

Aus der Neurochirurgischen Klinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Steiger

**Diagnostische und prognostische Bedeutung der
Positronen-Emissions-Tomographie (PET)
mit dem Aminosäure-Tracer Fluor-Ethyl-Tyrosin (FET)
bei cerebralen Gliomen**

Habilitationsschrift
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
zur Erlangung der Venia legendi für das Fach
Neurochirurgie

vorgelegt von

Dr. med. Frank Willi Floeth
aus Düsseldorf
2006

Danksagung

Mein erster und wichtigster Dank gilt meiner stets berufstätig gewesenen und weiter berufstätig bleibenden Frau und meinen beiden Töchtern Meret Eva und Jette Maria. Ihnen habe ich das glückliche und stabile familiäre Umfeld und den erhaltenen Blick für die wirklich wichtigen Dinge im Leben zu verdanken.

Fundament der Arbeit war die fruchtbare und partnerschaftliche Kooperation mit dem Team um Prof. Langen im Forschungszentrum Jülich. Die Zusammenarbeit zwischen Düsseldorf und Jülich im Bereich der Neuroonkologie hat eine fast 20-jährige Tradition, die von neurochirurgischer Seite von meinem Doktorvater Prof. Kiwit aufgebaut, von Prof. Weber intensiviert und schließlich von Priv.-Doz. Dr. Sabel und mir weitergeführt wurde. Während dieser in der neurochirurgischen Klinik wechselvollen Zeit stellte Prof. Langen in Jülich die wissenschaftlich fundierte, ruhende und verlässliche Größe dar und wurde für mich ein hoch kompetenter, innovativer und stets freundlicher Berater, Ideengeber und schließlich Freund.

Prof. Langen war auch derjenige, der mich mit Dr. Pauleit und dem neuen PET-Tracer FET bekannt machte. Durch die glückliche Fügung des gemeinsamen Interesses an Aminosäure-PETs und Hirntumoren kam es zu einer intensiven und auf Freundschaft basierenden Zusammenarbeit über fünf Jahre. Dr. Pauleit suchte damals einen operativ tätigen Neurochirurgen, der den neuen und verheißungsvollen PET-Tracer FET in die Klinik bringen konnte, und ich suchte eine neue, nicht invasive bildgebende Methode zur Optimierung der Biopsien bei unseren Gliompatienten. So machten wir uns mit Unterstützung von Prof. Langen im Jahre 2000 mit der Initiierung der prospektiven FET-PET-Studien an die Arbeit und bemerkenswerterweise hielten Dr. Pauleit und ich über Jahre nahezu täglichen Kontakt über das Telefon oder per E-Mail, bevor wir uns zum ersten Male persönlich kennen lernten.

Durch die große Zahl von mehr als 150 FET-PET-Untersuchungen, die auch mit Hilfe von Dr. Stoffels durchgeführt wurden und die freundliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse durch den Jülicher Mathematiker Prof. Jansen konnten in der Folge zahlreiche Publikationen generiert werden. Durch die neuen Erkenntnisse aus diesen Studien können nun zum Nutzen unserer Hirntumorpatienten die neuroonkologischen Konzepte verbessert und weiter entwickelt werden.

Dies alles war nur möglich, da sich praktisch alle unsere neu diagnostizierten neuroonkologischen Patienten bereit erklärt haben, an den Studien teil zu nehmen und eine Untersuchung durchführen zu lassen, von der sie persönlich meist keinerlei Nutzen erwarten

konnten. Allen diesen Patienten und ihren Angehörigen soll hier ausdrücklich Dank für die Teilnahme an der initialen Untersuchung mittels FET-PET und den nachfolgenden Kontrolluntersuchungen zuteil werden.

Herrn Prof. Steiger bin ich in ganz besonderer Weise zu Dank verpflichtet, da er mir mit der Möglichkeit des Aufbaus einer eigenen Spezialambulanz, der operativen Subspezialisierung und der Leitung einer Station den Weg für eine fundierte neurochirurgische Weiterentwicklung nach Erreichen der Facharztstufe geebnet hat. Darauf aufbauend hat Prof. Steiger mich dann auch zur Habilitation motiviert und mir im ersten Halbjahr 2006 den notwendigen Freiraum im klinischen Alltag für die Niederschrift der Arbeit verschafft.

Herrn Prof. Bock danke ich sehr herzlich für die Jahre der Entwicklung und Ausbildung vom Studenten und Doktoranden des Hauses zum Arzt und Neurochirurgen. Seiner stetigen und subtilen Motivation habe ich es zu verdanken, dass sich mein Interesse auf den Bereich Neuroonkologie und moderne bildgebende Verfahren fokussiert hat und über die Jahre hinweg immer wieder interessante Resultate und Publikationen entstanden sind, die letztlich das Rückgrat dieser Schrift darstellen.

Prof. Reifenberger ist als Direktor der Düsseldorfer Neuropathologie mit seiner ausgezeichneten Expertise auf dem Gebiet der Hirntumore nicht nur für die Diagnostik bei neuroonkologischen Studien unerlässlich. Er hat mich auch stets durch seinen grundehrlichen und zutiefst wissenschaftlichen Umgang mit Studienergebnissen beeindruckt und durch seine große publikatorische Erfahrung zum Gelingen so mancher Veröffentlichung maßgeblich beigetragen.

