 MSv für eine PET-Untersuchung mit 370 MBq FET entspricht (27).

Die Kosten einer Untersuchung bewegen sich in der Größenordnung einer FDG-PET, d.h. bei ca. 1000-1500 Euro.

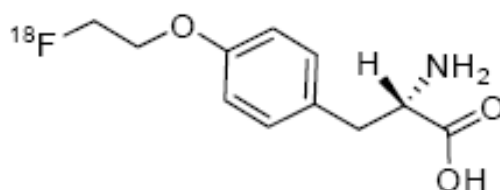


Abbildung 2 Chemische Formel von O-2-[¹⁸F] Fluorethyl)-L-Tyrosin (FET)

1.3 Zielsetzung der Studie

Die Positronenemissionstomographie mit Aminosäure-Tracern hat sich als wichtige Methode in der Hirntumordiagnostik entwickelt.

In der vorliegenden retrospektiven Studie soll untersucht werden, ob eine zuverlässige Differenzialdiagnose von niedrig- und höhergradigen Gliomen mittels FET-PET möglich ist.

Außerdem soll anhand kinetischer Analysen demonstriert werden, welche Rolle die unterschiedliche Tracerkinetik bei der Differenzierung spielt.

Als Referenz dienen die Ergebnisse der histopathologischen Aufarbeitung der Tumorsektate oder Biopsien.

2 Darstellung der Studie

2.1 Patientenkollektiv

32 Patienten, die im Zeitraum von fünf Jahren (August 2002 bis Oktober 2007) an der Universitätsklinik Regensburg eine FET-PET-Untersuchung und in einer Zeitspanne von maximal sechs Wochen danach eine histologisch gesicherte Hirntumordiagnose erhielten, wurden in die Studie aufgenommen.

Es handelte sich um 8 Frauen (25 Prozent) und 24 Männer (75 Prozent), die Altersspanne betrug 22 bis 77 Jahre mit einem Mittelwert von 48,1 Jahren und einem Median von 44,5 Jahren. Die Standardabweichung betrug 14,3, die 25%-Perzentile lag bei 39, die 75%-Perzentile bei 59 Jahren.

Bei 30 Patienten wurde eine histologische Sicherung der Diagnose im Rahmen einer Resektion des Tumors oder einer stereotaktischen Biopsie im Zeitraum von höchstens sechs Wochen nach der FET-PET Untersuchung gestellt. Bei zwei Patienten wurde aufgrund des fortgeschrittenen Tumorstadiums auf eine weitere Biopsie und Operation verzichtet. Hinsichtlich der sich verschlechternden klinischen Symptomatik und der eindeutigen Bildgebung mittels MRT ging man jedoch von einem Rezidiv ohne erneute histologische Sicherung aus.

9 der 32 Patienten wiesen ein Glioblastom auf, 3 Patienten ein Astrozytom Grad III und 9 Patienten zeigten ein Astrozytom Grad II. Bei 6 Patienten wurde ein Oligodendrogliom festgestellt (4 Patienten mit Oligodendrogliom Grad II, 2 Patienten mit Oligodendrogliom Grad III). 3 Patienten wiesen ein Oligoastrozytom auf (2 Patienten mit Oligoastrozytom Grad III, ein Patient mit Oligoastrozytom Grad II). Zwei Patienten konnten trotz Biopsie mit externer Referenzpathologie nicht eindeutig einer Histologie zugeordnet werden, sodass die Raumforderung als Gliose aber nicht genauer definiert wurde.

Der Zeitpunkt der FET-PET Untersuchung im Krankheitsverlauf der 32 Patienten stellte sich als sehr variabel dar. Bei 19 Patienten wurde die Untersuchung bis zu einem Monat vor der Biopsie bzw. Tumorresektion zur Erstdiagnostik durchgeführt. Die restlichen 13 Patienten erhielten im Rahmen einer Verlaufskontrolle und Rezidiv-Diagnostik eine FET-PET Untersuchung. Der Zeitraum bis zur Re-Operation oder erneuten Biopsie spannte sich von einer Woche bis zu 6 Wochen.

Bei 11 Patienten wurde die Diagnose durch eine stereotaktische Biopsie gesichert, 19 Patienten unterzogen sich einer subtotalen oder totalen Tumorresektion nach welcher Tumorgewebe histologisch untersucht wurde. Bei zwei der Patienten wurde wie oben bereits erwähnt auf eine weitere Operation aufgrund der raschen Progredienz der Erkrankung verzichtet und bei eindeutiger Bildgebung eine kombinierte Radio/Chemotherapie begonnen.

19 Patienten waren vor der FET-PET Untersuchung noch nicht vorbehandelt, 4 Patienten erhielten eine Tumorresektion, 5 Patienten zusätzlich eine Chemotherapie und 4 Patienten wurden nach Operation und Chemotherapie auch noch bestrahlt.

Bei 17 Patienten befand sich der Tumor in der rechten Hemisphäre (53 %), bei 14 Patienten in der linken Hemisphäre (44%). Ein Tumor war im Hirnstamm lokalisiert (3%). Rechtshemisphärisch war der Tumor am häufigsten (n=7) rechts frontal zu finden. 4 Patienten wiesen einen Tumor rechts temporal auf. Ebenfalls bei 4 Patienten befand sich der Tumor rechts parietal und bei 2 Patienten rechts präzentral. Linkshemisphärisch war der Tumor am häufigsten (n=6) temporal zu finden. Jeweils 3 Mal war der Tumor links frontal und parietal lokalisiert. Bei einem Patienten wurde ein Tumor links cerebellär diagnostiziert.

2.2 Untersuchungsablauf

Die Positronen-Emissions-Tomographien wurden in der Abteilung für Nuklearmedizin an der Universitätsklinik Regensburg durchgeführt.

Die Patienten wurden für den Tag der Untersuchung nüchtern einbestellt, um die Konzentration kompetierender Aminosäuren im Plasma während der Untersuchung gering zu halten.

Als PET-Scanner diente der Siemens Biograph 16. Die injizierte Aktivität betrug zwischen 250 bis 430 MBq F-18-Fluorethyl-L-Tyrosin (FET). Die Aufnahmezeit des Tracers war 30 Minuten p.i., die Aufnahmedauer 10 Minuten. Als Bildrekonstruktionsverfahren wurde die iterative Rekonstruktion verwendet (Image Size 256, Zoom 2.0, 6 Iterationen, 16 Subsets). Die räumliche Auflösung wurde mit dem Filter FWHM (mm) 5.0 erzielt. Die Berechnung schwächungskorrigierter PET-Bilder erfolgte mittels CT.



Abbildung 3 Siemens Biograph 16 an der Uniklinik Regensburg

http://www.uniklinikum-regensburg.de/kliniken-institute/nuklearmedizin/Allgemeine_Informationen/Technische_Ausstattung/PET_CT/index.php

geladen am 20.01.2011

Es wurden dynamische Studien angefertigt, welche in vier Phasen (Frames) eingeteilt und die verschiedenen Zeitfenster anschließend ausgewertet wurden.

Kinetisches Messprotokoll:

Phase 1 (0-5 Minuten nach Injektion)

Phase 2 (5-10 Minuten nach Injektion)

Phase 3 (10-15 Minuten nach Injektion)

Phase 4 (15-20 Minuten nach Injektion)

Alle Biopsien und Tumorresektionen erfolgten in der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie an der Universitätsklinik Regensburg.

2.3 Datenanalyse und Statistik

Die statische Auswertung und Datenanalyse erfolgte mit dem Medizinstatistikprogramm „medcalc“, Version 11,3.

Die FET-Speicherung wurde als Tumor/Nicht-Tumor-Quotient berechnet. Nach der aktuellen Studienlage weist die Berechnung von standardisierten Uptake-Values (SUV) gegenüber der Auswertung der Daten mittels Tumor/Nicht-Tumor-Quotienten keine überzeugenden Vorteile auf (30).

$$T/NT-Q = \frac{A_{maxROI \text{ Tumor}}}{A_{maxROI \text{ Nicht-Tumor}}}$$

T/NT-Q= Tumor/Nicht-Tumor-Quotient

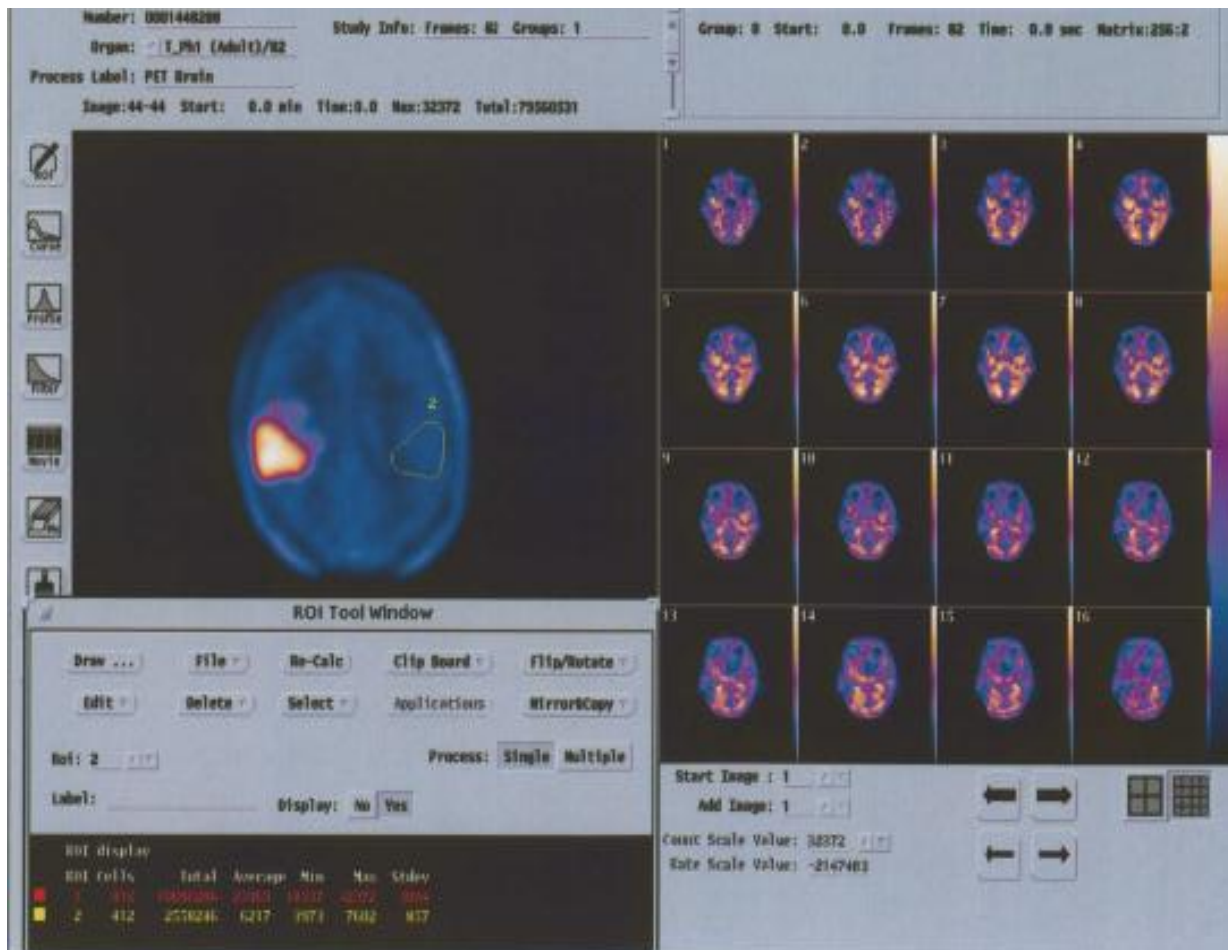
A_{max}= maximale Anreicherung im definierten Zeitintervall der Phasen I-IV

ROI= „Region of Interest“

Es wurde die Schicht der PET-Aufnahmen mit der höchsten FET-Speicherung im fraglichen Tumorareal als „Region of Interest“ (ROI) festgelegt. Daraufhin wurde diese ROI auf die gesunde Gegenseite oder in Fällen eines Mittellinienshifts auf eine nicht mehrspeichernde Region gespiegelt.

