

Aus der Orthopädischen Klinik
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. W. Rüther

**Stellenwert der F-18-FDG-Ganzkörper-Positronen-Emissions-
Tomographie für die Diagnostik und Therapiekontrolle von Knochen-
und Weichteiltumoren.**

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt von

Dmitrij Dobrowolskij
aus Grodno / Belarus

Hamburg 2000

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 31.Oktober 2000

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Dekan: Prof. Dr. H.- P. Leichtweiß (gez. Unterschrift)

Referent: Prof. Dr. J. Bruns (gez. Unterschrift)

Korreferent: Prof. Dr. W. Rüter (gez. Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis.

<u>I. EINLEITUNG</u>	3
1.1 <u>Knochen - und Weichteiltumoren</u>	3
1.1.1 Klassifikation	3
1.1.1.1. Primäre Knochen- und Weichteiltumoren	3
1.1.1.2. Maligne sekundäre Skelettmetastasen	4
1.1.2. Diagnostik	4
1.1.2.1. Radiologische Diagnostik	5
1.1.2.2. Probeentnahme und histopathologische Untersuchung	6
1.1.2.3. Nuklearmedizinische Diagnostik	7
1.2. <u>Positronen-Emissions-Tomographie</u>	8
1.2.1. Begriff	9
1.2.2. Prinzip der PET	9
1.2.3. Radionuklide für PET	11
1.2.4. PET - System	12
1.2.5. Historische und wissenschaftliche Aspekte	12
1.2.5.1. Erste PET-Untersuchungen	12
1.2.5.2. PET in der Onkologie	12
1.2.5.2.1. Anreicherungsmöglichkeiten der PET	13
1.2.5.2.2. Ganzkörper-PET-Untersuchungen in der Onkologie	13
2. <u>FRAGESTELLUNGEN DER ARBEIT</u>	15
2.1. Problemstellung	15
2.2. Ziel der Arbeit	16
3. <u>PATIENTEN UND METHODEN</u>	18
3.1. Patienten	18
3.2. Methoden	19
3.2.1. Durchführung der PET-Untersuchungen	19
3.2.1.1. Vorbereitung der Patienten	19
3.2.1.2. Verwendetes Radiopharmakon (Tracer)	19
3.2.1.2.1. Biochemische und physikalische Eigenschaften von F-18-FDG	19
3.2.1.2.2. Strahlenbelastung	22
3.2.1.2.3. Toxizität von F-18-FDG	22
3.2.1.3. Mechanismus der F-18-FDG-Anreicherung in Tumoren	22
3.2.1.3.1. Procedur der Applikation des Tracers. Kinetik der F-18-FDG im Körper	23
3.2.1.4. Beginn und Dauer der Untersuchung	24

3.2.2.	Hamburger PET-Scanner	25
3.2.3.	Datenbank	27
3.2.4.	Methodik des Vergleichs der F-18-FDG-GK-PET mit anderen Verfahren zur Diagnostik von Tumoren.	27
3.2.5.	Statistische Bewertung der Tumoruntersuchungen	28
4.	<u>ERGEBNISSE</u>	31
4.1.	Ergebnisübersicht für alle PET-Untersuchungen	31
4.1.1.	Das Alter der Patienten	31
4.1.2.	Diagnosen (Tumorarten)	32
4.1.3.	Tumorartgruppen	34
4.2.	Ergebnisse der Primär-, Rezidiv-, Lokaltumorherd- und Metastasen- untersuchungen	34
4.2.1.	Primäruntersuchungen	35
4.2.2.	Rezidivkontrollen	35
4.2.3.	Lokaltumorherdsuche	36
4.2.4.	Metastasensuche	36
4.3.	Vergleich der GK-PET-Diagnosen bei der Primarius- / Rezidiv- und Metastasensuche	37
4.4.	Ergebnisse der zur Therapiekontrolle bei Patienten nach Chemo- / Strahlentherapie	42
4.5.	PET-Untersuchungen bei Patienten mit unbekanntem Primärtumor	45
4.6.	Ergebnisse der PET bei der Verlaufskontrolle nach tumorendopro- thetischen Operationen	47
4.7.	Vergleich PET mit anderen Verfahren	50
4.7.1.	Vergleich PET vs. CT bei der Metastasensuche	50
4.7.2.	Vergleich PET vs. MRT bei der Lokaltumorherdsuche	53
4.7.3.	Vergleich PET vs. Skelettszintigraphie	56
4.8.	Zusammenfassung der Ergebnisse der Tumoruntersuchungen	60
.		
5.	<u>DISKUSSION</u>	61
6.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	84
7.	<u>LITERATURVERZEICHNIS.</u>	86
8.	<u>ANHANG</u>	98
9.	<u>DANKSAGUNG</u>	112
10.	<u>LEBENS LAUF</u>	113

1.EINLEITUNG.

1.1.Knochen - und Weichteiltumoren.

Primäre Tumoren der Stütz und- Bewegungsorgane sind selten. Neben den Weichteiltumoren machen die häufigeren primären benignen und malignen Knochtumoren nur ca. 1% aller Tumoren aus. Zwei Drittel der primären skeletalen Neoplasien treten während der präpubertären Wachstumsperiode auf. Im Erwachsenenalter stehen dagegen die sekundären Tumoren (Metastasen) im Vordergrund (Reichel und Hein 1997).

Daraus ergibt sich die besondere diagnostische und therapeutische Problematik. Obwohl der Betroffene oft frühzeitig Symptome bemerkt, werden diese häufig verkannt und therapeutische Massnahmen verspätet eingeleitet (Lang und Sulzbacher 1998).

1.1.1. *Klassifikation der Knochen- und Weichteiltumoren.*

Knochen -und Weichteiltumoren lassen sich in gutartige (benigne) und bösartige (maligne) unterteilen (Niethard und Pfeil 1996; Reichel und Hein 1997).

1.1.1.1. Primäre Knochen-und Weichteiltumoren.

Primäre muskuloskeletale Tumoren entstehen aus den in Knochen oder Weichteilen ortständigen Geweben; sekundäre sind Metastasen.

Bei semimalignen Geschwülsten bestehen lokal alle Kriterien des Tumorwachstums, sie metastasieren jedoch nicht.

Bei eine Reihe von Skelettläsionen liegen klinisch und radiologisch alle Zeichen eines Knochtumors vor, ohne dass die Kriterien eines echten Geschwulstwachstums erfüllt

werden. Solche werden als tumorähnliche Knochenläsionen („tumor like lesions“) klassifiziert.

Zu den tumorähnlichen Knochenläsionen im engeren Sinne gehören die umschriebenen wachsenden, nicht bösartigen Gewebewucherungen (Zysten, Ganglien ect.). Im weiteren Sinne werden auch systematisch auftretende Knochenveränderungen dazu gerechnet (Skelettdysplasien: z.B. Neurofibromatose, fibröse Dysplasie).

1.1.1.2. *Maligne sekundäre Knochtumoren (Knochenmetastasen).*

Maligne sekundäre Knochtumoren sind die Absiedlungen eines Primärtumors anderer Lokalisation. Sie machen 16% aller malignen Tumoren aus. Skelettmetastasen entstehen fast immer auf hämatogenem Wege aus Bronchien-, Nieren-, Prostata-, Schilddrüsen-, Mamma-, Uterus-, Magen- und Hauttumoren. Beim Mann stammen 60% der Knochenmetastasen aus einem Prostata- und 25% aus einem Lungenkarzinom. Bei der Frau sind 70% auf ein Mammakarzinom und 30% auf Nieren-, Uterus- und Schilddrüsenmalignome zurückzuführen. Sie können osteoblastisch, osteoklastisch oder als Mischform in Erscheinung auftreten. Hauptlokalisierung der Metastasen ist mit über 60% die Wirbelsäule (Niethard und Pfeil 1996)..

Die Therapie der Skelettmetastasen ist von der Art des Primärtumors, dessen metastatischer Verbreitung, von der Lokalisation und der lokalen Ausdehnung der Metastase abhängig. Am häufigsten wird die Strahlentherapie sowohl bei diffusem als auch lokalisiertem Befall eingesetzt. Bei solitären Metastasen kann eine chirurgische Behandlung und Stabilisierung des betroffenen Skelettabschnittes indiziert sein (Niethard und Pfeil 1996).

1.1.2. Diagnostik der Knochen und Weichteiltumoren.

Die exakte Klassifikation eines Knochen- / Weichteiltumors ist von wesentlicher Bedeutung für die einzuschlagende Therapie. Bei jedem Tumorverdacht sind daher

Informationen über die Art und insbesondere die Dignität des Tumors sowie „grading“ und dessen lokale und / oder systematische Ausbreitung („staging“) erforderlich. Diese Informationen sind nur durch eine Reihe von diagnostischen Massnahmen zu gewinnen. Zur Verbesserung der Heilungs- und Überlebensrate ist die frühzeitige und vollständige Diagnosestellung sehr wichtig. Man muss nicht nur einen pathologischen Herd in den Knochen oder Muskeln, sondern auch mögliche Metastasen in verschiedenen inneren Organen, Lymphknoten, als auch im Skelett erkennen und lokalisieren.

Für die Diagnosestellung und der Planung der Behandlungsstrategie ist eine enge Zusammenarbeit aller an der Behandlung beteiligten medizinischen Disziplinen (Radiologie, Onkologie, Pathologie, Nuklearmedizin, Orthopädie) erforderlich. (Reichel und Hein 1997).

1.1.2.1. Radiologische Diagnostik.

Die radiologische Diagnostik beginnt mit der *Röntgenuntersuchung*. Die weiteren bildgebenden Verfahren wie *CT und MRT* dienen mehr zur Darstellung der Befundausdehnung, der Detektion der osteolytischen Veränderungen, der Tumolvolumenbestimmung und dem Nachweis extraossaler Tumoranteile, wobei diese Verfahren mitunter die exakte Diagnosestellung durch gute Detektion der Tumormatrix ermöglichen (Reichel und Hein 1997).

Die hohe Auflösung der CT zeigt im Gegensatz zum konventionellen Röntgenbild wesentlich sensibler osteolytische Veränderungen an (Alter 1997).

Die MRT besitzt einen hohen Stellenwert in der Diagnostik der muskuloskeletalen Tumoren, da sie sehr gut und früh die den Knochenumwandlungsprozess begleitenden Ödemzonen anzeigt. Ausserdem ist die MRT die sensitivere Methode für den Nachweis der Weichteilkomponente und des Läsionsgrades. Die Wichtigkeit der MRT für die Diagnostik der Knochen- und Weichteiltumoren ist grösser, als CT (Alter 1997).

1.1.2.2. Probeentnahme und histopathologische Untersuchung.

Nach Abschluss der bildgebenden Diagnostik ist bei bestehendem Verdacht auf einen malignen Tumor eine Probeexzision (PE) notwendig, um die histopathologische Diagnose zu stellen. (Decker und Reichel 1997). Die histopathologische Diagnose eines Knochen- und Weichteiltumors ist das sicherste Diagnoseverfahren. Trotzdem entstehen oft grosse differentialdiagnostische Schwierigkeiten, die man nur durch die enge Zusammenarbeit zwischen Klinikern, Radiologen und Pathologen überwinden kann (Rath 1997). Folgende Fragen sind zu beantworten:

- 1) handelt es sich um eine Geschwulst, oder nur um eine tumorähnliche Veränderung?
- 2) ist diese Neubildung gut- oder bösartig?
- 3) ist eine als bösartig erkannte Neoplasie :
 - a) primär im Skelett entstanden (meist vor dem 40-45 Lebensjahr), oder
 - b) die Metastase eines anderen, nicht muskuloskeletalen Tumors (meist nach dem 40-45 Lebensjahr, insbesondere bei Prostata-, Mamma-, Magen-, Lungen-, Nieren- und Schilddrüsenkarzinomen);
- 4) wie ist die Prognose bei dem Tumor?

Dabei sind folgende Merkmale der diagnostierten Geschwulst sehr wichtig:

- a) Tumorgrösse und betroffene Kompartimente;
- b) Lokalisation;
- c) Tumorentität mit Subtypisierung (besonders wichtig bei dem Osteosarkom);
- d) Differenzierungsgrad.

1.1.2.3. Nuklearmedizinische Diagnostik.

Weil die Diagnostik der Knochen- und Weichteiltumoren sehr komplex ist, kann man in der Regel nicht nur mit einer oder zwei Methoden auskommen (Mende 1997).

Zu den häufig bei den Knochen- und Weichteiltumoren gebrauchten nuklearmedizinischen Untersuchungen gehören Skelettszintigraphie und SPECT.

Die nuklearmedizinischen Verfahren leisten einen wertvollen Beitrag zur:

- 1) Diagnosestellung;
- 2) Verbreitungsdiagnostik ;
- 3) Stadieneinteilung („staging“);
- 4) Bestimmung des Aktivitätsgrades („grading“);
- 5) Verlaufs-und Therapiekontrolle;
- 6) Ausschlussdiagnostik

bei primären muskuloskeletalen Tumoren, Rezidiven und Metastasen (Abdel-Dayem et al. 1997, Ferrand et al. 1999, Hoegerle et al. 1998) .

Mit der Hilfe der *Skelettszintigraphie* können pathologische Herde im Skelett entdeckt werden. Für die Skelettszintigraphie kommen als Tracer vor allem radioaktiv markierte Phosphonate zur Anwendung, wobei Methylendiphosphonat (MDP) am häufigstem genutzt wird. Die Ganzkörper-Skelettszintigraphie wird nach intravenöser Injektion von ca. 550 MBq ^{99m}Tc - MDP (mit dem Isotop 99 Technetium (^{99}Tc) markiertes Methylendiphosphonat) durchgeführt (Reichel und Hein 1997).

Eine Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten bedeutet die 3-Phasen-Szintigraphie mit ^{99m}Tc -MDP. Hierbei werden unmittelbar zum und nach dem Injektionszeitraum in kurzen Zeitabständen Aufnahmen an der Kamera für eine Dauer von 5 Minuten. In der ersten Phase werden Bilder während einer Minute für die Dauer von jeweils 1-3 Sekunden aufgenommen. Es kommt dabei zur Darstellung der arteriellen Durchblutung. In der zweiten Phase werden im Rahmen der Frühsequenzszintigraphie Bilder im 20 Sekunden-Rhythmus aufgenommen (Aufnahmedauer pro Bild 20 sec.), hierbei stellen sich die Blutpoolphase, die Kapillardurchblutung, der venöse Abfluss und der Interzellularraum sowie der Beginn des Knochenstoffwechsels dar. Es folgen statische Aufnahmen, die sogenannte Frühszintigraphie. Hierbei werden 5 Minuten nach der Injektion entweder einzelne Frühaufnahmen oder eine Frühganzkörperszintigraphie vorgenommen. 2-3 Stunden nach der Injektion erfolgt die statische Aufnahme, die Spätszintigraphie (Mende 1997).

Eine wesentliche Ergänzung zur Knochenszintigraphie unter Anwendung von Phosphonaten ist die Knochenmarkszintigraphie. Hierbei kommen Kolloide zur

Anwendung (^{99m}Tc -Nanokolloid) die sich im retikulo-endothelialen System des Knochenmarks anlagern. Bei der Knochenmarkszintigraphie kommt es in Regionen mit zerstörtem Knochenmark zu einer Minderanreicherung des Radiopharmakons, während bei aktiven entzündlichen Prozessen eine Mehranreicherung des Radiopharmakons konkordant zur Mehranreicherung mit ^{99m}Tc -MDP zustande kommt. Die Kombination beider Verfahren vermag differentialdiagnostisch wichtige Aussagen zu treffen. Hat ein Patient in bestimmten Regionen des Skeletts eine erhöhte Knochenstoffwechselaktivität und stellt sich diese Region bei der Knochenmarkszintigraphie mit verminderter Aktivitätsanreicherung dar, so spricht dieser Befund für eine Knochendestruktion bzw. Knochenmarkdestruktion oder -läsion und somit in vielen Fällen für Knochtumoren bzw. Metastasen im Skelett durchgeführt (Reichel und Hein 1997).

Die Skelettszintigraphie eignet sich auch zur Verlaufskontrolle nach therapeutischen Massnahmen. Nach Bestrahlung, Chemotherapie oder hormoneller Therapie dient sie zur Kontrolle einer Tumorregression und des Auftretens neuer Metastasierungen.

Unter dem Gesichtspunkt der räumlichen Auflösung von fraglichen Befunden und dem Ziel einer besseren lokalen Zuordnung eines Befundes wird die **SPECT** (Single-Photonen-Emissions-Computertomographie) angewendet (Mende 1997, Jakobson et al. 1998).

1.2. Positronen-Emissions-Tomographie.

Die nuklearmedizinische Tumordiagnostik erhält eine wesentliche Bereicherung durch eine auf die Erfassung physiologischer Prozesse des Tumorstoffwechsels gerichtete Diagnostik mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie mit Tracer F-18-Fluor-Deoxyglukose (F-18-FDG-PET). Durch die PET lässt sich die Ausdehnung von Tumoren aufgrund der Erfassung des Glukosestoffwechsels von Tumorgewebe oft besser darstellen, als mit den bisher angewendeten anderen Radiopharmaka. Besonders gut geeignet ist die PET zur Tumor- und Metastasenerfassung, zur Ausdehnungsdiagnostik und zur Beurteilung von Therapieverlaufskontrollen (Ruhlmann 1998; Ferrand et al. 1999).

1.2.1. Begriff.

Die Positronen-Emissions-Tomographie ist eine Form der Computertomographie, bei der physiologische und biochemische Prozesse *in vivo* dargestellt werden, indem man Moleküle, die mit Positronenemittern (wie ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F) markiert sind und an den Stoffwechselfvorgängen teilnehmen, im Körper quantitativ erfasst. Die Darstellungen können dabei in sagittaler, axialer und coronarer Ebene erfolgen. Die Markierung mit Positronenstrahlern und theoretische Modelle zur Beschreibung der im Organismus ablaufenden Prozesse ermöglichen deren absolute Quantifizierung (Ruhlmann 1998).

1.2.2. Prinzip der PET.

Der PET-Methode liegen die Reaktionen des Positronenzerfalls (β^+ - Zerfall) zugrunde.

Positronenzerfall :

Instabile, neutronenarme Atomkerne gehen durch radioaktiven Beta-Zerfall in einen stabileren Energiezustand über. Dabei wandelt sich ein Proton im Atomkern in ein Neutron um und es werden ein Positron (β^+) und ein Neutrino (ν) emittiert. Die Anzahl der Nukleonen im Kern bleibt unverändert, es erniedrigt sich jedoch die Ordnungszahl um eine Einheit; z.B. beim β^+ - Zerfall von Fluor-18 (^{18}F) entsteht das stabile Sauerstoffisotop Sauerstoff-18 (^{18}O):



PET erlaubt auf nichtinvasivem Weg quantitative Untersuchungen physiologischer Funktionen und biochemischer Vorgänge im lebenden Organismus. Man benötigt für diese Methode kurzlebige, positronenemittierende Radionuklide, die mit Hilfe eines Zyklotrons hergestellt werden.

Diese Positronen bewegen sich in Geweben des Körpers über kurze Distanzen, bevor sie sich mit einem negativ geladenen Elektron vereinen. Dabei wird unter Aussendung von Vernichtungsstrahlung Masse in Energie umgewandelt. Es entstehen zwei Photonen (Gammastrahlung) von 511 keV, die in einem Winkel von annähernd 180

auseinanderstreben. Diese Photonen können mit Hilfe einer ringförmig um den Patienten angeordneten Messeinrichtung innerhalb von 5-20 Nanosekunden gleichzeitig erfasst und ein dreidimensionales Bild des Vorgangs rekonstruiert werden (Abb. 1.1.). Diese rekonstruierten Schnittbilder werden quantitativ analysiert (Wienhard K. et al. 1989; Ruhlmann J. et al. 1998) .

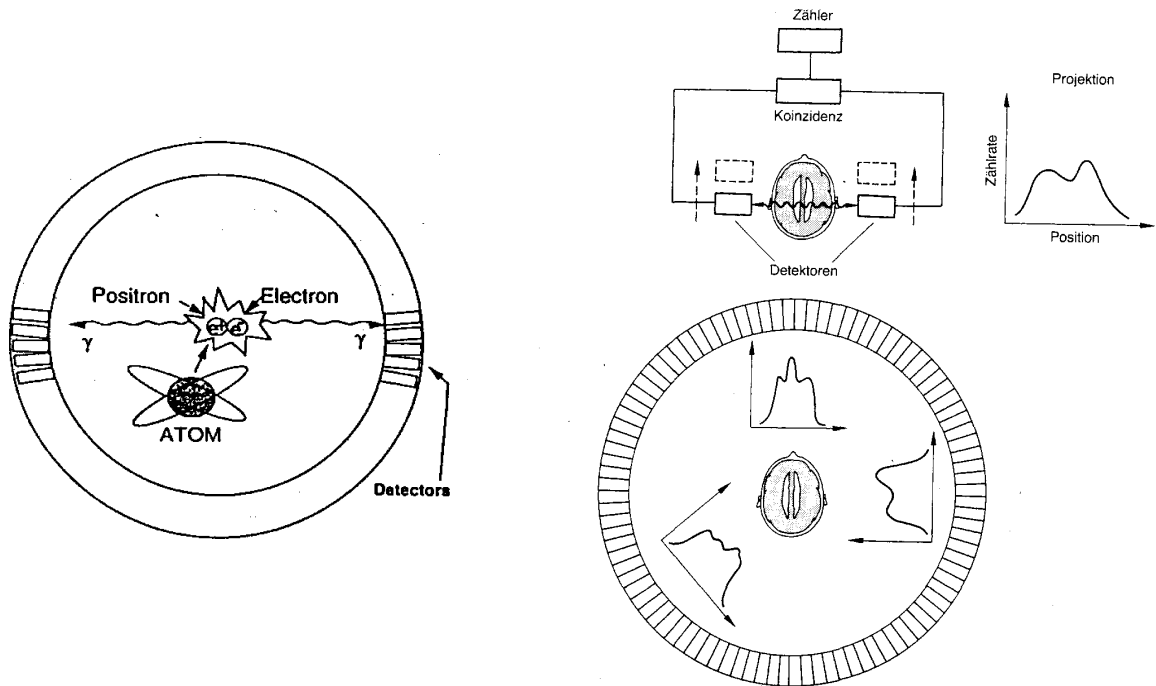


Abb. 1.1: Messprinzip eines Positronen-Emissions-Tomographen. Links: Schematische Darstellung eines Ringdetektors. Ein Positron zerstrahlt zu zwei 511 keV Gamma-Quanten, die im Winkel von 180 Grad auseinander fliegen. Dadurch wird gleichzeitig von zwei gegenüberliegenden Detektoren ein Zahlimpuls detektiert (in einem Tomographen sind viele kleine Detektoren ringförmig um den Patienten angeordnet). Oben: Die Grundeinheit eines PET besteht aus zwei Detektoren, die in Koinzidenz geschaltet sind. Bewegt man einen Koinzidenzzweig in einer Schichtebene und registriert die Zählrate als Funktion seiner Position, so erhält man eine Projektion der Aktivitätsverteilung in der Schichtebene auf die Bewegungsrichtung. Unten: die ringförmige Detektoranordnung erlaubt die gleichzeitige Messung von Projektionen unter verschiedenen Winkeln.

1.2.3. Radionuklide für die PET.

Einige radioaktive Nuklide kommen in der Natur vor und zwar vorwiegend bei Elementen höherer Ordnungszahl (> 80) des Periodischen Systems. Sie werden jedoch für medizinische Zwecke kaum benutzt, da es möglich ist, Radioisotope von weit besser geeigneten chemischen Elementen preiswert künstlich herzustellen. Dies gelingt durch Kernreaktionen, bei denen zusätzliche Nukleonen in stabile Nuklide eingebaut werden oder aus dem Kernverband herausgelöst werden. Zur Beschreibung solcher Kernreaktionen werden Reaktionsgleichungen verwendet, bei denen zwischen Ausgangsnuklid und Reaktionsprodukt in einer Klammer erst das die Reaktion auslösende und danach das ausgesandte Teilchen stehen (Tab.1.1.).

Nuklid	HWZ (min)	Energie (MeV)	Reichweite im Wasser (mm)	spezifische Aktivität (GBq/mol)	Kernreaktion
^{18}F	109,7	0,64	2,4	$6,3 \times 10$	$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ $^{20}\text{Ne}(\text{d},\text{a})^{18}\text{F}$

Tabelle 1.1. Positronenstrahler ^{18}F und seine Eigenschaften.

Die am häufigsten in der PET verwendeten Positronen emittierenden Atomkerne sind (Kohlenstoff-11 (^{11}C); Stickstoff-13 (^{13}N); Sauerstoff-15 (^{15}O); und Fluor -18 (^{18}F)). ^{18}F wird in der Onkologie und insbesondere bei der Diagnostik der muskuloskeletalen Tumoren am häufigsten gebraucht. Die kurzen Halbwertszeiten (HWZ) erfordern die direkte Produktion an einem Teilchenbeschleuniger in unmittelbarer Nähe der Anwendung. Zur Erzeugung der benötigten intensiven, hochenergetischen Teilchenstrahlung wurden speziell für die Radionuklidproduktion kleine Zyklotron-Beschleuniger (Baby-Zyklotrons) konstruiert, die sich auch in Kliniken oder Instituten installieren lassen. Deshalb können die wichtigsten Isotope wie ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C und ^{18}F

F in ausreichenden Mengen hergestellt werden. Sehr wichtig ist, dass diese positronenaussendenden Isotope natürliche Elemente sind. Die Dosen der zu injizierenden markierten Substrate äusserst gering sind und deshalb sämtliche Stoffwechselfvorgänge ungestört bleiben (Ruhmann 1998).

1.2.4. PET - System.

Die Einheiten eines PET - Systems bestehen im wesentlichen aus einem Zyklotron, das nach Zugabe des natürlichen Isotops das entsprechende Radionuklid entstehen lässt, einem Labor zur radiochemischen Synthese der zu applizierenden Indikationssubstanzen und einem PET - Scanner (Neviger 1993; Shreve et al. 1998; Tamaki 1998).

1.2.5. Historische und wissenschaftliche Aspekte.

1.2.5.1. Erste PET-Untersuchungen.

PET ist ein sehr modernes Messverfahren zur nicht invasiven, quantitativen in vivo-Erfassung biologischer Prozesse. Die Anfänge der Emissionstomographie gehen auf das Jahr 1959 zurück, aber es dauerte bis 1977, bis der erste um den Patienten rotierende Messkopf einer Gammakamera eingesetzt wurde (Wienhard K. et al. 1989; Wagner HN 1998).

1.2.5.2. PET in der Onkologie.

Warburg hat 1930 als Erster gezeigt, dass maligne Tumoren einen erhöhten Zuckerumsatz aufweisen (Warburg O. et al. 1930; Pauwels et al. 1998; Silvermann et al. 1998). Beruhend auf diesen Erkenntnissen wurde die Anwendbarkeit der PET in der onkologischen Diagnostik analysiert, da das Glukoseanalogon 2-(18F)-Fluoro-2-deoxy-d-Glukose (18 FDG) den erhöhten Zuckerumsatz der malignen Tumoren widerspiegelt (Glaspy et al. 1993; Hoh et al. 1993; Hawkins et al. 1994; Inoue et al. 1996; Hoegerle et al. 1998; Langstrom et al. 1998; Leskinen-Kallio 1994, 1997; Schiepers C. und Hoh CK. 1998 u. a.).

1.2.5.2.1. Anreicherungsöglichkeiten der PET.

Da es sich bei der PET in der Regel um die positive Anreicherung eines Radiopharmakons (in unserem Fall - ^{18}F FDG) gegenüber dem umliegenden Gewebe handelt, sind auch kleinste räumliche Anreicherungen (ab 1 mm^3) erkennbar (Ruhlmann 1998).

Bisher war die anatomische Reichweite durch das axiale Gesichtsfeld des Tomografen bestimmt (maximale Scanbreite ungefähr 10 - 12 cm über definierten Körperregionen). Das war genug, um einen lokalisierten pathologischen Herd zu entdecken und darzustellen (Hoh et al. 1991, Budinger 1998).

1.2.5.2.2. Ganzkörper-PET in der Onkologie.

Da Tumorerkrankungen überhaupt und muskuloskeletale Geschwülste insbesondere, meist Multisystemerkrankungen mit Fernmetastasen sind, ist ein grösseres Gesichtsfeld („field of view“) für die Diagnosestellung notwendig (Adler et al. 1991, Ruhlmann et al. 1998). Das kann man mit Hilfe der *Ganzkörper - Positronen - Emissions - Tomographie* (*GK - PET*) erreichen. Man kann damit unbekannte Primärtumoren oder auch Rezidive und Metastasen nicht nur im Skelett, sondern auch in allen anderen Geweben und Organen entdecken und lokalisieren (Abdel-Dayem et al. 1997).

GK-PET- Untersuchungen zur onkologischen Zwecken wurden erst in den letzten Jahren beschrieben (Tse et al., Dahlbom et al., 1992; Hoh et al., 1993; Reg et al., 1993; Kalah et al., 1993; Yao et al., 1994; Abdel-Dayem et al., 1994, Carr et al. 1998, Glaspy et al. 1998), meist nur mit kleinen Fallzahlen.

Die ^{18}F FDG-PET wurde in der Onkologie bisher zur Diagnostik von

1. Hirntumoren (Di Chiro et al., 1982);
2. primären Malignitäten und Metastasen colorektaler Karzinome (Yonekura et al. 1982; Strauss et al., 1989);
3. Lungenkarzinomen (Nolop et al., 1987; Vansteenkiste JF et al. 1998);

4. Schilddrüsenkarzinomen (Joensuu et al., 1987);
5. Tumoren im HNO - Bereich (Minn et al., 1988, Bailet et al., 1992);
6. Lymphomen (Paul 1987; Carr et al. 1998; Lapela et al.1995, Cremerius et. al. 1999);
7. Sarkomen (Korn et al., 1988; Adler et al. 1990);
8. Brust (Mamma) - Karzinomen (Wahl et al. 1991, Tse et al. 1992);
9. Melanomen (Rinne et al. 1998) u.a. eingesetzt.

Die Autoren berichteten, dass sich die GK-PET sowohl zur Aufdeckung von Primärtumoren, als auch zur Metastasensuche eignet. Obwohl die Ganzkörper - PET - Untersuchungen mit ¹⁸F-FDG meist bei Patienten mit verschiedenen Tumorarten geführt und beschrieben wurden, wurden jedoch Knochen - und Weichteiltumoren, die etwa nur 2% von allen malignen Tumoren ausmachen, aber eine grosse medizinische und soziale Problem sind, fast überhaupt nicht in Betracht gezogen .Es gibt nicht wenige Studien bezüglich PET-Untersuchungen der Patienten mit muskuloskeletalen Tumoren (überwiegend in den USA, Grossbritannien und Japan), die in der Regel auch nur mit geringen Patientenzahlen und wenig Tumorarten durchgeführt wurden, bzw. handelte es sich nur um Einzelfallbeschreibungen, welche sich meistens auf Untersuchungen von sekundären Knochenneoplasien bzw. Skelettmetastasen eines anderen Tumors, z. B. Mamma- oder Lungenkarzinom bezogen (Adler et al. 1991; Yeh et al. 1996; Woesler et al. 1997; Bury et al 1998; Chapot et al. 1998; Cook et al. 1998; Jakobson et al. 1998; Meltzer et al. 1998; Petren-Mallmin et al. 1998).