Priv.-Doz. Dr. Sabel, meinem Kollegen und Freund über viele Jahre gemeinsamer Facharztausbildung danke ich für die unermüdliche Unterstützung und Zusammenarbeit vieler gemeinsamer neuroonkologischer Projekte und zolle ihm großen Respekt für seinen bedingungslosen Einsatz bei der Versorgung der Patienten, für seine fundiert wissenschaftlich und akademisch orientierte Haltung und insbesondere für sein geradezu manisches Arbeitspensum.

Prof. Kiwit darf hier nicht unerwähnt bleiben, war er doch der Doktorvater meiner neuroonkologischen Promotion, der Vermittler einer viermonatigen Tätigkeit in der Neurochirurgie der Mayo-Klinik in den USA und der stets gut gelaunte, extrem humorvolle

und schier unbegrenzt belastbare Motivator meiner ersten Ausbildungsjahre. Durch ihn habe ich „Klotz“ den Spaß am Arbeiten und am Leben in der Klinik erfahren.

Prof. Weber habe ich den Großteil meiner operativen Fähigkeiten und meine gesamte Erfahrung auf dem Gebiet der experimentellen und klinischen neuroonkologischen Studien zu verdanken. Er hat mich kontinuierlich bei Vorträgen und Publikationen unterstützt; er war es auch, der die ersten FET-PET-Untersuchungen und das Konzept der gezielten Biopsien gedanklich initiiert hat.

Schließlich gilt mein Dank all denen, die mich während der Zeit meiner Facharztausbildung und danach in der Phase der Konzeption, der Experimente, der Ausführung und Auswertung der in dieser Schrift zusammengestellten Forschungsarbeiten durch Rat und Tat unterstützt haben. Ein großes Dankeschön daher an alle Mitarbeiter der Neurochirurgischen Klinik in Düsseldorf, die mir über die elf Jahre meiner ärztlichen Tätigkeit durch ein gutes Arbeitsklima, Geduld, Hilfe und Nachsicht bei größeren und kleineren Problemen des Klinikalltags immer wieder geholfen haben. Im Speziellen möchte ich meine Kollegen Dr. Rommel und Dr. Hänggi nennen. Wir haben uns seit dem Jahr 2005 bei der Stationsbetreuung gegenseitig unterstützt und vertreten und dadurch zum Nutzen aller Freiräume für die wissenschaftliche Arbeit geschaffen.

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1 | Einleitung und Grundlagen | 7 |
| 1.1 | Gliome | 7 |
| 1.2 | Morphologische bildgebende Verfahren | 12 |
| 1.3 | Metabolische bildgebende Verfahren | 15 |
| 1.3.1 | MRT-basierte metabolische Bildgebung | 15 |
| 1.3.1.1 | Magnet-Resonanz-Spektroskopie (MRS) | 15 |
| 1.3.1.2 | Diffusionsgewichtetes MRT (DW-MRT) und Apparent Diffusion Coefficient (ADC) | 16 |
| 1.3.2 | Metabolische Bildgebung mit radioaktiv markierten Stoffwechselsubstraten | 18 |
| 1.3.2.1 | Positronen-Emissions-Tomogramm (PET) mit [¹⁸ F]-Fluorodeoxyglukose (FDG) | 18 |
| 1.3.2.2 | Metabolische Bildgebung mit radioaktiv markierten Aminosäuren | 23 |
| 1.3.2.2.1 | Positronen-Emissions-Tomogramm (PET) mit [¹¹ C]-Methionin (MET) | 24 |
| 1.3.2.2.1 | Single-Photon-Emissions-Computer-Tomogramm (SPECT) mit [¹²³ I]Jod- α -Methyltyrosin (IMT) | 26 |
| 2 | Positronen-Emissions-Tomogramm (PET) mit O-(2-[¹⁸F]Fluoroethyl)-L-Tyrosin (FET) | 30 |
| 2.1 | Allgemeine Eigenschaften von FET | 30 |
| 2.2 | Bildgebung bei Hirntumoren mit FET-PET | 36 |
| 2.2.1 | Vergleich von FET-PET und MET-PET | 36 |
| 2.2.2 | Vergleich von FET-PET und IMT-SPECT | 37 |
| 2.2.3 | Prospektive Untersuchungen mit FET-PET bei 150 Patienten | 38 |
| 3 | Diagnostische Eigenschaften von FET | 41 |
| 3.1 | Korrelation von Bildgebung und Histologie mittels Biopsie | 41 |
| 3.2 | Bestimmung der Tumorausdehnung in der Bildgebung | 44 |
| 3.3 | Differenzierung von neoplastisch-tumorösen Läsionen und nicht-neoplastischen, benignen Läsionen | 48 |
| 3.4 | Tumorausdehnung im MRT und FET-PET in Abhängigkeit vom WHO-Grad des Glioms | 53 |
| 3.5 | Grading von Gliomen | 56 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 3.6 | Differentialdiagnose | 58 |
| 3.6.1 | Differentialdiagnose von ringförmig Kontrast anreichernden Läsionen (Ringenhancements) | 58 |
| 3.6.2 | Differentialdiagnose von Tumorrezidiven und Strahlennekrosen | 61 |
| 3.7 | Unspezifische frühpostoperative Anreicherungsphänomene im MRT und FET-PET | 63 |
| 4 | Prognostische Eigenschaften von FET | 66 |
| 4.1 | Einleitung | 66 |
| 4.2 | Langzeitstudie zum prognostischen Wert des FET-PET | 69 |
| 4.2.1 | Darstellung der Studie | 69 |
| 4.2.2 | Ergebnisse der Studie | 82 |
| 4.3 | Verlauf und Prognose histologisch unspezifischer Läsionen ohne sichere Tumordiagnose | 93 |
| 5 | Diskussion und Zusammenfassung | 99 |
| 6 | Ausblick | 106 |
| 7 | Literatur | 107 |