Wenn nötig, wurde die ROI manuell in die richtige Position bewegt, um einen Anschnitt der Ventrikel oder des Sinus sagittalis superior zu vermeiden.

Dabei wurde ein Quotient aus der FET-Aufnahme des Tumors der betroffenen Seite und der FET-Aufnahme im gespiegelten Areal gebildet. Insgesamt wurden mit diesem Verfahren 12 Ergebnisse pro Patient erzielt. Für die jeweils vier Phasen der Anreicherung wurden je drei Schichten ausgewertet und daraus die Schicht mit dem höchsten Anreicherung und dem daraus resultierenden maximalen Tumor/Nicht-Tumor-Quotienten ermittelt.



2Abbildung 4: 27-jährige Patientin mit Glioblastoma multiforme

Es wurde untersucht, ob sich die Anreicherung im Verlauf bei niedrigmalignen Gliomen vom Anreicherungsmuster bei hochmalignen Gliomen unterscheidet.

Hierfür wurde eine ROC (Receiver-Operating-Characteristic) Analyse durchgeführt. Dies ist eine statistische Methode zur Bewertung und Optimierung von Analysestrategien. Die ROC-Kurve stellt die Abhängigkeit der Effizienz von der Fehlerrate dar. Sie wird unter anderem herangezogen, um bei der visuellen Bildauswertung durch den Radiologen oder Nuklearmediziner den klinischen Entscheidungsprozess und die Entscheidungssicherheit für eine bestimmte Diagnose zu erfassen (31).

In einer ROC-Kurve wird die Richtig-Positiv-Rate in Abhängigkeit von der Falsch-Positiv Rate (100-Spezifität) für verschiedene Cut-off-Punkte aufgetragen. Jeder Punkt auf der ROC-Kurve stellt ein Sensitivität/Spezifitätspaar dar. Ein Test mit perfekter Diskriminierung (keine Überschneidungen in beiden Verteilungen) bringt eine ROC-Kurve hervor, die durch die obere linke Ecke (100% Sensitivität und 100% Spezifität) geht. Je näher sich die ROC-Kurve diesem Wert annähert umso genauer der Test (32).

Zur Rangvarianzanalyse wurde der Friedmann-Test durchgeführt. Dieser Test dient zum Vergleich mehrerer abhängiger Stichproben bei der ein Haupteffekt untersucht wird. Die Messwerte werden paarweise zugeordnet und eine Rangreihung wird vorgenommen. Die Rangsummen der Stichproben sind also, falls die Nullhypothese stimmt, ungefähr gleich groß, d.h. sie weichen nur zufällig voneinander ab. Die Alternativhypothese H1 besagt, dass ein überzufälliger, systematischer Unterschied zwischen zumindest zwei der Stichproben besteht. In diesem Fall ist auch die Abweichung zwischen den Rangsummen signifikant (33).

2.4 Ergebnisse

Von den 32 Patienten zeigten 22 eine FET-Speicherung bei der PET-Untersuchung. 5 Patienten davon wiesen eine geringe Speicherung auf, 17 eine deutliche Speicherung.

Bei 10 Patienten stellte sich keine pathologische Mehrspeicherung in der FET-PET Untersuchung dar. Bei diesen Patienten wurden folgende Diagnosen gestellt:

Histologische Diagnose	Anzahl
Glioblastoma multiforme	1
Astrozytom Grad III	1
Astrozytom Grad II	4
Oligodendrogliom Grad II	2
Kein Tumor	2

Tabelle 1: Diagnosen der Patienten ohne FET-PET-Anreicherung

Hier wurde aufgrund der Nichtanreicherung mittels FET-PET- Untersuchung ein Tumor-Nicht-Tumorquotient von 1 gewählt.

Die Patienten mit einem histologisch gesicherten niedrigmalignen Gliom wiesen folgende Tumore auf:

Histologische Diagnose	Anzahl
Astrozytom Grad II	9
Oligodendrogliom Grad II	4
Oligoastrozytom Grad II	1

Tabelle 2: Diagnosen der Patienten mit niedrigmalignen Gliomen

Bei den Patienten mit histologisch gesichertem hochmalignen Gliom wurden folgenden Diagnosen gestellt:

Histologische Diagnose	Anzahl
Glioblastoma multiforme	9
Astrozytom Grad III	3
Oligodendrogliom Grad III	2
Oligoastrozytom Grad III	2

Tabelle 3: Diagnosen der Patienten mit hochmalignem Gliom

2.4.1 Anreicherung bei niedriggradigen Gliomen

Der Tumor/Nicht-Tumor-Quotient war bei 7 Patienten von 14 mit histologisch gesicherter Diagnose eines niedrigmalignen Glioms aufgrund einer Nichtanreicherung 1. Hieraus ergab sich das Minimum des Quotienten bei 1, die 25%-Perzentile bei 1, der Median dynamisch aufsteigend von 1,05 bis 1,30, die 75%-Perzentile bei 1,50 bis 2,0 und ein Maximum der Anreicherung mit einem Quotienten von 1,80 in Phase 1 bis 3,20 in Phase 4. Die Standardabweichung betrug aufsteigend 0,30 bis 0,70.

Der arithmetische Mittelwert des Quotienten stieg von 1,23 im Verlauf der Untersuchung auf 1,52 an.

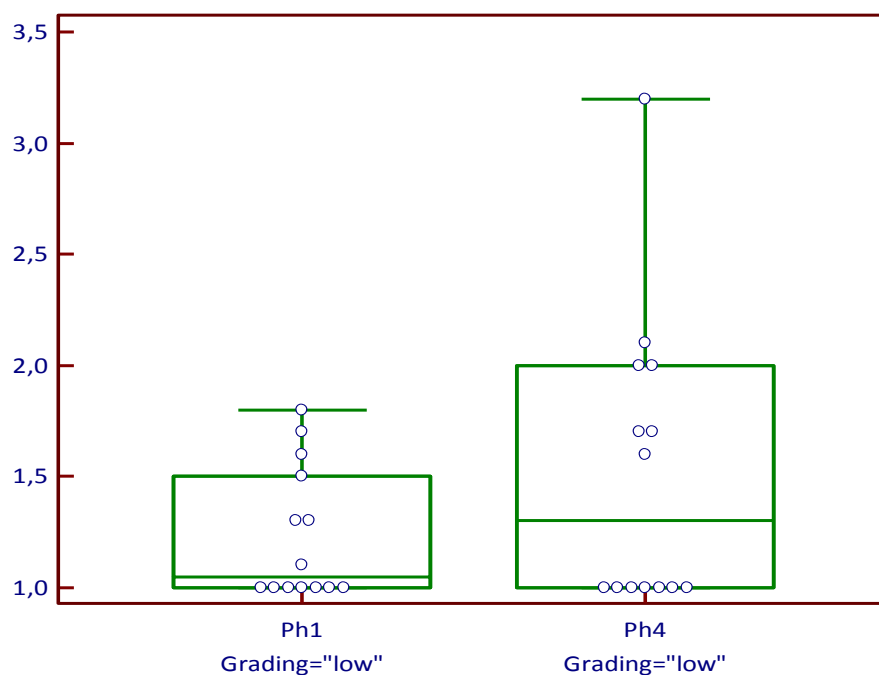


Diagramm 1: Vergleich von Phase 1 und Phase 4 bei niedrigmalignen Gliomen

Niedrigster Wert	1,0000
Höchster Wert	1,8000
Arithmetisches Mittel	1,2357
Median	1,0500
Standardabweichung	0,2977
25 % Perzentile	1,0 (1,00 - 1,03)
75 % Perzentile	1,5 (1,06 - 1,78)

Tabelle 4: Anreicherung in Phase 1

Niedrigster Wert	1,0000
Höchster Wert	2,6000
Arithmetisches Mittel	1,3929
Median	1,1500
Standardabweichung	0,5076
25 % Perzentile	1,0 (1,00 - 1,10)
75 % Perzentile	1,7 (1,19 - 2,52)

Tabelle 5: Anreicherung in Phase 2

Niedrigster Wert	1,0000
Höchster Wert	3,0000
Arithmetisches Mittel	1,5000
Median	1,3000
Standardabweichung	0,6202
25 % Perzentile	1,0 (1,00 - 1,20)
75 % Perzentile	1,8 (1,39 - 2,87)

Tabelle 6: Anreicherung in Phase 3

Niedrigster Wert	1,0000
Höchster Wert	3,2000
Arithmetisches Mittel	1,5214
Median	1,3000
Standardabweichung	0,6554
25 % Perzentile	1,0 (1,00 - 1,20)
75 % Perzentile	2,0 (1,39 – 3,03)

Tabelle 7: Anreicherung in Phase 4

2.4.2 Anreicherung bei höhergradigen Gliomen

Der Tumor/Nicht-Tumor-Quotient war bei den hochmalignen Tumoren minimal bei 1, die 25%-Perzentile bei 1,75 bis 1,82. der Median kurz ansteigend von 2,80 bis 2,85, dann abfallend bis 2,60 in der vierten Phase. Die 75%-Perzentile lag anfangs bei 3,20, in der Phase 4 bei 3,30 und ein Maximum der Anreicherung mit einem Quotienten von 5,40 in Phase 2 bis 4,30 in Phase 4 erreicht. Die Standardabweichung betrug 1,09 bis 1,25.