Den primären Knochen- und Weichteiltumoren wurde leider noch weniger Aufmerksamkeit geschenkt (Sasaki et al. 1993; Tse et al. 1994; Dehdashti et al. 1996; Nieweg et al. 1996; Focacci et al. 1998; Kole et al. 1998).

2. FRAGESTELLUNGEN DER ARBEIT.

2.1. Problemstellung.

Die Primärdiagnostik der Knochen- und Weichteiltumoren ist standardisiert. Mit Hilfe bildgebender Verfahren (Röntgenuntersuchung, Computertomographie, Magnet-Resonanz-Tomographie, Skelettszintigraphie) kann man mit grosser Wahrscheinlichkeit den in einer bestimmten Lokalisation des Skeletts oder der Weichteile lokalisierten Tumor entdecken und mittels Biopsie histopathologisch identifizieren.

Das Problem besteht in Folgendem: in vielen Fällen bilden die Malignome Fernmetastasen sowohl im Skelett, in inneren Organen (Lungen, Leber u s.w.) und Lymphknoten. Für die erfolgreiche konservative und / oder operative Behandlung ist es notwendig, diese Filiae möglichst früh zu entdecken und zu behandeln. Bei sekundären muskuloskeletalen Tumoren muss zudem -soweit nicht bekannt - der Primärtumor identifiziert und behandelt werden.

Bei der Therapiekontrolle nach Chemotherapie oder Bestrahlung ist es für weitere Behandlung notwendig zu wissen, ob es noch vitales Tumorgewebe (auf der Stelle sowohl des Lokaltumorherdes als auch der Metastasen) noch bleibt.

Bei der Diagnostik von Rezidiven nach tumorendoprothetischer Versorgung entsteht noch ein Problem: Da die Knochentumoren meist relativ gross sind (besonders an der oberen und unteren Extremität), braucht man bei solchen Operationen grosse, überwiegend metallische Endprothesen, um Knochendefekte zu ersetzen. Bei der MRT-Untersuchung der Patienten mit solchen grossen Implantaten verschlechtert sich wegen der Artefakten die Bildqualität. Die eiserne Implantaten sind ausserdem die Kontraindikation für die Magnet-Resonanz-Tomographie. Es gibt auch viele Patienten mit Röntgenkontrastmittelallergien oder auch Herzschrittmacherträger. Man kann zur Therapiekontrolle in vielen Fällen die MRT nicht einsetzen. Auf 18 FDG sind keine Allergien wie auf Röntgenkontrastmittel bekannt. Herzschrittmacher und Metallimplantate

stellen - im Gegensatz zur MRT - keine Kontraindikationen dar. Die Strahlungsbelastung ist wesentlich niedriger, als bei den anderen röntgen-tomographischen Untersuchungen (Ruhlmann 1998).

2.2. Ziel der Arbeit.

Das Ziel dieser Arbeit war es, den Stellenwert und die Anwendungsmöglichkeiten der F-18- FDG-GK-PET bei der klinischen Diagnostik und Therapiekontrolle der Patienten mit Knochen- und Weichteilgeschwülsten (sowohl bei der Primäruntersuchungen, als auch bei Verdacht auf Rezidive und Metastasen) zu beurteilen.

Dabei sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Welche Sensitivität und Spezifität hat die F-18-FDG-GK-PET-Diagnostik verschiedener Knochen- und Weichteiltumoren?
2. Kann mit der GK-PET mit F-18-FDG die Primärdiagnostik verbessert werden?
3. Ist das Ausmass eines Primärtumors, der Metastasierung sowie des Lymphknotenstatus mit der F-18 FDG-GK-PET in einer einzigen Untersuchung zu erfassen und eventuell besser zu erkennen, als mit anderen Verfahren?
4. Welche Möglichkeiten hat F-18- FDG GK-PET bei der Diagnostik von Rezidiven nach tumorendoprothetischen Operationen?
5. Können durch die GK-PET pathologische Herde im Skelett (sowohl primäre als auch sekundäre) besser als durch die Skelettszintigraphie diagnostiziert werden?
6. Kann mit der F-18-DG-GK-PET der Therapieverlauf (bei Chemo- und /oder Strahlentherapie) bei Patienten mit malignen muskuloskeletalen Tumoren überprüft werden?

7. Kann bei Skelettmetastasen eines unbekanntem Primärtumors mit der F-18-FDG-GK-PET seine Lokalisation erleichtert werden?
8. Welche Möglichkeiten hat die F-18-FDG-GK-PET im Vergleich mit der CT bei der Metastasendiagnostik im Bereich von Thorax / Abdomen?
9. Welche Möglichkeiten hat die PET im Vergleich mit der MRT bei der Lokaltumorherddiagnostik (Primarius- + Rezidivdiagnostik) ?

3. PATIENTEN UND METHODEN.

3.1. Patienten.

Zwischen Juni 1994 und Januar 2000 wurden in der Orthopädischen Klinik der Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf männliche und weibliche Patienten, die an verschiedenen muskuloskeletalen Tumoren litten oder bei denen der Verdacht auf diese Tumoren bestand mit 2 - (*F 18*) - *Fluoro* - 2 - *Deoxy* - *D* - *Glukose* (*F-18-FDG*) in einem Ganzkörpersscanner untersucht.

Die erste Untersuchung erfolgte im Mai 1994, die letzte im Januar 2000. Die PET-Untersuchungen wurden in der Radiologischen Klinik, Abteilung für Nuklearmedizin des Universitäts-Krankenhauses Eppendorf durchgeführt.

Die Ergebnisse der 18 FDG- GK-PET wurden mit den Befunden der anderen bildgebenden Verfahren (Röntgenogrammen, Computertomographie (CT), Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), Skelettszintigraphie) und der histopathologischen Befunden verglichen. Bei Patienten, die nicht operiert bzw. biopsiert (bei den Rezidivuntersuchungen) wurden, wurden die Befunde der PET konnten dann anhand von Verlaufsergebnissen verglichen.

Bei den Tumoruntersuchungen wurden vier Untersuchungsgruppen von Patienten gebildet:

1. Primärtumorsuche.
2. Therapieverlaufskontrolle bzw. Rezidivsuche.
3. Lokaltumorherdsuche (Primärtumor- + Rezidivsuche).
4. Metastasensuche.

3.2. Methoden.

3.2.1. Durchführung der F-18-FDG-GK-PET.

3.2.1.1. Vorbereitung der Patienten.

Die Patienten mussten mindestens 12 Stunden vor der Untersuchung nüchtern bleiben, um den Blutzuckerspiegel konstant zu halten und um eine zu starke Herzdarstellung zu vermeiden, um mediastinale Läsionen darstellen zu können, weil dadurch noch störende Myokardanreicherungen weitgehend vermeiden werden.

3.2.1.2. Verwendetes Radiopharmakon (Tracer).

Bei allen GK-PET-Untersuchungen wurde 2-(F 18)-Fluoro-2-Deoxy-D-Glukose (F-18-FDG) als Tracer verwendet. Die Applikationsdosis betrug in der Regel ca.350-370 MBq.

3.2.1.2.1. *Biochemische und physikalische Eigenschaften F-18- FDG.*

F-18-FDG setzt sich aus dem Isotop Fluor-18 und 2-Deoxy-D-Glukose zusammen.

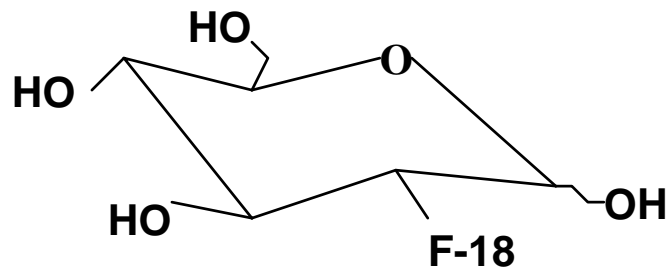


Abb.3.1. Die Strukturformel von F-18-FDG.

2-Deoxy-D-Glukose unterscheidet sich von normaler Glukose nur dadurch, dass am 2. Kohlenstoffatom eine Hydroxylgruppe durch ein Wasserstoffatom ersetzt wird. Deshalb wird sie wie Glukose bis zu einem bestimmten Punkt verstoffwechselt.

Im Gewebe konkurriert 2-DG mit Glukose um das Enzym Hexokinase, das beide Moleküle zu ihrem entsprechenden Hexose-6-Phosphat phosphoryliert. An diesem Punkt divergieren die Stoffwechselwege für die beiden Substanzen:

1) Glukose-6-Phosphat wird von der Phosphohexoisomerase zu Fruktose-6-Phosphat umgewandelt und in der Glykolyse und im Citratzyklus weiter abgebaut.

2) 2-Deoxyglukose-6-Phosphat kann aufgrund der *fehlenden Hydroxylgruppe* am 2. Kohlenstoffatom *nicht zu Fruktose-6-Phosphat isomerisiert werden*, deshalb endet die Verstoffwechslung *an diesem Punkt*. 2-DG-6-P verbleibt intracellulär (Sols und Crane 1954).

Die Markierung von 2-DG mit einem Positronenstrahler, der die biochemischen Eigenschaften von 2-DG nicht signifikant verändert, erlaubt die Anwendung der Emissions-Tomographie zur Messung des lokalen Glukosemetabolismus im Körper des Menschen. Die Verwendung von F-18 als Markierung am 2. Kohlenstoffatom wurde gewählt, da:

1) die Hexokinase-Reaktion relativ unempfindlich für eine strukturelle Modifikation *an dieser Position* ist;

2) die Bindung zwischen dem Kohlenstoff- und dem Fluoratom sehr stabil ist. Deshalb kann F-18-DG-6-P nur in sehr geringem Mass weiter verstoffwechselt werden, da die Membranpermeabilität für Hexosephosphate sehr niedrig ist (Abb. 3.2).

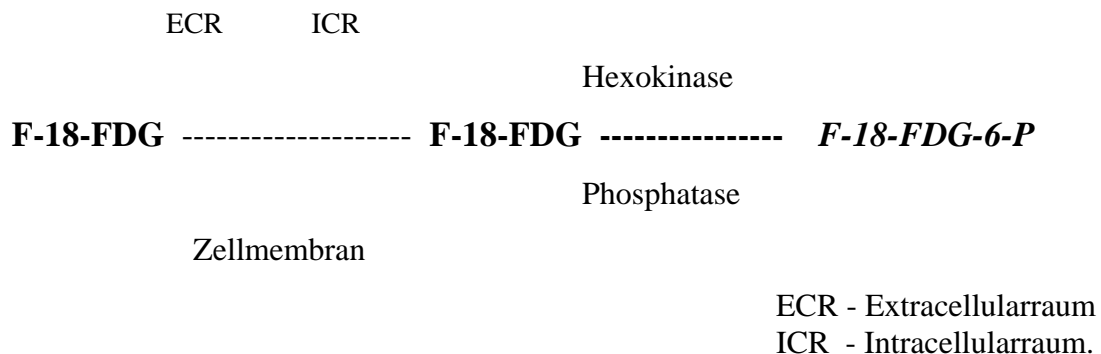


Abb.3.2. Kinetik der F-18-FDG-Aufnahme in der Zelle. (nach Sokoloff et al. 1977).

Sobald F-18-FDG in die Zelle gelangt, wird es von der Hexokinase zu F-18-FDG-6-P phosphoryliert. Die Dephosphorylierung durch die Phosphatase erfolgt in wesentlich geringerer Masse. Da F-18-FDG-6-P die Zellmembran kaum durchdringen kann, verbleibt es in der Zelle.

Die Kopplung von Positronenstrahlern mit Molekülen, für deren Verteilung im Körper theoretische Modelle bestehen, ermöglichen eine absolute Quantifizierung. Sokoloff et al. (1977) entwickelten ein solches Modell für Deoxyglykose bei der Untersuchung funktioneller Einheiten des Zentralnervensystems lebender Tiere, um den lokalen Glukoseverbrauch zu messen (Abb. 3.3.).

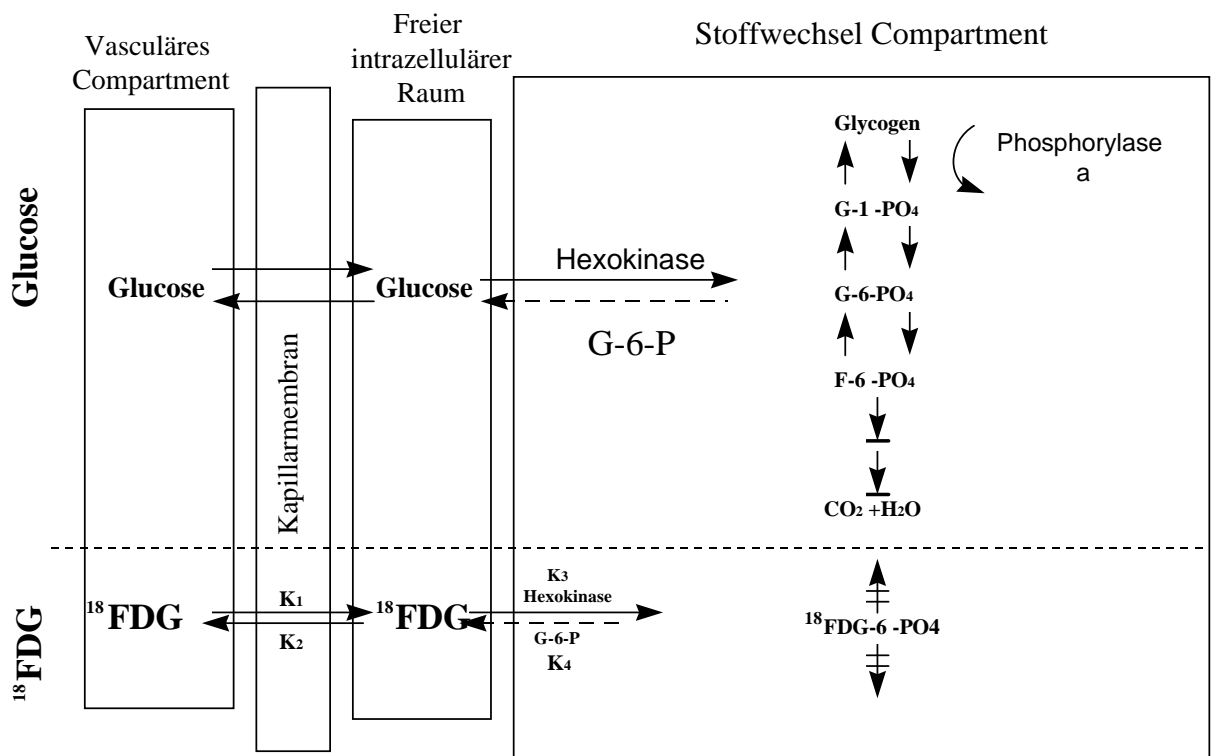


Abb.3.3. Drei-Kompartimentmodell zur Berechnung des Glukosestoffwechsels mit der F-18-FDG-Methode. (Nach Sokoloff et al. 1977).

Die Markierung mit F-18 wird gewählt, weil dieses Isotop eine kurze Halbwertszeit besitzt.

3.2.1.2.2. Strahlenbelastung.

F-18 zerfällt mit $T_{1/2}$ von 109,7 min zu stabilem O-18. Der Anteil des β -Zerfalls beträgt 96,9 %. Das Radionuklid ist *in vivo* stabil und die *Strahlenbelastung* des Patienten liegt in einem vertretbaren Rahmen (0,024 mSv/MBq) (Wolf und Fowler 1985; Meija und Nakamura et al. 1991).

3.2.1.2.3. Toxizität von F-18-FDG.

In hohen Dosen (>100 mg/kg) wirkt 2-Deoxy-D-Glukose bei Mensch und Tier toxisch. Es hemmt den Transport und die Utilisation von Glukose; zum einen durch Verbrauch des verfügbaren ATP für die Hexose-katalysierte Glukosephosphorylation, hauptsächlich jedoch mittels kompetitiver Hemmung der Phosphohexokinaseisomerase durch 2-DG-6-P. Auf diese Weise führt 2-DG zu einer Hemmung der Glukose und ruft Hypoglykämische Symptome hervor (Laszlo et al. 1960; Sokoloff et al. 1977).

Die LD /50 (letale dosis 50%) für Ratten und Mäuse wird mit 6000 mg/kg angegeben (Bessel et al. 1973). In Toxizitätsstudien an Hunden und Mäusen, denen jeweils die 150fache bzw. 3000fache Tracerdosis von F-18-FDG des Menschen (0,014 mg/kg für Herz- und Gehirnuntersuchungen) appliziert wurde, konnten keine klinischen oder pathologischen Veränderungen beobachtet werden (Reivich et al. 1979; Som et al. 1980).

3.2.1.3. Mechanismus der F-18-FDG-Anreicherung in Tumoren.

Warburg stellte 1930 als Erster die Behauptung auf, dass in undifferenzierten, schnell wachsenden Tumoren die aerobe Glykolyse vermindert ist und die anaerobe Glykolyse mit dem Grad der Malignität ansteigt. Die Tendenz maligner Tumoren zu einem relativ ineffizienten nicht-oxidativen Stoffwechselweg resultiert in einer höheren Glukoseutilisationsrate in hochgradig malignen Tumoren, und als Resultat, auch in einem erhöhten Umsatz des Glukose-6-Phosphat-Zwischenprodukts. Es kann daher ein verstärktes Einfangen von 2-Deoxy-D-Glukose-6-Phosphat bei aggressiveren Tumoren - entsprechend dem kinetischen Sokoloff-Modell (Sokoloff et al. 1977) - erwartet werden.

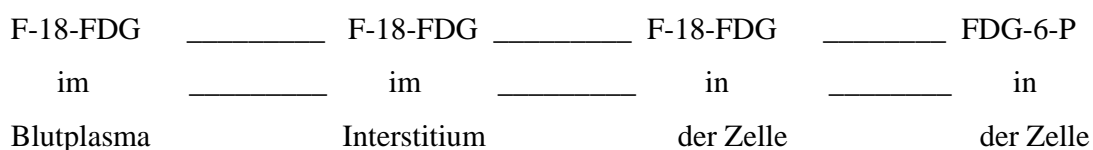
Daten, die diese Hypothese belegen, lieferte Warburg (Warburg 1930) selbst sowie eine Reihe von anderen Untersuchern, die mit verschiedenen Experimentaltumoren im Tierversuch arbeiteten (Larson et al. 1981; Kubota et al. 1992).

Der Mechanismus der spezifischen Anreicherung von F-18-FDG in Tumorzellen beruht erstens auf einem verstärkten Transport, zweitens auf Veränderungen im Stoffwechsel der Tumorzellen (Gallagher et al. 1978). Im Laufe der zellulären Transformation findet eine Alteration im Zuckertransportsystem der Zellmembran statt mit einem Anstieg der einfachen und erleichterten Diffusion von Glukose und damit auch des Transports von 2-Deoxy-D-Glukose. Des weiteren bestehen die Veränderungen im Tumormetabolismus in der Verschiebung der Zellatmung von aerober zu vermehrt anaerober Glykolyse bei fortschreitender Malignität (Lo et al. 1968). Knochen-und Weichteiltumoren weisen eine gute Korrelation zwischen einer ansteigenden F-18-FDG-Akkumulation und steigender Malignität der Tumoren auf (Kern et al. 1988; Griffeth. et al. 1992).

3.2.1.3.1. Prozedur der Applikation des Tracers. Kinetik der F-18-FDG im Körper.

Die einzelnen bei der Kinetik von F-18-FDG im Körper ablaufenden Schritte kann man sehr einfach und verständlich in Kompartments aufteilen (Abb. 3.4.).

Venöses Blut



Arteriellles Blut

Abb. 3.4. Konzeptionelles Kompartimentmodell für den F-18-FDG-Stoffwechsel (nach Wahl et al. 1991).

Die markierte Verbindung (bei Ganzkörperuntersuchungen in der Regel - 10 ml, 350-370 MBq von F-18-FDG) wird *in eine Vene* (üblicherweise Ellenbogenvene) injiziert und beim Durchgang durch die *Herzkammer* gut im Blut verteilt. Mit dem arteriellen Blut wird der Tracer zum Gewebe transportiert und aus der *Kapillare* über die *Kapillarwand* ein Teil ins Gewebe extrahiert; gleichzeitig gelangt in umgekehrter Richtung Tracer aus dem Gewebe in die Kapillare und wird zusammen mit dem nicht extrahierten Anteil durch das venöse Blut ausgewaschen. *Im Gewebe* wird F-18-FDG durch das Enzym Hexokinase zu FDG-6-Phosphat (FDG-6-P) phosphoryliert. Da Hexokinase nur im Zytoplasma der Zelle vorkommt, muss F-18-FDG vorher noch die Zellmembran überqueren. *Im Gegensatz* zu Glukose - 6 - Phosphat, das weiter metabolisiert wird, kann FDG-6-P nicht zu Fruktose umgewandelt werden. Ausserdem ist FDG-6-P kein Substrat für die Glykogen-Synthese oder den Pentosephosphatzyklus und verlässt die Zelle nicht mehr, ausser durch sehr langsame Hydrolyse zurück zu freier FDG, die dann ins Blutplasma zurücktransportiert oder erneut phosphoryliert wird.

3.2.1.4. Beginn und Dauer der Untersuchung.

Nach einer „uptake-Zeit“ von 60 Minuten beginnt die Scan-Phase. Dazu wird der Patient möglichst bequem auf dem Tisch des PET-Scanners plaziert und zum Teil fixiert, damit keine zu groben Bewegungen während der Untersuchung stattfinden.

Die Scan-Phase unterteilt sich in die Registrierung von Zählimpulsen (counts) aus verschiedenen Körperregionen (FOV-field of view; siehe unten). Die Breite eines FOV wird von der Breite des Detektorrings limitiert und entspricht beim Hamburger PET-Scanner Siemens-CTI ECAT EXAT 47 (Modell 921) **16,2 cm**. Es kam also zu ca. 10-13 FOV's von Kopf bis Fuss bei einer Aufnahmezeit von ca. 10 Minuten pro 1 FOV. Das entspricht ungefähr einer Gesamtaufnahmedauer von ca. 90-120 Minuten für das Ganzkörperbereich.

3.2.2. Hamburger PET-Scanner (Technische Daten).

Der verwendete PET-Scanner (Siemens - CTI ECAT EXACT (Modell 921) hat zur Registrierung von Vernichtungsstrahlung Wismut-Germanat-Kristalle (BiGeO; BGO). Da man nicht jedem dieser kleinen Kristalle einen eigenen Photomultiplier zuordnen kann, fasst man mehrere solche Kristalle zu einem Detektorblock zusammen. Bei dem Gerät sind 9216 BGO - Kristalle in 24 Ringen angeordnet. Diese Kristalle haben eine Abmessung von 6,75 mm transaxial x 6,75 mm axial x 20 mm radial und sind in Detektoreinheiten (Detectorblocks) von 8 x 8 Kristallen angeordnet (Abb. 3.5).

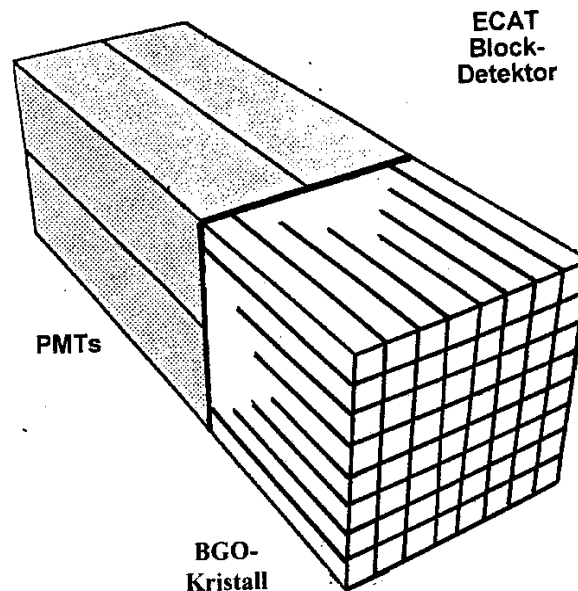


Abb. 3.5. Aufbau der Blockdetektoren.

Der Ringdurchmesser beträgt 82,4 cm, die Anzahl der Detektoren pro Ring 384. Der Detektorring ist in einem röhrenförmigen Gehäuse (gantry) (183 cm x 81 cm x 188 cm) untergebracht, welches eine Patientenöffnung mit 562 mm Durchmesser und 610 mm Länge hat. Das Betrachtungsfeld (*field of view* - *FOV*) hat einen Durchmesser von 500 mm bei einer axialen Länge von 16,2 cm (die Möglichkeit der Erfassung grosser Organe, z.B. gesamtes Gehirn, einfache Positionierung über Laser-Lichtvisier). Werden grössere axiale Abfassungen des Patienten gewünscht (wie bei Ganzkörperuntersuchung), wird der

Patient schrittweise durch den Tomographen gefahren, bis das gesamte Volumen abgetastet wurde. Aufgrund des grossen Gesichtsfeldes (FOV) ist dieser Scanner im Gegensatz zu vor allen älteren Modellen zu Ganzkörperaufnahmen befähigt (Abb. 3.6.).

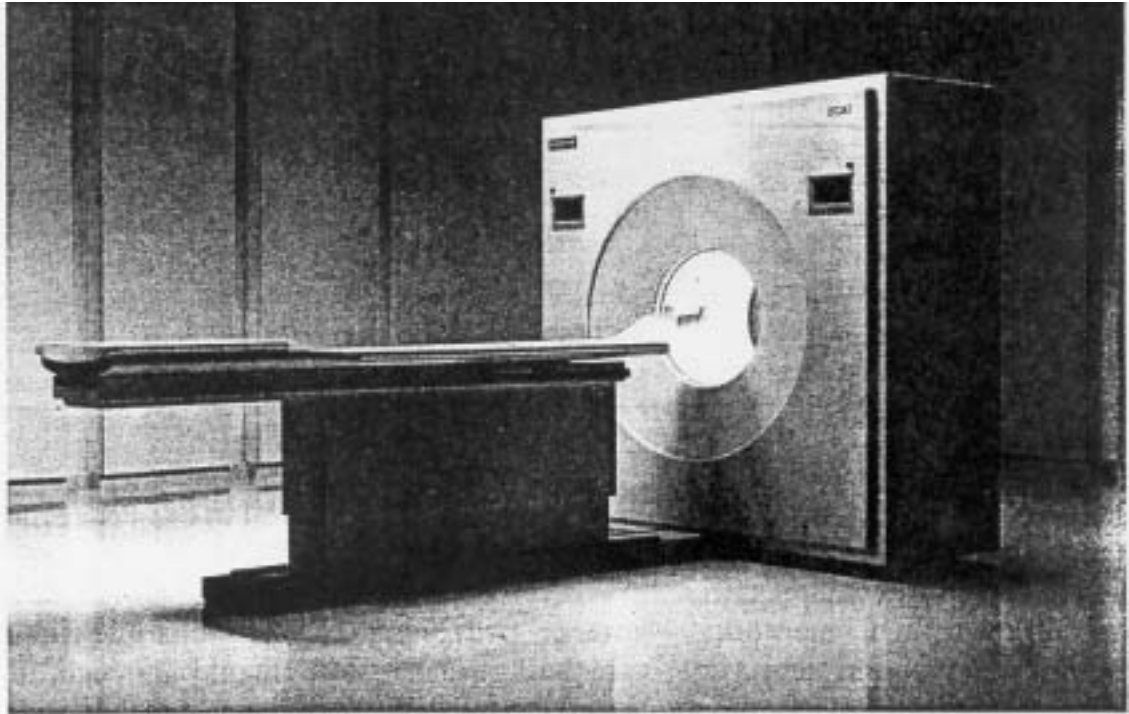


Abb. 3.6. Der ECAT EXACT - PET - Scanner.

Die 24 Detektorringe bilden insgesamt 47 zweidimensionale Bildebenen - Schichten (image planes).

Ortsauflösung im Zentrum des Detektorringes: transaxial FWHM (mm) - 5,8 mm
axial FWHM (mm) - 5,0 mm.

FWHM (full width at half maximum) - Halbwertsbreite. Eine punktförmige Positronenquelle, die sich zwischen zwei Kristallen der Breite B bewegt (Linienquelle), wird mit dieser sogenannten Halbwertsbreite abgebildet. Bei grösseren Kristallen beträgt diese etwa $B / 2$. Bei sehr kleinen Kristallabmessungen ($< 8\text{mm}$) wird die Halbwertsbreite durch den Einfluss physikalischer Ungenauigkeiten zunehmend grösser und erreicht oft den Wert der Kristallabmessungen. *Das Auflösungsvermögen von PET ist also von der Grösse des Szintillationskristalls abhängig* (Ruhmann et al. 1998).

Beim Hamburger Scanner (Kristallmasse 6,5 x 6,5 x 20mm) liegt die Ortsauflösung bei ca. 5,0 -5,8 mm FWHM (etwas gröber, als bei der Röntgen-Transmissions-CT oder Kernspintomographie (1-2 mm), aber morphologische Differentialdiagnostik zwischen z. B. Entzündung- und Tumorgewebe ist bei CT bzw. MRT in der Regel ab ca. 3-4 mm möglich).

Das maximale Patientengewicht beträgt 135 kg, horizontale Tischbewegung - 177 cm, maximale axiale Scanlänge - 192 cm.

3.2.3. Datenbank.

Die Ergebnisse der GK-PET- Untersuchungen mit der Krankengeschichte, anderen bildgebenden Verfahren und Histologie übersichtlich und auf einen Blick vergleichen zu können, wurde eine Datenbank auf der Basis von Microsoft Office 4,3 (Microsoft Excel) angelegt. In dieser Datenbank wurden alle relevanten Daten erfasst (Siehe im Anhang 1).

3.2.4. Vergleich der PET mit anderen Verfahren zur Diagnose von Knochen-und Weichteiltumoren.

Zur Korrelation der 100 durchgeführten PET-Untersuchungen mit anderen diagnostischen Verfahren standen die Befunde von Computertomographien, Kernspintomographien, Skelettszintigraphien, Biopsiebefunde (Histologie), in bestimmten Fällen Röntgenogrammen /-tomogrammen, Sonographiebefunde usw. zur Verfügung.

Da lediglich Biopsiebefunde eine gesicherte Aussage über die Tumorart und den Malignitätsgrad erlauben, wurden in erste Linie diese Befunde zum Vergleich herangezogen.

3.2.5. Statistische Bewertung der Tumoruntersuchungen.

Richtig positiv (R +).

Als R + wurden solche Ganzkörper-PET-Untersuchungen gewertet, deren Befund zum Zeitpunkt der PET-Untersuchung auch mit anderen Methoden zugestimmt wurde; wenn in der PET eine pathologische Mehranreicherung des Tracers beschrieben wurde und die Diagnose des Tumors (Primarius, Rezidiv, Metastasen) anhand des histologischen und den anderen diagnostischen Verfahren (vor allem CT, MRT, Szintigraphie) und operativen Befunden, bzw. durch die Klinik und den Verlauf über mindestens 3-4 Monate gesichert wurde.

Richtig negativ (R -).

Als R- wurden die Untersuchungen gewertet, die zum Zeitpunkt der PET-Untersuchung auch mit anderen Methoden als tumorfrei gedeutet wurden; wenn in der PET keine pathologische Anreicherung (bzw. vitales Tumorgewebe) beschrieben wurde und auch die andere bildgebenden, histologischen und operativen Befunde bzw. Klinik und Verlauf über mindestens 3-4 Monate einen Tumor (Primarius, Rezidiv, Metastasen) ausschlossen.

Falsch positiv (F+).