1 Einleitung und Grundlagen

1.1 Gliome

Gliome sind hirneigene Tumoren ausgehend von der Glia, dem Binde- und Stützgewebe des Hirns. Sie treten mit einer Inzidenz von vier bis fünf Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr auf und sind damit nach den von den Hirnhäuten ausgehenden Meningeomen die häufigsten hirneigenen Tumoren. Die Glia ist regenerativ hochaktiv und alle Unterarten der Glia können tumorös entarten. Ursprungszellen sind hauptsächlich die Astrozyten mit ihrer Stütz-, Schutz- und Ernährungsfunktion, die markscheidenbildenden Oligodendrozyten und das die Hirnventrikel auskleidende Ependym. Entsprechend entstehen als cerebrale, hirneigene Tumoren die häufigen Astrozytome, die seltenen Oligodendrogliome, die oligoastrozytären Mischgliome und die sehr seltenen Ependymome.

Nach dem Ausmaß der Entdifferenzierung und Malignisierung werden die Gliome nach der WHO-Klassifikation in vier Grade unterschieden: WHO-Grad I Astrozytome in der klassischen Form des pilozytischen Astrozytoms sind seltene, meist bei jungen Patienten und Kindern im Bereich der Mittellinienstrukturen vorkommende und in der Regel gut abgegrenzte Tumoren, die durch eine vollständige Resektion chirurgisch heilbar sind.

Alle anderen Gliome der WHO-Grade II, III und IV sind als nicht gegen das umgebende Gewebe abgegrenzte, diffus infiltrierende Läsionen, als hirnsystemische Tumorerkrankung anzusehen, die durch lokale Therapien wie eine Resektion oder Bestrahlung nicht heilbar sind. Abhängig von der Lokalisation, der initialen Histologie und der Therapie kommt es - mit individuell erheblich unterschiedlicher Latenz - bei praktisch allen Patienten zu einem Rezidiv, das stets tödlich endet. Heilungen sind in extrem seltenen Fällen beschrieben, ihre Häufigkeit liegt jedoch weit unter einem Promille (Floeth 2003, Sabel 2001, Salvati 1998).

WHO-Grad II Gliome

WHO-Grad II Gliome werden auch als niedriggradige Gliome oder Low-grade-Gliome bezeichnet und treten als histologisch diffuses Astrozytom, Oligodendrogliom oder Mischgliom bevorzugt im jungen bis mittleren Erwachsenenalter auf. Klinisch fallen die Patienten überwiegend durch Krampfanfälle und selten durch eine Hirndrucksymptomatik oder ein fokal-neurologisches Defizit auf. Diese niedriggradigen Gliome stellen etwa 10 bis 15 Prozent der hirneigenen Tumoren und zeigen histologisch ein relativ ruhiges, uniformes

Bild aus differenzierten Zellen, einer erhöhten Zellzahl und einem niedrigen Proliferationspotential ohne Malignitätszeichen wie pathologische Gefäße und Nekrosen.

In der diagnostischen Bildgebung mittels MRT stellen sich WHO-Grad II Gliome typischerweise als nicht Kontrast aufnehmende, oft erstaunlich große, dafür aber nicht oder nur wenig raumfordernde Läsionen mit unterschiedlich scharfer Grenze zum umgebenden Gehirn dar. Die Signalgebung innerhalb der Läsion ist im Allgemeinen im T1-Bild homogen hypointens und im T2-Bild bzw. im T2-FLAIR-Bild hyperintens. Damit gleicht das Tumorsignal dem eines perifokalen Ödems, wodurch die Grenze zwischen infiltrativ wachsendem Tumor und reaktiv ödematösem Hirngewebe häufig schwer zu definieren ist.

Für den Krankheitsverlauf ist eine langsame Progression mit späterem Übergang in ein höhergradiges Gliom typisch. Die durchschnittliche Lebenserwartung liegt bei etwa sieben bis acht Jahren (Kreth 1995, Vertosick 1991), die individuellen Verläufe sind jedoch höchst unterschiedlich. Bei mehr als der Hälfte der Patienten kommt es binnen weniger Jahre zu einer Progression des Tumors mit Größenzunahme und Malignisierung, was dann die Prognose erheblich verschlechtert (Kreth 1995). In diesen Fällen bilden sich in dem initial niedriggradigen Tumor (WHO-Grad II) anaplastische WHO-Grad III Herde oder es erfolgt sogar ein direkter Übergang in ein Glioblastom WHO-Grad IV.