Der arithmetische Mittelwert des Quotienten war in der Phase 1 2,64, in der Phase 4 2,65.

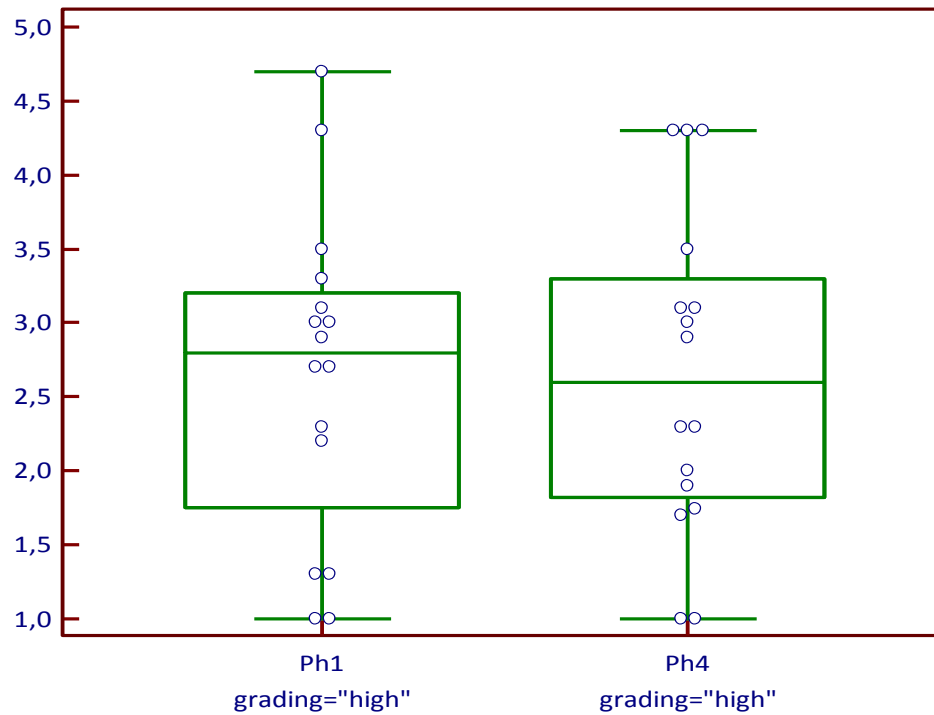


Diagramm 2: Vergleich von Phase 1 und Phase 4 bei hochmalignen Gliomen

Niedrigster Wert	1,0000
Höchster Wert	4,7000
Arithmetisches Mittel	2,6437
Median	2,8000
Standardabweichung	1,0954
25 % Perzentile	1,75 (1,00 – 2,71)
75 % Perzentile	3,20 (2,88 – 4,52)

Tabelle 7: Anreicherung in Phase 1

Niedrigster Wert	1,0000
Höchster Wert	5,4000
Arithmetisches Mittel	2,7687
Median	2,8500
Standardabweichung	1,2584
25 % Perzentile	1,80 (1,00 – 2,80)
75 % Perzentile	3,55 (2,89 – 5,01)

Tabelle 8: Anreicherung in Phase 2

Niedrigster Wert	1,0000
Höchster Wert	4,8000
Arithmetisches Mittel	2,7875
Median	2,5500
Standardabweichung	1,1735
25 % Perzentile	1,85 (1,00 – 2,50)
75 % Perzentile	3,65 (2,59 – 4,71)

Tabelle 9: Anreicherung in Phase 3

Niedrigster Wert	1,0000
Höchster Wert	4,3000
Arithmetisches Mittel	2,6525
Median	2,6000
Standardabweichung	1,0920
25 % Perzentile	1,82 (1,00 – 2,34)
75 % Perzentile	3,30 (2,85 – 4,30)

Tabelle 10: Anreicherung in Phase 4

2.4.3 Vergleich der Phasen bei niedrigmalignen Gliomen

Friedman-Test

Um die unterschiedliche Anreicherung der vier Phasen für jeweils niedrig- und hochmaligne Gliome zu vergleichen, wurde der Friedman-Test durchgeführt. Es soll untersucht werden, ob ein signifikanter Unterschied im Verlauf der Untersuchung darstellbar ist.

	n	Minimum	25th Percentile	Median	75th Percentile	Maximum
Ph1	14	1,0000	1,000	1,050	1,500	1,800
Ph2	14	1,0000	1,000	1,150	1,700	2,600
Ph3	14	1,0000	1,000	1,300	1,800	3,000
Ph4	14	1,0000	1,000	1,300	2,000	3,200

Tabelle 11: Verteilung der Phasen bei niedrigmalignen Gliomen

F	3,6186
DF 1	3
DF 2	39
P	0,021

Variable	Mean rank	Different (P<0.05) from variable nr
(1) Ph1	1,9643	(3) (4)
(2) Ph2	2,4286	
(3) Ph3	2,7500	(1)
(4) Ph4	2,8571	(1)

Tabelle 12: Unterschiede zwischen den Phasen bei niedrigmalignen Gliomen

Die Anreicherung in der Phase 1 unterscheidet sich signifikant von der Anreicherung in Phase 3 und Phase 4 ($p < 0,05$).

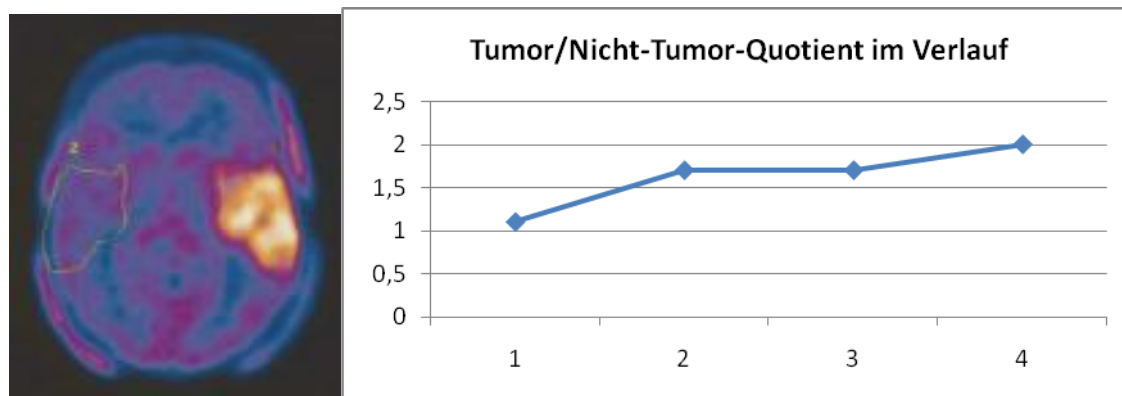


Abbildung 4: 43-jährige Patientin mit Oligoastrozytom Grad II

2.4.4 Vergleich der Phasen bei hochmalignen Gliomen

	n	Minimum	25th Percentile	Median	75th Percentile	Maximum
Ph1	16	1,0000	1,750	2,800	3,200	4,700
Ph2	16	1,0000	1,800	2,850	3,550	5,400
Ph3	16	1,0000	1,850	2,550	3,650	4,800
Ph4	16	1,0000	1,820	2,600	3,300	4,300

Tabelle 13: Verteilung der Phasen bei hochmalignen Gliomen

F	1,4944
DF 1	3
DF 2	45
P	0,229

Variable	Mean rank	Different (P<0.05) from variable nr
(1) Ph1	1,9231	(3) (4)
(2) Ph2	2,4231	
(3) Ph3	2,7692	(1)
(4) Ph4	2,8846	(1)

Tabelle 14: Unterschiede zwischen den Phasen bei hochmalignen Gliomen

Auch bei den hochmalignen Gliomen unterscheidet sich die Anreicherung in Phase 1 signifikant von der Anreicherung in Phase 3 und Phase 4 ($p < 0,05$).

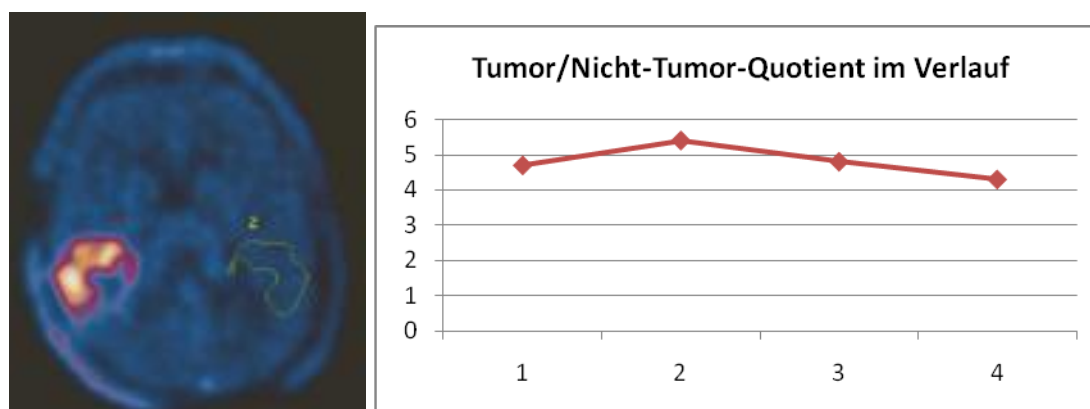


Abbildung 5: 61-jähriger Patient mit anaplastischem Oligoastrozytom Grad III

2.4.5 Differenzierung zwischen niedrig- und hochmalignen Gliomen

ROC- Analyse:

Zur Ermittlung der diagnostischen Wertigkeit mittels FET-PET wurde eine Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analyse durchgeführt.

Die Tumor/Nicht-Tumor-Quotienten in der Phase I wurde zur Unterscheidung der niedrig malignen Gliome von den hoch malignen herangezogen. Eine Spezifität von 100% und eine Sensitivität von 75% wurden bei einem cut-off Wert von mehr als 2 als Maximalwert erreicht.

Die Fläche unter der Kurve (AUC-Wert) als Messwert der Treffsicherheit betrug 0,859 (CI 0,691-0,956). Bei einem AUC von 0,5 differenziert die Untersuchung nicht zwischen hoch- und niedrig maligne, je weiter sich der Wert 1 annähert, desto höher ist die diagnostische Güte des Parameters für die Unterscheidung.