Als F+ wurden die Untersuchungsbefunde gewertet, die im PET als Tumor (Primarius, Rezidiv, Metastasen) gedeutet wurden, sich jedoch durch im gleichen Zeitraum durchgeführte diagnostische Massnahmen nicht als Tumor herausstellten; wenn in der PET eine pathologische Mehranreicherung des Tracers beschrieben wurde, aber die der anderen diagnostischen Verfahren Befunde und operative Befunde, bzw. die Klinik und der Verlauf über 3-4 Monate einen Tumor ausgeschlossen haben..

Falsch negativ (F-).

Als F- wurden die Untersuchungen gewertet, die im PET als nicht Tumorgewebe (Primarius, Rezidiv, Metastase) gedeutet wurden, sich jedoch durch andere diagnostische Massnahmen als Tumor herausstellten; wenn in der PET keine pathologische

Anreicherung beschrieben wurde, aber die Diagnose eines Tumors anhand der anderen bildgebenden, histologischen und operativen Befunden bzw. durch die Klinik und Verlauf über mindestens 3-4 Monate gesichert wurde.

Sensitivität.

Die Sensitivität ist das Verhältnis der durch eine Methode als richtig positiv erkannten Fälle bezogen auf die Gesamtzahl der Fälle mit nachgewiesenem Tumor (Primarius, Rezidiv, Metastasen).. Rechnerisch folgt daraus:

$$\frac{(R+)}{((R+) + (F-))} \times 100 = \text{Sensitivität \%}$$

Spezifität:

Die Spezifität ist das Verhältnis der durch eine Methode als richtig negativ erkannten Fälle bezogen auf die Gesamtzahl der Fälle ohne Tumor (Primarius, Rezidiv, Metastasen). Rechnerisch folgt daraus:

$$\frac{(R-)}{((R-) + (F+))} \times 100 = \text{Spezifität \%}$$

Vorhersagewert eines positiven Testes.

Der Vorhersagewert eines positiven Testes ergibt sich aus der Anzahl der richtig positiven Tests bezogen auf die Gesamtzahl der positiven Tests. Rechnerisch folgt daraus:

$$\frac{(R+)}{((R+) + (F+))} \times 100 = \text{Vorhersagewert eines positiven Testes \%}$$

Vorhersagewert eines negativen Tests.

Der Vorhersagewert eines negativen Tests ergibt sich aus der Anzahl der richtig negativen Tests bezogen auf die Gesamtzahl der negativen Tests. Daraus folgt rechnerisch:

$$\frac{(R-)}{((R-) + (F-))} \times 100 = \text{Vorhersagewert eines negativen Tests \%}$$

Effizienz:

Die Effizienz ist das Verhältnis der durch eine Methode richtig positiv und richtig negativ erkannten Fälle bezogen auf die Gesamtzahl der Fälle. Rechnerisch folgt daraus:

$$\frac{((R+) + (R-))}{((R+) + (F+) + (R-) + (F-))} \times 100 = \text{Effizienz \%}$$

Es standen von allen bereits durchgeführten PET-Untersuchungen Bilder und die entsprechenden schriftlichen Untersuchungsbefunde zur Verfügung. Demgegenüber standen Originalbefunde, Befunde aus Arztbriefen und Bildkopien der anderen Untersuchungen (vor allem der Histologie).

4. ERGEBNISSE.

4.1. Ergebnisübersicht für alle PET-Untersuchungen.

Es wurden bei 79 Patienten (*männlich* - 43; *weiblich* - 36) insgesamt 100 Untersuchungen (61 bei Männer, 39 bei Frauen) gemacht.

- 1) Primariusdiagnostik -- 48 Untersuchungen;
- 2) Rezidivdiagnostik -- 52 Untersuchungen;
- 3) Lokaltumorherdsuche -- 100 Untersuchungen;
- 4) Metastasendiagnostik -- 100 Untersuchungen.

Es wurden 1 Patient 7 mal , 3 Patienten 3 mal , 10 Patienten 2 mal und 65 Patienten 1 mal untersucht.

4.1.1. Das Alter der Patienten.

Der jungste Patient war 9 Jahre alt, der älteste war 78 Jahre alt.

In der Tabelle 4.1. sind die Altersgruppen der untersuchten Patienten dargestellt.

Tabelle 4.1. Altersgruppen der Patienten.

Alter der Patienten		Anzahl der Patienten
0 - 10	Jahre	2
11 - 20	---	9
21 - 30	---	16
31 - 40	---	8
41 - 50	---	12
51 - 60	---	16
61 - 70	---	13
71 - 80	---	3

4.1.2. Diagnosen bzw. Tumorarten.

Es wurden Patienten mit folgenden Diagnosen erfasst (Tabelle 4.2.-4.4.):

Tabelle 4.2. Diagnosen (Tumorarten): Maligne Knochen- und Weichteiltumoren.
(Primäruntersuchungen und Therapiekontrolle (Rezidiv)).

Diagnose	Anzahl der Patienten	Anzahl der Untersuchungen
Osteosarkom	14	22
Chondrosarkom	10	14
Ewing - Sarkom	6	8
Leiomyosarkom	1	1
Primärer neuroektodermaler Tumor (PNET)	4	6
Hochdifferenz. Liposarkom	2	2
Hochmalignes Non-Hodgkin Lymphom (NHL)	3	3
Malignes Fibröses Histiocytom (MFH)	8	10
Adamantinom	1	1
Plasmozytom	4	5
Fibrosarkom	1	1
Hämangiopericytom	1	3
Rhabdomyosarkom	1	1

Tabelle 4.3. Diagnosen: Ossäre Metastasen (Primäruntersuchungen und
Therapiekontrolle (Rezidiv).

Metastasen eines:	Anzahl der Patienten	Anzahl der Untersuchungen
- Mamma-Karzinoms	2	2
- Nierencellkarzinoms	3	3
- Prostata-Karzinoms	1	1
- Plattenepithelkarzinoms	1	1
- Adenokarzinoms	3	3
- Ovarial-Karzinoms	1	1
- Bronchial-Karzinoms	1	1
- Malignes klarzelliges Schwannom	2	2

Tabelle 4.4. Diagnosen: Benigne Tumoren und „tumor like lesions“
(Primäruntersuchungen).

Tumorart	Anzahl der Patienten	Anzahl der Untersuchungen
Neurofibrom	1	1
Desmoplastisches Fibrom	1	1
Lipom	1	1
Fibröse Dysplasie	1	1
Subchondrales Ganglion	1	1
Desmoid (extraabdominelle Fibromatose)	1	1
Langerhanszell-Histiozytose	1	1
Metallose (nach Osteosynth. bei der Tumorektomie)	1	1
Kein malign. Tumor		
Unspezifische Knochenumbauaktivität	1	1

***Bemerkung.** Die Patienten mit Verdacht auf Skelettmetastasen von anderen (nicht muskuloskeletalen Tumoren) wurden in der Gruppe von Primär- bzw.*

Rezidivuntersuchungen (Lokaltumorherdssuche im Skelett) bei dieser Untersuchung eingeordnet (und 10 davon auch in der Gruppe der Suche nach unbekanntem Primärius bei Skelettmastasen vorgestellt).

4.1.3. Tumorartgruppen.

Um eine bessere Übersicht zu erhalten, wurde eine Unterteilung der Untersuchungen in mehrere Tumorartuntergruppen vorgenommen (Tab. 4.5), damit u.a. auch ein Vergleich zwischen diesen Untergruppen möglich ist (Siehe auch Tab. 1-7 im Anhang).

Tabelle 4.5. Tumorartgruppen.

Tumorartgruppen	Anzahl der Untersuchungen
Maligne primäre Knochen -und Weichteiltumoren	77
Sekundäre Tumoren (Skelettmastasen)	14
Benigne Tumoren und „tumorlike lesions“	9

4.2. Ergebnisse der Primär -, Rezidiv -, Lokaltumorherd - und Metastasenuntersuchungen.

Es wurden folgende Ergebnisse bei der Suche nach Primärtumor, Rezidiv und Metastasen bekommen (Tab. 4.6 - 4.9.).

4.2.1. Primäruntersuchungen.

Tabelle 4.6. Ergebnisse der Primäruntersuchungen.

	N / %
Richtig positiv	44
Richtig negativ	2
Falsch positiv	2
Falsch negativ	0
Sensitivität	100 %
Spezifität	50,0 %
Positive Vorhersagewahrscheinlichkeit	97,4 %
Negative Vorhersagewahrscheinlichkeit	100 %
Effizienz	95,8 %

4.2.2. Rezidivuntersuchungen.

Tabelle 4.7. Ergebnisse der Rezidivuntersuchungen.

	N / %
Richtig positiv	24
Richtig negativ	23
Falsch positiv	2
Falsch negativ	3
Sensitivität	88,9 %
Spezifität	92,0 %
Positive Vorhersagewahrscheinlichkeit	92,3 %
Negative Vorhersagewahrscheinlichkeit	88,5 %
Effizienz	90,4 %

4.2.3. Lokaltumorherdsuche (Primarius + Rezidiv) (100 Untersuchungen).

Tabelle 4.8. Ergebnisse der lokalen Tumorsuche.

	N / %
Richtig positiv	68
Richtig negativ	25
Falsch positiv	4
Falsch negativ	3
Sensitivität	95,8 %
Spezifität	86,2 %
Positive Vorhersagewahrscheinlichkeit	94,4 %
Negative Vorhersagewahrscheinlichkeit	89,3 %
Effizienz	93,0 %

4.2.4. Metastasenuntersuchungen.

Tabelle 4.9. Ergebnisse der Metastasenuntersuchungen.

	N / %
Richtig positiv	28
Richtig negativ	61
Falsch positiv	7
Falsch negativ	4
Sensitivität	87,5 %
Spezifität	89,7 %
Positive Vorhersagewahrscheinlichkeit	80,0 %
Negative Vorhersagewahrscheinlichkeit	93,8 %
Effizienz	89,0 %

4.3. Vergleich der F-18-FDG-GK-PET-Diagnosen bei der Primarius / Rezidiv- und Metastasensuche.

Bei Vergleich der Ergebnisse der PET-Untersuchungen bei der Suche nach Primarius und Metastasen und nach Rezidiv und Metastasen wurden folgende Ergebnisse erzielt.

(Tabb. 4.10. und 4.11.).

Tabelle 4.10. Gesamtübersicht der Ergebnisse von PET-Untersuchungen bei der Suche nach Primarius und Metastasen.

Untersuchungsgruppen (nach PET-Fragestellung)	N Untersuchungen	PET-Ergebniss (nach der endgültigen Diagnosestellung)
<i>Nachweis Primarius</i> <i>V.a. Metastasen</i>	22	21 (R+); 1 (F+); 16 (R+); 6 (F+);
<i>Nachweis Primarius</i> <i>Keine Metastasen</i>	24	23 (R+); 1 (F+); 22 (R-); 2 (F-);
<i>Kein Primarius</i> <i>Keine Metastasen</i>	2	2 (R-); 2 (R-);
<i>Kein Primarius</i> <i>V.a. Metastasen</i>	0	0 0
<u>Insges. Untersuchungen</u>	48	Richtige PET- Ergebnisse ((R-) + (R+)) : <i>Primar.</i> - (2+44) = 46 <i>Metast.</i> - (24+16) = 40 Falsche PET - Ergebnisse ((F-) + (F+)): <i>Primar.</i> - (0+2) = 2 <i>Metast.</i> - (2+6) = 8

Tabelle 4.11. Gesamtübersicht der Resultate von PET-Untersuchungen bei der Suche nach Rezidiv und Metastasen.

Untersuchungsgruppen (nach PET-Fragestellung)	N Untersuchungen	PET - Ergebnis (nach der endgültigen Diagnosestellung)
<i>Kein Lokalrezidiv</i>	19	16 (R-); 3 (F-);
<i>Keine Metastasen</i>		18 (R-); 1 (F-);
<i>Kein Rezidiv</i>	7	7 (R-);
<i>V.a. Metastasen</i>		6 (R+); 1 (F+);
<i>V.a. Rezidiv</i>	6	6 (R+);
<i>V.a. Metastasen</i>		6 (R+);
<i>V.a. Rezidiv</i>	20	18 (R+); 2 (F+);
<i>Keine Metastasen</i>		19 (R-); 1 (F-);
<u>Summe:</u>	<u>52</u>	Richtige PET - Ergebnisse ((R-) + (R+)): <i>Rezidiv</i> - (23+24)= 47 <i>Metast.</i> - (37+12)= 49 Falsche PET - Ergebnisse ((F-) + (F+)) : <i>Rezidiv</i> - (3+2)= 5 <i>Metast.</i> - (2+1) = 3

Bemerkung: V.a. - Verdacht auf (z.B. auf Metastasen).

1) Bei der Primariusuche (48 Untersuchungen) wurden gleichzeitig Tumorfamilie (Metastasen) gesucht (auch 48 Unters.) (Tab. 4.10.). Die Verteilung richtiger und falscher Resultate bei PET-Untersuchungen in dieser Gruppe:

- a) für Primarius: richtig - 95,9 %
falsch - 4,1 %;
- b) für Metastasen: richtig - 83,3 %
falsch - 16,7 %.

In dieser Gruppe für die Resultate der Metastasenuntersuchungen kann man weitere Werte errechnen (für die Primariusunters. siehe oben Tab. 4.6.):

Sensitivität	- 92,3 %;
Spezifität	- 72,7 %
Vorhersagewert eines positiven Tests	- 80,0 %
Vorhersagewert eines negativen Tests	- 89,0 %.
Effizienz	- 83,3 %.

2) Bei der Rezidivsuche (52 Untersuchungen) wurden gleichzeitig Metastasen gesucht (auch 52 Unters.) (Tab. 4.11.).

Die Verteilung *richtiger* ((R+)+(R-)) und *falscher* ((F+)+(F-)) PET-Resultate in dieser Gruppe:

- a) für Rezidiv: richtig - 90,3 %
 falsch - 9,7 %
- b) für Metastasen: richtig - 94,2 %
 falsch - 5,8 %.

In dieser Gruppe für die Resultate der Metastasenuntersuchungen kann man auch weitere Werte errechnen (für die Rezidivunters. siehe oben Tab. 4.7.):

Sensitivität	- 85,7 %
Spezifität	- 97,4 %
Vorhersagewert eines positiven Tests	- 92,3 %
Vorhersagewert eines negativen Tests	- 94,9 %.
Effizienz	- 94,2 %.

Fazit.

Bei dem Vergleich der Resultate von beiden Gruppen miteinander sieht man, dass sich die Ergebnisse der PET-Untersuchungen in der ersten Gruppe (gleichzeitige Primarius- und Metastasensuche) von den Ergebnissen in der zweiten Gruppe (Rezidiv- und Metastasensuche) deutlich unterscheiden: der Anteil der richtigen PET-Diagnosen bei *Primariussuche* ist höher, als bei der *Rezidivsuche* (95,9 % zu 90,3%) und umgekehrt für die gleichzeitige *Metastasensuche* ist die Anteil der richtigen PET-Beurteilungen in der zweiten Gruppe (Rezidivsuche) wesentlich höher, als bei der ersten (94,2 % zu 83,3 %). Die anderen Auswertungen bei der Metastasensuche (Spezifität, Vorhersagewert eines negativen und positiven Tests sind ebenfalls in der erste Gruppe besser, nur die Sensitivität

in der zweiten Gruppe ist ein bisschen niedriger, als in der ersten (85,7 % zu 92,3 %) (Abb. 4.1.). Die Auswertungen für die *Primarius -und Rezidivuntersuchungen* (Tabb.4.6. und 4.7.) unterscheiden sich auch, aber anders: die Sensitivität (100%) und die Vorhersagewerte eines positiven (97,4 %) und negativen (100 %) Tests sind für die Primariusuntersuchungen höher, als für die Rezidivsuche (88,9 %; 92,3 %; 88,5 %); nur die Spezifität (50 %) ist, wegen des niedrigen Anteils (nur 2)der richtig negativen Ergebnisse der PET und gleicher Anzahl (auch 2) der falsch positiven PET-Diagnosen, bei der Primariusuntersuchungen wesentlich niedriger (50 %) , als bei der Rezidivsuche (92,6 %). Wenn wir alle PET-Beurteilungen bei der Lokaltumorherdsuche (bzw. alle PET-Diagnosen bei der Primarius -und Rezidivsuche) nehmen (Tab. 4.8.), kann man sehen, das der Anteil der richtigen PET-Diagnosen wesentlich höher ist (93 % zu 7 %). Bei der Metastasensuche ist sie etwas niedriger (89 % richtigen Diagnosen zu 11 % falschen).

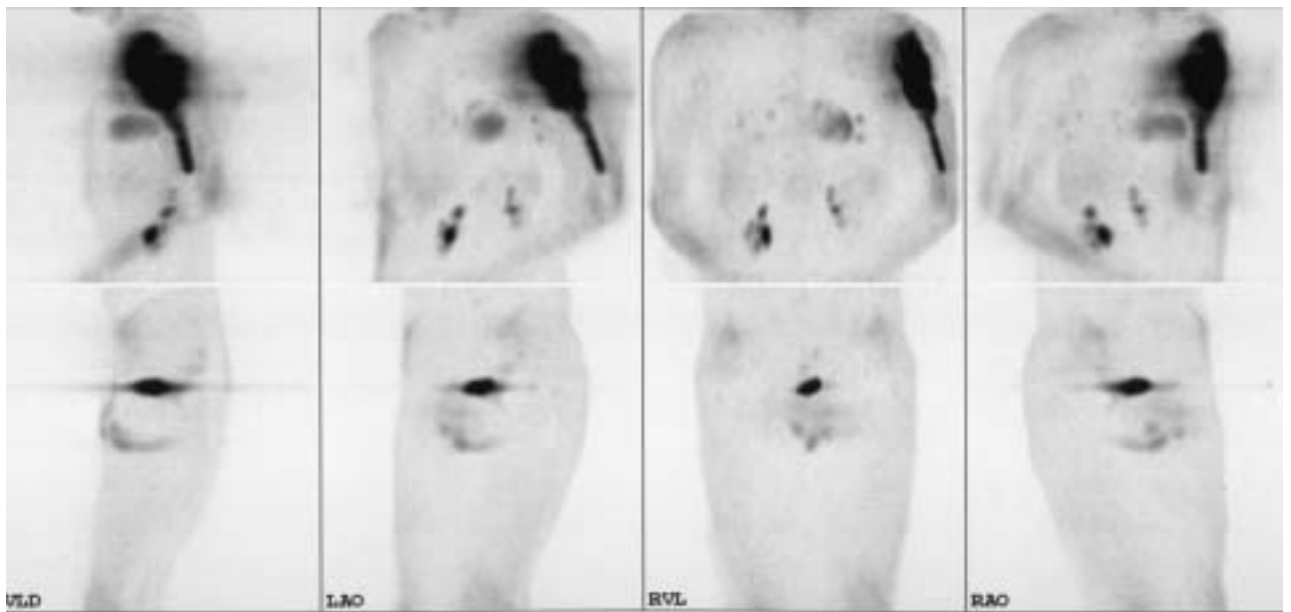


Abb. 4.1. F-18-FDG-GK-Untersuchung bei einem 17-jährigen Patienten mit Verdacht auf malignen Tumor li. prox. Humerus. Man sieht hier intensiv gesteigerte FDG-Aufnahme im Bereich des Primärtumors (prox. zwei Drittel li. Humerus). Li. pulmonal zeigen sich dorsal, pleuranah auf Höhe des Herzens gelegene zwei fokale Mehrbelegungen. Drei Herde im Bereich des dorsalen Lungenmittelfeldes re., zwei Herde im anterioren re. Lungenoberfeld. Die PET-Diagnose des Primärtumors li. Oberarm (Osteosarkom) und einer multiplen pulmon. Metastasierung wurde durch andere Verfahren bestätigt.

Es muss auch berücksichtigt werden, dass die Unterscheidung zwischen einem malignen Vorgang und einem „tumor like lasion“ nicht immer möglich war (Abb. 4.2.).

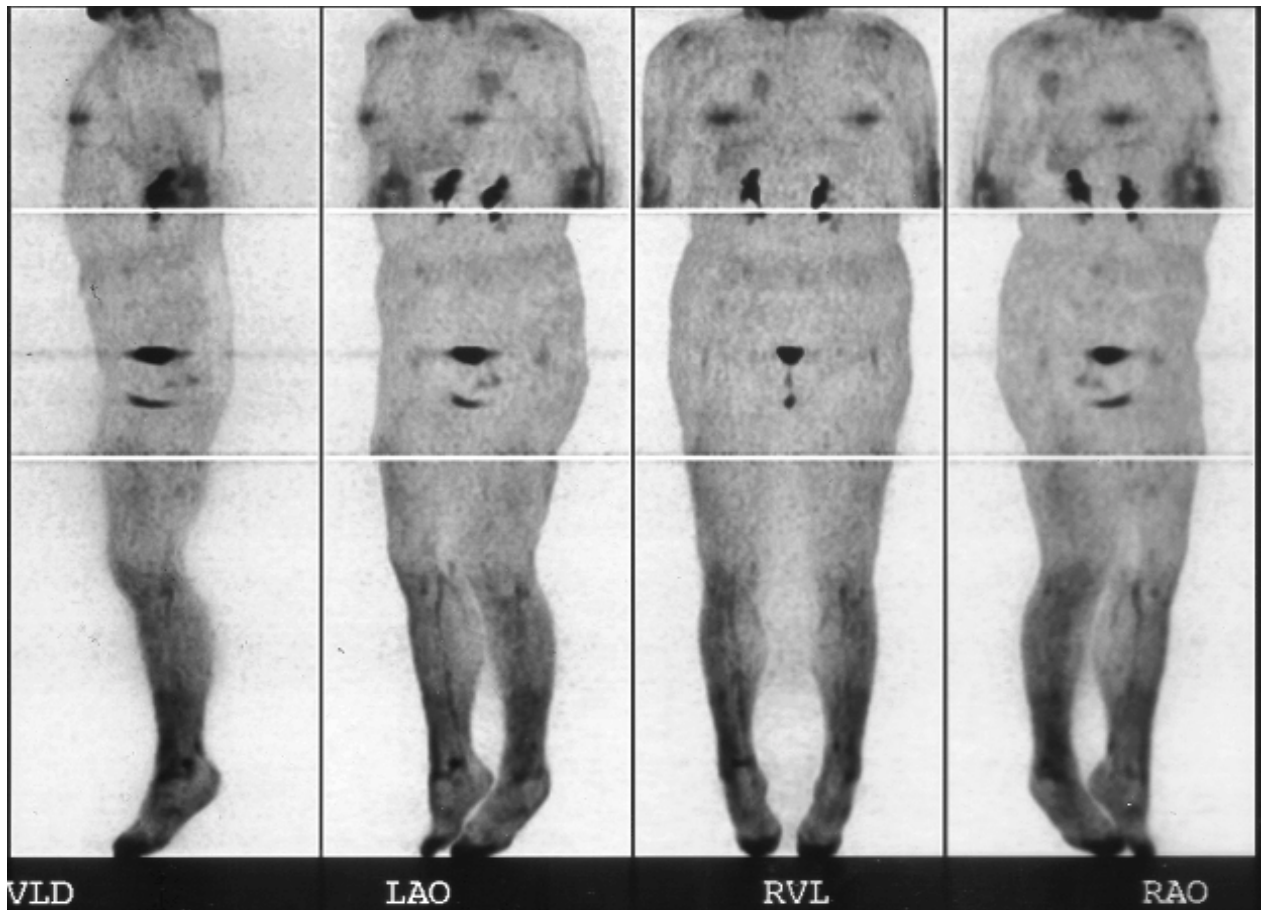


Abb. 4.2. F-18-FDG-GK-PET bei einer 48-jährigen Patientin mit Verdacht auf einen malignen Tumor (Rhabdomyosarkom?) im Bereich der paravertebralen Muskulatur Höhe Th 5-8 rechts. *PET-Befund:* fokale Tracermehrbelegung bzw. vitales malignes Tumorgewebe im Weichteilgewebe re. paravertebral im mittleren Thorakalbereich. Darüber hinaus physiologisches Tracerverteilungsmuster der übrigen Körperregionen ohne Anhalt auf pathologische Tracermehrbelegungen. Histologie: extraabdominale Fibromatose (Desmoid) re. paravertebral; keiner malignen Tumor). Das Unterschied zwischen malignen und nichtmalignen Gewebe war in diesem Fall für PET nicht möglich.

4.4. Ergebnisse der PET zur Therapiekontrolle bei Patienten nach Chemo - bzw. Strahlentherapie.

Bei der Behandlung der malignen Knochen - und Weichteiltumoren wird neben den operativen Massnahmen die Chemo- und Strahlentherapie eingesetzt.

Es wurden bei insgesamt 30 Patienten, die entweder Chemotherapie (23 Fälle) oder Chemo- + Strahlentherapie (7 Fälle) bekommen haben, 30 GK- PET- Untersuchungen mit F-18-FDG gemacht (Tabb. 4.12. und 4.13.).

Tabelle 4.12. Patienten mit Chemo - und Strahlentherapie: Rezidivkontrolle.

	Ergebnisse (N / %) der PET nach
	<i>Chemotherapie / Chemo- + Strahlentherapie</i>
Richtig positiv	11
Richtig negativ	18
Falsch positiv	1
Falsch negativ	0
<i>Sensitivität</i>	<i>100 %</i>
<i>Spezifität</i>	<i>94,7 %</i>
<i>Positive Vorhersagewahrsch.</i>	<i>91,7 %</i>
<i>Negat. Vorhersagewahrsch.</i>	<i>100 %</i>
<i>Effizienz</i>	<i>96,7 %</i>

Tabelle 4.13. Patienten mit Chemo- und Strahlentherapie: Metastasenkontrolle.

	Ergebnisse (N / %) der PET nach
	<i>Chemotherapie / Chemo- + Strahlentherapie</i>
Richtig positiv	3
Richtig negativ	25
Falsch positiv	1
Falsch negativ	1
<i>Sensitivität</i>	<i>75,0 %</i>
<i>Spezifität</i>	<i>96,2 %</i>
<i>Posit. Vorhersagewahrsch.</i>	<i>75,0 %</i>
<i>Negat. Vorhersagewahrsch.</i>	<i>96,2 %</i>
<i>Effizienz</i>	<i>93,3 %</i>

Fazit.

Bei 11 Untersuchungen des Tumorrezidivs wurde ein richtig positives Ergebnis erzielt und bestätigt, somit wurde erkannt, dass die Therapie nicht komplett erfolgreich war (viales Tumorgewebe bzw. Rezidiv wurde nachgewiesen). In 18 Fällen wurde durch die PET und durch die anderen Untersuchungsverfahren bestätigt, dass die vorher durchgeführte Chemo- bzw. Chemo -und Radiotherapie erfolgreich war und es kein vitales Tumorgewebe an der Stelle des früheren Herdes gab. Lediglich in einem Fall kam es zu einem falsch positiven Ergebnis (das bedeutet, dass die Chemotherapie in diesem Fall auch erfolgreich war). Bei insgesamt 30 gleichzeitigen Kontrollen der Metastasen wurde in 3 Fällen ein richtig positiven Ergebnis bestätigt, somit wurde erkannt, dass die Therapie nicht erfolgreich war (Abb. 4.3.). In 25 Fällen war die Therapie für die Metastasenbehandlung erfolgreich (auch ein falsch positives PET-Befund zeugt davon). Es kam auch zu einem falsch negativen Ergebnis.

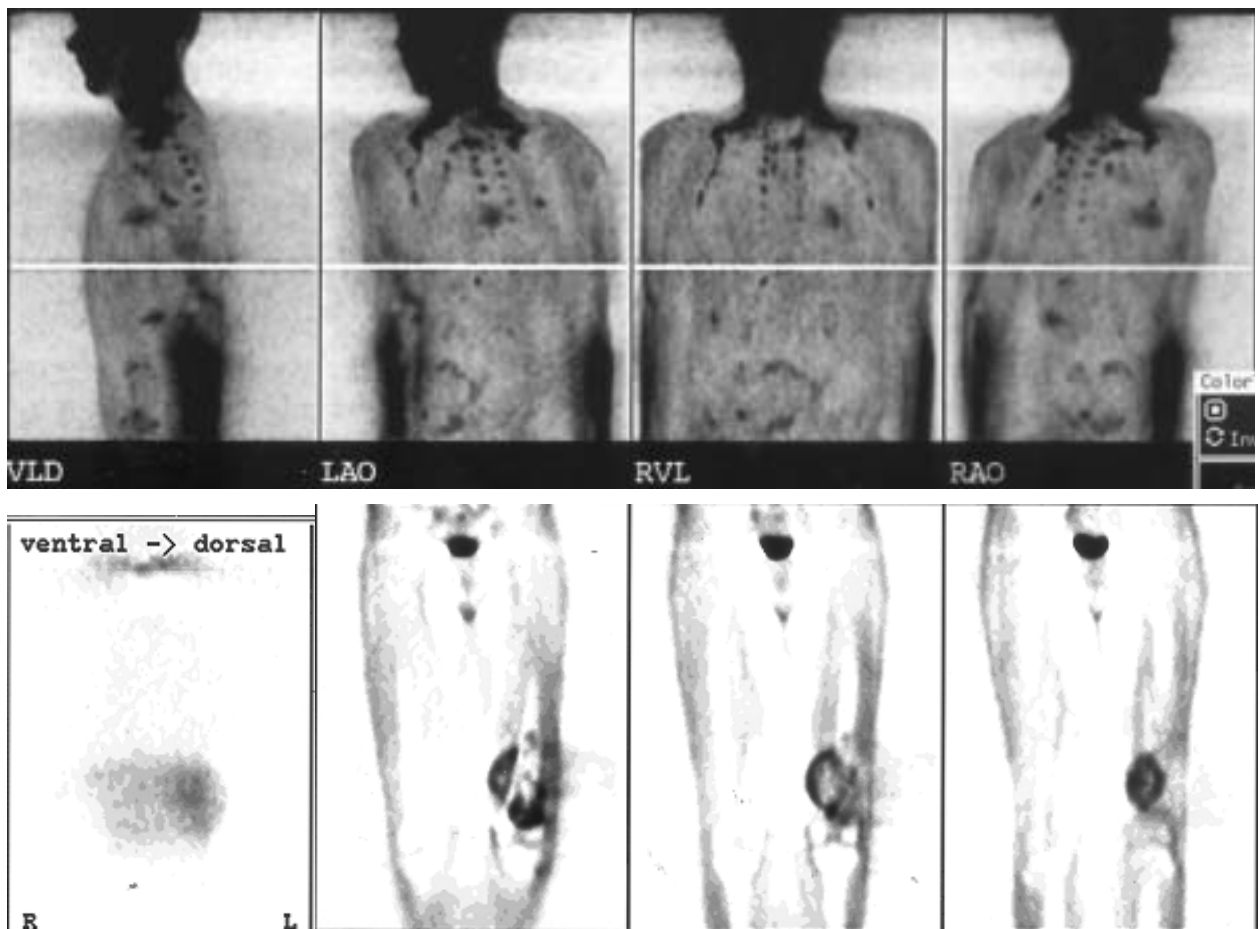


Abb. 4.3.: F-18-FDG-GK-PET bei einem 20-jährigen Patienten mit Osteosarkom li. dist. Femur, Zustand nach Chemotherapie. Auf PET-Tomogrammen sieht man: 1) am li. dist. Femur zeigt sich eine annähernd

episoide schalenartige inhomogen gesteigerte Glukoseaufnahme(vitales Tumorgewebe); transversal überschreitet diese Nuklidanreicherung deutlich die Femurkonturen, craniocaudal erstreckt sie sich über das distale Femurdrittel; 2) zervikale, axilläre und mediastinale Lymphome - aufgrund der Symmetrie und recht gleichmässigen Aktivität sind hier entzündliche Lymphome anzunehmen; fokale mehrbelegungen pulmonal li. und re., oberhalb des re. Nierenpoles. Die Diagnose des Tumorrezidivs und pulmonale Metastasen wurde durch andere Verfahren bestätigt.