Etwa 20 bis 30 Prozent der Patienten zeigen dagegen sehr lange, klinisch und radiologisch stabile Verläufe von fünf bis zehn Jahren ohne jegliche Therapie. Dabei ist es bei der Erstdiagnose eines histologisch gesicherten WHO-Grad II Glioms höchst unklar, ob der Patient eine rasche Progression mit Malignisierung und kurzer Lebenserwartung trotz maximaler Therapie erleidet oder lange Jahre ohne Therapie stabil bleibt. Als Merkmal mit positivem Einfluß auf die Prognose wurde in der Literatur eine mindestens zweijährige Dauer der Symptomatik vor Erstdiagnose und ein chronisches Anfallsleiden (Epilepsie) als einziges Krankheitssymptom beschrieben (Piepmeier 1996). Als negativer prognostischer Faktor wurde neuropathologisch die Unterform des gemistozytären (versus des fibrillären und protoplastischen) diffusen Astrozytoms WHO-Grad II identifiziert (Kreth 1995). Als weitere Faktoren mit negativem Einfluß auf die Malignisierungsrate und die Überlebenszeit wurde ein Tumolvolumen von mehr als 20 ml (und die damit assoziierte Raumforderung), ein Enhancement im Tumor sowie bei Frauen ein erhöhtes Alter von über 40 Jahren festgestellt (Kreth 1997).

Die Therapie war klassischerweise aufgrund der unvorhersehbaren individuellen Verläufe und der terminologisch fälschlicherweise oft als „gutartig“ bezeichneten Histologie zurückhaltend bzw. umstritten (Whittle 2004, Wessels 2003). Eine biopsische Sicherung der histologischen

Diagnose mit nachfolgender Verlaufsbeobachtung war und wird immer noch als vertretbare Therapieoption angesehen (Dropcho 2004, Keles 2001). Die Gliome WHO-Grad II sind zwar niedriggradig, aber nicht „gutartig“. Daher hat sich zunehmend eine Haltung zu einer frühzeitigen und aggressiveren Behandlung mit Zytoreduktion, interstitieller Radiatio (Brachytherapie mit Jod-125-Seeds) und Radiochirurgie (Gamma-Knife oder Linearbeschleuniger) schon bei Erstdiagnose eines WHO-Grad II Glioms etabliert, um die drohende und lebenslimitierende Malignisierung zu einem höhergradigen Gliom möglichst hinauszuzögern (Lunsford 1995 a, Lunsford 1995 b). Weitgehende Übereinstimmung herrscht darüber, diffuse Grad II Gliome in nicht eloquenter Lage möglichst vollständig zu reseziieren, um aus onkologischer Sicht durch die Zytoreduktion das additiv von jeder einzelnen Tumorzelle ausgehende Gesamtrisiko der Malignisierung zu minimieren. Die Langzeitprognose lässt sich allerdings nur bei vollständiger Tumorentfernung deutlich verbessern, eine Teilresektion allein hat in den bisherigen Studien keine Verbesserung der Prognose erbracht (Piepmeier 1996, Janny 1994, Philippon 1993, Shaw 1989, Morantz 1987, Laws 1984).

Bei nicht resektablen, bioptisch gesicherten WHO-Grad II Gliomen oder inkomplett resezierten Tumoren besteht bis zu einer Tumorgöße von etwa 3 cm die Möglichkeit der interstitiellen Strahlentherapie mit Hilfe von stereotaktisch eingebrachten radioaktiven Seeds. Diese induzieren eine umschriebene und genau kalkulierbare Strahlennekrose. Die Prognose ist mit derjenigen von chirurgisch komplett resezierten Patienten vergleichbar (Kreth 1995). Der Wert der konventionellen Strahlentherapie und der Chemotherapie bei Grad II Gliomen ist weiterhin sehr umstritten, denn es gibt bisher keine randomisierte, kontrollierte Studie zu dieser Fragestellung. Die Strahlen- und Chemotherapie ist daher bei WHO-Grad II Gliomen weder als Primärtherapie, noch als postoperative Therapie bei komplett oder inkomplett resezierten Tumoren ein etabliertes Verfahren und sollte daher außerhalb von kontrollierten Studien unterbleiben (Stupp 2006).

Eine rein abwartende Haltung bei bildmorphologisch typischem Bild eines Glioms WHO-Grad II gilt bei fehlender Raumforderung für Patienten ohne Hirndrucksymptomatik und ohne Fokalneurologie immer noch als vertretbare Option, insbesondere wenn sich der Tumor in einer eloquenten Region befindet (Dropcho 2004, Recht 1992, Shapiro 1992).

WHO-Grad III Gliome

WHO-Grad III Gliome treten als anaplastisches Astrozytom, Oligodendrogliom oder oligoastrozytäres Mischgliom bevorzugt im mittleren bis höheren Erwachsenenalter auf. Klinisch fallen die Patienten zum Teil durch Krampfanfälle auf, meist besteht aber eine zunehmende Hirndrucksymptomatik mit Kopfschmerzen, Sehstörungen und Übelkeit oder ein langsam fortschreitendes fokal-neurologisches Defizit. Diese anaplastischen Gliome stellen etwa fünf bis 10 Prozent der hirneigenen Tumoren und zeichnen sich histologisch durch ein unruhiges Bild aus entdifferenzierten Zellen mit Zell- und Kernpolymorphien, eine deutlich erhöhte Zellzahl, zahlreiche Mitosen als Zeichen der hohen Proliferationsaktivität und pathologische Neovaskularisationen aus.