Area under the ROC curve (AUC)	0,859
Standard Error ^a	0,0708
95% Confidence Interval ^b	0,691 to 0,956
z statistic	5,076
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001

^a DeLong et al., 1988 ^b Binomial exact

Tabelle 15: Ergebnis der ROC-Analyse für Phase 1

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
≥ 1	100,00	79,4 - 100,0	0,00	0,0 - 20,6	1,00	
> 1	87,50	61,7 - 98,4	50,00	24,7 - 75,3	1,75	0,25
$> 1,1$	87,50	61,7 - 98,4	56,25	29,9 - 80,2	2,00	0,22
$> 1,3$	75,00	47,6 - 92,7	68,75	41,3 - 89,0	2,40	0,36
> 2 *	75,00	47,6 - 92,7	100,00	79,4 - 100,0		0,25
$> 4,7$	0,00	0,0 - 20,6	100,00	79,4 - 100,0		1,00

Tabelle 16: Werte und Koordinaten der ROC-Kurve für Phase 1

Im Vergleich dazu erreichte die Auswertung der Tumor/Nicht-Tumorquotienten in der Phase 4 nur einen AUC-Wert von 0,818. Beim cut-off-Wert von $> 1,7$ wurde eine maximale Spezifität von 75% und Sensitivität von 81,25% erreicht.

Area under the ROC curve (AUC)	0,818
Standard Error ^a	0,0772
95% Confidence Interval ^b	0,642 to 0,932
z statistic	4,124
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001

^a DeLong et al., 1988 ^b Binomial exact

Tabelle 17: Ergebnis der ROC-Analyse für Phase 4

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
≥ 1	100,00	79,4 - 100,0	0,00	0,0 - 20,6	1,00	
> 1	87,50	61,7 - 98,4	50,00	24,7 - 75,3	1,75	0,25
$> 1,6$	87,50	61,7 - 98,4	56,25	29,9 - 80,2	2,00	0,22
$> 1,7^*$	81,25	54,4 - 96,0	75,00	47,6 - 92,7	3,25	0,25
$> 1,9$	62,50	35,4 - 84,8	75,00	47,6 - 92,7	2,75	0,42
> 2	62,50	35,4 - 84,8	93,75	61,7 - 98,4	5,00	0,43

Tabelle 18: Werte und Koordinaten der ROC-Kurve für Phase 4

Der AUC-Wert war zwar in der Phase 1 höher, jedoch bestand kein signifikanter Unterschied ($p=0,33$) in der diagnostischen Güte der zwei Phasen.

Auch der Vergleich aller vier Phasen ergab keinen signifikanten Unterschied wie Tabelle 19 zeigt.

Ph1 ~ Ph4	
Difference between areas	0,0410
Standard Error ^c	0,0425
95% Confidence Interval	-0,0422 to 0,124
z statistic	0,966
Significance level	P = 0,3339

Tabelle 19: Paarweiser Vergleich der ROC-Kurven Phase 1 und Phase 4

Ph1 ~ Ph2	
Difference between areas	0,0156
Standard Error ^c	0,0239
95% Confidence Interval	-0,0312 to 0,0624
z statistic	0,655
Significance level	P = 0,5127
Ph1 ~ Ph3	
Difference between areas	0,0117
Standard Error ^c	0,0304
95% Confidence Interval	-0,0479 to 0,0714
z statistic	0,385
Significance level	P = 0,7001
Ph1 ~ Ph4	
Difference between areas	0,0410
Standard Error ^c	0,0425
95% Confidence Interval	-0,0422 to 0,124
z statistic	0,966
Significance level	P = 0,3339
Ph2 ~ Ph3	
Difference between areas	0,00391
Standard Error ^c	0,0267
95% Confidence Interval	-0,0485 to 0,0563
z statistic	0,146
Significance level	P = 0,8838
Ph2 ~ Ph4	
Difference between areas	0,0254
Standard Error ^c	0,0356
95% Confidence Interval	-0,0443 to 0,0951
z statistic	0,714
Significance level	P = 0,4753

Ph3 ~ Ph4	
Difference between areas	0,0293
Standard Error ^c	0,0193
95% Confidence Interval	-0,00860 to 0,0672
z statistic	1,515
Significance level	P = 0,1297

Tabelle 20: Paarweiser Vergleich der ROC-Kurven

Diagramm 3 zeigt die zusammengeführten Daten aus den vier Phasen der Anreicherung. Die AUC-Flächen unter den Kurven ergaben für Phase 2 0,844 und für Phase 3 0,848.

	AUC	SE ^a	95% CI ^b
Ph1	0,859	0,0708	0,691 to 0,956
Ph2	0,844	0,0719	0,672 to 0,947
Ph3	0,848	0,0714	0,677 to 0,950
Ph4	0,818	0,0772	0,642 to 0,932

^a DeLong et al., 1988 ^b Binomial exact

Tabelle 21: Ergebnisse der ROC-Analyse für alle 4 Phasen

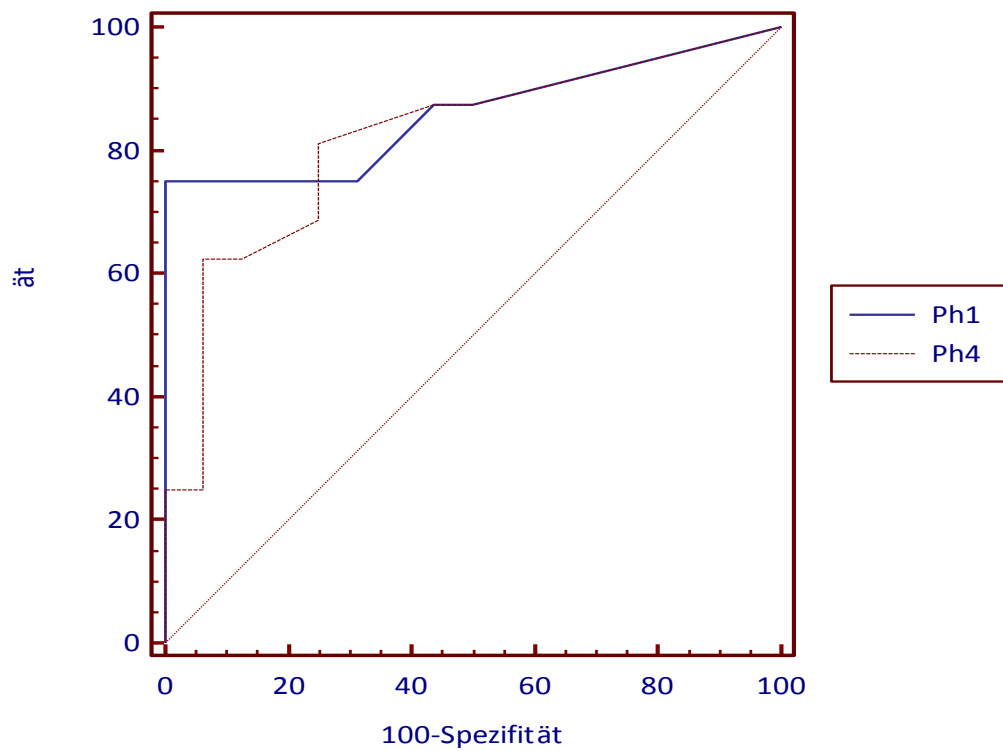


Diagramm 3: Vergleich der ROC-Kurven von Phase 1 und Phase 4

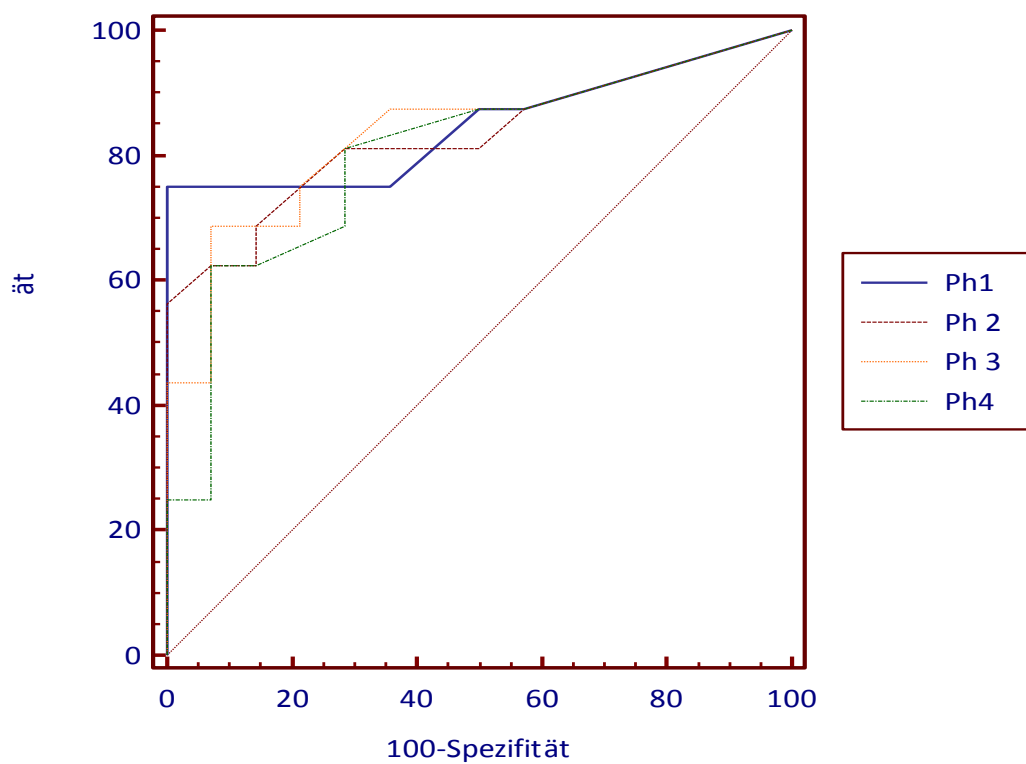


Diagramm 4: Vergleich der ROC-Kurven aller 4 Phasen

3 Diskussion

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit radioaktiv markierten Aminosäuren gewinnt bei der Diagnostik von Hirntumoren in den letzten 20 Jahren zunehmend an Bedeutung.

Zu den wichtigsten Aspekten bei der Diagnostik von zerebralen Gliomen gehören die Erfassung der Tumorausdehnung und die Definition der Bereiche innerhalb eines Tumors, in denen sich die malignen Zellen befinden. Diese können dann mittels einer gezielten Biopsie entnommen und histopathologisch untersucht werden.

Bei der Beurteilung von unklaren cerebralen Raumforderungen mittels MRT ist die mangelnde Differenzierung zwischen Tumorgewebe, peritumoralem Ödem und gutartigen Veränderungen als große Schwachstelle anzusehen (34). In einer Biopsie-kontrollierten Studie bei Patienten mit zerebralen Gliomen ergab sich bei ausschließlicher Verwendung der MRT in tumorverdächtigen Hirnarealen nur in ca. der Hälfte der Fälle Tumorgewebe, die Spezifität betrug 53%. Wurde für die Beurteilung der veränderten Areale die FET-PET zusätzlich hinzugezogen, konnte die Spezifität auf 94% gesteigert werden (35). In einer weiteren Studie wurde ein hoher prognostischer Wert von FET-PET in Kombination mit MRT bei der Diagnostik von unspezifischen zufällig entdeckten Hirnläsionen dargestellt (36). Es konnte zudem eine Überlegenheit von FET-PET gegenüber dem MRT bei der Verlaufskontrolle nach Chemo- oder Radiotherapie vor allem bei der Unterscheidung zwischen positiven Nebeneffekten der Therapie und Tumorrezidiv gezeigt werden (37).