Mit der F-18-FDG-Ganzkörper-PET war es in den meisten Fällen möglich, die Unterscheidung zwischen Rezidivtumorgewebe (vitales Tumorgewebe) und nicht malignen Befunden (z.B. Narben usw.) bei zuvor durch die Chemo- und Strahlentherapie (vor bzw. nach der Operation) behandelten Tumoren festzustellen. Insgesamt liess sich der Therapieerfolg bei den durch die PET untersuchten Patienten gut dokumentieren.

4.5. PET-Untersuchungen bei Patienten mit unbekanntem Primärtumor.

Bei den Metastasen eines anderen Tumors ins Skelett wurden bei 10 Patienten insgesamt 10 PET-Untersuchungen für die Suche nach diesem unbekanntem Primärtumor durchgeführt. Folgende Resultate wurden erzielt (Tab. 4.14.).

Tabelle 4.14. *Patienten mit unbekanntem Primärtumor.* (Zahlenangaben in Patienten).

Pat N	Andere Verfahren		Histologie		PET - Ergebnis	Primarius identifiziert +:ja; -: nein	
	vor PET	nach PET	vor PET	nach PET			
1	+	+		+	R +	+	Nieren-Ca
2	+	+	+	+	R +	+	Lungen.-Ca
3	+-	+-	+-	+-	R +-	-	Adeno-Ca
4	+-	+-	+-	+-	R +-	-	Adeno-Ca
5	+	+	+	+	R +	+	Nieren-Ca
6	-	-		+-	F +-	-	Plattenepi- thelkarzinom
7		+		+	R +	+	Prostata-Ca
8	+-	+-		+-	R +-	-	Adeno-Ca
9	-	-			R-	-	---
10	+		+		R+	+	Mamma-Ca

Hinweise: + = positiver Befund; - = negativer Befund; +- = Primarius nicht identifiziert.

In fünf (R+) Fällen wurde eine systemische Ausbreitung bestätigt, der Primärherd wurde entdeckt und durch histologische Untersuchungen identifiziert.

In drei (R+-) Fällen wurde die systemische Ausbreitung bestätigt, der Primärherd wurde jedoch nicht gefunden und identifiziert (auch durch die anderen Verfahren).

Bei dem (F+-) Fall handelte es sich um Metastasen eines unbekanntes Tumors (Plattenepithelkarzinom) ins Becken (os ileum) und um pathologische Befunde in Lungen, Mediastinum, Hilus und paracardial. Durch die PET und andere vielfältige Verfahren wurde nur der Herd im Becken bestätigt. Histologisch konnte der Tumor nicht identifiziert werden.

Bei dem (R-) Fall bestand, nach der vorherige Therapie eines Ovarialkarzinoms, der Verdacht auf Metastasen eines unbekanntes Tumors im Skelett. Weder durch die PET, noch die anderen Verfahren wurden sowohl ein Primärtumor als auch irgendwelche Metastasen nicht gefunden.

Fazit.

Die PET konnte in allen positiven Fällen die pathologische systemische Ausbreitung zeigen (Knochenherde in allen Fällen) (Abb.4.4.). Nur in zwei Fällen konnte sie den Primärtumor eindeutig identifizieren (beides bei Nierenzellkarzinom - Manifestationen). Eine Identifizierung des unbekanntes Primärtumors war mit anderen bildgebenden, nuklearmedizinischen Verfahren genausowenig möglich. Auch die Histologie erbrachte nur in vier Fällen (40 %) den eindeutigen Nachweis eines Primärtumors.

Die PET war der MRT oder CT insofern überlegen, als dass mit nur einer einzigen PET-Untersuchung (mit Strahlenbelastung z.B. ca. 10 Mal niedrigeren, als bei Röntgen-CT-Untersuchung) systemische Herde im ganzen Körper sichtbar gemacht werden konnten. In einem Fall wurde im PET eine Metastasierung in Skelett, Lungen, Mediastinum, Hilus und Unterbauch festgestellt. Um zur gleichen Diagnose zu kommen, waren mehrere CT-, Szintigraphie-Untersuchungen und zahlreiche Röntgenaufnahmen nötig.

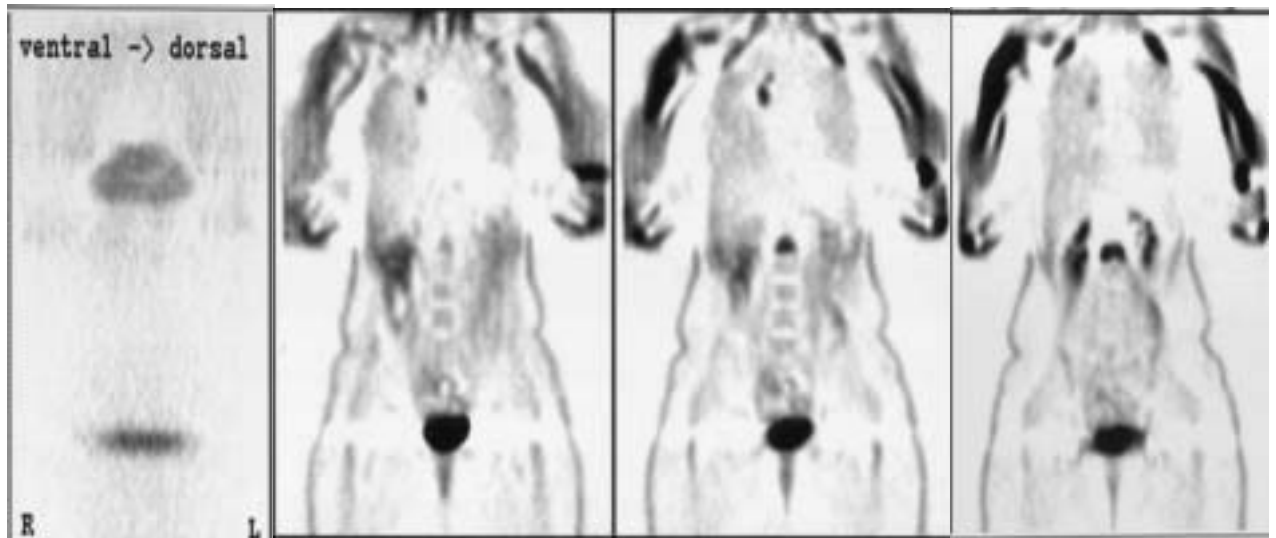


Abb 4.4. F18 - FDG - GK -PET- Tomogrammen. F-18-FDG-GK-PET bei einer 46-jährigen Patientin mit Verdacht auf Metastasen in Skelett und anderen Organen eines unbekanntes Tumors. Man sieht hier fokale pathologische Tracermehranreicherung: 1) intensiv im Bereich LWK1; 2) 1 Herd im re. Lungenoberlappen, hilusnah gelegen sowie 1 weiterer punktförmiger Herd unmittelbar cranial hiervon. Die PET-Diagnose der in Skelett (LWK 1) metastasierten Adeno-Karzinom (Bronchial-Ca) wurde später durch andere Verfahren (vor allem durch Histologie) bestätigt.

1.6. Ergebnisse der PET bei der Verlaufskontrolle nach tumorendoprothetischen Operationen.

Um die Rolle der PET in diesen spezifischen Fällen zu beurteilen, wurden 34 Patienten im Zustand nach Endoprothesenersatzoperationen in einer Untersuchungsgruppe gesammelt (Siehe Anhang: Tab. 8.). Die PET-Diagnosen wurden in diesen Fällen mit anderen Verfahren (Histologie, CT, Skelettszintigraphie, Röntgenographie u.a.) korreliert. Es wurden folgende Ergebnisse erzielt (Tab. 4.15.).

Tabelle 4.15. PET-Ergebnisse bei der Patienten nach tumorendoprothetischen Operationen.

	N / %
Richtig positiv	11
Richtig negativ	20
Falsch positiv	2
Falsch negativ	1
<i>Sensitivität</i>	91,6 %
<i>Spezifität</i>	91,0 %
<i>Positive Vorhersagewahrscheinlichkeit</i>	84,6 %
<i>Negative Vorhersagewahrscheinlichkeit</i>	95,2 %
<i>Effizienz</i>	91,2 %

Fazit.

Aus insgesamt 100 PET-Untersuchungen bei den verschiedenen Knochen- und Weichteiltumoren in dieser Studie wurden 34 bei der Lokalrezidivsuche bei Patienten nach tumorendoprothetischen Operationen gemacht. Bei 11 Patienten wurde ein Lokalrezidiv bestätigt, bei 20 - nicht. Es wurden ausserdem 2 falsch positive (beide bei Patienten mit Osteosarkom LWK 3 nach Wirbelskörper-Ersatz) und 1 falsch negative (bei Patientin mit Plasmozytom nach Beckenteilersatz) Ergebnisse verzeichnet. Von anderen Verfahren wurden die Resultate in diesen drei Fällen richtig interpretiert. Trotzdem zeigt die PET dabei eine gute Sensitivität (91,6 %) und Spezifität (91,0 %) und negative Vorhersagewahrscheinlichkeit (95,2 %) und Effizienz (91,2 %). Die positive Vorhersagewahrscheinlichkeit ist wegen der kleinen Zahl der richtig positive Resultate etwas niedriger (84,6 %).

Die F-18-FDG-PET zeigte eine hohe Wertigkeit bei der Suche nach Lokalrezidiven bei Patienten mit Metallimplantaten (Abb. 4.5.).

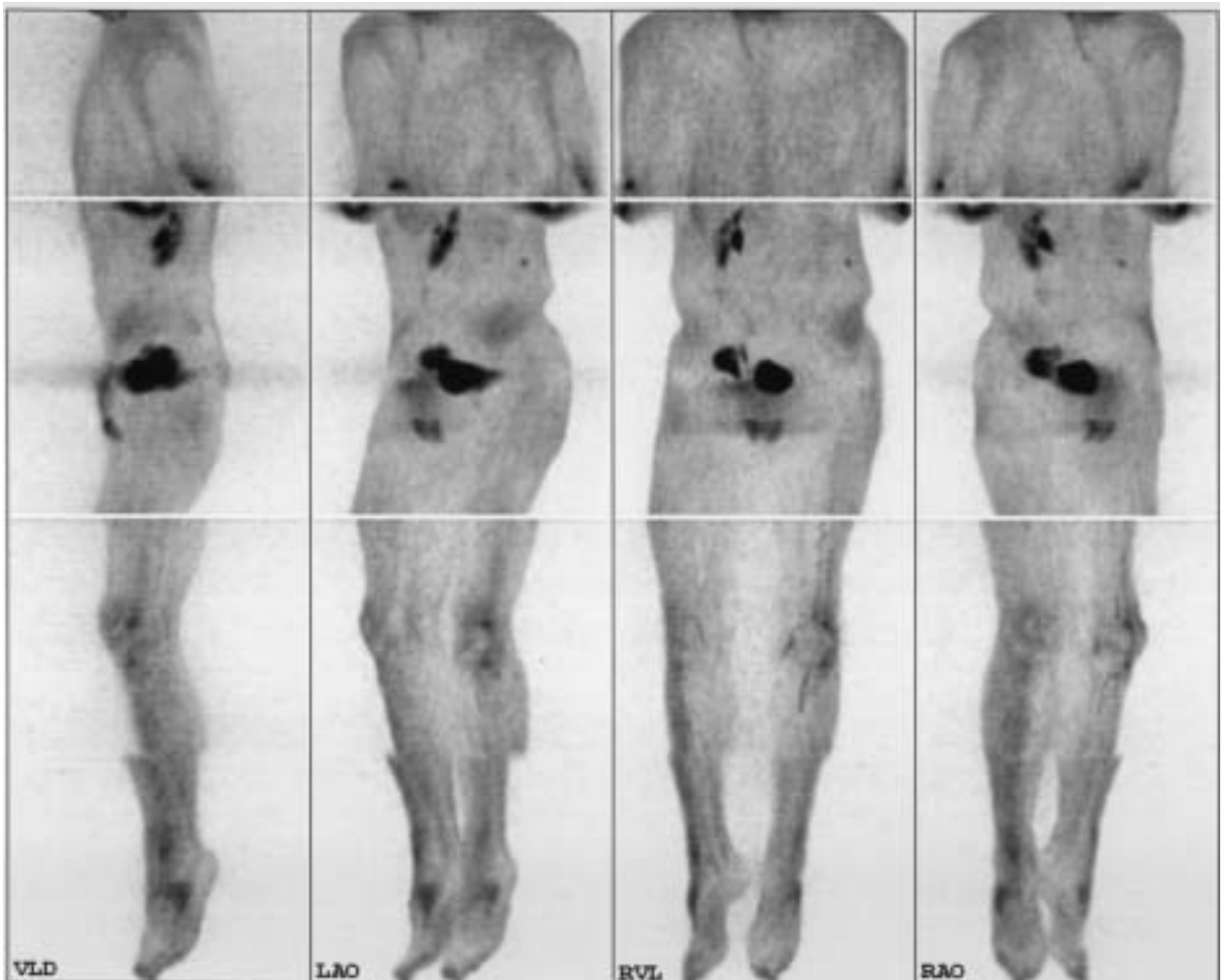


Abb. 4.5. F-18-FDG-GK-PET bei einem 22-jährigen Patienten nach Femurteilersatz li. bei Chondrosarkom (vor 2 Jahre) und Lungenmetastasenentfernung (1 Jahr vor der Untersuchung); Verdacht auf Rezidiv im rechten Acetabulum. Man sieht hier deutliche Tracerakkumulation in Projektion auf das re. Acetabulum. Darüber hinaus diskrete, multiple Mehrbelegungen im Bereich des re. Lungenflügels. Die Diagnose des Chondrosarkom-Rezidivs im re. Acetabulum und der pulmonalen Metastasierung wurde später durch andere Verfahren bestätigt.

Bei einem Patienten z.B. stand die Frage, ob es Rezidiv nach der Operation (Beckenteilersatz links) bei Chondrosarkom gibt. PET konnte in diesem Fall periprothetische Infektion von Tumorgewebe differenzieren und richtige Diagnose stellen. (Abb. 4.6.).

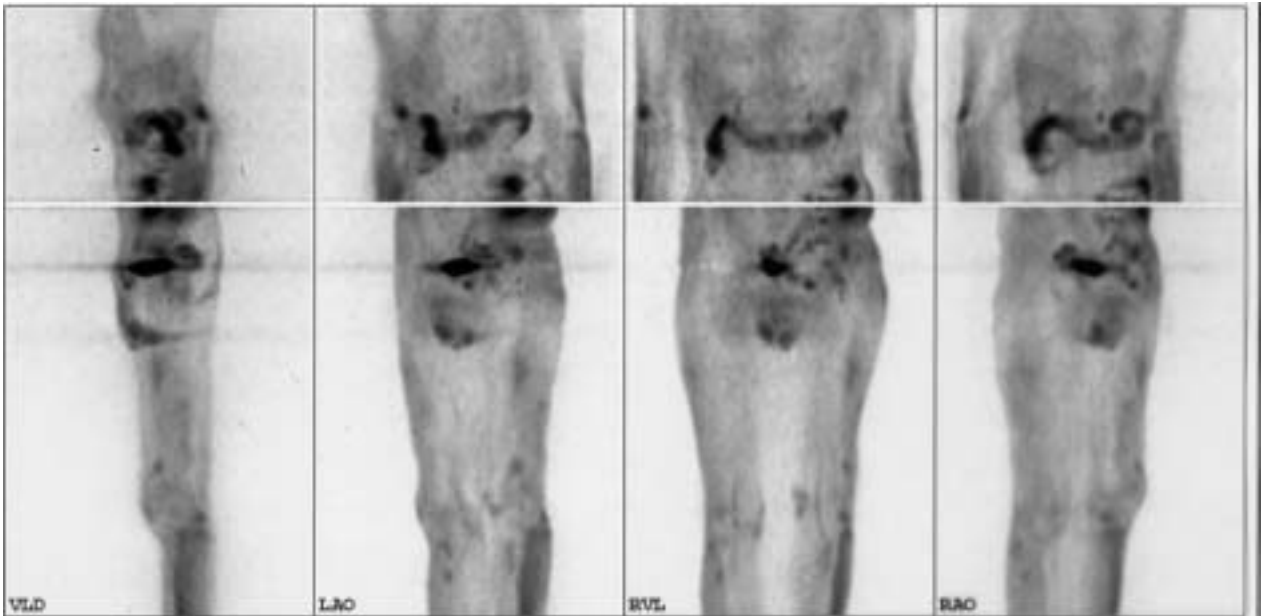


Abb. 4.6. F-18-FDG-GK-bei einem Patienten nach endoprothetische Versorgung. Die gesteigerte Glukoseaufnahme im kranialen Randbereich der Prothese passt zu einer postoperativen sekundären Wundheilung/Fistelbildung oder floriden Infektion. Die diffus betonte Belegung der Weichteile im Hüft / - Femurbereich li. entspricht am ehesten unspezifischen postoperativen Veränderungen. Die Richtigkeit der PET-Diagnose wurde durch andere Verfahren (vor allem histologisch und morphologisch) bestätigt.

4.7. Vergleich F-18-FDG-PET mit anderen Verfahren.

4.7.1. Vergleich PET vs. Computertomographie (CT) bei der Metastasensuche.

Um die Wertigkeit der PET bei der Metastasensuche auf dem Bereich von Thorax und Abdomen zu beurteilen, wurden Befunde von PET- und CT- Untersuchungen miteinander verglichen und folgende Ergebnisse bekommen (Tab. 4.16.).

Tabelle 4.16. Auswertung der Ergebnisse der PET- und CT- Metastasenuntersuchungen
(für maligne, sekundäre, benigne Tumoren und für alle Tumoren zusammen).

<u>Tumorgruppen</u>	<i>Sensitivität</i>	<i>Spezifität</i>	<i>Vor. pos.</i>	<i>Vor. neg.</i>	<i>Effizienz</i>
<i>Maligne Tumoren</i>					
PET	81 %	94,6 %	85 %	93 %	91 %
CT	65 %	94,7 %	82,5 %	88,5 %	87,3 %
<i>Sekundäre Tumoren (Skelettmastasen)</i>					
PET	100 %	33,3 %	84,6 %	100 %	85,7 %
CT	90 %	100 %	100 %	66,6 %	91,6 %
<i>Benigne Tumoren und „tumor like lesions“</i>					
PET	---	78 %	---	100 %	78 %
CT	---	100 %	---	100 %	100 %
<u>Alle Tumorarten:</u>					
PET	87,5 %	90 %	70,0 %	93,9 %	89 %
CT	73,3 %	95,2 %	88 %	88,7 %	88,5 %

Bemerkung: Vor. pos. - Vorhersagewahrscheinlichkeit eines positiven Tests;
Vor. neg. - Vorhersagewahrscheinlichkeit eines negativen Tests.

Ergebnisse für Einzeltumorarten siehe im Anhang: Tab. 9-12.

Fazit.

Bei der Metastasensuche hat PET im Vergleich zur Computertomographie in der Gruppe von primären malignen Knochentumoren bessere Ergebnisse als CT erzielt: die Sensitivität von 81% bei der PET zu 65 % bei der CT; die Spezifität von 94,6 % zu 94,7 %; die positive Vorhersagewert von 85 % zu 82,5 %; die negative Vorhersagewert von 93 % zu 88,5 %. (Abb. 4.7.). Nur die Spezifität und die positive Vorhersagewahrscheinlichkeit bei den CT-Metastasenuntersuchungen sind etwas höher als bei der PET.

Bezüglich der Gruppe von sekundären Tumoren (Skelettmetastasen): hier hat PET sowohl wegen des nur 1 (R-) Resultats und der 2 falsch positiven Ergebnisse als auch wegen der niedrigen Untersuchungsfallzahlen eine Spezifität von nur 33,3 % zu 100 % bei der CT und eine positive Vorhersagewert von 84,6 % zu 100 % bei der CT. Andere Werte: Sensitivität (100 % bei der PET zu 90 % bei der CT), negative Vorhersagewahrscheinlichkeit (100 % zu 66,6 %) sind bei der PET höher.

In der dritten Gruppe von benignen Tumoren und „tumor like lesions“ war es nicht möglich, wegen der kleinen Untersuchungszahl (nur 9 PET- und 7 CT-Untersuchungen) und keine richtig positive und falsch negative Befunde von der PET und der CT die Sensitivität und die positive Vorhersagewert zu rechnen.

Für alle untersuchten Tumorarten hat die PET insgesamt bessere Ergebnisse als CT erzielt: Sensitivität von 87,5 % bei der PET zu 73,3 % bei der CT, Spezifität von 90,0 % zu 95,2 %, positive (70,0 % zu 88 %) und negative (93,9 % zu 88,7 %) Vorhersagewerte und Effizienz (89 % zu 88,5 %).

Aber man muss hier unbedingt sagen, dass diese Ergebnisse ziemlich relativ sind. In vielen Fällen (insbesondere in der zweiten Gruppe bei der Suche nach unbekanntem Primärtumor) wurden CT-Untersuchungen nach der F-18-FDG-Untersuchungen und Histologie gemacht, man konnte dadurch schon die Lokalisation genauer eingrenzen. In der dritten Gruppe wurden, bei der Neurofibrom und Langerhanszell-Histiozytose (kein Malignom) als Primärtumor, entzündende Lymphknoten als Metastasen falsch interpretiert und auch wegen der kleinen Untersuchungszahl sind die Auswertungsergebnisse sehr relativ. In vier Fällen (2 in der dritten Gruppe) wurden CT-Untersuchungen nicht gemacht, weil die Resultate von anderen Verfahren, auch von PET

ausreichend zur Verfügung standen. Deshalb ist es richtiger, vor allem die Werte der Ergebnisse von PET- und CT-Metastasenuntersuchungen für alle untersuchten muskuloskeletalen Tumoren in Betracht zu ziehen und zu beurteilen.

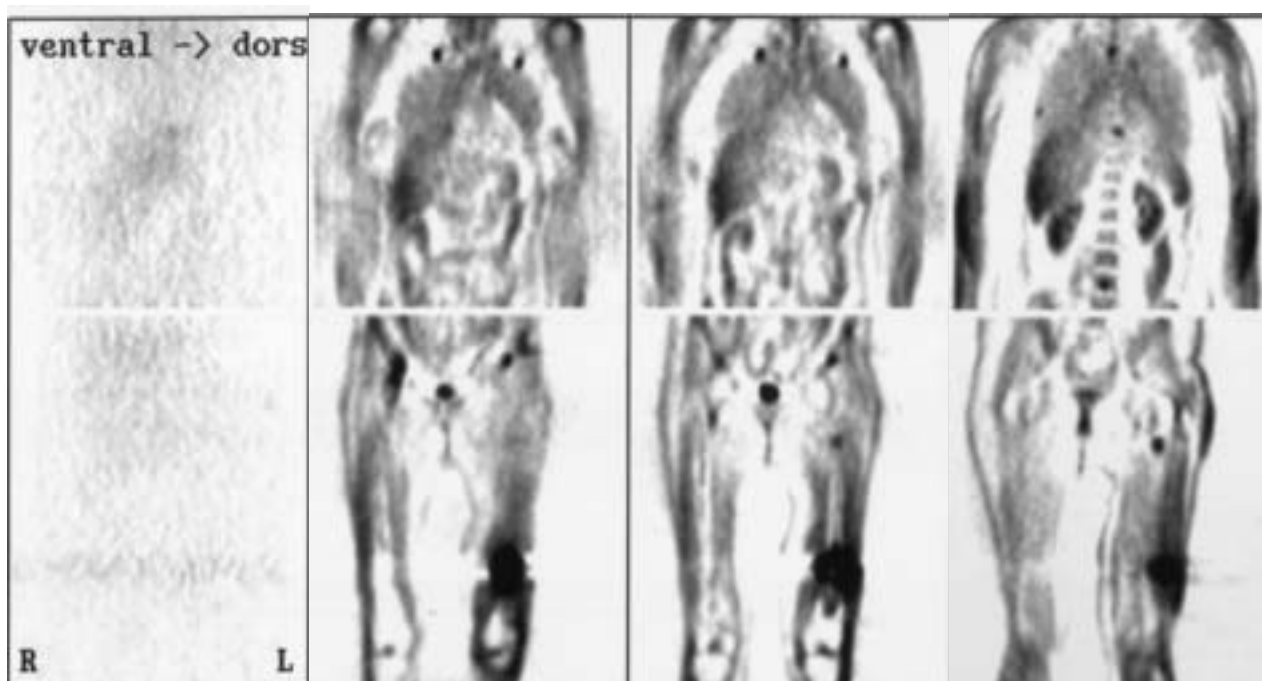


Abb. 4.7. F-18-FDG-FK-PET- Untersuchung bei einer 54-jährigen Patientin mit Verdacht auf malignen Tumor li. Femur, vorherige CT- Untersuchung gab keine Hinweise auf Filialisierung. Man sieht multilokuläre Traceranreicherungen in folgenden Lokalisationen: 1) massiv im distal. li. Femur; 2) fokal solitär im prox. li. Femur, multipel im li. Beckenkamm; 3) solitär in LWK3, BWK8, unteren HWS, 4) multipel, disseminiert im re. und li. Lungenoberlappen und Mittellappen, solitär im cranio-dorsal. Bereich der Leber bzw. re. Pulmo:Unterlappen, 5) retropharyngeal. Die Diagnose eines Chondrosarkoms des li. dist. Femurs mit ausgedehnter Metastasierung wurde durch Histologie, Sonographie und durch pathoanatomische Untersuchung bestätigt (die Patientin starb wegen der Metastasierung).

4.7.2. Vergleich F-18-FDG-PET vs. MRT bei der Lokaltumorherdsuche

(Primarius /Rezidiv des Knochen- bzw. Weichteiltumors).

Es wurde bei der Lokaltumorherdsuche (Primarius- /Rezidivsuche) in Knochen bzw. Weichteilen insgesamt 100 F-18-FDG-PET-Untersuchungen gemacht. MRT - Untersuchungen wurden nur 77 durchgeführt, weil bei anderen Fällen bei Patienten mit massiven Metallimplantaten (nach den tumorendoprothetischen Operationen), wegen der

Grösse von Tumorendoprothesen und Artefakten auf MR-Tomogrammen die Qualität der Darstellungen wesentlich verschlechtert wird. In diesen Fällen wurde es auf MRT verzichtet. Es wurden folgende Ergebnisse bekommen (Tab.4.17.).

(Siehe auch im Anhang Tab.13-16: Ergebnisse bei Einzelntumorarten).

Tabelle 4.17. Die Auswertung der MRT- und F-18-FDG-PET - Ergebnisse bei der Lokaltumorherdsuche.

<u>Tumorartgruppen</u>	Sensitivität	Spezifität	Vor.pos.	Vor. neg.	Effizienz
<i>Maligne Primärtumoren</i>					
PET	94,3 %	91,7 %	96,2 %	88,9 %	93,6 %
MRT	97,8 %	100 %	100%	91,7 %	98,2 %
<i>Sekundäre Tumoren</i>					
PET	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
MRT	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
<i>Benigne Tumoren und „tumor like lasions“</i>					
PET	100 %	50 %	71,4 %	100 %	78 %
MRT	100 %	33,3 %	71,4 %	100 %	75 %
<u>Alle Tumoren</u>					
PET	95,8 %	86,2 %	94,4 %	89,3 %	93 %
MRT	98,4 %	86,7 %	96,8 %	92,9 %	96,1 %

Bemerkung: Vor. pos. - Vorhersagewahrscheinlichkeit eines positiven Tests;

Vor. neg. - Vorhersagewahrscheinlichkeit eines negativen Tests.

Fazit.

Bei der Primarius- bzw. Rezidivsuche haben sowohl F-18-FDG-PET als auch MRT sehr gute Resultate gezeigt (Abb. 4.8.). In 7 Fällen hat die PET eine falsche Beurteilung gegeben (4 (F+) und 3 (F-), die MRT nur in 3 Fällen (1 (F-) und 2 (F+)).

Das Unterschied war deutlicher in der ersten Gruppe (primäre maligne Tumoren): 2(F+)-Ergebnisse bei Osteosarkom-Rezidivuntersuchung und 3(F-)- Ergebnisse bei Chondro-, Fibrisarkom- und Plasmozytom - Rezidivuntersuchungen für PET zu nur 1(F-)-Ergebnisse bei der MFH-Rezidivuntersuchung.

In der zweiten Gruppe (sekundäre Tumoren) haben sowohl die PET als auch die MRT keine falsche Beurteilungen gegeben.

Bei 2 Primariusuntersuchungen in der dritten Gruppe (benigne Tumoren und „tumor like lesions“ haben sowohl die PET als auch die MRT ein falsches Ergebnis geliefert.

In der ersten Gruppe (maligne Primärtumoren) liegen alle Werte bei der MRT im Bereich von 90 %, bei der PET fast alle, nur die positive Vorhersagewahrscheinlichkeit ist 88,9 %.

In der zweite Gruppe (Skelettmetastasen) betragen alle PET und MRT - Werte 100 %.

In der dritten Gruppe ist die Wertigkeit der PET etwas höher, als der MRT; die niedrigen Spezifität bei PET (50%) und MRT (33, 3 %) kann man durch die kleine Anzahl der Untersuchungen (nur 9 bei PET und 8 bei MRT) und relativ für diese Gruppe hohe Zahl (2) der F+ - sowohl bei PET- als auch bei MRT - Befunde erklären. Deshalb sind in dieser Gruppe auch die positive Vorhersagewahrscheinlichkeit (71,4 % bei PET und MRT) und die Effizienz (78 % zu 75 %) niedrig. Um die PET- und MRT - Ergebnisse vollständiger und richtiger miteinander zu vergleichen, um die Wertigkeit der PET für die Diagnostik des pathologischen Tumorlherds sowohl in Knochen als auch in Weichteilen und für die verschiedene Tumorarten zu beurteilen, ist es besser, in erster Linie die Werte der Ergebnisse bei allen untersuchten muskuloskeletalen Tumoren in Betracht zu ziehen. Fast alle Werte von PET und MRT liegen über der 90 % - Grenze, besonders die Sensitivität (95,8 % bei PET zu 98,4 % bei MRT), die positive Vorhersagewahrscheinlichkeit (94,4 % zu 96,8 %) und die Effizienz (93 % zu 96,1 %). Wegen mehr (F+) und (F-)-Ergebnisse bei der PET (4 und 3) gegenüber der MRT (2 und 1) sind die Werte bei PET etwas niedriger, als bei MRT, besonders die Spezifität (86,2 %

zu 86,7 %) und der Vorhersagewert eines negativen Tests (89,3 % zu 92,9 %). Trotz einiger negativer Resultate zeigt F-18-FDG-PET (wie auch MRT) die hohe Wertigkeit für die Diagnostik der Knochen- und Weichteiltumoren bei der Lokaltumorherdssuche.