In der Bildgebung zeigt sich im MRT meist eine solide oder fleckig Kontrast aufnehmende, inhomogene Läsion mit perifokalem Ödem und Raumforderung ohne scharfe Grenze zum umgebenden Gehirn. Typisch für den Krankheitsverlauf ist eine rasche Progression trotz aggressiver Therapie mit späterem Übergang in ein Glioblastom WHO-Grad IV. Die mittlere Lebenserwartung ist mit etwa drei bis vier Jahren deutlich limitiert.

Die Standardbehandlung besteht aus einer möglichst vollständigen Resektion mit nachfolgender Teilhirnbestrahlung. Insbesondere bei den anaplastischen Oligodendrogliomen sowie den oligoastrozytären Mischgliomen WHO-Grad III hat sich der Einsatz der Chemotherapie als effektiv erwiesen (Stupp 2005 und 2006).

WHO-Grad IV Gliome

WHO-Grad IV Gliome treten als Glioblastoma multiforme auf, ein völlig entdifferenzierter und hochmaligner Tumor, welcher mit mehr als 50 Prozent die häufigste Form der hirneigenen Tumoren ausmacht. Betroffen ist bevorzugt das höhere Erwachsenenalter, wo sich direkt ein primäres Glioblastom ohne Vorstufen entwickelt. Bei jüngeren Patienten handelt es sich meist um sekundäre Glioblastome, die sich im Rahmen von Rezidivwachstum bzw. Progression mit Malignisierung aus einem ehemaligen WHO-Grad II oder Grad III Gliom entwickelt haben.

Klinisch fallen die Patienten hauptsächlich durch eine zunehmende Hirndrucksymptomatik oder ein fortschreitendes fokal-neurologisches Defizit auf. Histologisch lässt sich ein sehr unruhiges Bild aus entdifferenzierten Zellen mit ausgeprägten Zell- und Kernpolymorphien, Riesenzellen, einer z.T. massiv erhöhten Zellzahl, zahlreichen Mitosen als Zeichen der hohen

Proliferationsaktivität, fokalen Einblutungen, sowie glomeruloiden pathologischen Neovaskularisationen und als typisches Zeichen Tumorgewebsnekrosen feststellen.

In der Bildgebung zeigt sich im Allgemeinen eine solide oder ringförmig Kontrastmittel aufnehmende, inhomogene Läsion mit zentraler Hypodensität (Nekrose), ausgeprägtem perifokalen Ödem und deutlicher Raumforderung ohne scharfe Grenze zum umgebenden Gewebe.

Die Prognose beträgt trotz aggressiver Behandlung nur wenig mehr als ein Jahr. Die Standardbehandlung besteht aus möglichst vollständiger Resektion mit nachfolgender Teilhirnradiatio und Chemotherapie (Stupp 2005 und 2006).

1.2 Morphologische bildgebende Verfahren

Bis in die siebziger Jahre des letzten Jahrhunderts war nur eine indirekte Darstellung intracerebraler Prozesse durch die cerebrale Angiographie, die Ventrikulozisternographie und die statische Hirnzintigraphie möglich. Rückschlüsse auf die Lage, die Größe und die Art der Pathologie wurden über die massenverschiebende Wirkung, die Veränderung der Gefäßarchitektur und die Lage der Blut-Hirn-Schrankenstörung gezogen. Diese invasiven Untersuchungen stellten eine nicht unerhebliche Belastung für die Patienten dar, und die genaue morphologische Darstellung eines Hirntumors blieb dem operierenden Neurochirurgen oder dem Pathologen vorbehalten.

Mit der Einführung des cerebralen Computer-Tomogramms (CCT) im Jahre 1973 war ein Meilenstein in der direkten, nicht invasiven Darstellung intracerebraler Strukturen erreicht. Auf der Basis der unterschiedlichen Absorption von Röntgenstrahlung in den Geweben des Schädels konnten erstmals die verschiedensten intracerebralen Pathologien einschließlich nicht raumfordernder Läsionen in ihrer Lage, Größe und ihren Beziehungen zu den Nachbarstrukturen morphologisch genauer dargestellt werden. Durch Artefakte in der Nähe des knöchernen Schädels und eine limitierte räumliche Auflösung waren die Möglichkeiten zur Darstellung und Differentialdiagnose von intracerebralen Tumoren im CCT aber begrenzt.

Mit der Einführung des Magnet-Resonanz-Tomogramms (MRT) im Jahre 1980 wurde dann auf der Basis des unterschiedlichen Wassergehaltes der Gewebe die artefaktfreie Darstellung aller Weichteilstrukturen des Gehirns und der angrenzenden knöchernen Schädelstrukturen in beliebiger Schnittführung mit höchster räumlicher Auflösung bis in den Millimeterbereich möglich. Mit Hilfe des röntgenstrahlungsfreien MRT kann heute bei einer cerebralen Läsion die Differentialdiagnose über die morphologische Erscheinung in den verschiedenen Wichtungen und dem Kontrastmittelaufnahmeverhalten meist sehr gut eingegrenzt werden. Lokalisation, Binnenstruktur und der Nachweis von Störungen der Blut-Hirn-Schranke charakterisieren die meisten Tumoren gut. Hierbei zeigen die T2-gewichteten Sequenzen (T2-Bild bzw. T2-FLAIR-Bild) die größte Ausdehnung des Tumors, wobei in dieser Darstellung eine sichere Differenzierung des Tumors selbst und seines Begleitödems nicht immer möglich ist. Die Protonenwichtung erlaubt eine Darstellung glialer Tumoranteile, und die T1-Wichtung (T1-Bild vor und nach Gadoliniumgabe) wird verwendet, um die Beziehung des Tumors zu der normalen Hirnanatomie darzustellen und um nach Kontrastmittelgabe den Tumor gegen Begleitreaktionen besser differenzieren zu können (Ernst 1997). Wegen der

deutlich besseren Weichteildifferenzierung hat das MRT das Computertomogramm zur Untersuchung von Hirntumoren weitgehend ersetzt (Heindel 1994).