Als Hauptgegenstand der klinischen Forschung mit Aminosäuretracern wird gegenwärtig die Differenzierung von hoch- und niedrigmalignen Tumoren angesehen. Studien mit dieser Fragestellung, die mit MET-PET durchgeführt wurden, zeigten nur eine schwach positive Korrelation zwischen der Traceraufnahme und dem Tumorgrad. Obwohl vereinzelt Autoren über einen statistisch signifikanten Unterschied der Anreicherung zwischen niedrig- und hochmalignen berichten (38), konnte in den meisten Studien keine Klassifikation der Gliome anhand der MET-PET Anreicherung geliefert werden (39, 40, 41).

Bei vergleichenden Studien von FET-PET mit FDG-PET, das schon seit vielen Jahren routinemäßig bei der morphologischen Bildgebung von Hirntumoren eingesetzt wird, konnte

eine Überlegenheit von FET-PET gegenüber FDG-PET im Hinblick auf die Biopsieüberwachung und Therapieplanung demonstriert werden. Die Korrelation der FDG-Anreicherung korrelierte nur im begrenzten Ausmaß mit dem Malignitätsgrad der Tumore und es zeigte sich deutliche Vorteile bei der Verwendung von FET-PET für das klinische Management von zerebralen Gliomen (42, 43, 44).

Bisher konnten in klinischen Studien kein Unterschied in der FET-Aufnahme bei Gliomen verschiedener Malignitätsgrade festgestellt werden (1, 30, 35). Vor allem bei WHO Grad II und Grad III Gliomen überschritten sich die Ergebnisse. Neuere Untersuchungen berichten allerdings über Unterschiede in der Kinetik der FET-Anreicherung in Abhängigkeit vom Tumorgrad (45).

In der vorliegenden retrospektiven Studie (n=32 Patienten) wurde untersucht, ob eine Differenzierung zwischen niedrig –und hochmalignen Gliomen mittels FET-PET möglich ist und inwiefern die Kinetik der Traceranreicherung dabei eine Rolle spielt.

Mittels des Friedman-Tests konnte gezeigt werden, dass sich sowohl bei den niedrig malignen als auch bei den hochmalignen Gliomen der Tumor/Nicht-Tumor-Quotient der Phase I (0-5 Minuten nach Injektion des Tracers) signifikant von Phase III (10-15 Minuten nach Injektion) und IV (15-20 Minuten nach Injektion) unterscheidet ($p < 0,05$).

Bei den 14 Patienten mit der histologisch gesicherten Diagnose eines niedrigmalignen Glioms konnte ein leichter Anstieg der Anreicherung über die Phase I bis Phase IV beobachtet werden (Median in Phase I: 1,05 bis in Phase IV: 1,30). In der Gruppe der 16 Patienten mit einem hochmalignen Hirntumor zeichnete sich im Verlauf der Untersuchung nach einem leichten Anstieg bis Phase II ein Absinken des Quotienten bis zur Phase IV ab (Median in Phase I: 2,80, in Phase II: 2,85, in Phase IV: 2,60).

Dieses Anreicherungsmuster im zeitlichen Verlauf konnte auch schon in der Studie von Pöpperl et al. (2006) und Weckesser et al. (2005) festgestellt werden. Auch in deren Studien zeigten die Patienten mit niedrigmalignen Gliomen einen stetigen Anstieg in der Anreicherung während bei den an hochmalignen Hirntumoren erkrankten Patienten ein früher Peak erreicht wurde und dann der Quotient langsam absank (45,46).

Mit der ROC-Analyse der Tumor/Nicht-Tumor- Quotienten in der Phase I konnte dargestellt werden, dass eine Unterscheidung der niedrigmalignen Gliome von hochmalignen mit einer

Spezifität von 100% und eine Sensitivität von 75% möglich ist. Dieses Ergebnis wurde bei einem cut-off Wert von 2 als Maximalwert erreicht. Die Fläche unter der Kurve (AUC-Wert) als Messwert der Treffsicherheit betrug 0,859 (CI 0,691-0,956).

Im Vergleich dazu erreichte die Auswertung der Tumor/Nicht-Tumorquotienten in der Phase IV nur einen AUC-Wert von 0,818. Beim cut-off-Wert von >1,7 wurde eine maximale Spezifität von 75% und Sensitivität von 81,25% erreicht. Auch dieses Ergebnis war signifikant zur Differenzierung von niedrig- und hochmalignen Gliomen, jedoch mit einer geringeren Treffsicherheit.

Diese Ergebnisse stimmen mit den Untersuchungen von Weckesser et al. (2005) bezüglich der Tracerkinetik überein. In dessen Studie zeigte sich nur in der ersten Phase der Traceranreicherung ein signifikanter Unterschied zwischen niedrig- und hochmalignen Hirntumoren (46). Aufgrund der Erkenntnisse aus der Studie von Weckesser bei der die Länge der Zeitfenster 10 Minuten betrug (Phase I: 0-10 Minuten, Phase II: 10-20 Minuten, Phase III: 20-30 Minuten und Phase IV: 30-40 Minuten) wurde in dieser Studie ein kinetische Messprotokoll mit vier Phasen im jeweils fünf-minütigem Zeitabstand p.i. angewendet. Aufgrund des engeren Zeitfensters konnte zwar auch in den späten Phasen eine zufriedenstellende Sensitivität und Spezifität (in Phase IV AUC-Wert 0,8181, $p < 0,01$) erreicht werden, jedoch im Vergleich der einzelnen ROC-Kurven kein signifikanter Unterschied zwischen den Phasen bei der Differenzierung zwischen niedrig- und hochmalignen Hirntumoren festgestellt werden (Signifikanzniveau zwischen Phase I und Phase IV $p = 0,3339$).

Auch in der Studie von Pöpperl et al. (2006) konnte das unterschiedliche kinetische Verhalten der FET-Aufnahme bei niedrig- und hochmalignen Gliomen nach multimodaler Therapie gezeigt werden (45). Eine Unterscheidung innerhalb der hochmalignen Gruppe zwischen WHO Grad III und WHO Grad IV Gliomen konnte aber weder mit Standardmethoden noch mit einer dynamischen Auswertung erreicht werden.

Bei der Planung der vorliegenden Studie wurde die Differenzierung in die einzelnen WHO Tumorgrade nicht näher beleuchtet, da letztendlich nur die Unterscheidung zwischen niedrig- und hochmalignen Tumoren bei der Therapieplanung eine entscheidende Rolle

spielt. Bei niedrigmalignen Gliomen kann bei Fehlen von Symptomen eine abwartende Haltung oder bei Bestehen von Symptomen eine symptomatische Therapie vertreten werden, andererseits muss bei hochmalignen Gliomen ein schnelles, effizientes und oft aggressives Therapiekonzept angestrebt werden.

In einer jüngeren Studie von Pöpperl et al. (2007) bei nicht vorbehandelten Gliomen konnte wiederum neben der Unterscheidung zwischen niedrig- und hochmalignen Hirntumoren mithilfe der unterschiedlichen Traceranreicherung sogar auch eine signifikante Differenzierung zwischen Astrozytomen des WHO Grades II und III aufgezeigt werden. Mit einer Sensitivität von 94% und einer Spezifität von 100% konnte eine zuverlässige Aussage bezüglich der Malignität getroffen werden (47).

Diese Ergebnisse können damit erklärt werden, dass in der oben genannten Studie ein selektives Patientengut aus nicht vortherafierten Patienten untersucht wurde und Nebeneffekte einer Radio-/Chemotherapie oder Resektion auf die FET-Anreicherung keine Rolle spielten.

Im Gegensatz dazu stellt das Patientenkollektiv in der vorliegenden Studie eine sehr heterogene Gruppe dar. Bei 19 Patienten wurde die Untersuchung bis zu einem Monat vor der Biopsie bzw. Tumorsektion zur Erstdiagnostik durchgeführt. Die restlichen 13 Patienten erhielten im Rahmen einer Verlaufskontrolle und Rezidiv-Diagnostik eine FET-PET Untersuchung. Bei 11 Patienten wurde die Diagnose durch eine stereotaktische Biopsie gesichert, 19 Patienten unterzogen sich einer subtotalen oder totalen Tumorsektion nach welcher Tumorgewebe histologisch untersucht wurde. Bei zwei der Patienten wurde auf eine weitere Operation aufgrund der raschen Progredienz der Erkrankung verzichtet und bei eindeutiger Bildgebung eine kombinierte Radio/Chemotherapie begonnen. 19 Patienten waren vor der FET-PET Untersuchung noch nicht vorbehandelt, 4 Patienten erhielten eine Tumorsektion, 5 Patienten zusätzlich eine Chemotherapie und 4 Patienten wurden nach Operation und Chemotherapie auch noch bestrahlt. Diese unterschiedlichen Therapieeinflüsse sind bei der Auswertung der Ergebnisse zu berücksichtigen und liefern somit eine mögliche Erklärung weshalb hier eine geringere Sensitivität erzielt wurde.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass posttherapeutische Läsionen zu einer Störung der Blut-Hirn-Schranke führen und sich die FET-Aufnahme durch eine unspezifische Zunahme der Permeabilität verändert. Dennoch konnte in der Studie von Pöpperl et al. (2006) bei 53

Patienten mit Verdacht auf Gliomrezidiv mittels FET-PET bei 42 Patienten das Rezidiv sicher erkannt und bei 11 Patienten ausgeschlossen werden. Es konnte verdeutlicht werden, dass die FET-Anreicherung in Strahlennekrosen gering ist (45).

Der limitierende Faktor bei der Zusammenstellung des Patientenkollektivs in dieser Studie war in erster Linie die meist lange Zeitspanne zwischen der FET-PET-Untersuchung und der histologischen Diagnosesicherung. Hier kam es im zeitlichen Verlauf oft durch zusätzliche Erkrankungen oder einer starken Verschlechterung des Allgemeinzustandes zu Verzögerungen bei der OP-Planung. Es wurde eine maximale Zeitspanne von 6 Wochen zwischen der FET-PET-Untersuchung und der Biopsieentnahme festgelegt um ein Fortschreiten der Erkrankung bis zur OP und damit eine Verfälschung des Ergebnisses zu vermeiden.