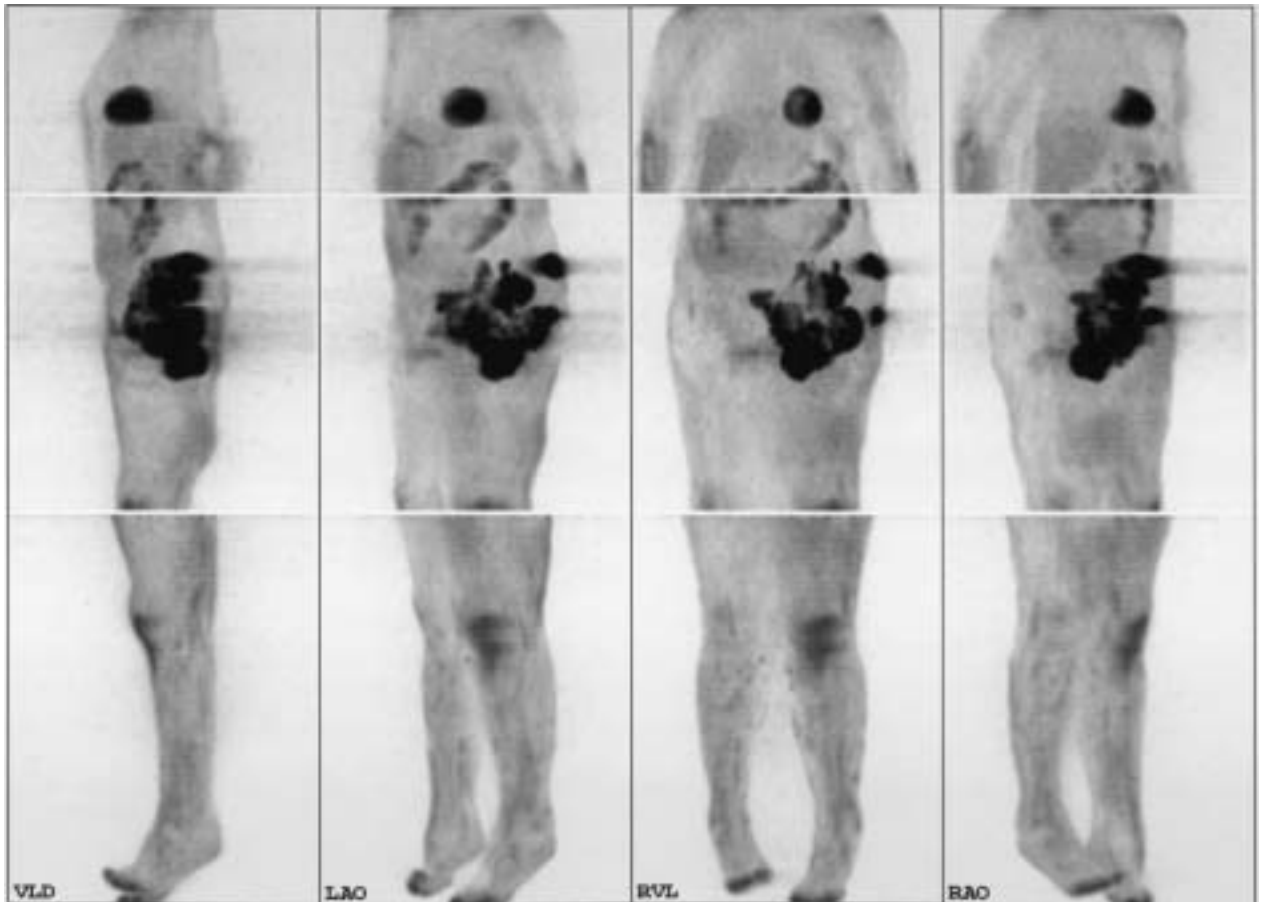


Abb. 4.8. F-18-FDG-GK-PET bei einer 75-jährigen Patientin mit MFH des li. Femur, Zustand nach der mehrfachen Operationen. Man sieht eine massive Tracerakkumulation im Bereich des prox. Oberschenkels links bis ins kleine Becken reichend und eine Infiltration der Weichteile. Die PET-Diagnose des Rezidivs von MFH wurde durch MRT und andere Verfahren bestätigt.

4.7.3. Vergleich PET vs. Ganzkörper-Skelettszintigraphie.

Bei der Suche nach pathologischen Tumorherden in Knochen (Primärtumor/Rezidiv oder Skelettmetastasen) standen insgesamt 100 F-18-FDG-PET- und 80 Skelettszintigraphie-Untersuchungen zur Verfügung. Es wurde in anderen 20 Fällen auf szintigraphische Untersuchungen verzichtet, da Befunde von anderen Verfahren genug war.

Folgende Ergebnisse wurden bekommen (Tab. 4.18.)

Ergebnisse für Einzelntumorarten siehe im Anhang Tab. 17-20.

Tabelle 4.18. Auswertung der Ergebnisse der F-18-FDG-PET und Skelettszintigraphie bei der Suche nach pathologischem Herd in Knochensystem.

Tumorarten:	Sensitivität	Spezifität	Vor. pos.	Vor. neg.	Effizienz
<u>Maligne Primärtumoren</u>					
PET	94,3 %	91,7 %	96,2 %	88,9 %	93,6 %
Szintigraphie	80,5 %	95 %	97 %	70,4 %	85,2%
<u>Sekundäre Knochentumoren</u>					
PET	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Szintigraphie	91,6 %	100 %	100 %	50 %	92,3 %
<u>Benigne Tumoren und „tumor like lasions“</u>					
PET	100 %	50 %	71,4 %	100 %	78 %
Szintigraphie	100 %	25 %	40 %	100 %	50 %
<u>Alle Tumorarten</u>					
PET	95,8 %	86,2 %	94,4 %	89,3 %	93 %
Szintigraphie	83,6 %	84 %	92 %	70 %	87,3 %

Fazit.

In der ersten Gruppe (maligne Primärtumoren) haben PET 2 (F+) und 3 (F-) und Szintigraphie - 1 (F+) und 8 (F-) Ergebnisse gegeben. Deshalb sind fast alle Werte bei PET höher, als bei Szintigraphie: die Sensitivität von 94,3 % bei der PET zu 80,5 % bei der Szintigraphie, negative Vorhersagewahrscheinlichkeit (88,9 % zu 70,4 %) und Effizienz (93,6 % zu 85,2 %). Die Spezifität (91,7 % zu 95 %) und die positive Vorhersagewahrscheinlichkeit (96,2 % zu 97, %) sind bei der PET etwas niedriger als bei der Szintigraphie.

In der zweiten Gruppe (Skelettmetastasen) hat die Szintigraphie 1 (F-) - Ergebnis gegeben. Die PET hat keine falsche Beurteilungen geliefert. Deshalb sind alle Werte von PET 100 % gleich, bei der Szintigraphie - Sensitivität (91,6%), Effizienz (92,3 %) und insbesondere negative Vorhersagewahrscheinlichkeit (nur 50 %) wesentlich niedriger, als bei PET. Die Spezifität und die positive Vorhersagewert sind wie bei der PET 100 % gleich.

Bei benignen Tumoren und „tumor like lesions“ sind die meisten Werte von PET hier auch höher als von Szintigraphie: die Sensitivität von 100 % bei der PET zu 100 % bei der Szintigraphie, die Spezifität (50 % zu 25 %), die positive Vorhersagewahrscheinlichkeit (71,4 % zu 40 %), die negative Vorhersagewert (100 % zu 100 %) und die Effizienz (78 % zu 50 %). Sie sind aber niedriger als bei ersten zwei Gruppen, weil die Zahl der PET- und Szintigraphie-Untersuchungen hier ziemlich klein (9 zu 7) ist.

Bei allen Tumorarten hat die PET auch bessere Ergebnisse, als die Szintigraphie erzielt: die Sensitivität von 95,8 % bei der PET zu 83,6 % bei der Szintigraphie; die Spezifität (86,2 % zu 84 %; die positive (94,4 % zu 92 %) und negative (89,3 % zu 70 %) Vorhersagewert und die Effizienz (93 % zu 87,3 %).

Die Wertigkeit der F-18-FDG-PET bei der Suche nach einem Knochentumorherd (Primärtumor / Rezidiv oder Skelettmetastasen) war wesentlich höher als der Skelettszintigraphie (Abb. 4.9.).

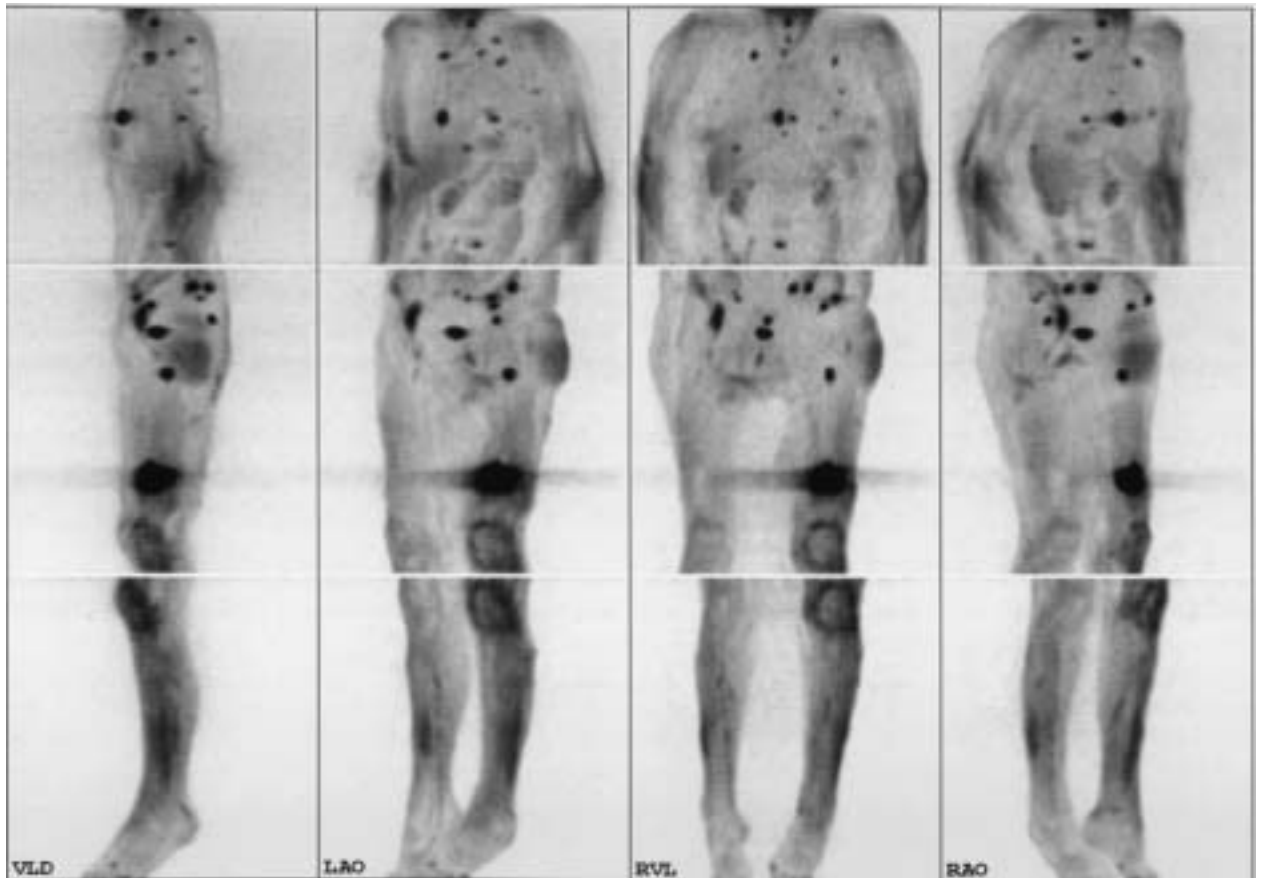


Abb. 4.9. F-18-FDG-GK-PET bei einer 53-jährigen Pat. mit Chondrosarkom li. Femur.. Man sieht multilokuläre Anreicherungen des Tracers im distalen li. Femur, fokal solitär - im prox. li. Femur; im li. Beckenkamm; im Bereich von unteren HWS, BWK 8, LWK 3, dist. Corpus sterni, auch multiple Herde in Lungen, retropharyngeal. PET stellte richtig die Diagnose der multiplen Metastasierung (sowohl in Skelett, als auch in innere Organe). Die Ganzkörper-Skelettszintigraphie hat keine Hinweise auf Knochenmetastasen gegeben. Die Diagnose wurde durch anderen Verfahren bestätigt.

4.8. Zusammenfassung der Ergebnisse der GK-PET-Tumoruntersuchungen.

1. Richtig positive und richtig negative (bzw. korrekte) F-18-FDG-PET-Ergebnisse gab es bei jeder Tumorart. Das bedeutet, die PET ist in der Lage, jede Art von Knochen- und Weichteiltumoren darzustellen.
2. Es konnten pathologischen Herde jeder Art in allen Geweben mit einer einzigen PET-Untersuchung dargestellt werden. Hier zeigt sich ein deutlicher Vorteil der PET gegenüber anderen bildgebenden Verfahren.
3. Mit Hilfe der F-18-FDG-GK-PET konnte man die Primärdiagnostik der Knochen- und Weichteiltumoren mit grosser Präzision durchführen (die Sensitivität von 100 %, positive (97,4 %) und negative (100 %) Vorhersagewerten, die Effizienz von 95,8 %). In 2 aus 48 Fällen wurden falsch positive Aussagen gemacht, deshalb ist die Spezifität nur 50 % gleich (in beiden Situationen wurde pathologischen Herd von PET diagnostiziert und lokalisiert, aber falsche Beurteilung über Malignität gegeben).
4. Die wurde mit Hilfe PET auch erfolgreich mit der Sensitivität von 88,9 % und der Spezifität von 92,0 % durchgeführt.
5. Bei der Rezidivdiagnostik nach der tumorendoprothetischen Operationen hat die PET die Sensitivität von 91,6 % und die Spezifität von 91,0 % nachgewiesen.
6. Bei der Suche nach einem unbekanntem Primarius mit Skelettmetastasen wurde der Primärtumor nur in 50 % Fällen durch die PET gefunden. Die anderen Verfahren lieferten allerdings auch keine besseren Ergebnisse.
7. Im Vergleich zur Skelettszintigraphie hat die PET bei der Suche nach Knochenumoren und sekundären Metastasen im Skelett erzielte die PET bessere Ergebnisse als die Skelettszintigraphie (die Sensitivität von 95,8 % bei der PET zu 83,6 % bei der Szintigraphie und die Spezifität von 86,2 % zu 84 %).

8. Bei der Diagnostik der Metastasen im Thorax, Abdomen bzw. Metastasen innerer Organe, Lymphknoten usw. war die PET in meisten Fällen erfolgreicher, als Computertomographie (CT) (die Sensitivität von 87,5 % bei der PET zu 73,3 % bei der CT und die Spezifität von 90,0 % zu 95,2 %).
9. Mit der PET konnte Therapiekontrolle nach Chemo- bzw. Strahlentherapie sehr gut durchgeführt werden (die Sensitivität von 100 % und die Spezifität von 94,7 %). Es war in meisten Fällen möglich, das Unterschied zwischen vitales und nekrotisches Tumorgebebe bzw. zwischen Resttumor, Nekrose und Narbe usw. zu machen, um die Erfolg der Therapie zu beurteilen.
10. Die Metastasendiagnostik wurde durch die PET ebenfalls gut mit der Sensitivität von 87,5 % und der Spezifität von 89,7 % durchgeführt. Es trafen aber etwas mehr falsche Beurteilungen, insbesondere falsch positive (7 (F+) zu 4 (F-)). Es gab in diesen Fällen die Probleme der Unterscheidung zwischen entzündende Lymphknoten und Tumotgewebe, weil allerdiengs auch Entzündungsgewebe eine starke FDG - Anreicherung zeigt. Die F-18-FDG-GK-PET konnte in vielen Fällen kleine Herde (ab ca. 6- 8 mm) durch Darstellung des Stoffwechsels schon vor anderen Verfahren erkennen.

5. DISKUSSION.

Eine Tumorthherapie ist umso effektiver, je früher die Neoplasie diagnostiziert wird. Dementsprechend kann jede diagnostische Weiterentwicklung und Verbesserung für die Patienten lebensrettend sein. PET-Untersuchungen stehen daher an der Schwelle zur klinischen Onkologie (Ruhlmann 1998). Für den Onkologen erscheinen die Möglichkeiten der PET bisher begrenzt, obwohl in den letzten Jahren viele Untersuchungen aus dem Gebiet der Onko-PET publiziert wurden (siehe in der „Einleitung“). Die limitierte Anzahl von PET-Zentren sowie die hohen Kosten für die Herstellung der PET-Radiopharmaka sind als Gründe für die Tatsache zu nennen, manchmal sogar in grossen Krebskliniken. (Sigurdson und Cohen 1991).

Die PET-Technik hat das Potential, nicht nur die für die Tumordiagnostik wichtigen physiologischen Informationen des entarteten Gewebes zu dokumentieren, sondern kann auch wesentliche im Zusammenhang mit der Therapieantwort stehende physiologische Effekte im Tumorgewebe aufzeigen. Die Möglichkeit der „funktionell-anatomischen Szintigraphie“ ermöglicht die Identifizierung metabolischer Veränderungen im Tumor, bevor sichtbare Veränderungen auf der Strukturebene auftreten (Ruhlmann et al. 1998). Neuansätze in der PET bietet die Ganzkörpertechnik, die bei der Diagnostik von Knochen- und Weichteiltumoren Tumoren mit F-18-Fluorid anwendbar ist (Hawkins et al. 1992; Sadato et al. 1998).

Im Vergleich zu anderen Geweben und Organen haben Tumoren als Fremdgewebe unterschiedliche Durchblutung und Stoffwechsel. Die in ihnen gebildeten Gefässe sind häufig länger und haben veränderte Eigenschaften. In vielen Fällen fehlt das begleitende Bindegewebe und die Gefässmotilität ist eingeschränkt bzw. aufgehoben. Durch das Auftreten arteriovenöser Shunts ist das Verhältnis zwischen Vaskularisation und Nutritionsdurchblutung verändert. Häufig kann auch die Neubildung der Gefässe der Proliferation der Geschwülste nicht nachkommen, so dass ältere Tumorareale schlecht vaskularisiert sind und degenerativ umgewandelt werden (Kameyama et al. 1995, Ruhlmann und Oehr 1998).

Neben der veränderten Blutversorgung besitzt neoplastisches Gewebe einen geänderten Stoffwechsel. Bereits von Warburg wurde 1930 postuliert, dass rasch wachsende

Neoplasien einen erhöhten Glukoseumsatz aufweisen. Tumorzellen nehmen zwar vermehrt Glukose auf, bauen sie im Energiestoffwechsel nur bis zur Milchsäure ab. Frühere Experimente bestätigen die unter Hypoxie gesteigerte Aufnahme von FDG in Tumorzellen. Die Änderung des Glukosestoffwechsels könnte im Rahmen der Transformation genetisch bedingt sein. Mit der PET können die geänderten Perfusions- und Stoffwechsellmuster regional im Tumorgewebe bestimmt werden (Wahl et al. 1992; Pauwels et al. 1998).

Die Therapiekontrolle ist ein weiteres Feld für die Anwendung der PET-Technik (Higashi et al 1993, Ogawa et al. 1994, Reynolds 1995 u. a.). Nach einer Radiotherapie ist eine verminderte F-18-FDG-Aufnahme als Erfolgsindikator zu bewerten (Goodman et al. 1986).

Ida und Yasuda et al. (1997) haben eine interessante GK-PET-Studie durchgeführt. Normalerweise führt man eine GK-PET mit 18-FDG bei Patienten dann durch, wenn eine medizinische Indikation gegeben ist. Sie hatten die Krebsuche mit der Ganzkörper - PET bei einer grossen Zahl von *asymptomatischen* Personen durchgeführt. Dabei wurden ganz unterschiedliche Krebserkrankungen entdeckt, die noch erfolgreich behandelt werden konnten. Sie fanden aber in einigen Fällen PET-negative Krebserkrankungen und PET-positive benigne Erkrankungen. Es wurden insgesamt 2 114 Personen, die keine Beschwerden und Symptome hatten, 3 093 mal innerhalb von 3 Jahren untersucht. Bei 30 Personen wurde Krebs nachgewiesen. Das zeigt, dass GK-PET mit 18 FDG für die Suche und Früherkennung der verschiedenen Krebserkrankungen auch bei völlig asymptomatischen Personen eingesetzt werden kann.

PET bei der Untersuchung der Knochen-und Weichteiltumoren.

Auf dem morphologisch-bildgebenden Sektor sind primäre Knochentumoren mittels CT und MRT mit grosser Präzision in Bezug auf Ausdehnung, Invasivität und Integrität benachbarter Gewebsebenen abklärbar. Obwohl Nekrosen und vitales Tumorgewebe bis zu einem gewissen Grad differenzierbar sind, bleiben Überlappungsphänomene problematisch. Eine sichere Abgrenzung metabolisch aktiver und inaktiver Bereiche ist

über eine gesteigerte anaerobe Glykolyse mit der F-18-FDG-PET zu erreichen. Bei hochdifferenzierten Tumoren liegen die Glukose-Verbrauchsdaten im Bereich von 3-15 mg / 100 g \times min (Griffeth et al. 1992, Sasaki et al. 1993). Die Abgrenzung maligner Neoplasien wie Liposarkom oder Leiomyosarkom von benignen Tumoren sind mit der F-18-FDG-PET gut zu erreichen (Nieweg et al. 1994). Problematisch bleibt die Diagnostik von „tumor like lesions“ und „low-grade-Tumoren“ (z.B. low-grade-Sarkome) und auch die Interposition aktiver und inaktiver Tumoranteile (Strauss LG et al. 1996). Adler et al. (1991) publizierten erste Ergebnisse bezüglich des noninvasiven Grading von muskuloskeletalen Tumoren mittels F-18-FDG-PET. Hoch maligne Tumoren hatten einen signifikant höheren FDG-Uptake als benigne oder niedrig maligne Tumoren. Die Autoren bildeten einen Koeffizient („Cut-off“) von 1,6 (*Tumor / Gesund*), um hochmaligne von niedrigmalignen Läsionen zu differenzieren. Kern et al. (1988) beschrieben ähnlich gute Resultate, demgegenüber fanden Griffeth et al. (1992) bei 20 Patienten mit malignen und benignen Tumoren keine sehr gute Korrelation zum Grading.

Die hier vorgelegten Daten zeigten, dass bei der Differenzialdiagnostik zwischen hochmalignen Tumoren und „low grade“ Neoplasien und tumorähnlichen Veränderungen (wie fibröse Dysplasie, subchondrales Ganglion) auch Probleme bestanden.

Mit der F-18-FDG-PET gelingt eine quantitative Darstellung der metabolisch aktiven Strukturen (exzentrische oder periphere Tumorlage). Präoperativ ist auf Basis semiquantitativer Bestimmungen der FDG-Aufnahme in den Tumor als Äquivalent für den Proliferationsgrad ein Grading möglich, wobei kleinste Tumorumfänge (von 3,5 ml) noch nachweisbar sind (Griffeth et al. 1992). Die Entnahme von Biopsiematerial bzw. operative Strategien können gezielt eingeschlagen werden. Postoperativ ist eine Rezidivkontrolle, Metastasennachweis und die Überwachung der Tumortherapie möglich (Tse et al. 1994). Unsere Untersuchungen haben ebenso gezeigt, dass die PET hat hohes Wert bei der Diagnostik und Therapiekontrolle der Knochen- und Weichteiltumoren.

Die Ganzkörper-F-18-FDG-PET (Hawks et al. 1992, Hoh et al. 1993, DeGrado et al. 1994, Yasuda et al. 1995 u.a.) wurde nur vor kurzem in der Onkologie in klinischen Praktik eingesetzt. Für der Behandlung der muskuloskeletalen Tumoren bietet sich die PET als wertvolle Untersuchung an, um Metastasen sowohl im Skelettsystem, als auch in Lymphknoten, Lungen und Leber zu entdecken (Tse et al. 1994; Carr et al. 1998;

Cremerius et al. 1998). Bei der Behandlung der Patienten mit Knochen- und Weichteilneoplasien ist es wichtig nicht nur den Primärtumor zu finden, sondern auch alle mögliche Metastasen zu entdecken. Bei der operative Behandlung der Knochen- und Weichteiltumoren werden in vielen Fällen Tumorendoprothesen gebraucht, die wegen ihrer Grösse sehr schlecht durch die CT und MRT dargestellt werden können und eiserne Metallimplantate auch als Kontraindikation für die bedeutenden bei der Lokaltumorherdsuche Diagnoseverfahren Kernspintomographie (MRT) bei der Rezidivdiagnostik dienen. Hier und in vielen anderen Fällen bietet einen erfolgreichen Einsatz die F-18-FDG-PET, die in unserer Klinik auch bei tumororthopädischen Patienten erfolgreich für die Rezidivkontrolle gebraucht wurde.

Die einigen in dieser Arbeit gestellte Fragen:

1. PET bei der Tumordarstellung (Primarius und Rezidiv);
2. PET bei der Metastasendarstellung;
3. spezielle Nutzung beim Staging, bei der Suche nach unbekanntem Primärtumor bei Fernmetastasen;
4. Ansprechen der F-18-FDG-Anreicherung auf Therapiemassnahmen

wurden bereits in der Literatur meist bei anderen (nicht muskulo-skeletalen) Tumorarten abgehandelt. Die externen Referenzen stellen sich also recht heterogen dar.

Hoh et al. (1993) fertigten eine Vergleichstudie (mit Histologie, MRT, CT usw.) bei 12 verschiedenen Tumorgruppen (meistens Tumoren von inneren Organen) an, wobei ein Ganzkörper-System mit einer transaxialen Auflösung von 10,1 mm und einer axialen Auflösung von 10 mm (also ca. 2 mal schlechteren, als beim Hamburger EKAT EXACT 47 - Scanner: 5 mm) verwendet wurde. Es wurde eine Sensitivität von 87 % und eine Spezifität von 75 % festgestellt, wobei die FDG-Aufnahme in Entzündungsgewebe die Spezifität limitierte. Allerdings erschien die Methode auch damals schon sehr vielversprechend zu sein, um sowohl primäre Malignitäten, als auch Metastasen einer grossen Bandbreite von Tumoren zu entdecken. Bei unserer Studie mit modernerem PET-

Gerät hat PET bessere Resultate gezeigt (fast alle Werte liegen über 90 % - Grenze; siehe Kap. „Ergebnisse“).

Wie man aus der Literatur sehen konnte, trotz der schon länger existierenden PET-Technik, gab es keine vollständigen klinischen Studien mit grossen Patienten- bzw. Untersuchungszahl bei Knochen- und Weichteiltumoren, meistens nur Beschreibungen der Einzelfällen oder Studien mit niedrigen Untersuchungszahlen (Griffet et al. 1992), die alle diese oben genannte Fragen, insbesondere Rezidiv- und Metastasensuche und auch Therapiekontrolle, beantworten konnten (siehe Kap. „Einleitung“). Die kleine Anzahl der Untersuchungsfälle wenig Systematik und Richtigkeit bringt. Weil es trotz schon länger existierenden PET und insbesondere F-18-FDG-PET-Messtechnik noch ziemlich schwierig ist, die Wertigkeit festzustellen, ergab sich somit auch die Frage, wie sich die Situation mit der neueren PET-Technik, die eine wesentlich bessere Auflösung bietet, in der Tumororthopädie darstellt. Darüber hinaus sind in unserer Studie *viele (fast alle)* Arten der nur ausschliesslich Knochen- und Weichteiltumoren erfasst, die z.B. in der Vergleichstudie von Hoh et al. (1993) nicht berücksichtigt wurden. In der Studie wurden ausserdem spezifisch klinische Fragen über die Wertigkeit der F-18-FDG-GK-PET auch für die Suche nach unbekanntem Primarius bei sekundäre Skelettmastasen, für die Therapie- bzw. Rezidivkontrolle, insbesondere nach den tumorendoprothetischen Operationen und Strahlen- / Chemotherapie gestellt und beantwortet.

Methodenproblematik.

Ein nicht nüchterner Zustand des Patienten kann bei onkologischen Fragestellungen den Kontrast zwischen einem Tumor und normalem Gewebe vermindern und die Ergebnisse in Richtung falsch negativ verfälschen. Das Herz reichert sich bei einem hohen Blutzuckerspiegel stark an und verschlechtert somit den Kontrast im Mediastinum (Hoh et al. 1993). Alle unsere PET - Untersuchungen wurden bei nüchternen Patienten durchgeführt.

Das PET-Gerät.

Der Hamburger PET-Scanner (Siemens - CTI ECAT EXAT 47 Modell 921) (siehe auch Kapitel „Patienten und Methoden“:Hamburger PET-Scanner) mit dem Betrachtungsfeld (FOV-field of view) 16,2 cm und Ortsauflösung im Zentrum des Detektorringes axial 5,0 mm und transaxial 5,8 mm (fast in 2 mal besser als bei Hoh et al. (1993) - Studie) ist im Gegensatz zu vor allem älteren Modellen zu Ganzkörperaufnahme befähigt. Die Ortsauflösung ist etwas grober, als bei der Röntgen-CT oder MRT (ca. 1-2 mm). Die Ganzkörper-PET-Technik bietet die einzigartige Möglichkeit, die metabolische Aktivitäten in verschiedenen Organen in drei unterschiedlichen Display-Arten bzw. Bildebenen (coronar, sagittal und axial) nicht invasiv darzustellen. Noch wichtiger ist die Tatsache, dass die Daten für alle Display-Arten gleichzeitig gespeichert werden. Die Kombination dieser Ebenen bietet im Vergleich zu anderen nuklearmedizinischen Verfahren eine relativ genaue anatomische Lokalisation (Hoh et al. 1993). Eine dreidimensionale Darstellung war bei Hamburger Scanner wegen technischen Gründen (die zugehörige Hard- und Software wurden noch nicht installiert) nicht möglich, aber trotzdem hat auch zweidimensionale Darstellung geholfen, insbesondere in Problemfällen zusätzliche Information zu liefern.

Fehlerursachen der PET bei der Erkennung der Tumoren.

Auflösungsvermögen der PET.

Einschränkungen in der Beurteilbarkeit von bildgebenden Verfahren sind unter anderem durch die Auflösungsmöglichkeiten gegeben. Es gibt zwei physikalische Prozesse, die die Auflösung bei der PET begrenzen. Beim Positronenzerfall wird ein Teil der Zerfallsenergie auf das Positron übertragen, damit durchläuft dieses eine gewisse Wegstrecke bevor es soweit abgebremst ist, dass es mit einem Elektron reagieren und in zwei Vernichtungsphotonen zerstrahlen kann. Bei der Zerstrahlung ist das Elektron-Positron-Paar nicht völlig in Ruhe, sondern hat noch eine zufällig verteilte Restenergie von ca. 10 Elektronenvolt (eV). Dies hat zur Folge, dass der Emissionswinkel der beiden Vernichtungsquanten nicht exakt 180° beträgt, sondern mit einer fast gaussförmigen

Verteilung mit einer Halbwertsbreite von ca. 0,3 Grad um 180 Grad streut. Bei einem Detektordurchmesser von 1 Meter führt dieses zu einer Ortsunsicherheit von 1,4 mm in der Mitte des Ringes (Ringsdurchmesser beim Hamburger PET-Scanner beträgt 82,4 cm und, folglich, die Ortsunsicherheit - ca. **1,1 - 1,15 mm**). Der Effekt der Positronenreichweite hängt von der Zerfallsenergie des radioaktiven Isotops und von der Dichte des abbremsenden Gewebes ab. Da die wahrscheinlichste Positronenenergie wesentlich geringer als die maximal auftretende Energie ist (ca. 1 / 3) und die Positronen nicht auf einem geradlinigen Weg abgebremst werden, wird die Auflösung bezüglich der Halbwertsbreite nur wenig beeinflusst (als groben Anhaltspunkt kann ca. 1 mm Auflösungsver schlechterung pro MeV maximale Positronenenergie geschätzt werden. Im allgemeinen ist die Ortsauflösung am besten im Zentrum des Detektorringes und verschlechtert sich mit zunehmendem Abstand von der Mitte. Die physikalische Grenze der mit PET erreichbaren räumlichen Auflösung liegt damit bei ca. **2-3 mm**, die technisch realisierte Auflösung moderner PET-Tomographen - bei ca. **4 -6 mm** (Ruhlmann et al. 1998).