Doch obwohl das MRT als wichtigstes radiologisches Diagnostikum bei Hirntumoren (DeAngelis 2001) unersetzlich ist, zeigt es limitierte Fähigkeiten bei der genauen Darstellung bzw. Differenzierung der Gradeinteilung und Tumorausdehnung von Gliomen (Kono 2001). Neben der Unterscheidung des Tumors von seinem Ödem können die Grenzen der Methode bei solchen Tumoren erreicht werden, die sich gegen das normale Hirngewebe schlecht abgrenzen und keine Störung der Blut-Hirn-Schranke aufweisen. Posttherapeutisch kann es durch radiogene oder entzündliche Veränderungen des peritumoralen Hirngewebes zu einer pathologischen Kontrastmittelaufnahme kommen, deren Abgrenzung gegen ein Tumorrezidiv schwierig sein kann (Nelson 1999 a, Byrne 1994, Leeds 1994). In einigen Studien wurden gezielte Biopsien oder postmortale Untersuchungen als Referenz herangezogen, und es ließen sich deutliche Unterschiede zwischen der histologisch verifizierten Tumorausdehnung und den Signalveränderungen im MRT nachweisen (Jansen 2000; Watanabe 1992).

Die Differenzierung des histologischen Grades nach der WHO-Klassifikation ist eine der wichtigen Fragen an die Bildgebung bei Erstdiagnose eines mutmaßlichen Glioms. Typischerweise zeigen die niedriggradigen Gliome WHO-Grad II keine Kontrastaufnahme nach Gadoliniumgabe, während die höhergradigen Gliome (anaplastische Gliome WHO-Grad III und Glioblastome WHO-Grad IV) durch ein deutliches Kontrastmittelenhancement auffallen. Leider ist die Trennschärfe dieses Kriteriums nicht verlässlich: In großen Patientenserien hat sich gezeigt, dass etwa 30 Prozent der histologisch verifizierten Grad III Gliome kein Kontrastmittel aufnehmen (Scott 2002). Auch bei eigenen Untersuchungen an einer kleinen Gruppe von 50 konsekutiven Patienten mit neu diagnostizierten, bisher unbehandelten intracerebralen Läsionen mit Verdacht auf ein Gliom hat die Korrelation von präoperativer Bildgebung mittels MRT und histologischem Befund gezeigt, dass das Gadolinium-Enhancement nicht als Parameter zur Vorhersage des Tumorgades dienen kann: Nur bei fünf von 13 anaplastischen Gliomen WHO-Grad III (38 Prozent) zeigte sich eine Kontrastanreicherung. Dagegen war bei fünf von 12 diffusen Gliomen WHO-Grad II (42 Prozent) ein Enhancement nachweisbar (Floeth 2005 a).

Die Tumorausdehnung im Hinblick auf die Größe und Infiltration von Nachbarstrukturen ist eine weitere wichtige Frage an die Bildgebung: Bei den höhergradigen Gliomen WHO-Grad III und IV findet sich im MR-Tomogramm meist eine zentrale, in der T1-Wichtung Kontrast aufnehmende Zone, welche dem soliden Tumorgewebe ohne zwischengelagertes

Hirnparenchym entspricht. Dieser Kern wird umgeben von einem weit größeren, nicht Kontrast anreicherndem Areal mit abgesenktem Signal in der T1-Wichtung und angehobenem Signal in der T2-Wichtung. Dieses Areal entspricht innen der diffusen Infiltrationszone mit einem Mosaik aus Tumorzellen bzw. Tumorzellnestern und Hirngewebe und geht dann außen in den Bereich des perifokalen Marklagerödems mit einzelnen infiltrierenden Tumorzellen in einer Matrix von normalem (funktionellem) Hirnparenchym über. Serielle Biopsien haben gezeigt, dass infiltrierende Gliomzellen mehr als drei Zentimeter vom äußeren Rand der im MRT dargestellten Kontrastanreicherung entfernt nachweisbar sind (Burger 1988) und sogar noch in Arealen außerhalb der Signalanhebung in der T2-Wichtung, d.h. in Bereichen mit normalem Signal im MRT gefunden werden (Giese 2001, Kelly 1987). Der Übergang vom soliden Tumor über die Infiltrationszone mit reichlich Tumorzellen bis hin zur Ödemzone mit nur noch einzelnen migrierenden Tumorzellen ist bei den Gliomen fließend und durch das morphologische Bild im MRT nicht gut definiert. Bei den niedriggradigen Gliomen WHO-Grad II zeigt sich meist keine Kontrastaufnahme und dort kann die Differenzierung von solidem Tumor, Infiltrationszone und Ödemzone noch schwieriger sein. In manchen Fällen ist das Tumorgewebe im MRT gar nicht vom normalen Hirngewebe zu unterscheiden (Kelly 1987).