Zudem konnte allein bei 10 der 32 Patienten keine Anreicherung bei der PET-Untersuchung festgestellt werden. Hierunter befanden sich auch zwei Patienten mit hochmalignen Gliomen, bei denen es zu keiner Mehrspeicherung kam. Bei 4 Patienten mit Astrozytom Grad II und bei 2 Patienten mit Oligodendrogliom Grad II ergab die Untersuchung ein falsch negatives Ergebnis. Hier wurde aufgrund der Nichtanreicherung mittels FET-PET-Untersuchung ein Tumor-Nicht-Tumorquotient von 1 gewählt.

In den meisten Studien erwies sich die FET-PET allerdings als sehr effektives Verfahren, um bei bekannten zerebralen Gliomen zwischen Tumorgewebe und einer unspezifischen Gewebereaktion zu unterscheiden. In einzelnen Fällen kam es auch zu einer Anreicherung in Entmarkungsherden oder bei Enzephalitis (48).

Zur Abklärung unbekannter Hirnläsionen hat sich deshalb die Kombination der FET-PET mit der Magnetresonanztomographie (MRS) als hilfreich erwiesen. In einer Biopsiekontrollierten Studie von Floeth et al. (2005) bei Hirnläsionen unbekannter Genese konnte in 97% der Fälle ein Tumor nachgewiesen werden, wenn sowohl die FET-PET als auch die MRS auf einen Tumor hindeuteten. Andererseits wurde in keinem Fall ein Tumor gefunden, wenn beide Verfahren einen unauffälligen Befund ergaben, obwohl die MRT-Bildgebung einen pathologischen Prozess aufwies. Fanden sich nur in einem der beiden Verfahren pathologische Veränderungen, so wurde lediglich in 57% der Fälle Tumor nachgewiesen. Somit kann durch die Kombination einer Aminosäure-Untersuchung und der ^1H -MRS bei unklaren Hirnveränderungen mit hoher Vorhersagewahrscheinlichkeit ein Tumor

vorausgesagt beziehungsweise ausgeschlossen werden. Bei unauffälligem FET-PET und ^1H -MRS ist es vertretbar, auf eine Biopsie zu verzichten und den Befund in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren (1).

Somit kann in der vorliegenden Studie der Umstand der großen Anzahl an falsch negativen Befunden an dem geringen Stichprobenumfang begründet sein, dennoch ist laut der aktuellen Studienlage eine Kombination der FET-PET- Untersuchung mit anderen Verfahren wie MRT oder ^1H -MRS sinnvoll.

Als mögliche Erklärung für die unterschiedliche Tracerkinetik von niedrig- und hochmalignen Gliomen vermutete „Weckesser et al.“ (2005) ein unterschiedliches Blutvolumen der beiden Tumorentitäten. Als Konsequenz für eine gesteigerte Angiogenese und intratumorale Mikrogefäßdichte bei hochmalignen Gliomen könne hiermit die initial hohe Anreicherung begründet werden (46).

Miyagawa et al. (1998) fand heraus, dass spezielle Aminosäuretransporter, die für die gesteigerte FET-Anreicherung im Gliomen verantwortlich sind, vor allem in den kleinen Tumorgefäßen der hochmalignen Gliome verstärkt exprimiert werden (48). Diese These unterstützt auch Kracht et al., der herausfand, dass die Angiogenese und die gesteigerte Aminosäureaufnahme bei Gliomen im engen Zusammenhang stehen (48).

Aufgrund verschiedener Experimente wird ein Transport von FET über das Aminosäuretransportsystem L vermutet (28).

Das Aminosäuretransportsystem L ist ein Na^+ -unabhängiges Transportsystem und ein Hauptversorgungsweg der Zellen für große neutrale-, sowie verzweigte oder aromatische Aminosäuren (50).

Es wurde von Heiss et al. (1999) ein Inhibitionsversuch der FET Aufnahme mit dem Aminosäureanalogon 2-Aminobicyclo-(2,2,1)-heptane-2-carboxylic-acid (BCH) durchgeführt. Bei SW 707-Colon-Karzinomzellen konnte eine 70- prozentige Reduktion der FET-Aufnahme durch die Gabe des spezifischen L-Aminosäuretransportinhibitors (BCH) beobachtet werden (51).

Verschiedene Untersuchungen zeigten, dass das Transportsystem L auf drei verschiedenen Proteinen beruht, die als LAT 1, LAT 2 und LAT 3 bezeichnet werden (52, 53, 54, 55). LAT 1

und LAT 2 bestehen aus leichten Proteinketten, welche kovalent an eine schwere Glycoproteinkette gebunden sind, die als 4F2hc bezeichnet wird. Beide Untereinheiten werden für die Funktion des Transporters benötigt. Im Gegensatz zu LAT 1 und LAT 2 ist für die funktionelle Expression von LAT 3 4F2hc nicht erforderlich.

Während 4F2hc-LAT 1 im Körper weit verbreitet ist und vermehrt im proliferierenden Gewebe und in Tumorzellen exprimiert wird, findet sich 4F2hc-LAT 2 vorwiegend in epitheliale Gewebe (51). Stimulationsexperimente am Transporter LAT 1 zeigen nur einen geringen FET-Einstrom (56) und man kann daher spekulieren, dass FET selektiv von LAT 2 aufgenommen wird, zumal LAT 3 nur eine eingeschränkte Verteilung zeigt und nur in der Leber, im Pankreas und der Skelettmuskulatur vorgefunden wird. Darüberhinaus zeigt FET keine Aufnahme in entzündliches Gewebe, wo LAT 2 nicht exprimiert wird (57).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sicherlich weitere Forschungen notwendig sind, um die in den Aufnahmeprozess involvierten Aminosäuretransportsysteme zu identifizieren, die bei der unterschiedlichen Aufnahme von FET bei niedrig- und hochmalignen Gliomen sicher eine entscheidende Rolle spielen.

Bei der klinischen Bedeutung der Aminosäurediagnostik für die Prognose der Patienten zeichnet sich vor allem bei Patienten mit niedriggradigen Gliomen ein hoher prognostischer Wert ab. Bei einer Langzeitbeobachtung an einem Kollektiv von 85 Patienten zeigten 95% der FET-negativen Läsionen einen gutartigen Verlauf ohne Progression, während bei FET-positiven Gliomen in 65% der Fälle ein Tumorprogress festzustellen war. Insbesondere Patienten mit niedriggradigen Gliomen wiesen eine sehr gute Prognose auf, wenn noch keine FET-Anreicherung festzustellen war (20).

Ein weiterer viel versprechender Anwendungsbereich für die FET-PET stellt die Therapiekontrolle oder das „Therapiemonitoring“ dar. Bei der MRT und der CT werden durch die Beobachtung von Größenveränderungen oder Veränderungen in der Kontrastmittelanreicherung Rückschlüsse auf das Ansprechen eines Tumors gezogen. Bei dieser Fragestellung wäre aber auch die Messung von Stoffwechselveränderungen im Tumorgewebe von entscheidendem Interesse.

Erste Verlaufsstudien bei der loco-regionären Chemo- und Radioimmuntherapie von Gliomen deuten auf eine gute Korrelation zwischen der FET-Anreicherung und dem Ansprechen des Tumors hin (58, 59).

Die nuklearmedizinische Diagnostik mit radioaktiv markierten Aminosäuren erlaubt eine spezifischere Darstellung der Tumorausdehnung als das MRT. Außerdem weist dieses Verfahren Vorteile bei der Biopsieplanung auf, vor allem wenn es sich um inhomogene Gliome ohne Kontrastmittelanreicherung in der MRT handelt. Zudem hat sich ein hoher prognostischer Wert bei niedriggradigen Gliomen gezeigt und auch bei der Therapieplanung konnten Fortschritte durch FET-PET erzielt werden. Des Weiteren können Tumorrezidive von posttherapeutischen Veränderungen mit hoher Spezifität differenziert werden und auch bei der Therapiekontrolle ist nach ersten Erfahrungen die PET-Untersuchung mit Aminosäuren aussagekräftiger als das konventionelle MRT (18).

Und wie auch in dieser Studie dargestellt werden konnte, lässt sich über das unterschiedliche Anreicherungsmuster im zeitlichen Verlauf eine Differenzierung zwischen niedrig- und hochmalignen Gliomen erreichen. Weitere Studien mit einem größeren Stichprobenumfang und standardisierten Studienprotokollen sind nötig, um die wissenschaftliche Leistungsfähigkeit dieser Diagnostik genauer untersuchen zu können und diese dann für die oben genannte Fragestellung in der Routinediagnostik etablieren zu können. Die logistischen Voraussetzungen für eine flächendeckende Einführung der FET-PET in Deutschland sind durch das Satellitenkonzept gegeben.

4 Zusammenfassung

Bei der Diagnostik von zerebralen Gliomen mittels MRT welches als Verfahren der ersten Wahl dient, kann die Tumorlokalisation zuverlässig erfasst werden und anhand der Binnenstruktur die meisten Tumore gut charakterisiert werden. Die beobachteten Veränderungen erweisen sich jedoch oft als unspezifisch und das Tumorgewebe kann meist nicht ausreichend von einem peritumoralen Ödem oder gutartigen Veränderungen abgegrenzt werden. Zu diesem Zweck wurde die Diagnostik von Hirntumoren mit Stoffwechseluntersuchungen wie der Positronenemissionstomographie (PET) ergänzt. O-(2-[¹⁸F] Fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) ist hierbei ein vielversprechender, in der Diagnostik von Hirntumoren seit vielen Jahren erforschter Aminosäuretracer.

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, zu untersuchen, ob eine zuverlässige Differenzierung von niedrig- und höhergradigen Gliomen mit FET-PET möglich ist. Außerdem sollte anhand kinetischer Analysen demonstriert werden, welche Rolle die unterschiedliche Tracerkinetik bei der Differenzierung spielt.

Hierfür wurden die FET-PET Untersuchungsergebnisse von 32 Patienten ausgewertet, die im Zeitraum von fünf Jahren an der Universitätsklinik Regensburg entstanden und mit den histologischen Ergebnissen verglichen, die im Abstand vom maximal 6 Wochen zur PET-Untersuchung durchgeführt wurden. Die Auswertung erfolgte über die Berechnung des Tumor/Nicht-Tumor-Quotienten in jeweils vier Phasen der Anreicherung. Es konnte gezeigt werden, dass sich sowohl bei den niedrigmalignen als auch bei den hoch malignen Gliomen der Tumor/Nicht-Tumor-Quotient der Phase I signifikant von Phase III und IV unterscheidet ($p < 0,05$).

Auch das Anreicherungsmuster wurde untersucht und übereinstimmend mit der aktuellen Literatur konnte bei Patienten mit niedrig malignen Gliomen ein leichter Anstieg über die vier Phasen beobachtet werden während bei den Patienten mit hochmalignen Gliomen ein früher Peak und dann ein leichter Abfall der Anreicherung festgestellt werden konnte.