Verwendung von F-18-FDG als Radiopharmakon.

Die am häufigsten zur Markierung verwendeten Positronen-emittierenden Atomkerne sind Kohlenstoff-11 (11 C), Stickstoff-13 (13 N), Sauerstoff-15 (15 O) und Fluor- 18 (18 F). Die ersten drei sind Isotope der am häufigsten in organischen Verbindungen vorkommenden Elemente und werden deshalb besonders für die Markierung von Biomolekülen und Pharmaka gebraucht, ohne deren chemisches und physikalisches Verhalten im lebenden Organismus zu verändern. Mit 18F können Wasserstoff- oder Hydroxylgruppen ersetzt werden. Auf diese Weise ist auch die Markierung von Glukose (Substitution des Wasserstoffes an Position 2. (siehe Einleitung : Strukturformel von F-18-FDG)) möglich, welches in Form von F-18-Fluoro-Deoxy-D-Glukose bei der PET angewandt wird. F-18-FDG ist heute am häufigsten eingesetzte Tracer und wird nach dem Verfahren, das von Padgett et al. (1989) beschrieben wurde, hergestellt. Als Glukoseanalogon hat FDG damit die gleichen physiologischen Eigenschaften wie Glukose (siehe Kap. „Einleitung“).

In der Onkologie wurde zunächst FDG zur metabolischen Charakterisierung von Astrozytomen eingesetzt (Di Chiro G 1987), kam bald bei anderen onkologischen Fragestellungen zum Einsatz: bei Hirntumoren (Di Chiro G 1987), kolorektalen Tumoren (Wahl RL et al 1991; Sguire LF et al. 1994), Lungen- und Bronchialtumoren (Kubota K et al. 1990; Knopp MV et al. 1992), Schilddrüsentumoren (Joensuu H 1987, Jabour BA 1993), Kopf- und Halstumoren (Minn H et al. 1988, Lindholm P 1993), Mamma-Karzinomen (Strauss LG et al. 1991; Wahl, R.L. et al. 1991), Melanomen (Strauss LG et al. 1990), Lymphomen (Okada J et al. 1990, 1991; Newman JS et al. 1994), Lebertumoren (Okazumi S et al. 1992), Sarkomen (Kern KA et al. 1988). Die Aktivität von Glukose-6-Phosphatase ist in Tumoren erniedrigt und es kommt wegen des entgleisten Stoffwechsels von Tumorzellen zu einer intrazellulären Akkumulation von FDG (Sokoloff L et al. 1977, Warburg O 1956, Wienbrand K et al. 1989).

FDG zeigt bei der normalen Verteilung im Körper Charakteristiken, die in gewissen Regionen die Auswertbarkeit der PET einschränken können: im Gehirn, welches ca. 20% des gesamten Glukosestoffwechsels im Ruhezustand aufweist, kommt es zu physiologisch höheren Akkumulationen von FDG. Allerdings gelang Di Chiro et al. (1987) gerade im Gehirn das Grading von Hirntumoren mit der PET, was darauf hindeutet, dass hier die physiologische Glukoseanreicherung eher geringen Einfluss auf die Aussagekraft der PET-Befunde hat. Zum Teil starke Anreicherungen des Herzens führen zu einer nur beschränkten Auswertbarkeit in herznahen Regionen. Durch das Fasten der Patienten sollte erreicht werden, dass vom Myokard vor allem Fettsäuren metabolisiert werden und es zu einer geringeren FDG-Akkumulation kommt. Choi et al. (1991) berichteten, dass es bei 60% der Patienten sogar nach 16 Stunden des Fastens zu signifikant erhöhtem Uptake des Myokards kommt. In unserer Studie beeinflusste die Herzakkumulation in keinem Fall die Auswertbarkeit der PET-Bilder (siehe in Kapitel 3: Vorbereitung der Patienten). Alle Patienten fasteten vor der Untersuchung mindestens 12 Stunden.

Die Aufnahme von PET in der quergestreifte Muskulatur hing von der Muskelaktivität der Patienten während der Untersuchung ab. Das Nierenparenchym und die ableitenden Harnwege spiegelten die Clearance von FDG durch die Nieren wider. Da keiner der Patienten katheterisiert wurde, zeigte auch die Harnblase starke FDG-Anreicherungen.

Diese war bei Patienten, die vorher intensiv Wasser lassen konnten, weniger ausgeprägt. Diese physiologischen Anreicherungen können benachbarte Tumormanifestation verschleiern oder aber zu falsch positiven Befunden führen. Thorakale und abdominelle Organe wie Lungen, Leber, Milz und der Gastrointestinaltrakt zeigen zwar variable, aber relativ geringe physiologische FDG-Akkumulationen (Hamburg LM et al. 1994).

Fehlerquelle bei der Radioaktivitätskonzentration - Messung:

- 1) *Patientenkonstitution.*
- 2) *Dauer der Uptake-Zeit.*
- 3) *Plasma-Glukosespiegel.*
- 4) *Korrekturfaktoren und „partial volume effect“.*

1) Patientenkonstitution:

Das Körpergewicht, bezogen auf die Körpergröße, variiert zum Teil erheblich. Fett hat viel geringeren Uptake an FDG, deshalb zeigt der SUV (standardized uptake value) für viele Gewebe eine signifikante Korrelation mit dem Körpergewicht. Zasadny und Wahl (1993) zeigten z.B. „dass der SUV der normalen Leber bei einer Spanne des Körpergewichtes von 50-100 kg um fast 50% variierte.“

2) Dauer der Uptake-Zeit:

Die Zeitspanne von der Injektion des F-18-FDG bis zur Scan-Phase hat einen grossen Einfluss auf den SUV. Hamburg et al. (1994) zeigten, dass die FDG-Aufnahme in Lungenkarzinomen über viele Stunden kein Plateau erreicht. Der Unterschied zwischen der FDG-Aufnahme bei erreichtem Plateau und dem 60-Minuten-Wert war zum Beispiel ca. 45 +/- 5 %. Diese Zahlen zeigen, dass die Werte in Abhängigkeit vom Messzeitpunkt, grossen Schwankungen unterworfen sind.

Allerdings beträgt die Messzeit bei GK-Untersuchungen, insbesondere mit den älteren PET-Geräten mit kleinen FOV (z.B. ca. 10 cm), bei der Geschwindigkeit von ca. 10 min pro 1 FOV (1 Betrachtungsfeld), falls wirklich der ganze Körper von Kopf bis zu den Füßen erfasst wird, teilweise mehr als 1,5-2 Stunden. Somit könnte es insbesondere bei den spät aufgenommenen Schichten (Oberschenkelbereich und weiter distal) zur

Dephosphorylierung und damit zum Rücktransport ins Plasma kommen. Dieser Effekt jedoch wohl höchstens bei Lebertumoren zu beobachten, da Leberzellen dazu in der Lage sind, Glukose aktiv abzugeben (Slosman et al. 1995). Bei anderen (suzusagen „normalen“ in diesem Sinn) Tumoren überwiegt die Phosphorylierung bei weitem die Dephosphorylierung auch bei später aufgenommenen Bildern. Hamburger PET-Scanner mit FOV = 16,2 cm liess in 1,5-2 Stunden alle Körperregionen ohne Schwierigkeiten untersuchen.

3) *Plasmaglukosespiegel:*

Der Plasmaglukosespiegel hat Einfluss auf den SUV. Langen et al. (1993) untersuchten eine Gruppe von Patienten mit Bronchialtumoren im Fasten und wiederholten die Messungen nach der Glukoseinfusion. SUV fiel im Mittel um ca. 41,8 % von der Messung beim Fasten, im Vergleich zu der messung im hyperglykemischen Zustand. Lindholm et al. (1993) hatten ähnliche Ergebnisse bei Patienten mit Kopf- und Halsbereichtumoren nach oraler Glukosezufuhr.

4) *Korrekturfaktoren und „partial volume effects“ :*

Bei allen Strukturen, die kleiner als ungefähr die doppelte Halbwertsbreite der Systemauflösung sind, kann es zu Fehlern in der gemessenen Radioaktivitätskonzentration kommen (*partial volume effect*). Mit entsprechenden Phantomen können Korrekturfaktoren experimentel bestimmt werden. Das Hauptproblem solcher Korrekturfaktoren ist die fehlende Kenntniss der Tumorgrosse und deren genauen geometrischen Form (Joensuu et al. 1987; Wienhard et al. 1989; Ruhlmann et al. 1998).

Dosierung von F-18-FDG.

Die Dosierung in den verschiedenen Zentren schwankt zwischen 185 und 740 MBq, wobei die Mehrzahl der PET-Zentren 185-370 MBq einsetzt (Ruhlmann und Oehr 1998) Der Zusammenhang zwischen applizierter Dosis und akkumulierter Konzentration im Zielorgan und umgebendem Gewebe und daraus resultierenden Bildqualität ist vom Untersuchungssystem abhängig und muss individuell geklärt werden.

Anreicherungsphase: Üblicherweise werden die Emissionsaufnahmen 30-60 Minuten nach Injektion begonnen, unter der Voraussetzung, dass die Gewebeaufnahme von F-18-FDG ein Aktivitätsplateau erreicht hat und noch ausreichend Aktivität für eine adäquate Zählstatistik vorhanden ist (Ruhlmann et al. 1998).

Applizierte Aktivität beträgt üblich 185-370 Mbq als intravenöse Injektion bei allen Indikationen. Kinder werden kleinere Dosen bis 96 MBq verabreicht (Ruhlmann und Oehr 1998). Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen sollte mindestens so lang sein, dass die Radioaktivität (physikalischer Zerfall) abgeklungen und die Substanz (biologische Ausschwemmung) eliminiert ist.

Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer oder mehreren F-18-FDG-Injektionen stehen, sind *nicht bekannt* (Ruhlmann und Oehr 1998).

Das Injektionsvolumen beträgt im allgemeinen 10 ml. Mit Emissionsaufnahmen sollte frühestens nach 40-60 Minuten nach Injektion begonnen werden.

Bei uns wurde in der Regel bei Ganzkörperuntersuchung den Patienten eine Dosis von 10 ml 370 MBq F-18-FDG injiziert und nach ca. 60 min die Scanphase begonnen.

Wechselwirkungen mit anderen Substanzen : Substanzen oder therapeutische Massnahmen, die zu einer Reduzierung der Zellaktivität führen, beeinflussen indirekt den Glukosemetabolismus. Das sind in erster Linie Chemotherapeutika und externe Bestrahlung. Die Beobachtung, dass eine Abnahme der Glukoseutilisation / F-18-FDG-Akkumulation unter oder nach Chemotherapie oder Bestrahlung mit einer Tumorregression verbunden ist - im Gegensatz zu unveränderter oder vermehrter Glukoseutilisation bei Tumorprogression, bildet die Basis für die F-18-FDG-Therapievoraussage und kann zum Therapiemonitoring eingesetzt werden. Chemotherapeutika können (in Abhängigkeit von der Tumoraktivität) zu einer Verminderung der zellulären F-18-FDG-Aufnahme führen. Die Strahlentherapie kann je nach Dosis eine Zu- oder Abnahme der Glukoseakkumulation bewirken (Ruhlmann et al. 1998; Oehr 1998). Bei unserer Studie wurde auch eine Gruppe aus 30 Patienten im Zustand nach Chemo-Strahlentherapie untersucht (siehe in der Kap. „Ergebnisse“: Patienten nach Chemo- / Strahlentherapie). Die Resultaten zeigen grosse Wertigkeit von F-18-FDG-GK-PET für die Therapiekontrolle bei solchen Patienten. Cortison nimmt z. B. die Glukoseutilisation in Lymphomen und kann so zu falsch-negativen Befunden

führen. Ein ausreichend langes cortisonfreies Intervall (etwa 4 Wochen) vor einer F-18-FDG- Untersuchung wird empfohlen. Jeder Patient muss deshalb vor der PET-Untersuchung nach der Arzneimittelaufnahme ausführlich gefragt werden (Ruhmann et al. 1998).

Strahlenexposition einer PET-Untersuchung.

Bei F-18-FDG handelt es sich um ein radioaktives Arzneimittel. Die Dosimetrie für F-18-FDG wurde von verschiedenen Autoren abgeschätzt. Die Effektive Äquivalenzdosis (Ganzkörper) liegt bei 21-27 $\mu\text{Sv} / \text{MBq}$ (Meyer et al. 1995). Bei einer Dosierung von 370 MBq errechnet sich somit eine Gesamtdosis von 7,8-10 mSv . Andere Publikationen geben Schätzwerte zwischen 4 und 10 mSv an. Die Schwankungsbreite der natürlichen Strahlenexposition der Bundesrepublik Deutschland liegt bei 1 - 6 mSv, der Mittelwert beträgt 2,4 mSv (Ruhmann et al. 1998).

Das Risiko eines nichtstochastischen Strahlenschadens (z.B. erste klinisch fassbare Bestrahlungseffekte) ist auch nach Mehrfachinjektion unter Berücksichtigung einer *Schwelldosis von 250 mSv* nach akuter Ganzkörperbestrahlung nicht gegeben. Das Risiko, an einem strahleninduzierten Spätmalignom (Leukämie und Karzinom) zu sterben, wird derzeit bei einer Strahlexposition von 10 mSv (1 rem) auf etwa 5-6 zu 10.000 geschätzt. Hierbei ist die mittlere Latenzzeit zu berücksichtigen, die z.B. bei Karzinomen 20-25 Jahre beträgt (Ruhmann und Oehr 1998).

Bei Patienten mit einem Malignom ist die Lebenserwartung deutlich begrenzt und die diagnostische Information für eine Behandlung wesentlich ist, die entweder die Lebensqualität verbessert und / oder die Lebenserwartung erhöht. Das Strahlenrisiko ist unter diesem Gesichtspunkt zu vernachlässigen.

F-18-FDG in *den empfohlenen diagnostischen Dosen* nach systemischer Applikation ist eine *nebenwirkungsfreie Substanz*. Die geschätzte effektive Equivalenzdosis mit etwa 5-10 mSv bei einer applizierten Dosis von 185-370 MBq liegt im Bereich einer mittleren Strahlenbelastung im Vergleich mit anderen nuklearmedizinischen und radiologischen Methoden. Akute Strahlenschäden sind nicht zu erwarten, und die Möglichkeit chronischer Strahlenschäden ist als minimal zu werten.

Bei einer *Röntgen-CT-Untersuchung* liegen die Strahlendosen im Bereich von bis ca. 50 mSv, d.h. cirka um den Fast Faktor 10 höher; bei einer konventionellen Röntgenaufnahme treten Hautrötungsdosen von 1(Thorax) bis 40 mSv (Wirbeisäule und Becken) auf (Jones et al. 1982, Ruhlman j et al. 1998).

PET-Untersuchungen bei der Primär-, Rezidiv-, Lokaltumorherd-, Metastasensuche.

Bei der Lokaltumorherd- und Primariussuche Werte für Sensitivität wesentlich höher als für Spezifität ergaben, insbesondere bei der Suche nach Primärtumor wegen sehr kleiner Zahl der richtig negativen (nur 2) und in Vergleich zu der grosser Zahl (auch 2) der falsch positiven Befunde.

Bei der Rezidivsuche ist Spezifität im Gegenteil höher und bei der Metastasensuche ist die Spezifität auch etwas höher, als die Sensitivität, weil trotz ziemlich grosse Zahl der falsch positiven Befunde, die Zahl der Richtig negativen viel höher (7 zu 61), bei der Zahl der richtig positiven Ergebnisse in Vergleich zu falsch negativen(28 zu 4). Die Vorhersagewahrscheinlichkeiten der positiven / negativen Testen waren auch hoch.

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein (R+) - Ergebnis einen Tumor anzeigt wäre also grösser, als die *Wahrscheinlichkeit*, dass ein (R-) - Ergebnis kein Tumor anzeigt bei der Lokaltumorherdsuche (Rezidiv + Primärius) und Rezidivsuche, und umgekehrt - bei der Suche nach Primärius und insbesondere bei der Metastasensuche.

Die Anzahl der richtigen Beurteilungen ((R+) + (R-)) bzw. Effizienz ist bei allen diesen Untersuchungen hoch, insbesondere bei der Primariussuche (95,8 %), Rezidivsuche (90,4 %) und bei der Lokaltumorherdsuche (93,0 %). Etwas niedriger (89%) ist die Effizienz bei der Suche nach Metastasen wegen ziemlich grossen Anzahl der (F+)- und (F-) - Ergebnisse (7 zu 4). Bei der Metastasenuntersuchung wurden in 7 falsch positiven Fällen entzündliche Lymphknoten als maligne Tumorgewebe erkannt (4 - in Lungen, 3 - in Abdomen); in drei falsch negativen Fällen wurden thorakale und abdominelle pathologische Herde kleiner, als **5-6 mm** (maximale Ortsauflösung im Zenter des Ringes bei dem Hamburger PET-

Scanner ist 5 - 5,8 mm, in 20 cm vom Zenter (R = 20) - ca. 8 mm), was durch andere Verfahren (CT und Sonographie) bestätigt wurde. Wie es schon oben (siehe Kap.5: „Fehlerursachen bei der PET“) geschrieben wurde, *liegen physikalische Auflösungsgrenze der PET-Methode auf dem Bereich ca. 2-3 mm, und technische Grenze - ca. 4 - 6 mm. Es ist offensichtlich, dass, um die bessere Ortsauflösung zu erreichen (allerdiings nur bis 2mm), müssen die technische Parameter des PET-Scanners verbessert werden* (Ruhmann und Oehr 1998).

Die Unterscheidung zwischen einem malignen Vorgang, einem „tumor like lesion“ und einer Entzündung war für die PET nicht immer möglich.

Higashi et al. (1993) haben entdeckt, dass eine erhöhte Glykolyserate in aktivierten Leukozyten oder Makrophagen, wie sie bei infizierten Läsionen vorkommt, ebenso eine erhöhte FDG-Aufnahme verursacht). Reske et al. (1994) zeigten auch, dass die FDG-PET zur Entdeckung von posttraumatischer Osteitis oder Spondylolystitis mit hoher Genauigkeit eingesetzt werden kann. Die FDG-Aufnahme in dem entzündlichen Gewebe begrenzt somit zur Zeit die Spezifität der PET-Methode in der Onkologie.

Hier wären eventuell noch quantitative Analysen notwendig, um solche Fehler bei der Diagnosestellung zu minimieren (Inoue et al. 1995).

Fazit.

Aufgrund der hohen Anzahl an (R+) - Fällen bei der Tumorsuche (Primarius + Rezidiv) kann man darauf schliessen, dass ein positives Ergebnis mit hoher Wahrscheinlichkeit auch einen Tumor darstellt und dass die Methode eine hohe Sensitivität für maligne Tumoren bei guter Spezifität aufweist.

Man kann auch aufgrund der hohen Anzahl der (R-) und kleinen Anzahl der (F-) -Fällen bei der Suche nach Metastasen sagen, dass ein negatives Ergebniss mit hoher Wahrscheinlichkeit auch einen sekundären Tumorherd bzw. Metastase bei guter Sensitivität aufweist.

F-18-FDG-GK-PET im Staging.

Schon 1982 haben Di Chiro et al. (1982) die F-18-FDG-PET zur Lieferung der Information über Art und insbesondere Dignität des Tumors (*Grading*) von Hirntumoren eingesetzt. Es konnte ein Zusammenhang zwischen gesteigerter Glukoseaufnahme und abnehmender Differenzierung des Tumorgewebes festgestellt werden. Die PET kann sehr effektiv auch für die Diagnostik von lokalen und systemischen Ausbreitung des Tumors (*Staging*) gebraucht werden. Schönberger (1994) fand heraus, dass bei Patienten mit malignen Lymphom die FDG-PET die vorhergehenden Stagingergebnisse bei jedem vierten Fall änderte. Ebenso konnten Ad el Dayem et al. (1994) die hohe Sensitivität von PET in der Onkologie erkennen: „*Whole body PET will be ideal for the correct staging of malignant disease*“.

Metastasensuche.

Da das Staging-Ergebnis unter anderem durch den Metastasierungsgrad und den Lymphknotenbefall bestimmt wird, kann im Prinzip mit der F-18-FDG-PET ein nichtinvasives Staging vorgenommen werden. Boni et al. (1995) z.B. machten diese Beobachtung mit der F-18-FDG-GK-PET bei metastasierenden Melanomen. Es war in diesem Fall möglich, Metastasen und befallene Lymphknoten mit einer Sensitivität von 91% darzustellen. Hier gab es zwei falsch positive (F+)-Fälle durch Entzündungsgewebe. PET hat sich als eine ausgezeichnete Methode für das Staging von maligner Melanome erwiesen. Von Schulthess et al. (1994) verglichen Ergebnisse von PET-Untersuchungen der metastasierenden Melanome mit CT und MRT. Die Autoren berichteten, dass 27 Metastasen korrekt erkannt wurden. Metastasen < 3 mm waren nicht mehr detektierbar. Es muss hier unbedingt bemerkt werden, dass Schulthess et al., die Möglichkeit hatten, die Patienten in unveränderter Lage zusätzlich im MR /CT zu untersuchen, und damit kleine Befunde im PET besser zuordnen konnten. Auch Laubenbacher et al. (1995) berichteten, dass die F-18-FDG-PET der MR-bzw. CT beim Lymphknoten - Staging, also bei der Erfassung von unbekanntem Lymphknotenmetastasen überlegen gewesen sei.

Auch in unserer PET-Studie über verschiedene Knochen - und Weichteiltumoren konnten die Erkenntnisse der Vorgänger in einigen Fällen bestätigt werden. PET konnte bisher unbekannte Befunde entdecken und zeigte sich zum einen der CT bei der Metastasensuche überlegen, erwies sich zum anderen in Kombination mit anderen Verfahren als wertvoll für die Therapieplanung und Therapiekontrolle. Kleine Metastasen < 5 mm konnten durch die PET nicht entdeckt werden. Bei dem Vergleich der Ergebnisse von PET und CT bei der Metastasensuche auf dem Bereich von Thorax und Abdomen hat PET aus 100 insgesamt untersuchten Fällen 7 als (F+) und 4 als (F-) interpretiert, CT aus 96 untersuchten Fällen 3 als (F+) und 8 als (F-) gegeben. Es wurde eine Sensitivität von 87,5 % bei PET und von 73,3 % bei CT; Spezifität 89,7 % zu 95,2 %; positive Vorhersagewahrscheinlichkeit: 80 % zu 88 %; negative Vorhersagewahrscheinlichkeit: 93,9 % zu 88,7 % und Effizienz: 89 % zu 88,5 %. Wie es schon oben geschrieben wurde, waren 7 (F+) - PET- Befunde entzündliche Lymphknoten. In drei Fällen wurde das durch CT erkannt, in 4 anderen Fällen -durch Sonographie und Histologie (in zwei Fällen konnte entweder PET oder CT keine richtige Antwort geben. In 4 (F-) - PET Fällen (pathologische Herde waren < 5-6 mm) hat sich CT ebenso in drei auch geirrt. Man soll hier auch sagen, dass nur 96 CT -Untersuchungen (zu 100 PET-Befunden) zur Verfügung stand, und zwar bei der 3 (F+) PET-Fällen keine CT-Befunde waren, das hat voraussichtlich die Situation für CT verbessert, weil eventuell diese drei Befunde von fehlenden CT-Untersuchungen könnten auch als (F+) interpretiert.

Fazit.

Aufgrund der hohen Affinität zu Tumorgewebe war es in einer Untersuchung möglich, nicht nur den Tumor, sondern auch den Lymphknotenstatus sowie systemische Metastasen zu entdecken; aber dennoch, trotz bessere, als bei CT Resultate, man darf nicht auf die Rolle von CT bei der Metastasensuche verzichten, weil sie hat bessere, als PET Ortsauflösungsmöglichkeiten, deshalb konnten in einigen Fällen kleine Herde (< 5mm) entdeckt werden und auch konnte man mit der Hilfe von CT entzündliche Gewebeeränderungen von Tumormetastasen besser differenzieren.

PET bei der Suche nach unbekanntem Primärtumoren.

Nieweg et al. (1994) berichteten, dass die F-18-FDG-PET bei 3 von 10 Patienten (ca.30 %) mit unbekanntem Primärtumor für zusätzliche Informationen sorgte, die zu Änderungen in der Therapieplanung führten.

In unserer Studie handelte es sich vor allem um die Frage, ob mit der PET eine Lokalisation von ins Skelett metastasierenden Primärtumoren möglich ist und ob die PET dabei anderen diagnostischen Verfahren (CT, MRT u.a.) überlegen ist oder nicht. Es wurden bei 10 Patienten insgesamt 10 PET-Untersuchungen durchgeführt und folgende Resultate bekommen (Siehe Kap. „Ergebnisse“). In 5 Fällen (50 %) wurde systemische Ausbreitung in PET bestätigt, Primärtumor entdeckt und durch Histologie identifiziert. Bei 4 PET- Untersuchungen wurden nur Skelettmetastasen diagnostiert, der Primärtumor wurde nicht gefunden, auch durch Histologie nicht identifiziert. In einem Fall handelte es sich um einen Verdacht auf Skelettmetastasen eines unbekanntem Tumors, wurden aber durch PET und auch durch andere Verfahren sowohl Primarius als auch irgendwelche andere Metastasen diagnostiert. Die PET konnte jedenfalls in allen positiven Fällen Skelettmetastasen erkennen, in zwei Fällen sogar den Primärtumor deutlich identifizieren (beiderfalls war es Nieren-Ca). In einem Fall war solche Situation: durch PET wurden Skelettmetastasen eines unbekanntem Primärtumors (histologisch Plattenepithelkarzinom) in Becken und auch andere multiple Herde (in Lungen, Mediastinum, Hilus) gefunden, jedoch durch andere vielfältige Verfahren wurde Primarius nicht entdeckt. In negativen Fällen war Diagnostik mit anderen Verfahren genauso wie durch die PET möglich. Auch die Histologie erbrachte nur in 4 Fällen (40 %) den eindeutigen Nachweis auf der Sitz des Primärtumors.

Allerdings war die PET der MRT oder CT insofern überlegen, als dass mit nur einer einzigen PET-Untersuchung (mit Strahlenbelastung in ca. 10 mal niedrigeren, als bei Röntgen-CT) systemische Herde im ganzen Körper erkennen werden konnten, und manchmal brauchte man mehrere CT-, MRT- und andere Untersuchungen zu machen, um zur gleichen Diagnose zu kommen.

Mit der F-18-FDG-GK-PET wird sensitiv der Tumorstoffwechsel markiert, allerdings ist es schwierig, den „histologischen“ Typ des Tumors zu bestimmen (Di Chiro und Fulham 1993).

Fazit.

F-18-FDG-GK-PET nicht unbedingt zur Aufdeckung von Primärtumoren bei Rezidiven oder Metastasen unbekannter Herkunft geeignet ist, da eine spezifische Unterscheidung zwischen Primärtumor und Metastasen nicht möglich ist. Sie kann jedoch als sinnvolle Ergänzung bei der Herdsuche kommen, auf eine histologische Bestätigung wird bei solchen Fragestellungen allerdings auch in der näheren Zukunft nicht verzichtet werden können. Bei der Suche nach unbekanntem Primärtumor PET einige Vorteile in Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren hat, soll aber zusammen mit denen gebraucht werden, um die Diagnostik maximal zu verbessern und zu erleichtern.

Therapiekontrolle (nach Chemo- bzw. Strahlentherapie).

Haberkorn et al. (1992) untersuchten, wie sich die PET im Therapieverlauf zur Beurteilung der Tumorproliferation bei den Tumoren im HNO-Bereich eignet. Die Wachstumsrate unter Therapie war mit der Änderung der FDG-Anreicherung korreliert. Man schloss, dass sich die PET mit F-18-FDG zur Früherfassung von Therapieeffekten eignet und dass sich die mit der PET erhaltenen Daten zur Therapieplanung bei Patienten mit systemischer Chemotherapie heranziehen lassen. Kubota et al. (1991) berichteten ebenfalls, dass F-18-FDG bei laufender Radiotherapie eine grosse Veränderung im Uptake und eine stetige Antwort auf die Strahlung aufwies. Dlosman et al. (1993) wiesen darauf hin, dass eine FDG-Anreicherung die glykolytische Aktivität anzeigt. Der Erfolg einer Tumorthherapie wurde jedoch durch die Inhibition der Zellproliferation wiedergespiegelt. Lehner et al. (1990) stellten fest, dass die PET eindeutig zwischen Rezidiv und Narbe bei rezidivierendem Rectum-Ca. unterscheiden kann. Ebenso machten Di Chiro et al. (1988) diese Beobachtung bereits bei bestrahlten und / oder intraarteriell chemotherapeutisch behandelten Hirntumoren. Auch hier konnte PET mit F-18-FDG zwischen Tumor und

Nekrose unterscheiden. Rozental et al. (1991) berichteten, dass bei bestrahlten Meningeomen im Gegensatz zu chemotherapeutisch behandelten kurz nach der Therapie ein Anstieg des Glukosemetabolismus feststellbar war und Narben durch Chemotherapie verändertes Gewebe hier besser als radiogene Narben zu differenzieren waren. Schiepers et al. (1995) meinten, dass die Strahlentherapie zu einem Verlust an Tumorzellen führt, was eine gesteigerte Proliferation vitaler Zellen mit sich bringe. Deswegen käme es zur verstärkten Anreicherung im Radiotherapiefeld. Man sollte somit bei der Befundung der PET-Ergebnisse kurz nach beendeten Therapiemassnahmen die durch die Behandlung hervorgerufenen Reaktionen berücksichtigen (Okada et al. 1994).

Bei unseren Untersuchungen mit verschiedenen Knochen- und Weichteiltumoren lies sich der Therapieeffekt mit Hilfe der F-18-FDG-GK-PET jedenfalls gut dokumentieren. Die Therapie ist in der Regel kombiniert. Man gebraucht dazu Chemo- und Strahlentherapie (sowohl vor als auch nach der Operation) und auch vor bzw. nach der Operation ist es notwendig zu wissen, ob es nach Chemo- bzw. Strahlentherapie vitales (lebendiges, proliferierendes) Tumorgewebe noch bleibt. Um diese Frage zu erklären, wurden insgesamt 30 F-18-FDG-GK-PET-Untersuchungen bei Patienten nach der Chemo- (23 Untersuchungen) und nach der Chemo- + Strahlen-Therapie (7) durchgeführt. Es war auch hier in einigen Fällen zu beobachten, dass die PET bisher unbekannte Metastasen entdeckte die dan auch durch anderen Verfahren, insbesondere Histologie bestätigt wurden. Es ergaben sich für die Lokaltumorherdkontrolle eine Sensitivität von 100 %, Spezifität von 94,7 %, 91,7 %-positive und 100 %-negative Vorhersagewahrscheinlichkeit, Effizienz 96,7 %; für die Metastasenkontrolle wurden wegen der kleinen Anzahl von (R+)- und auch (F+) und (F-)-Ergebnisse ziemlich niedrigen Sensitivität und positive Vorhersagewahrscheinlichkeit (beiderfalls von 75 %) bekommen, aber trotzdem grossen Werte von Spezifität (96,2 %), negative Vorhersagewahrscheinlichkeit (auch 6,2 %), Effizienz (93,3 %) von der PET gegeben (Siehe Kap. „Ergebnisse“).