Die genaue Bestimmung der prä- und postoperativen Tumorausdehnung sowie die Gradeinteilung spielt bei Gliomen eine entscheidende Rolle für die Therapieplanung und die Prognose. Daher ist die Unterscheidung von Tumor und peritumoral-reaktivem Gewebe, die Feststellung von Rest- oder Rezidivtumor sowie die Differenzierung therapieinduzierter von tumorös bedingten Signalveränderungen eine große Herausforderung für Neuroradiologen, Neurochirurgen und Neuroonkologen. Da die morphologische Darstellung mittels MRT allein diese Differenzierung nicht in allen Fällen leisten kann, wurden andere, nicht invasive Verfahren der Bildgebung entwickelt, die auf der Darstellung von Stoffwechselaktivitäten wie der Aufnahme von Glukose und Aminosäuren, Diffusionsvorgängen oder dem Gehalt an bestimmten Metaboliten im Gewebe basieren. Diese Methoden werden auch als metabolische Bildgebung bezeichnet.

1.3 Metabolische bildgebende Verfahren

Parallel zu den Fortschritten in der morphologischen Bildgebung tumoröser cerebraler Prozesse wurden bildgebende Verfahren entwickelt, die die metabolischen Eigenschaften der Hirntumoren darstellen. Ein Teil dieser metabolischen Bildgebung ist aus der Weiterentwicklung spezieller MRT-Methoden auf klassischem radiologischen Gebiet entstanden, während sich ein neues Gebiet metabolischer cerebraler Bildgebung über die Gabe spezieller radioaktiv markierter Tracer auf nuklearmedizinischem Gebiet entwickelt hat (Floeth 2005 b).

1.3.1 MRT-basierte metabolische Bildgebung

1.3.1.1 Magnet-Resonanz-Spektroskopie (MRS)

Bei den MRT-basierten metabolischen Methoden hat sich die vor 15 Jahren eingeführte Magnet-Resonanz-Spektroskopie (MRS) sowie das Magnet-Resonanz-spektroskopische Imaging (MRSI) in der Diagnostik von cerebralen Gliomen etabliert. Bei dieser nicht invasiven Untersuchung werden verschiedene Metaboliten im Hirn- und Tumorgewebe in vorher ausgewählten Arealen (Voxeln) quantitativ bestimmt und verglichen: Vitales Tumorgewebe ist durch einen (1) erhöhten Gehalt an Cholin-Metaboliten (freies Cholin, Phosphocholin und Glycerophosphocholin) aus den Zellmembranen als Zeichen der cellulären Proliferation und einen (2) geringen oder fehlenden Gehalt an N-Azetyl-Aspartat als Zeichen des Neuronenverlustes aufgrund der Verdrängung der Nervenzellen durch Tumorzellen gekennzeichnet. Lipide im Spektrum weisen auf Nekrosen und damit auf einen malignen Tumor hin. Normales Hirngewebe dagegen zeichnet sich durch eine geringere Konzentration von Cholin-Metaboliten (Cho) als von N-Azetyl-Aspartat (NAA) aus. In vielen Studien konnte sowohl bei Erstdiagnose vor Beginn der Therapie als auch bei Tumoren unter Behandlung gezeigt werden, dass die MRS eine sehr hohe Sensitivität von 90 bis 97 Prozent zur Detektion von Tumorgewebe oder Rezidivtumorgewebe gewährleistet, während die Spezifität mit 85 bis 88 Prozent etwas geringer war (Law 2003, McKnight 2002, Dowling 2001, Nelson 1999 b, Tedeschi 1997, Negendank 1996, Preul 1996, Poptani 1995, Kinoshita 1994, Usenius 1994, Michaelis 1993, Fulham 1992) .

Bei eigenen Untersuchungen an einer Gruppe von 50 konsekutiven Patienten mit neu diagnostizierten, bisher unbehandelten intracerebralen Läsionen mit Verdacht auf ein Gliom

haben die histologischen Befunde bestätigt, dass es bei der Untersuchung der Läsionen mit der MRS praktisch keine falsch negativen Resultate gibt (Sensitivität 100 Prozent), falsch positive Ergebnisse aber durchaus vorkommen (Spezifität 81 Prozent). Bei einem unauffälligen Ergebnis in der MRS kann demnach durch eine Standardbiopsie ein - nach derzeitigem Stand der neuropathologischen Diagnostik nachweisbarer - Tumor ausgeschlossen werden. Eine Biopsie sollte daher bei Läsionen mit unauffälligem Spektrum in der MRS zugunsten einer Verlaufsbeobachtung aufgeschoben werden. Ein auffälliges Ergebnis in der MRS muss im Umkehrschluss aber nicht zwangsläufig in einer Tumordiagnose münden. Vielmehr können auch andere, zellreiche Prozesse wie zum Beispiel akut entzündlich-demyelinisierende Herde oder kleine Infarkte im Stadium der Resorption in der MRS durch einen hohen Anteil an infiltrierenden Makrophagen und den Verlust an Neuronen im Spektrum eine Konstellation wie bei einem zellreichen Tumor imitieren. Die MRS misst nur die absolute Menge eines Metaboliten, unterscheidet aber nicht zwischen Cholin-Metaboliten aus Gliomzellen oder Makrophagen und auch nicht zwischen Neuronenverlust durch Tumorverdrängung, Infarkt oder Demyelinisierung (Floeth 2005 a).