In Anlehnung an die derzeitige Literatur wurde untersucht, ob anhand des unterschiedlichen Anreicherungsmusters eine Differenzierung von niedrig- und hochmalignen Gliomen möglich ist.

Mit einer Spezifität von 100% und einer Sensitivität von 75% konnte diese Unterscheidung in der Phase I der Anreicherung erreicht werden. Im Vergleich dazu sanken die Ergebnisse im Verlauf der Untersuchung ab und erreichten in der Phase IV nur noch eine Spezifität von 75% und eine Sensitivität von 81,25%. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Phasen bezüglich ihrer Differenzierungsfähigkeit dargestellt werden.

Zusammenfassend konnte mit der kinetischen Analyse der Traceranreicherung in dieser Studie anhand eines kleinen Patientenkollektivs ein signifikantes Ergebnis bezüglich der Differenzierung von niedrig- und hochmalignen Gliomen mittels FET-PET erzielt werden.

In weiteren Untersuchungen sollte mit einem größeren Stichprobenumfang und standardisierten Studienprotokollen die wissenschaftliche Leistungsfähigkeit dieser Diagnostik weiter erforscht werden und bei weiteren erfolgsversprechenden Studien mit FET-PET das Tor zur Einführung von FET-PET in der Routinediagnostik geöffnet werden.

5 Literaturverzeichnis

- ¹ Floeth FW, Pauleit D, Sabel M, Wittsack HJ, Stoffels G, Stummer W, Rommel F, Hamacher K, Langen KJ: Multimodal metabolic imaging of cerebral gliomas: positron emission tomography with (18F) fluorethyl-L-tyrosine and magnetic resonance spectroscopy, *J Neurosurg*, 102: 318-327, 2005
- ² Hofer S, Merlo A: Klinik und therapeutische Optionen für niedriggradige Gliome WHO Grad I-II, *Schweiz Med Forum*, Nr 32/33, 2002
- ³ Floeth, W, Pauleit, D, Sabel M, Stoffels G, Reifenberger G, Riemenschneider M, Jansen P, Coenen H, Steiger HJ, Langen KJ: Prognostic value of FET-PET and MRI in low-grade glioma, *J Nuclear Medicine*, 48: 519-527, 2007
- ⁴ Baumann G, Lote K, Larson D, Stalpers L, Leighton C, Fisher B, et al: Pretreatment factors predict overall survival for patients with low grade glioma, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 45:923-9, 1999
- ⁵ Piepmeyer J, Christopher S, Spencer D, Byrne T, Kim J, Knisel JP, Lacy J, Tsukerman L, Makuch R: Variations in the natural history and survival of patients with supratentorial low-grade astrocytomas, *Neurosurgery*, 38: 872-878, 1996
- ⁶ Surma-aho O, Niemelä M, Vilkki J, Kouri M, Brandner A, Salonen O, et al: Adverse long-term effects of brain radiotherapy in adult low-grade glioma patients, *Neurology*, 56:1285-90, 2001
- ⁷ www.uni-duesseldorf.de: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 4. Auflage, ISBN9783131324146; Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2008
- ⁸ Stupp R, Hegi ME, van den Bent MJ, Mason WP, Weller M, Mirimanoff RO, Cairncross JG: Changing paradigms- an update on the multidisciplinary management of malignant glioma, *Oncologist*, 11: 165-180, 2006
- ⁹ Markert J, DeVita V, Rosenberg S, Hellman S: Glioblastoma multiforme, Jones and Bartlett Publishers, 1-75, 2005
- ¹⁰ Allahdini F, Amirjamshidi A, Reza-Zarei M, Abdollahi M: Evaluating the prognostic factors effective on the outcome of patients with glioblastoma multiformis, *World Neurosurg*, 128-34, 2010
- ¹¹ Dresemann G: Temozolomide in malignant glioma, *Onco Targets Ther*. 3:139-46, 2010
- ¹² Brada M, Stenning S, Gabe R, Thompson LC, Levy D, Rampling R, Erridge S, Saran F, Gattamaneni R, Hopkins K, Beall S, Collins VP, Lee SM: Temozolomide Versus Procarbazine, Lomustine, and Vincristine in Recurrent High-Grade Glioma, *J Clin Onco*, 20, 2010
- ¹³ Tabatabai G, Weller M, Nabors B, Picard M, Reardon D, Mikkelsen T, Rugg C, Stupp R: Targeting integrins in malignant glioma, *Target Oncol*.: 4, 2010

- ¹⁴ Reardon DA, Desjardins A, Peters K, Gururangan S, Sampson J, Rich JN, McLendon R, Herndon JE 2nd, Marcelllo J, Threatt S, Friedman AH, Vredenburgh JJ, Friedman HS: Phase II study of metronomic chemotherapy with bevacizumab for recurrent glioblastoma after progression on bevacizumab therapy, *J Neurooncol.*: 19, 2010
- ¹⁵ Ernst S, Heindel W, Kugel H, Lackner K: *Hirntumore-Rationelle MR-Untersuchungstechniken*, Thieme Verlag Stuttgart:3-7, 1997
- ¹⁶ Ricci PE, Dungan DH: Imaging of low-and intermediate-grade gliomas, *Semin Radiat Oncol*, 103-12, 2001
- ¹⁷ Freitag P, Schumacher T: Gliale Hirntumoren im Erwachsenenalter, bildgebende Diagnostik und Therapiekontrolle, *Schweiz Med Forum Nr. 31*, 2002
- ¹⁸ Langen K-J, Tatsch K, Grosu A-L, Jacobs A, Weckesser M, Sabri O: Diagnostik von Hirntumoren mit radiotiv markierten Aminosäuren, *Dtsch Ärztebl*, 105(4): 55-61, 2008
- ¹⁹ Roelcke U, Leenders KL: PET in neuro-oncology, *J Cancer Res Clin Oncol*, 127:2-8, 2001
- ²⁰ Floeth F: Diagnostische und prognostische Bedeutung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit dem Aminosäure-Tracer Fluor-Ethyl-Tyrosin (FET) bei cerebralen Gliomen, *Habilitationsschrift*, Düsseldorf: 18-22, 2006
- ²¹ Weber WA, Wester HJ Grosu AL, Herz M, Dzewas B, Feldmann HJ, Molls M, Stöcklin G, Schwaiger M: O-(2-[¹⁸F] Fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl-¹¹C] methionine uptake in brain tumors: initial results of a comparative study, *Eur J Nucl Med*, 27:542-547, 2000
- ²² Wester HJ, Herz M, Weber W et al.: Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[¹⁸F] Fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging, *J Nucl Med*, 40: 205-12, 1999
- ²³ Pauleit D, Floeth F, Herzog H et al.: Whole-body distribution and dosimetry of O-(2-[¹⁸F] Fluoroethyl)-L-tyrosine, *Eur J Nucl Med*, 30: 519-524, 2003
- ²⁴ Langen KJ, Jarosch M, Muhlensiepen H, Hamacher K, Broer S, Jansen P: Comparison of fluorotyrosines and methionine uptake in F98 rat gliomas, *Nucl Med Biol*, 30:01-508, 2003
- ²⁵ Pauleit D, Floeth F, Tellmann L, Hamacher K, Hautzel H, Müller HW, Coenen HH, Langen KJ: Comparison of O-(2-[¹⁸F] Fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) PET and 3-(¹²³I)Iodo- α -Methyl-L-tyrosine (IMT) SPECT in brain tumors, *J Nucl Med*, 45:374-381, 2004
- ²⁶ Ishiwata K, Kubota K, Murakami M, Kubota R, Sasaki T, Ishii S, Senda M: Re-evaluation of amino acid PET studies: can the protein synthesis rates in brain and tumor tissues be measured in vivo? *J Nucl Med*, 34: 1936-1943, 1993
- ²⁷ Tang G, Wang M, Tang X, Luo L, Gan M: Pharmacokinetics and radiation dosimetry estimation of O-(2-[¹⁸F] Fluoroethyl)-L-tyrosine as oncologic PET tracer, *Appl Radiat Isot*, 58: 219-225, 2003
- ²⁸ Pauleit D, Stoffels G, Schaden W, Hamacher K, Bauer D, Tellmann L, Herzog H, Bröer S, Coenen HH, Langen KJ: PET with O-(2-[¹⁸F] Fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) in peripheral tumors: First clinical Results, *J Nucl Med*, 46: 411-416, 2005
- ²⁹ Hamacher K, Coenen HH: Efficient routine production of the ¹⁸F-labelled amino acid O-(2-[¹⁸F] Fluoroethyl)-L-tyrosine, *Appl. Radiat. Isot*, 57: 853-856, 2002

- ³⁰ Pöpperl G, Gotz C, Rachinger W, Gildehaus FJ, Tonn JC, Tatsch K: Value of O-(2-[¹⁸F] Fluoroethyl)-L-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 31: 1464-70, 2004
- ³¹ Hanley J, McNeil, BJ. The meaning and use of the area under the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve, *Radiology*, 143:29-36, 1982
- ³² Swets JA: ROC analysis applied to the evaluation of medical imaging techniques, *Invest Radiol*, 14: 109-121, 1979
- ³³ Sheskin D: The Friedman Two-Way Analysis of Variance by Ranks, *Handbook of Parametric and Nonparametric Statistical Procedures*, 4. Auflage, 1075-1088, 2007
- ³⁴ Jansen EP, Dewit LG, van Herk M, Bartelink H: Target volumes in radiotherapy for high-grade malignant gliomas of the brain, *Radiother Oncol*, 56:151-6, 2000
- ³⁵ Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, Riemenschneider MJ, Reifenberger G, Müller HW: O-(2-[¹⁸F] Fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) combined with Magnetic Resonance Imaging Improves the Diagnostic Assessment of Cerebral Gliomas, *Brain*, 128: 678-87, 2005
- ³⁶ Floeth F, Sabel M, Stoffels G, Pauleit D, Hamacher K, Steiger HJ, Langen KJ: Prognostic Value of O-(2-[¹⁸F] Fluoroethyl)-L-tyrosine PET and MRI in Small Nonspecific Incidental Brain Lesions, *J Nucl Med*, 49:730-737, 2006
- ³⁷ Rachinger W, Goetz C, Pöpperl G, Gildehaus FJ, Kreth FW, Holtmannspötter M, Herms J, Koch W, Tatsch K, Tonn JC: Positron Emission Tomography with O-(2-[¹⁸F] Fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) versus Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Recurrent Gliomas, *J Neurosurgery*, 57: 505-511, 2005
- ³⁸ Torii K, Tsuyuguchi N, Kawabe J, Sunada I, Hara M, Shiomi S: Correlation of amino-acid uptake using methionine PET and histological classifications in various gliomas, *Ann Nucl Med*, 19: 677-683, 2005
- ³⁹ Moulin-Romsée G, D'Hondt E, De Groot T, Goffin J, Sciote R, Mortelmans L, Menten J, Bormans G, Van Laere K: Non-invasive grading of brain tumours using dynamic amino acid PET imaging: does it work for ¹¹C-Methionine? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 34: 2082-2087, 2007
- ⁴⁰ De Witte O, Goldberg I, Wikler D, Rorive S, Damhaut P, Monclus M: Positron emission tomography with injection of methionine as a prognostic factor in glioma, *J Neurosurg*; 95: 746-750, 2001
- ⁴¹ Ceysens S, Van Laere K, de Groot T, Goffin J, Bormans G, Mortelmans L: ¹¹C-Methionine PET, histopathology, and survival in primary brain tumors and recurrence, *AJNR Am J Neuroradiol*, 27: 1432-7, 2006
- ⁴² Pauleit D, Stoffels G, Bachofner A, Floeth F, Sabel M, Herzog H, Tellmann L, Jansen P, Reifenberger G, Hamacher K, Coenen H, Langen KJ: Comparison of O-(2-[¹⁸F] Fluoroethyl)-L-tyrosine and [¹⁸F]-fluorodesoxyglucose in brain tumors, *J Nucl Med*, 36: 779-787, 2009
- ⁴³ Lau E, Drummond K, Ware R, Drummond E, Hogg A, Ryan G, Grigg A, Callahan J, Hicks R: Comparative PET study using F-18-FET and F-18-FDG for the evaluation of patients with suspected brain tumour, *J Clin Neuroscience*, 17: 43-49, 2010