Fazit.

Mit der 18-F-FDG-GK-PET war es bei uns in meisten Fällen möglich, die Unterscheidung zwischen vitales Tumorgewebe und nicht malignen Befunden bzw. Narben zu machen.

Insgesamt liess sich der Erfolg von Chemo-bzw. Strahlentherapie bei unseren Patienten mit Hilfe der F-18-FDG-GK-PET gut dokumentieren.

Rezidivdiagnostik nach der tumorendoprothetischen Operationen.

Bei der postoperativen Kontrolle ergibt sich heufig ein Problem, weil die Metallimplantaten die Kontraindikation für die Durchführung der MRT, die am besten für die Diagnostik des Lokaltumorherdes im Skelett geeignet ist, sind (Ausnahme - Implantate aus Titan: hier aber in meisten Fällen bei CT / MRT Untersuchung verschlechtert sich wesentlich, wegen der Masse der Implantaten, der Qualität der Darstellung). Hier bietet ein erfolgreichen Ersatz die PET. Um die Wertigkeit der PET hier zu beurteilen, wurden bei der Gruppe von Patienten im Zustand nach der tumorendoprothetischen Ersatzoperationen insgesamt 34 GK-PET Untersuchungen gemacht und durch die andere bildgebende Verfahren (und auch ,wenn es nötig war - durch die Histologe bei (R+)- PET Befunden oder bei unklarer Situation; bei den (R-)-PET- Ergebnisse, als alle anderen Verfahren und klinischer Zustand auch kein Nachweis von Rezidiv fanden, gab es keine Notwendigkeit, Biopsie bzw. eine Operation von Probeentnahme durchzuführen) korreliert (siehe in Kap.“Ergebnisse“). PET zeigte gute Sensitivität (91,6 %), Spezifität (91,0 %), positive und negative Vorhersagewahrscheinlichkeit (84,6 % und 95,2 %) und auch Effizienz (91,2 %).

Fazit.

Mit der F-18-FDG-GK-PET kann die Therapieverlaufskontrolle bei Patienten mit Metallimplantaten nach tumorendoprothetischen Operationen sehr gut mit hoher Genauigkeit durchgeführt werden

Vergleich PET mit anderen Verfahren.

Man kann in der Litheratur zahlreiche Hinweise darauf finden, dass die F-18-FDG-GK-PET im Staging und bei der Tumorerkennung bei verschiedener Organumoren genauer als CT oder MRT ist (Hoh et al. 1993, Wahl et al. 1994). Auch bei der Unterscheidung

zwischen Tumor- und Therapieeffekten (Narben usw.) zeigte sich die PET oft diesen Verfahren überlegen (z. B. Mogard et al. 1994 bei Hirnmetastasen).

Bei unseren Untersuchungen erwies sich die F-18-FDG-GK-PET bei der Metastasensuche in einigen Fällen der CT und bei der Skelettstumorherdensuche (Lokalbefund und auch Metastasen im Skelett) der Skelettszintigraphie mit Tc-99m-MDP als überlegen, insbesondere bei der Skelettsherdenaufdeckung. Bei der Lokaltumorherdsuche zeigte PET fast so gute Resultate, wie MRT (siehe in der Kap. „Ergebnisse“). Auch bei der Metastasenkontrolle hatten die PET-Ergebnisse Einfluss auf die nachfolgende Therapieplanung. Mit Hilfe der PET konnten in einigen Fällen bereits funktionelle Veränderungen dargestellt werden, bevor morphologische Veränderungen mit CT oder MRT erkennbar wurden.

Die morphologische Darstellung von Knochenveränderungen bietet keine so guten Resultate, wie die Darstellung der Stoffwechselprozessen bei PET, da morphologische Veränderungen im Knochengewebe (wie übrigens im jeden anderen) meist erst in einem bereits fortgeschrittenen Stadium entstehen, weswegen ist es besser für die Frühdiagnostik der Knochen- und Weichteiltumoren, zuerst die F-18-FDG-GK-PET durchzuführen. *Dieses erkannten auch Hubner et al. (1993) bei Ovarialkarzinomen: „ This ... indicates that PET may be useful in the management of patients with ovarian neoplasms by identifying occult foci ... that do not appear in morphological studies“.*

Somit liegt die Vorteil von F-18-FDG-GK-PET in Vergleich zu anderen Verfahren (CT, MRT, Szintigraphie) hauptsächlich in der früheren Tumorerkennung und Ausbreitungsdiagnostik und könnte in der Zukunft erfolgreich für Primär- und Sekundärstaging sowie zur Therapieverlaufskontrolle vorteilhaft eingesetzt werden.

CT und MRT, die bessere Ortsauflösung haben, könnten dann gezielt in den Tumorpositiven Körperregionen, falls notwendig, eingesetzt werden. Mit derartigen Diagnosestellungs-Algorithmen wäre wohl unter anderem eine Kostenersparnis zu erzielen, was in den USA z.B. schon mehrfach beschrieben wurde (Yao et al. 1994).

Andererseits muss bemerkt werden, dass es schwer möglich sein wird, mit konventionellen Scannern und Kollimatoren genügend auflösende Ganzkörper-Bilder von F-18-FDG-speichernden Tumorherden bis in den Bereich 8-10 mm Durchmesser zu erhalten, wobei gerade dieser Grössenbereich bei der z.B. Lungenmetastasen und Lymphknoten-Diagnostik im Vergleich zum CT entscheidend wichtig ist. Die Spiral-CT z.B. bietet hier eine bessere Auflösung (Ruhlmann et al. 1998).

Schlussfolgerungen der Diskussion.

Die frühzeitige und vollständige Diagnostik der Knochen - und Weichteiltumoren spielt bei der Verbesserung der Heilungs- und Überlebensrate der Patienten eine entscheidende Rolle. Ein erfolgreichen Einsatz dazu bietet die moderne nuklearmedizinische Methode der F-18-FDG-GK-PET. Mit der GK-PET gelingt eine quantitative Darstellung der metabolisch aktiven Strukturen im Körper des Menschen.

1. Unsere Untersuchungen zeigen, dass F-18-FDG-GK-PET zu einem wichtigen zusätzlichen Verfahren im klinischen Routinebetrieb bei Untersuchung von Knochen- und Weichteiltumoren werden kann.
2. Der Vergleich mit konventionellen Verfahren (CT, MRT, Szintigraphie) ergab eine gute Sensitivität und Spezifität der PET. Bei Patienten mit malignen muskuloskeletalen Tumoren kann die PET beim Primärstaging, bei der Metastasensuche, bei der Therapieüberwachung und bei der Früherkennung von Rezidiven, insbesondere nach tumorendoprothetischen Operationen eingesetzt werden.
3. Ausserdem zeigen sich Stoffwechselveränderungen oftmals schon vor morphologischen Veränderungen, wodurch auch unter anderem frühzeitig Aussagen über einen Therapieerfolg gemacht werden können bzw. Rezidive früher erkannt werden. Damit können Therapien früher als sonst modifiziert oder begonnen werden. Mit der F-18-FDG.GK-PET können maligne Veränderungen vor dem Auftreten anatomischer Erscheinungen (vergrösserte Lymphknoten usw.) entdeckt werden. Die Ergebnisse von anderen klinischen Studien sowie auch die unsere Untersuchungen zeigen, dass die

GK-PET bei der Entdeckung von unbekanntem Metastasen, Lymphknoten und anderen pathologischen Herden das Mittel der Wahl und oft der CT oder MRT überlegen ist.

4. Die Darstellung von Stoffwechselprozessen durch die F-18-FDG-PET erleichtert ausserdem die Differenzierung zwischen inaktiven Tumornarben und aktivem Tumorgewebe und erspart dem Patienten somit eventuelle invasive Eingriffe.
5. Es wird deutlich, dass die Aufgabe der F-18-FDG-GK-PET nicht die Identifikation eines unbekanntem Primärtumors bei Skelettmetastasen ist. Die Bedeutung der PET liegt vielmehr darin, alle stoffwechselaktiven Herde zu entdecken, die dann durch CT und MRT morphologisch abgeklärt werden können.
6. Bei der Skelettstumorsuche ist GK-PET mit F-18-FDG meistens allerdings der Skelettszintigraphie überlegen.
7. Die F-18-FDG-PET ist nicht spezifisch für Tumorgewebe und variiert bei verschiedenen Tumorarten. Die F-18-FDG-Aufnahme in Entzündungsgewebe *begrenzt die Spezifität der PET-Methode*.
8. Die F-18-FDG-GK-PET ist der Vorteil für Tumorstaging. Man konnte nur in einer einzigen PET-Untersuchung bei relativ niedriger Strahlenbelastung sofort die Information nicht nur über Lokaltumorherd bekommen, sondern auch die Metastasen bzw. befallenen Lymphknoten mit Hilfe der PET dargestellt werden konnten.

Durch die mit der PET gewonnenen Informationen können therapeutische und diagnostische Massnahmen optimiert werden. Dadurch können die therapiebedingten Nebenwirkungen reduziert und die Prognose des Krankheitsverlaufs wird durch früheres Erkennen eines malignen Prozess wesentlich verbessert werden. Um die Diagnosestellungsprozess zu erleichtern und zu verbessern muss man F-18-FDG-GK-PET zusammen mit anderen diagnostischen Verfahren gebraucht werden. Nur dann kann frühzeitig die richtige Diagnose gestellt werden und folglich, einen Knochen- bzw. Weichteiltumor erfolgreich behandelt werden.

6. ZUSAMMENFASSUNG.

Das Ziel dieser Arbeit war es, den Stellenwert der F-18-FDG-Ganzkörper-PET in der Diagnostik und Therapiekontrolle verschiedener Knochen-bzw. Weichteiltumoren zu analysieren. Dazu wurden zwischen Juni 1994 und Januar 2000 bei 79 Patienten mit muskuloskeletalen Tumoren insgesamt 100 GK-PET-Untersuchungen mit F-18-FDG durchgeführt. Die Untersuchungsergebnisse wurden mit den Befunden von anderen konventionellen Verfahren (vor allem - Histologie, CT, MRT, Skelettszintigraphie) verglichen. Die F-18-FDG-GK-PET konnte sowohl Primärtumoren als auch systemische Metastasen in einer einzigen Untersuchung erfassen und zeigte sich anderen Verfahren hier in zahlreichen Fällen überlegen. Metastasen < 5 mm konnten durch die PET nicht erkannt werden. Sie wurden durch die CT und die MRT entdeckt. Mit der PET war es möglich - im Gegensatz zu CT oder MRT - *Herde vor dem Auftreten der anatomischen Veränderungen zu erkennen*. Allerdings war für die PET ein Unterschied zwischen Entzündungs- und Tumorgewebe bei einigen Fällen (insbesondere bei der Metastasensuche) nicht möglich. Mit der F-18-FDG-GK-PET konnte erfolgreich die Primärtumordiagnostik durchgeführt werden (Sensitivität = 100 %). Bei zwei aus insgesamt 48 Primäruntersuchungen konnte die PET den malignen Tumor von benignem und „tumor like lasion“ nicht differenzieren (deshalb die Spezifität = 50 %). Bei der Rezidivdiagnostik zeigte die PET die Sensitivität von 88,9 % und die Spezifität von 92,0 %. Bei den Patienten nach tumorendoprothetischen Operationen wurde die Sensitivität von 91,6 % und die Spezifität von 91,0 % nachgewiesen. Die pathologischen Herde im Skelett konnten durch die GK-PET besser als durch die Skelettszintigraphie dargestellt werden (die Sensitivität: 95,8 % bei der PET und 83,6 % bei der Szintigraphie, die Spezifität: 86,2 % bei der PET zu 84 % bei der Szintigraphie). Verlaufskontrolle (nach der Chemo-bzw. Strahlentherapie) wurde mit der F-18-FDG-GK-PET erfolgreich mit der Sensitivität von 100% und der Spezifität von 94,7 % durchgeführt. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem positiven Therapieeffekt und der Abnahme der F-18-FDG-Aufnahme.

Bei der Suche nach unbekanntem (nicht muskuloskeletalen) Primärtumoren bei ihren bekannten Skelettmetastasen konnte durch die F-18-FDG-GK-PET nur in 50 % Fällen (5 aus 10) die Lage des unbekanntem Primärtumors entdeckt werden. Allerdings war

eine Primärtumoridentifizierung mit anderen bildgebenden Verfahren auch nicht möglich. Die PET war der MRT, CT oder Skelettszintigraphie insofern überlegen, dass mit nur einer einzigen PET-Untersuchung mit Strahlenbelastung wesentlich niedrigeren, als bei der Röntgen-CT-Untersuchung pathologische Herde im ganzen Körper sichtbar gemacht werden konnten. Bei der Suche nach nicht skeletalen Metastasen führte die F-18-FDG-PET zu besseren Resultaten als die CT (die Sensitivität von 87,5 % bei der PET zu 73,3 % bei der CT und die Spezifität von 90 % bei der PET zu 95,2 % bei der CT). In einigen Fällen konnte PET Herden < 5mm nicht erkennen, deshalb kann man auf die CT nicht verzichten. Bei der Primarius- bzw. Rezidivsuche hat PET gute Resultate auch im Vergleich zur MRT gezeigt (Sensitivität: 95,8 % bei PET zu 98,4 % bei MRT; Spezifität: 86,2 % zu 86,7 %). Bei der Suche nach pathologischen Herden (Tumoren und Metastasen) im Skelett hat die PET im Vergleich zur Skelettszintigraphie bessere Ergebnisse erzielt (die Sensitivität von 95,8 % bei der PET zu 83,6 % bei der Szintigraphie und die Spezifität von 86,2 % bei der PET zu 84,0 % bei der Szintigraphie).

Die Ergebnisse zeigen, dass die F-18-FDG-PET für die Diagnosestellung bei der Patienten mit Knochen- und Weichteiltumoren wichtige Zusatzinformationen liefert, wobei diese zur Zeit noch lediglich als Ergänzung zu den konventionellen Verfahren anzusehen sind. Allerdings bringt die PET in der Tumororthopädie, insbesondere bei der Therapiekontrolle (vor allem bei der Patienten mit Metallimplantaten nach der operative Behandlung) und bei der Früherkennung von Rezidiven und Metastasen früher Hinweise auf den Therapieerfolg oder auf ein Rezidiv bzw. Metastase, als die konventionellen Verfahren. Der Vorteil der F-18-FDG-GK-PET liegt in der Tumorerkennung und Ausbreitungsdiagnostik und könnte in Zukunft erfolgreich als Primär- und sekundäres Staging sowie zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden. CT und MRT könnten dann, wie auch Histologie, gezielt in den Tumorpositiven Körperregionen, wenn es notwendig wird, eingesetzt werden.

LITERATURVERZEICHNIS.

1. Abd el Dayem HM (1997)

The role of nuclear medicine in primary bone and soft tissue tumors.
Semin Nucl Med 1997 Oct; 27(4):355-63

2. Abd el Dayem HM, Scott A, Larson S (1994)

Tracer imaging in lung cancer.
Eur. J. Nucl. Med. 21:57-81

3. Adler LP, Blair HF, Makley JT, Williams RP, Joyse MJ, Leisure G, al-Kaisi N, Miraldi F (1991)

Noninvasive grading of muskuloskeletal tumors using PET.
J Nucl Med Aug;32(8):1508-12

4. Adler LP, Blair HF, Williams RP, Pathria MN, Mackley JT, Joyce MJ, al- Kaisi N, Miraldi F (1990)

Grading Liposarcomas with PET using [18F]FDG.
J Comput Assist Tomogr 1990 Nov-Dec;14(6):960-2

5. Alter C (1997)

Radiologische Diagnostik von Knochentumoren.

In: Reichel H, Hein W. Maligne Knochentumoren: Aktueller Stand der Diagnostik und Therapie. Logos Verlag, Berlin

6. Biersack HJ et al. (1985)

Bone scan in metastasizing breast cancer.
Dtsch. Med. Wochenschr. 110: 116-7

7. Budinger TF (1998)

PET instrumentation: what are the limits?
Semin Nucl Med Jul; 28(3):247-67

8. Bury T, Barreto A, Daenen F, Barthelemy N, Ghaye B, Rigo P (1998)

Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer.
Eur J Nucl Med Sep; 25(9):1244-7

9. Carr R, Barrington SF, Madan B, O'Donerty MJ, Saunders CA, van der Walt J, Timothy AR (1998)

Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography.
Blood 1998 May 1;91(9):3340-6

10. Chapot C, Al Roubaie Z, Kirsch C-M (1998)

Positronen-Emissions-Tomographie und Knochenszintigraphie einer „osteoklastischen“ Metastase.

Nuklearmedizin 01/1998; 37:183-6

11. Clorius H, Kaick GV, Strauss LG (1988)

Symposium on PET and MRT in oncology.

Tumordiagn. Tumorth. 9: 167-77

12. Coleman RE, Tesar RD (1997)

Clinical PET: are we ready?

J Nucl Med. 38(12):16N, 24N

13. Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I (1998)

Detektion of bone metastases in breast cancer by 18FDG-PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions.

J Clin Oncol Oct; 16(10):3375-9

14. Cremerius U, Farby U, Kröll U, Zimny M, Neuerburg J, Osieka R (1999)

Klinische Wertigkeit der FDG-PET zur Therapiekontrolle bei malignen Lymphomen - Ergebnisse einer retrospektiven Studie an 72 Patienten.

Nuklearmedizin 38:24-30

15. Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I (1998)

Detektion of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions.

J Clin Oncol Oct; 16(10):3375-9

16. Dahlbom M et al. (1992)

Whole-body positron emission tomography: methods and performance characteristics.

J. Nucl. Med. 1992; 33:1191-9

17. Decker T, Reichel H (1997)

Planung und Durchführung von Probeexzision bei malignen Knochentumoren.

In: Reichel H, Hein W, Maligne Knochentumoren: Aktueller Stand der Diagnostik und Therapie. Logos Verlag, Berlin

18. De Grado TR, Turkington TG, Williams JJ, Hoffman JM, Coleman RE (1994)

Performance characteristics of a whole-body PET scanner.

J. Nucl. Med. 35:1398-406

19. Di Chiro G, Brooks RA (1982)

Glukose utilisation of cerebral gliomas measured by F-18-FDG PET.

Neurology 32: 1323-29

20.Di Chiro G. (1987)

Positronemission tomography using (F-18)fluorodeoxyglukose in brain tumors. a poverful diagnostik and prognostik tool.

Invest. Radiol 22: 360-71

21.Dehdashti F, Siegel BA, Griffeth LK, Fusselman MJ, Trask DD, McGuire AH, McGuire DJ (1996)

Benign versus malignant intraosseous lesions: discrimination by means of PET with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose.

Radiology Jul;200(1):243-7

22.Ferrand SK, Chen CC, Dilsizian V, Neumann RD (1999)

What is New in Nuclear Medicine Imaging?

Surg Oncol Clin N Am Jan;8(1):185-204

23.Focacci C, Lattanzi R, Iadeluca ML, Campioni P (1998)

Nuclear medicine in primary bone tumors.

Eur J Radiol May;27 Suppl 1:123-31

24.Glaspy JA, Hawkins R, Hoh CK, Phelps ME (1993)

Use of positron emission tomography in oncology.

Oncology(Huntingt) Jul;7(7):41-6, 49-50, diskussion 52-55

25.Goodman GB, Lam GK, Harrison RW, Pate BD (1986)

The use of PET in pion radiotherapy.

Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 12: 1867-71

26.Griffeth LK, Dehdashti F, McGuere AH et al. (1992)

PET-evaluation of soft-tissue masses with fluorine-18-fluoro-2-deoxy-d-glukose.

Radiology 182: 185-194

27.Habekorn U, Strauss LG, Oberdorfer S (1992)

PET for the evaluation of tumor proliferation and therapy monitoring in head and neck tumors.

Radiologe 32:296-301

28.Hamburg LM, Hunter GT, Alpert NM, Babich JW, Fischman AJ (1994)

The dose uptake ratio as an index of glukose metabolism: useful parameter or over simplifikation?

Nucl. Med. 35, 1308-12

29.Hawkins RA et al. (1992)

Evaluation of the skeletal kinetics of fluorine-18-fluoride ion with PET.

J. Nucl. Med. 33:633-42

30.Hawkins RA, Hoh CK (1994)

PET FDG studies in oncology.

Nucl Med Biol Jul;21(5):739-47

31.Higashi K, Clavo AC, Wahl RL (1993)

Does FDG uptake measure proliferative activity of human cancer cells?

J. Nucl. Med. 34:414-19

32.Hubner KF, McDonald TW, Niethammer JG, Smith GT (1993)

Assesment of primary and metestatic ovarian cancer by PET with FDG.

Gynecol. Oncol. 51:197-204

33.Hoegerle S, Juengling F, Otte A, Althoefer C, Moser EA, Nitzsche EU (1998)

Combined FDG and [F-18]fluoride whole-body PET: a feasible two-in-one approach to cancer imaging?

Radiology Oct; 209(1):253-8

34.Hoh CK, Hawkins RA, Dahlbom M, Glaspy JA, Seeger LL, Choi Y, Schiepers CW, Huang SC, Satyamurthy N, Barrio JR (1993)

Whole body skeletal imaging with [18F]fluoride ion and PET.

J Comput Assist Tomogr Jan-Feb; 17(1):34-41

35.Hoh CK, Hawkins RA, Glaspy JA, Dahlbom M, Tse NY, Hoffman EJ, Schiepers C, Choi Y, Rege S; Nitzsche E (1993)

Cancer detection with whole-body PET using 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose.

J Comput Assist Tomogr Jul-Aug; 17(4):582-9

36.Inoue T, Kim EE, Wong FC, Yang DJ, Bassa P, Wong WH, Korkmaz M, Tansey W, Hicks K, Podoloff DA (1996)

Comparasion of fluorine-18-fluorodeoxyglucose and carbon-11-methionine PET in detection of malignant tumors.

J Nucl Med Sep; 37(9):1472-6

37.Jacobson AF, Fogelman I (1998)

Bone scanning in clinical oncology: does it have a future?

Eur J Nucl Med Sep; 25(9):1219-23

38.Jones SC, Alavi A, Wolf AP (1982)

The radiation dosimetry of F-18-FDG in man.

J. Nucl. Med. 23: 613-7

39.Kameyama M, Ishiwata K, Tsurumi Y, Iton J, Sato K et al. (1995)

Clinical application of F-18-FUdR in glioma patients-PET study of nucleic acid metabolism.

J. Neurooncol. 23:53-61

40. Karlan RD et al. (1993)

Whole -body PET with 2-(F-18)-FDG in the diagnostic of the recurrent ovarial carcinoma.
Gynecol. Oncol. 51:175-81

41. Karnochan P et al. (1994)

Uptake of radiolabelled thyrosine and iodo-methyl thyrosine in experimental rat tumors.
J. Nucl. Biol. Med. 38: 92-5

42. Kath R, Sayer HG, Schneider CP, Trog D, Werner B, Roth A, Venbrocks RA, Höffken K (1997)

Knochenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor.
Der Onkologe - Abstract Volume 3 Issue 4 (1997) pp 386-391.

43. Kern KA, Brunetti A, Norton JA, Chang AE, Lack E, Larson S (1988)

Metabolic imaging of human extremity muskuloskeletal tumors by PET.
Nucl. Med. 29:181-6

44. Knopp MV, Bischoff H, Oberdorfer F, van Kaick G (1992)

Positronemissionstomographie des Thorax. Derzeitiger klinischer Stellenwert.
Radiologie 32, 290-95

45. Kole AC, Nieweg OE, Pruijm J, Hoekstra HJ, Koops HS, Roodenburg JL, Vaalburg W, Vermey A (1998)

Detection of uncnown occult primary tumors using positron emission tomography. Cancer
Mar 15; 82(6):1160-6

46. Kole AC, Nieweg OE, Hoekstra HJ, van Horn JR, Vaalburg W (1998)

Fluorine-18-fluorodeoxyglucose assessment of glucose metabolism in bone tumors.
J Nucl Med Maj; 39(5):810-5

47. Kubota K, Kubota R, Yamada S, Ido T (1991)

Tracer feasibility for monitoring tumor radiotherapywith F-18-FDG-PET.
J. Nucl. Med. 32: 2118-23

48. Kubota K., Matsuzawa T., Fujiware T., Ito M., Hatazawa J., Iwata R. (1990)

Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography. A prospective
study.

Nucl. Med. 31:1927-33

49. Lang S, Sulzbacher I (1998)

Spezielle diagnostische Probleme bei primär malignen Knochentumoren.
Der Radiologe-Abstract Volume 38 Issue 6: 458-466

50.Langstrom B, Sundin A, Bergstrom M (1998)

Positron emission tomography in oncology—an introduction.
 Nord Med Nov; 113(9):299-300

51.Larson SM, Weiden PL, Grunbaum Z, Kaplan HG, Rasey JS (1981)

Positron Imaging Feasibility Studies, II: Characteristics of 2-Deoxyglucose Uptake in Rodent and Canine Neoplasm: Concise Communication.
 J Nucl Med 22:875-79

52.Laszlo J, Humphreys SR, Goldin A (1960)

Effects of Glucose Analogues (2-Deoxy-D-Glucose, 2-Deoxy-D-Galactose) on Experimental Tumors.
 J Natl Cancer Inst 24:267-281

53.Lapela M, Leskinen S, Minn HR, Linholm P, Klemi PJ, Soderstrom KO, Bergman J, Haaparanta M, Ruotsalainen U, Solin O et al. (1995)

Increased glucose metabolism in untreated non-Hodgkin's lymphoma: a study with positron emission tomography and fluorine-18-fluorodeoxyglucose.
 Blood Nov 1; 86(9):3522-7

54.Laubenbacher C, Saumweber D, Herz M (1995)

Can F-18-FDG-PET differentiate local recurrence prostatic cancer and scar?
 Eur. J. Nucl. Med. 22:803

55.Leskinen-Kallio S (1994)

Positron emission tomography in oncology.
 Clin Physiol May; 14(3):329-35

56.Leskinen S, Lapela M, Lindholm P, Minn H (1997)

Metabolic imaging by positron emission tomography in oncology.
 Ann Med 29(4):271-4

57. Lo C, Cristofalo VJ, Morris HP, Weinhouse S (1968)

Studies on Respiration and Glycolysis in Transplanted Hepatic Tumors of the Rat.
 Cancer Res 28: 1-10

58.Meija AA et al. (1991)

Absorbed Dose Estimates in PET-Studies.
 J Radiat Res 32:243-261

59.Meltzer CC, Townsend DW, Kottapally S, Jadali F (1998)

FDG imaging of spinal cord primitive neuroectodermal tumor.
 J Nucl Med Jul; 39(7):1207-9

60.Mende T (1997)

Nuklearmedizinische Diagnostik der malignen Knochentumoren.

In: Reichel H, Hein W. Maligne Knochentumoren: Aktueller Stand der Diagnostik und Therapie. Logos Verlag, Berlin

61.Minn H, Leskinen-Kallio S, Lindholm P, Bergmann J, Ruotsalainen U, Teras M, Haaparanta M (1993)

F-18-fluorodeoxyglukose uptake in tumors: kinetic vs. steady-state methods with reference to plasma insulin.

Comput. Assist. Tomogr. 17(1):115-23

62.Miyatzawa H, Osmont A, Barre L et al. (1993)

Determination of F-18-FDG rate constants in the anesthetized baboon brain with dynamic positron tomography.

J. Neurosci. Methods 50: 263-72

63.Mogard J, Kihlstrom L, Ericsson B (1994)

Recurrent tumor vs radiation effects after gamma knife radiosurgery of intracerebral metastases: diagnosis with FDG-PET.

J.Comput. Assist. Tomogr. 18: 177-81

64.Murphy SP, Nathan MA, Karwal MW (1997)

FDG-PET appearance of pelvic Castleman's disease.

J Nucl Med Aug; 38(8):1211-2

65.Newiger H (1993)

Positron emission tomography (PET) - a new diagnostic method. Physical and technical requirements.

Aktuelle Radiol May; 3(3):140-3

66.Newman JS, Francis RI, Kaminski MS, Wahl RL (1994)

Imaging of lymphoma with PET with 2-(F-18)-Fluoro-2-deoxy-D-glukose. Correlation with CT.

Radiology 190, 111-16

67.Niethard FU, Pfeil J (1996)

Orthopädie, Hippokrates Verlag, Stuttgart

68.Nieweg OE et al. (1994)

PET with F-18-FDG for the evaluation of therapeutic isolated regional limb perfusion in a patient with soft-tissue sarcoma.

J. Nucl. Med. 35:90-2

- 69.Nieweg OE, Prium J, van Ginkel RJ, Hoekstra HJ, Paans AM, Molenaar WM, Koops HS, Vaalburg W (1996)**
Fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET imaging of soft tissue sarcoma.
J Nucl Med 37(2):257-61
- 70.Ogawa M, Magata Y, Ouchi Y et al. (1994)**
Scopolamine abolishes cerebral blood flow response to somatosensory stimulation in anesthetized cats:PET study. Brain -Res. 650:249-52
- 71.Okada J, Oonishi H, Uno K, Arimuzu N (1994)**
FDG-PET for the evaluation of tumor viability after anticancer therapy.
Ann Nucl Med 8: 109-13
- 72.Page et al. (1994)**
PET imaging of osteosarkoma in dogs using a fluorine-18-labeled monoclonal antibody Fab fragment. J. Nucl. Med. 35: 1506-13
- 73.Padgett HC, Schmidt DG, Luxen A, Bida GT, Satyamurthy N, Barrio JR (1989)**
Computer-controlled radiochemical synthesis: a chemistry process control unit for the automated production of radiochemicals. Appl Radiat Isot 40, 433-45
- 74.Pauwels EK, Ribeiro MJ, Stoot JH, McCready VR, Bourguignon M, Maziere B (1998)** FDG accumulation and tumor biology.
Nucl Med Biol 25(4):317-22
- 75.Petren-Mallmin M, Andreasson I, Ljunggren O, Ahlstrom H, Bergh J, Antoni G, Langstrom B, Bergstrom M (1998)**
Skeletal metastases from breast cancer: uptake of 18F-fluoride measured with positron emission tomography in correlation with CT. Skeletal Radiol Feb;27(2):72-6
- 76.Rath FW (1997)**
Histologische Diagnosestellung bei malignen Knochentumoren.
In: Reichel H, Hein W Maligne knochentumoren: Aktueller Stand der Diagnostik und Therapie. Logos Verlag, Berlin
- 77.Rege SD et al. (1993)**
Imaging of pulmonary mass lesions with whole-body PET and FDG.
Cancer 72: 82-90
- 78.Reichel H, Hein W (1997)**
Maligne Knochentumoren: Aktueller stand der Diagnostik und Therapie.
Logos Verlag, Berlin
- 79.Reivich M, Alavi A (eds) 1985**
Positron Emission Tomography. Alan R Liss, New York

80.Reivich M, Kuhl D, Wolf A (1979)

The F-18-FDG method for the measurement of lokal cerebral glukose metabolism in man.
Circ. Res. 44:127-137

81.Reske SN, Fleischmann W, Schulze M (1994)

Sensitive detection of muskuloskeletal inflammation with FDG-PET.
Eur. J. Nucl. Med. 21:791

82.Rinne D, Baum RP, Hor G, Kaufmann R (1998)

Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: results of a prospective study of 100 patients. Cancer May 1; 82(9):1664-71

83.Rosental JM, Levine RL, Nickles RJ (1991)

Early changes in tumor metabolism after treatment: the effects of stereotactic radiotherapy.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1053-60

84.Ruhlmann J, Oehr P, Biersack H-J (1998)

PET in der Onkologie. ISBN: 3-540-64632-9

85.Sadato N, Tsuchida T, Nakaumra S, Waki A, Uematsu H, Takahashi N, Hayashi N, Yonekura Y, Ishii Y (1998)

Non invasive estimation of the net influx constant using the standardized uptake value for quantification of tumours.
Eur J Nucl Med Jun; 25(6):559-64

86.Sasaki M, Ichiya Y, Kuwabara Y, Otsuka M, Kawai Y, Masuda K (1993)

Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in technetium-99m-hydromethylenediphosphate negative bone tumors.
J Nucl Med Feb; 34(2):288-90

87.Shields AF, Grierson JR, Dohmen BM, Machulla HJ, Stayanoff JC, Lawhorn-Crews JM, Obradovich JE, Mangner TJ (1998)

Imaging proliferation in vivo with [F-18]FLT and positron emission tomography.
Nat Med Nov; 4(11):1334-6

88.Schiepers C, Hoh CK (1998)

Positron emission tomography as a diagnostic tool in oncology.
Eur Radiol 8(8):1481-94

89.Schirrmeister H, Rentschler M, Kotzerke J, Diederichs CG, Reske SN (1998)

[Imaging of the normal skeletal system with 18F Na-PET compared with conventional skeletal scintigraphy using Tc99-MDP].

Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahren May; 168(5):451-6

90.Schirrmeister H, Kotzerke J, Rentschler M, Trager H, Fenchel S, Nussle K, Diederichs CG, Reske SN (1998)

[Positron emission tomography of the skeletal system using ^{18}FNa : The incidence, pattern of the findings and distribution of benign changes.

Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr Sep; 169(3):310-14

91.Schiepers C et al. (1995)

Glukose Utilisation with FDG-PET and in vivo cell kinetic measurements in primary rectal cancer.

Eur. J. Nucl. Med. 22: 527

92.Schönberger JA et al. (1994)

Association of glukose-transporter gene activation to FDG-uptake in human pancreatic adenocarcinoma.

Eur. J. Nucl. Med. 21: 737

93.Shreve PD, Steventon RS, Deters EC, Kison PV, Gross MD, Wahl RL (1998)

Oncologic diagnosis with 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose imaging: dual-head coincidence gamma camera versus positron emission tomographic scanner. Radiology May; 207(2):431-7

94.Sigurdson ER, Cohen AM (1991)

Commentary on the applications of PET in clinical Oncology.

J. Nucl. Med 32: 649-50

95.Silverman DH, Hoh CK, Seltzer MA, Schiepers C, Cuan Gs, Gambhir SS, Zheng L, Czernin J, Phelps ME (1998)

Evaluating tumor biology and oncological disease with positron emission tomography.

Semin Radiat Oncol Jul; 8(3):183-96

96.Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C (1977)

The ^{14}C -Deoxyglukose method for the measurement of lokal cerebral glukose utilisation: theory, procedere and normal values in the concious and anesthetized rat.

J. Neurochem. 28: 897-916

97.Som P et al. (1980)

A fluorinated Glucose analog 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18): nontoxic Tracer for rapid tumor detection. J Nucl med 21:670-75

98.Squere LF, Novelline RA (1994)

Radiologie. Aufl., Schattauer, Stuttgart, New York

99.Strauss LG, Conti P (1991)

The application of PET in clinical oncology.
Nucl. Med. 32, 623-648

100.Strauss LG (1996)

Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: a major problem in the diagnostics of oncological patients. Eur J Nucl Med Oct; 23(10):1409-15

101.Tamaki N (1998)

[New functional imaging technique „positron emission tomography“].
Hokkaido Igaku Zasshi Mar; 73(2):101-4

102.Tse N, Hoh C, Hawkins R, Phelps M, Glaspy J (1994)

Positron emission tomography diagnosis of pulmonary metastases in osteogenic sarcoma.
Am J Clin Oncol Feb; 17(1):22-5

103.Vander-Borghet T, Pauwels S, Lambotte L, Labar D (1994)

Brain tumor imaging with PET . J. Nucl. Med. 35: 974-82

104.Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, De Wever WF, Verbekeken EK, Nuyts JL, Maes FP, Bogaert JG (1998)

FDG-PET scan in potentially operable non-small cell lung cancer: do anatometabolic PET-CT fusion images improve the localisation of regional lymph node metastases? The Leuven Lung Cancer Group. Eur J Nucl Med Nov; 25(11):1495-501

105.Wagner HN Jr (1998)

A brief history of positron emission tomography (PET).
Semin Nucl Med Jul; 28(3):213-20

106.Wahl RL, Cody RL, Hitchins GD, Mudgett EE (1991)

Primary and metastatic breast carcinoma: initial clinical evaluation with PET with the radiolabeled glucose analogue 2-deoxy-2-(18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose.
Radiology 179, 765-70

107.Wahl RL, Quint LE, Meyer CR (1994)

Staging of mediastinal non small lung cancer with FDG-PET, CT and fusion images.
Radiology 191:371-7

108.Warburg O, Wind F, Negelein E (1930)

On the metabolism of tumors in human body.
in Warburg O, ed.: The Metabolism of Tumors, Arnold Constable, London

109.Warburg O (1956)

On the origin of cancer cells. Science 123, 309-14

110.Wiehard K, Wagner R, Heiss W-D (1989)

Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomographie.
Springer Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokio

111. Woesler B, Kuwert T, Probst-Cousin S, Schafers M, Wassmann H, Gullotta F, Schober O (1997)

Spinal metastases of a high grade astrocytoma visualized with FDG-PET. Clin Nucl Med Dec; 22(12):863-4

112. Wolf AP, Fowler JS (1985)

Positron emitter-labeled radiotracers - Chemical considerations.

In: Reivich M, Alavi A (eds) Positron-Emission Tomography. Allan R. Liss, New York

113. Yao et al. (1994)

Whole-body FDG-PET imaging for staging of malignant melanoma: Is it cost effective? J. Nucl. Med. 35:8

114. Yasuda S, Ide M, Shohtsu A, Oehr P (1997)

Onkologisches Screening mit Ganzkörper-FDG.

Ruhlman J, PET in der Onkologie, Springer, 1998, 156-68

115. Yasuda S, Ide M, Takagi S et al. (1998)

High fluorin-18-fluoro-deoxy-glucose uptake in skeletal muscle.

Clin Nucl Med 23:111-112

116. Yeh SD, Imbriaco M, Larson SM, Garza D, Zhang JJ, Kalaigian H, Finn RD, Reddy D, Horowitz SM, Goldsmith SJ, Scher HI (1996)

Detection of bony metastases of androgen-independent prostate cancer by FDG-PET.

Nucl Med Biol 23(6):693-7

117. Zasadny KR, Wahl RL (1993)

Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction.

Radiology 189: 847-50

8. ANHANG.

Anhang 1. Datenbank.

Datenbank:

Patientennahme;

Geburtsdatum;

Geschlecht (männlich, weiblich);

Primärdiagnose (Zeitpunkt, Formulierung);

Vorherige / nachfolgende Untersuchungen / Therapien;

PET-Untersuchung:

Datum,

Diagnose,

Fragestellung (Primärtumor-, Rezidiv-, Metastasensuche, Tumorgrading / -staging),

PET-Beurteilung bzw. Diagnose.

Histologie: Untersuchungsdatum,
Diagnose.

Computertomographie (CT): Datum,
untersuchte Region(z.B. Thorax, Abdomen usw.),
Beurteilung.

Kernspintomographie (MRT): Datum,
untersuchte Region,
Beurteilung;

Szintigraphie Datum,
untersuchte Region (wie Regel - Ganzkörperskelettszintigraphie),
Beurteilung;

Andere Untersuchungen (wenn es nötig war):
z.B. Sonographie, Röntgenogrammen, Coloskopie, Gastroskopie usw.
(Datum, unters. Region, Beurteilung).

(Für die **Metastasenuntersuchungen**, vor allem im *Thorax - und Abdomenbereich* (am häufigsten) wurden, neben der *PET-Methode*, die Methoden der *Spiral-Computertomographie* der Thorax bzw. Abdomen, und der *Ober- und Unterbauchsonographie* verwendet)

Anhang 2. Gesamtübersicht der PET-Ergebnisse.

Alle Tumoren wurden in drei Gruppen geteilt, um die bessere Übersicht zu bekommen.

Tabelle 1. Einteilung der Tumorarten in verschiedene Untergruppen. Lokalisation des Tumors im Körpersegment. Resultate der PET-Untersuchungen. (Gruppe der malignen Primärtumoren).

Tumorart	Lokalisation	Primarius				Rezidiv				Metastas.				
		R +	R -	F +	F -	R +	R -	F +	F -	R +	R -	F +	F -	
<u>Maligne Knochen- und Weichteiltumoren</u>														
<u>Osteosarkom</u>	1) li. Humerus	+								+				
	2) li. Humerus						+				+			
	3) li. Humerus						+				+			
	4) re. Tibia	+									+			
Pazienten - 14	5) re. Humerus						+				+			
	6) LWK 3						+				+			
Untersuchungen -22:	7) LWK 3								+		+			
3 Mal - 1 Patient;	8) LWK 3						+				+			
7 Mal - 1 Patient.	9) dist. li. Femur	+									+			
	10) re. Fibula	+									+			
	11) re.dist. Femur	+									+			
	12) LWK 3						+				+			
	13)re.Unterschen.							+			+			
	14) li. Femur						+				+			
	15) li. Femur						+				+			
	16) LWK 3						+				+			
	17) LWK 3							+			+			
	18) LWK 3								+		+			
	19) LWK 3							+				+		
	20) LWK 3							+			+			
	21) LWK 3							+			+			
	22) LWK 3							+			+			
<u>Summe:</u>		5	0	0	0	4	1	2	0	6	5	1	0	

<u>Chondrosarkom</u> Patienten - 10 Untersuchungen- 14 : 2 Mal - 2 Patienten; 3 Mal - 1 Patient.	1) re. Becken 2) re. Becken 3) re. Femur 4) re. Humer 5) Femur li. 6)re. Femur 7) re. Femur 8) li. Femur 9) re. Femur 10) li. Femur 11) re. Humerus 12)li. Acetabulum 13) li. Becken 14) LWK 2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<u>Summe:</u>		7	0	0	0	3	3	0	1	2	9	0	3	
<u>Ewing-Sarkom</u> Patienten - 6 Untersuchungen- 8 : 2 Mal - 2 Patienten.	1) os Sacrum 2) li. Humerus 3) Becken 4) Becken 5) Becken 6) Becken 7) re. Femur 8)li. prox. Tibia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<u>Summe:</u>		4	0	0	0	3	1	0	0	3	5	0	0	0
<u>Leiomyosarkom</u> 1 Pat., 1 Untersuch.	1) li. Femur	+											+	
<u>PNET</u> Patienten - 4 ; Untersuch. - 6 ; 2 Mal - 2 Patienten.	1) li. Femur 2) li. Femur 3) Becken li. 4) re. Becken 5) re. Becken 6) re. Femur	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<u>Summe:</u>		2	0	0	0	2	2	0	0	0	5	0	1	
<u>Liposarkom</u> 2 Pat., 2 Untersuch.	1) re. Femur 2) li. Femur	+	+										+	+
<u>Non-Hodgkin-Lymphom</u> 3 Pat., 3 Untersuch.	1) Becken + bds. prox. Femura 2) li. dist. Tibia 3) re. Axilla	+	+	+							+	+	+	+
<u>Summe:</u>		3	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0

<u>MFH</u> Patienten - 8 ; Untersuchungen- 10 : 2 Mal - 2 Patienten.	1) li. Femur 2) re. Femur 3) re. Femur 4) re. Becken 5) li. Becken 6) li. Becken 7) re. Femur 8) re. Femur 9)li. Femur 10) li. Becken, Femur	+					+			+								
<u>Summe:</u>		3	0	0	0	0	6	1	0	0	3	6	1	0				
<u>Adamantinom</u> 1 Pat., 1 Untersuch.	re. Tibia							+					+					
<u>Hämangiopericytom</u> 1 Pat., 3 Untersuch.	1) li. prox. Femur 2) li. prox. Femur 3) li. prox. Femur						+						+					
<u>Summe:</u>		0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	3	0	0				
<u>Plasmozytom</u> Patienten - 4 , Untersuchungen- 5 : 2 Mal -1 Patient.	1)re. Acetabulum 2) re. Humerus 3) li. Acetab. 4)re. Becken 5) BWK 5-6	+					+						+					
<u>Summe:</u>		3	0	0	0	0	1	0	0	1	1	4	0	0				
<u>Fibrosarkom</u> 1 Pat., 1 Untersuch.	re. Humerus										+		+					
<u>Rhabdomyosarkom</u> 1 Pat., 1 Untersuch.	Flügelgaumengrube							+					+					

Tabelle 2. PET-Ergebnisse für die Gruppe von malignen primären Tumoren.

Untersuchungs- frage	Untersuchungen insgesamt	R+	R-	F+	F-
Primarius	30	30	0	0	0
Rezidiv	47	20	22	2	3
Metastasen	77	17	53	3	4

Tabelle 3. Einteilung der Tumorarten in verschiedene Untergruppen. Lokalisation des Tumors im Körpersegment. Resultate der PET-Untersuchungen. (Gruppe der Skelettmetastasen).

Tumorart	Lokalisation	Primarius				Rezidiv				Metastas.			
		R	R	F	F	R	R	F	F	R	R	F	F
<u>Skelettmetastasen</u> <u>eines:</u>		+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
<u>Mamma-Ca.</u> 2 Pat., 2 Untersuch.	1) re. Becken 2) LWK 1 / 4	+				+				+			
<u>Nierencell-Ca.</u> 3 Pat., 3 Untersuch.	1) Becken+ bds. Fem. 2) Becken 3)li. Becken	+							+	+			
<u>Summe:</u>		2	0	0	0	1	0	0	0	3	0	0	0
<u>Prostata-Ca.</u> 1 Pat., 1 Untersuch.	BWK 10								+				
<u>Plattenepithel-Ca.</u> 1 Pat., 1 Untersuch.	re. Sitzbein	+										+	
<u>Adeno-Ca.</u> 3 Pat., 3 Untersuch.	1) re. Humerus 2) LWK 1 3)LWK 4-5	+								+			
<u>Summe:</u>		3	0	0	0	1	0	0	0	3	0	0	0
<u>Ovarial-Ca.</u> 1 Pat., 1 Untersuch.	V.a.multiple Skelettmetastasen		+								+		
<u>Bronchial-Ca.</u> 1 Pat., 1 Untersuch.	li. Becken	+								+			
<u>Malignes Schwannom</u> 2 Pat., 2 Untersuch.	1) re. Becken 2) os Sacrum	+								+			+

Tabelle 4. PET-Ergebnisse für die Gruppe von Skelettmetastasen.

Untersuchungsfrage	Untersuchungen insgesamt	R+	R-	F+	F-
Primarius	12	11	1	0	0
Rezidiv	2	2	0	0	0
Metastasen	14	11	1	2	0

Tabelle 6. PET-Ergebnisse für die Gruppe von benignen Tumoren und „tumor like lesions“.

Untersuchungs- frage	Untersuchungen insgesamt	R+	R-	F+	F-
<u><i>Primarius</i></u>	6	3	1	2	0
<u><i>Rezidiv</i></u>	3	2	1	0	0
<u><i>Metastasen</i></u>	9	0	7	2	0

Tabelle 7. PET-Ergebnisse für alle Tumoren .

Untersuchungs- frage	Untersuchungen insgesamt	R+	R-	F+	F-
<u><i>Primarius</i></u>	48	44	2	2	0
<u><i>Rezidiv</i></u>	52	24	23	2	3
<u><i>Metastasen</i></u>	100	28	61	7	4

Anhang 3. PET bei der Rezidivdiagnostik nach der endoprothetischen Operationen.

Tabelle 8. PET-Ergebnisse bei Patienten nach Tumorendoprothesenersatzoperationen.

N	Diagnose (Zustand nach) / Tumorart	PET-Ergebniss
1.	Beckenteilersatz / Osteosarkom	R+
2.	Beckenteilersatz / Osteosarkom	R-
3.	Femurteilersatz / MFH	R-
4.	Humerusteilersatz / Osteosarkom	R-
5.	Humerusteilersatz / Osteosarkom	R-
6.	Femurteilersatz / Chondrosarkom	R+
7.	Femurteilersatz / Chondrosarkom	R-
8.	Humerusteilersatz / Osteosarkom	R-
9.	Femurteilersatz / Chondrosarkom	R+
10.	Harms-Korb-Implantat / Osteosar. (LWK 3)	R-
11.	Harms-Korb-Implantat / Osteosar. (LWK 3)	F+
12.	Harms-Korb-Implantat / Osteosar. (LWK 3)	R-
13.	Becken-und Oberschen.-Teilersatz / Osteosar.	R+
14.	Becken-und Oberschen.-Teilersatz / Osteosar.	F-
15.	Beckenteilersatz / Metastasen Nieren- Ca	R+
16.	Femurteilersatz / MFH	R+
17.	Tibiateilersatz / Osteosarkom	R-
18.	Femurteilersatz / Ewing-Sarkom	R-
19.	Beckenteilersatz / PNET	R-
20.	Femurteilersatz / Chondrosarkom	R+
21.	Femurteilersatz / MFH	R+
22.	Femurteilersatz / MFH	R+
23.	Femurteilersatz / Metas. Hämangioperizytom	R+
24.	Femurteilersatz / Metas. Hämangioperizytom	R-
25.	Femurteilersatz / Metas. Hämangioperizytom	R-
26.	Beckenteilersatz / Chondrosarkom	R-
27.	Femurosteosynthese / Histologie unbekannt	R-
28.	W/Körperersatz (LWK3) / Osteosarkom	R+
29.	LWK 3-Ersatz / Osteosarkom	R-
30.	LWK 3 - Ersatz / Osteosarkom	F+
31.	LWK 3 - Ersatz / Osteosarkom	R-
32.	LWK 3 - Ersatz / Osteosarkom	R-
33.	LWK 3 - Ersatz / Osteosarkom	R-
34.	LWK 3 - Ersatz / Osteosarkom	R-

Bemerkungen: MFH - malignes fibröses Histiocytom;
 PNET - primitiver neuroektodermaler Tumor .

Anhang 4. Vergleich PET mit anderen Verfahren: CT, MRT, Szintigraphie.Tabelle 9. Vergleich PET- und CT-Ergebnisse bei der Metastasensuche.
(Maligne Primärtumoren).

Tumorarten	F-18-FDG- PET				CT			
	R+	R-	F+	F-	R+	R-	F+	F-
Osteosarkom	6	15	1	0	5	15	1	1
Chondrosarkom	2	9	0	3	2	8	0	3
Ewing-Sarkom	3	5	0	0	2	5	0	1
Leiomyosarkom	0	1	0	0	0	1	0	0
PNET	0	5	0	1	1	5	0	0
Liposarkom	0	1	1	0	0	2	0	0
Non-Hodg.-Lymphom	2	1	0	0	1	1	1	0
MFH	3	6	1	0	1	6	1	2
Adamantinom	0	1	0	0	0	1	0	0
Hämangiopericytom	0	3	0	0	0	3	0	0
Plasmozytom	1	4	0	0	1	4	0	0
Fibrosarkom	0	1	0	0	0	1	0	0
Rhabdomyosarkom	0	1	0	0	0	1	0	0
Summe:	17	53	3	4	13	54	3	7

Tabelle 10. Vergleich PET- und CT-Ergebnisse bei der Metastasensuche.
(Sekundäre Knochtumoren /Skelettmetastasen).

Metastasen eines:	F-18-FDG- PET				CT			
	R+	R-	F+	F-	R+	R-	F+	F-
Mamma-Ca	2	0	0	0	2	0	0	0
Nierencell-Ca	3	0	0	0	3	0	0	0
Prostata-Ca	1	0	0	0	1	0	0	0
Plattenepithel-Ca	0	0	1	0	0	1	0	0
Adeno-Ca	3	0	0	0	2	0	0	1
Ovarial-Ca	0	1	0	0	0	1	0	0
Bronchial-Ca	1	0	0	0	1	0	0	0
malignen Schwannoms	1	0	1	0	1	1	0	0
Summe:	11	1	2	0	9	2	0	1

Tabelle 11. Vergleich PET- und CT-Ergebnisse bei der Metastasensuche.
(Benigne Tumoren und „tumor like lesions“).

<u>Tumorarten</u>	<u>F-18-FDG- PET</u>				<u>CT</u>			
	R+	R-	F+	F-	R+	R-	F+	F-
Neurofibrom	0	0	1	0	0	1	0	0
Desmoplastisches Fibrom	0	1	0	0	0	1	0	0
Lipom	0	1	0	0	0	1	0	0
Fibrose Displasie	0	1	0	0	0	1	0	0
Subchondrales Ganglion	0	1	0	0	0	1	0	0
Desmoid	0	1	0	0	-	-	-	-
Langerhanszell-Histiocytos.	0	0	1	0	-	-	-	-
Metallose	0	1	0	0	0	1	0	0
Unspezif. Knochenveränd.	0	1	0	0	0	1	0	0
<u>Summe:</u>	0	7	2	0	0	7	0	0

Tabelle 12. Vergleich der PET- und CT-Ergebnisse bei der Metastasensuche.
(Alle Tumorarten).

<u>Verfahren</u>	<u>Ergebnisse</u>			
	R+	R-	F+	F-
<i>F-18-FDG-PET</i>	28	61	7	4
<i>CT</i>	22	63	3	8

Tabelle 13. Vergleich der Ergebnisse von PET und MRT bzw. CT- Untersuchungen bei der Lokaltumorherdsuche (bei malignen Primärknochentumoren).

<u>Tumorarten</u>	<u>F-18-FDG-PET</u>				<u>MRT / CT</u>			
	R+	R-	F+	F-	R+	R-	F+	F-
Osteosarkom	9	11	2	0	8	3	0	0
Chondrosarkom	10	3	0	1	8	2	0	0
Ewing-Sarkom	7	1	0	0	6	1	0	0
Leiomyosarkom	1	0	0	0	1	0	0	0
PNET	4	2	0	0	4	1	0	0
Liposarkom	2	0	0	0	2	0	0	0
Non-Hodgkin-Lymphom	3	0	0	0	3	0	0	0
MFH	9	1	0	0	6	0	0	1
Adamantinom	0	1	0	0	0	1	0	0
Hämangiopericytom	1	2	0	0	1	2	0	0
Plasmocytom	4	0	0	1	5	0	0	0
Fibrosarkom	0	0	0	1	1	0	0	0
Rhabdomyosarkom	0	1	0	0	0	1	0	0
Summe:	50	22	2	3	45	11	0	1

Tabelle 14. Vergleich der Ergebnisse von PET und MRT / CT- Untersuchungen bei der Suche nach Lokaltumorherd (bei Skelettmetastasen).

<i>Metastasen eines</i>	<u>F-18-FDG-PET</u>				<u>MRT / CT</u>			
	R+	R-	F+	F-	R+	R-	F+	F-
Mamma-Ca	2	0	0	0	2	0	0	0
Nieren-Ca	3	0	0	0	2	0	0	0
Adeno-Ca	3	0	0	0	3	0	0	0
Prostata-Ca	1	0	0	0	1	0	0	0
Plattenepithel-Ca	1	0	0	0	1	0	0	0
Ovarial-Ca	0	1	0	0	0	1	0	0
Bronchial-Ca	1	0	0	0	1	0	0	0
Malignen Schwannoms	2	0	0	0	1	0	0	0
Summe:	13	1	0	0	11	1	0	0

Tabelle 15. Vergleich der Ergebnisse von PET und MRT / CT bei Lokaltumorherdsuche.
(bei benignen Tumoren und „tumor like lesions“).

<u>Tumorarten</u>	<u>F-18-FDG-PET</u>				<u>MRT / CT</u>			
	R+	R-	F+	F-	R+	R-	F+	F-
Neurofibrom	1	0	0	0	1	0	0	0
Desmoplas. Fibrom	1	0	0	0	1	0	0	0
Lipom	1	0	0	0	1	0	0	0
Fibröse Dysplasie	1	0	0	0	1	0	0	0
Subchondr. Ganglion	1	0	0	0	1	0	0	0
Desmoid	0	0	1	0	0	0	1	0
Langerhanszell- Histiozytose	0	0	1	0	0	0	1	0
Metallose	0	1	0	0	-	-	-	-
Unspez. Knochenumbau	0	1	0	0	0	1	0	0
Summe:	5	2	2	0	5	1	2	0

Tabelle 16. Vergleich der Ergebnisse von PET und MRT / CT bei der Lokaltumorherdsuche.
(für alle Tumorarten).

<u>Verfahren</u>	<u>Ergebnisse</u>			
	R+	R-	F+	F-
<i>F-18-FDG-PET</i>	68	25	4	3
<i>MRT / CT</i>	61	13	2	1

Tabelle 17. Vergleich der Ergebnisse von F-18-FDG-PET und von Skelettszintigraphie bei der Suche nach Knochentumorherden (bei malignen Primärtumoren).

Tumorarten	<u>F-18-FDG-PET</u>				<u>Skelettszintigraphie</u>			
	R+	R-	F+	F-	R+	R-	F+	F-
Osteosarkom	9	11	2	0	7	10	1	1
Chondrosarkom	10	3	0	1	8	2	0	2
Ewing-Sarkom	7	1	0	0	2	2	0	0
Leiomyosarkom	1	0	0	0	1	0	0	0
PNET	4	2	0	0	3	1	0	1
Liposarkom	2	0	0	0	1	0	0	0
Non-Hodgkin-Lymphom	3	0	0	0	2	0	0	1
MFH	9	1	0	0	4	1	0	2
Adamantinom	0	1	0	0	0	1	0	0
Hämangioperizytom	1	2	0	0	0	2	0	0
Plasmocytom	4	0	0	1	4	0	0	1
Fibrosarkom	0	0	0	1	1	0	0	0
Rhabdomyosarkom	0	1	0	0	-	-	-	-
<i>Summe:</i>	50	22	2	3	33	19	1	8

Tabelle 18. Vergleich der Ergebnisse von F-18-FDG-PET und Skelettszintigraphie. (bei Skelettmetastasen).

<u>Skelettmetastasen eines:</u>	<u>F-18-FDG-PET</u>				<u>Skelettszintigraphie</u>			
	R+	R-	F+	F-	R+	R-	F+	F-
Mamma-Ca	2	0	0	0	2	0	0	0
Nierenzell-Ca	3	0	0	0	2	0	0	0
Adeno-Ca	3	0	0	0	3	0	0	0
Prostata-Ca	1	0	0	0	1	0	0	0
Plattenepithel-Ca	1	0	0	0	1	0	0	0
Ovarial-Ca	0	1	0	0	0	1	0	0
Bronchial-Ca	1	0	0	0	1	0	0	0
Malignes Schwannoms	2	0	0	0	1	0	0	1
<i>Summe:</i>	13	1	0	0	11	1	0	1

Tabelle 19. Vergleich der Ergebnisse von F-18-FDG-PET und Skelettszintigraphie.
(bei benignen Tumoren und „tumor like lesions“)

<u>Tumorarten</u>	<u>F-18-FDG-PET</u>				<u>Skelettszintigraphie</u>			
	R+	R-	F+	F-	R+	R-	F+	F-
Neurofibrom	1	0	0	0	1	0	0	0
Desmoplast. Fibrom	1	0	0	0	1	0	0	0
Lipom	1	0	0	0	-	-	-	-
Fibröse Dysplasie	1	0	0	0	0	0	1	0
Subchondral. Ganglion	1	0	0	0	-	-	-	-
Desmoid	0	0	1	0	0	0	1	0
Langerhanszell-Histiozytose	0	0	1	0	-	-	-	-
Metallose	0	1	0	0	0	0	1	0
Unspezif. Knochenumbau	0	1	0	0	0	1	0	0
<u>Summe:</u>	5	2	2	0	2	1	3	0

Tabelle 20. Vergleich der Ergebnisse von F-18-FDG-PET und Skelettszintigraphie.
(bei allen Tumorarten).

<u>Verfahren</u>	<u>Ergebnisse</u>			
	R+	R-	F+	F-
F-18-FDG-PET	68	25	4	3
Szintigraphie	46	213	4	9

9.Danksagung.

Ich möchte mich herzlich bedanken:

Herrn Prof. Dr. med. J. Bruns für meine Ausbildung im Bereich der Chirurgie von Knochen- und Weichteiltumoren, für die Bereitsstellung des Themas meiner Dissertation und für die Mithilfe und die Vielzahl der wertvollen Ratschläge bei der Durchführung, Gestaltung und Korrektur der Arbeit,

Herrn Prof. Dr. med. W. Rüther, Direktor der Orthopädischen Klinik des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf für die Möglichkeit meiner Arbeit und Fortbildung in der Orthopädischen Klinik, freundliche Bereitsstellung des Arbeitsplatzes und der wissenschaftlichen Einrichtungen und für sein jederzeit freundliches Entgegenkommen und Hilfsbereitschaft,

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. K.H. Bohuslavizki, Ltd. Oberarzt der Abteilung für Nuclearmedizin der Radiologischen Klinik für die Überlassung des Themas der Dissertation, Unterstützung und jederzeitige Hilfsbereitschaft und Beratung bei der Durchführung der Arbeit, Erstellung der Dissertation,

Herrn Prof. Dr. med. M. Clausen, Direktor der Abteilung für Nuklearmedizin der Radiologischen Klinik danke ich für die Kooperation und Unterstützung bei der Arbeit..

Danken möchte ich auch dem ganzen PET-Team, v.a. Fr. Dr. med. S. Klutmann und Fr. U. Schulte für die freundliche Unterstützung und Hilfe beim Sammeln und Auswerten der Daten.

10. Lebenslauf.

Angaben zur Person:

Name:	Dobrowolskij
Vorname:	Dmitrij
Aktuelle Adresse:	Grandweg 124, App. 403 22529 Hamburg
Heimatadresse:	Jakub Kolas str. 34-30 220013 Minsk, Belarus
Geburtstag und -ort:	12.10.1968 in Grodno (Belarus)
Familienstand:	ledig
Staatsangehörigkeit:	Belarus (Weissrussland)

Ausbildung und beruflicher Werdegang:

1975-85	Mittelschule N 6 / Minsk
1985-87	Zentrum für Kinderchirurgie / Minsk Arbeit als Krankenpfleger
1987-89	Armedienst
1989-95	Staatliche Medizinische Hochschule / Minsk Staatsabschlussprüfung im Juni 1995
1995-96	Praktikum (Internatur) für Traumatologie und Orthopädie Klinik für Erste Medizinische Hilfe / Minsk
1996-	Belorussisches Wissenschaftliches Forschungsinstitut für Traumatologie und Orthopädie, Arzt und wissenschaftlicher Mitarbeiter; Schwerepunkte: Onkologie, Chirurgie von Knochentumoren
3.08.98- 31.07.99	DAAD - Stipendiat; Zweck des Stipendiums: wissenschaftliche und praktische Fortbildung im Bereich von Therapie der Knochen- und Weichteiltumoren
03.08.- 25.09.1998	Universität Marburg, Studium, Fachrichtung Deutsch DSH- Sprachprüfung (15.09.1998)
seit 01.10.1998	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Orthopädische Klinik, wissenschaftliche Forschungsarbeit Thema der Dissertation: „Stellenwert der F-18-FDG-GK- PET für die Diagnostik von Knochen - und Weichteiltumoren“.
11-12. 2000	Examen Rigorosum und Promotion.