- ⁴⁴ Wang HE, Wu SY, Chang CW, Liu RS, Hwang LC, Lee TW, Chen JC, Hwang JJ: Evaluation of F-18-labeled amino acid derivatives and F-18-FDG as PET probes in brain tumor-bearing animal models, *J Nucl Med*, 32: 367-375, 2005
- ⁴⁵ Pöpperl G, Kreth FW, Herms J, Koch W, Mehrkens JH, Gildehaus FJ, Kretschmar H, Tonn J, Tatsch K: Analysis of O-(2-[¹⁸F] Fluoroethyl)-L-tyrosine PET for Grading of Recurrent Gliomas: Is Evaluation of Uptake Kinetics Superior to Standard Methods?, *J Nucl Med*, 47: 393-403, 2006
- ⁴⁶ Weckesser M, Langen KJ, Rickert CH, Kloska S, Straeter R, Hamacher K, Kurlemann G, Wassermann H, Coenen HH, Schober O: O-(2-[¹⁸F] Fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the clinical evaluation of primary brain tumours, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 32: 422-429, 2005
- ⁴⁷ Pöpperl G, Kreth FW, Mehrkens J, Herms J, Seelos K, Koch W, Gildehaus F, Kretschmar H, Tonn J, Tatsch K: FET-PET for the evaluation of untreated gliomas. Correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 34: 1933-1942, 2007
- ⁴⁸ Miyagawa T, Oku T, Uehara H, Desai R, Beattie B, Tjuvajev J, Blasberg R: „Facilitated“ amino acid transport is upregulated in brain tumors, *J Cereb Blood, Flow Metab*, 18: 500-9, 1998
- ⁴⁹ Kracht LW, Friese M, Herholz K, Schroeder R, Bauer B, Jacobs A, Heiss WD: Methyl-11C-methionine uptake as measured by positron emission tomography correlates to microvessel density in patients with glioma, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 30: 868-73, 2003
- ⁵⁰ Verrey F: System L: heteromeric exchangers of large, neutral amino acids involved in directional transport, *Pflugers Arch*, 445: 529-533, 2003
- ⁵¹ Heiss P, Mayer S, Herz M, Wester HJ, Schwaiger , Senekowitsch-Schmidtke R: Investigation of transport mechanism and uptake kinetics of O-(2-[¹⁸F] Fluoroethyl)-L-tyrosine in vitro and in vivo, *J Nucl Med*, 40: 1367-1373, 1999
- ⁵² Kanai Y, Segawa H, Miyamoto K, Uchino H, Takeda E, Endou H: Expression cloning and characterization of a transporter for large neutral amino acids activated by the heavy chain of 4F2 antigen (CD 98), *J Biol Chem*, 273: 23629-23632, 1998
- ⁵³ Pineda M, Fernandez E, Torrents D: Identification of a membrane protein, LAT-2, that Co-expresses with 4F2 heavy chain, an L-type amino acid transport activity with broad specificity for small and large zwitterionic amino acids, *J Biol Chem*, 274: 19738-19744, 1999
- ⁵⁴ Babu E, Kanai Y, Chairoungdua A: Identification of a novel system L amino acid transporter structurally distinct from heterodimeric amino acid transporters, *J Biol Chem*, 278: 43838-43845, 2003
- ⁵⁵ Mastroberardino L, Spindler B, Pfeiffer R: Amino-acid transport by heterodimers of 4F2hc/CD98 and members of a permease family, *Nature*, 395: 288-291, 1998
- ⁵⁶ Lahoutte T, Caveliers V, Camargo SM: SPECT and PET amino acid tracer influx via system L (h4F2hc-hLAT1) and its transstimulation, *J Nucl Med*, 45: 1591-1596, 2004

- ⁵⁷ Rau FC, Philippi H, Rubio-Aliaga I, Daniel H, Weber WA, Schwaiger M, Senekowitsch-Schmidtke R: Identification of subtypes of amino acid transporters in human tumor and inflammatory cells bei RT-PCR, *J Nucl Med*, 43: 24-29, 2002
- ⁵⁸ Pöpperl G, Goldbrunner R, Gildehaus FJ, Kreth FW, Tanner P, Holtmannspötter M, Tonn JC, Tatsch K: O-(2-[¹⁸F] Fluoroethyl)-L-tyrosine PET for monitoring the effects of convection-enhanced delivery of paclitaxel in patients with recurrent glioblastoma, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 32: 1018-1025, 2005
- ⁵⁹ Pöpperl G, Götz C, Rachinger W, Schnell O, Gildehaus F, Tonn J, Tatsch K: Serial O-(2-[¹⁸F] Fluoroethyl)-L-tyrosine PET for monitoring the effects of intracavitary radioimmunotherapy in patients with malignant glioma, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 33: 792-800, 2006

6 Anhang

ID	Sex	Age	Histo	Grad	Lok	FET	Ph1	Ph2	Ph3	Ph4	M	Zeitpunkt	Diagnostik	ED_oder_VK
1	m	37	Astro II	low	re frontal	0	1	1	1	1	1	1 Monat	Biopsie	ED
2	m	51	Glio IV	high	re temporal	2	2,7	2,8	2,6	2,3	2,6	2 Wo	Biopsie	ED
3	m	60	unklar	ind	Hirnstamm	1	2	1,8	1,6	1,7	1,8	2 Wo	Biopsie	ED
4	m	50	Glio IV	high	li temporal	0	1	1	1	1	1	VK	k.w. Diag	VK OP/C/R
5	m	58	Olden II	low	re präzentral	0	1	1	1	1	1	1 Wo	Resektion	ED
6	m	61	Olastro III	high	re parietal	2	4,7	5,4	4,8	4,3	4,8	1 Wo	Resektion	VK OP/C
7	m	44	Glio IV	high	li frontal	2	2,7	2,6	3,1	3	2,9	1 Wo	Resektion	ED
8	w	27	Glio IV	high	perisylyvisch	2	4,3	4,5	4,6	4,3	4,4	1 Monat	Resektion	ED
9	m	42	Olastro II	low	li par-tem	2	1,5	1,6	2,2	2	1,8	1 Monat	Resektion	VK OP
10	m	45	Glio IV	high	re frontal	2	3,5	3,5	3,5	2,9	3,4	2 Wo	Biopsie	ED
11	m	46	Glio IV	high	li par-occi	2	3,3	3,8	4	3,1	3,6	1 Wo	Resektion	VK OP
12	m	69	Gliose	ind	li temporal	0	1	1	1	1	1	1 Monat	Resektion	ED
13	m	38	Olden II	low	re frontal	1	1,8	1,8	1,6	1,6	1,7	1 Wo	Resektion	ED
14	w	77	Astro II	low	re temporal	0	1	1	1	1	1	6 Wo	Resektion	ED
15	m	29	Astro III	high	re fron-par	2	1,3	1,3	1,8	1,74	1,5	1 Monat	Resektion	ED
16	m	41	OldenII	low	re frontal	2	1,6	2,6	3	3,2	2,6	1 Wo	Biopsie	VK OP/C
17	m	40	Astro II	low	ubiquitär	0	1	1	1	1	1	6 Wo	Resektion	vK OP/C
18	w	42	Glio IV	high	re	2	3,1	2,9	2,5	3,1	2,9	1 Wo	Biopsie	ED
19	m	71	Astro II	low	li temporal	1	1,3	1,3	1,8	1,7	1,5	1 Wo	Biopsie	ED
20	m	50	Olden III	high	re frontal	2	2,9	3	2,4	2	2,6	2 Wo	Resektion	VK OP/C/R
21	m	42	Glio IV	high	re temporal	2	1,3	1,8	1,7	1,7	1,6	1 Wo	Resektion	VK OP/C/R
22	m	34	Olden III	high	re temporal	2	2,3	1,9	2,4	2,3	2,2	2 Wo	Resektion	VK OP/C
23	m	71	Olden II	low	li temporal	0	1	1	1	1	1	1 Wo	Biopsie	ED
24	m	31	Astro III	high	li cerebellär	0	1	1	1	1	1	VK	k.w. Diag	VK OP/C/R
25	w	56	Astro II	low	re fron-tem	2	1,3	1,4	1,6	1,7	1,5	1 Wo	Resektion	ED
26	m	50	Astro III	high	re parietal	2	3	1,8	1,9	1,9	2,2	2 Wo	Biopsie	VK OP
27	w	71	Astro II	low	re präzentral	2	1,7	2,1	2,1	2,1	2	2 Wo	Biopsie	ED
28	w	40	Astro II	low	li parietal	0	1	1	1	1	1	1 Wo	Resektion	VK
29	m	22	Astro II	low	li temporal	0	1	1	1	1	1	1 Wo	Resektion	ED
30	w	43	Astro II	low	li temporal	2	1,1	1,7	1,7	2	1,6	2 Wo	Biopsie	ED
31	m	35	Olastro III	high	li fron-tem	2	2,2	3,6	3,6	4,3	3,4	3 Wo	Resektion	VK OP/C
32	w	65	Glio IV	high	re parietal	2	3	3,4	3,7	3,5	3,4	2 Wo	Resektion	ED

Lok: Lokalisation

FET: Anreicherung, 0=keine, 1=diskret, 2=deutlich

Ph1-4: Phase 1-4

ED oder VK: ED= Erstdiagnose, VK= Verlaufskontrolle, OP=Operation, C=Chemotherapie, R= Strahlentherapie