Bei behandlungsinduzierten, tumorrezidivverdächtigen Veränderungen dagegen scheint die MRS spezifischer als bei primär unbehandelten Läsionen zu sein: Eigene Untersuchungen bei Patienten mit Glioblastomrezidiven haben bestätigt, dass die nach lokaler Immuntoxin- oder Genterapiebehandlung vorübergehend auftretenden, sogenannte Flare-Anreicherungsphänomene (Floeth 2003, Floeth 2001a, Floeth 2001b) unspezifischer Natur sind und mit Hilfe der MRS sicher von der spezifischen Kontrastaufnahme bei Tumorrezidiven unterschieden werden können (Floeth 2002).

1.3.1.2 Diffusionsgewichtetes MRT (DW-MRT) und Apparent Diffusion Coefficient (ADC)

In den diffusionsgewichteten Sequenzen des MRT (DW-MRT) führt die Braun'sche Molekularbewegung zu einem Signalverlust, der als Apparent Diffusion Coefficient (ADC) quantifiziert werden kann. Dieser ADC beschreibt die spezifische Diffusionskapazität eines biologischen Gewebes (Le Bihan 1998, Eis 1995). Bei einer gestörten Braun'schen Molekularbewegung, wie zum Beispiel bei cerebralen ischämischen Infarkten, kommt es im diffusionsgestörten Areal nicht zu einem Signalverlust und es zeigt sich eine Signalanhebung. Dieses Prinzip macht man sich bei der frühen Darstellung ischämischer Areale vor morphologisch sichtbarer Infarzierung zu Nutze (Tschampa 2003, Flacke 2000, Chien 1990).

Auch bei der Unterscheidung von Arachnoidalzysten (normale Diffusion) versus Epidermoid-Tumoren (gestörte Diffusion) sowie von zystischen oder nekrotischen Hirntumoren (normale Diffusion) versus Hirnabszessen (gestörte Diffusion) hat sich die DW-MRT als hilfreiche Methode etabliert (Tsuruda 1990). Die DW-MRT ist in der Lage, den auf mikroskopischer Ebene ablaufenden Stoffwechselfvorgang der normalen und gestörten Wasserdiffusion in vivo bildgebend darzustellen.

Ausgehend von dieser neuen MRT-Technik war die Hoffnung entstanden, dass die Bestimmung des ADC als Maß der spezifischen Diffusionskapazität eines Gewebes eine valide Rolle bei der Bildgebung von Hirntumoren spielen kann (Sugahara 1999, Eis 1995, Tien 1994). Speziell bei malignen Gliomen wurde die Erstellung von ADC-Karten des Gehirns als Möglichkeit zur Unterscheidung von tumorösem Gewebe (mit erniedrigtem ADC aufgrund der hohen Zelldichte im Tumorgewebe) und dem peritumoral-reaktiven Gewebe (mit erhöhtem ADC aufgrund der geringen Zellzahl und des vasogenen Ödems) propagiert (Tien 1994). In zwei Studien wurden auch entsprechend inverse Korrelationen zwischen Tumorzelldichte und ADC-Werten festgestellt (Kono 2001, Sugahara 1999), aber die ADC-Karten erwiesen sich bei der Bestimmung der Tumorgrenzen von Gliomen als nicht hilfreich (Castillo 2001, Stadnik 2001).

Bei eigenen Untersuchungen an einer Gruppe von 22 Patienten mit neu diagnostizierten, bisher unbehandelten intracerebralen Läsionen mit Verdacht auf ein Gliom wurden 44 neuronavigierte Biopsien entnommen. Die Biopsiestellen wurden am Ende der Gewebeentnahme mit Titankügelchen markiert, so dass der genaue Ort der Probenentnahme und damit das genaue Signalverhalten des entnommenen Gewebes im Vergleich vom präoperativen zum postoperativen DW-MRT einschließlich den ADC-Werten bestimmt und mit den histologischen Ergebnissen korreliert werden konnte. Es zeigte sich eine erhebliche Schwankungsbreite sowie eine deutliche Überlappung der ADC-Werte für tumoröses und peritumorales, normales Gewebe. Zwar waren die ADC-Werte für Tumorgewebe niedriger als für peritumorales Gewebe, aber dies war statistisch nicht signifikant (Pauleit 2004).

1.3.2 Metabolische Bildgebung mit radioaktiv markierten Stoffwechselsubstraten

Bei der nuklearmedizinischen Diagnostik werden dem Patienten geringe Mengen radioaktiv markierter Substanzen intravenös injiziert und die Verteilung im Körper mit speziellen Kameras gemessen. Neben dem Single-Photon-Emissions-Computer-Tomogramm (SPECT) hat sich das Positronen-Emissions-Tomogramm (PET) als besonders leistungsfähiges Verfahren etabliert, mit der die Radioaktivitätsverteilung mit einer räumlichen Auflösung von etwa 5 Millimeter bildlich dargestellt werden kann.

Alle in dieser Schrift dargestellten und ausgewerteten SPECT- und PET-Untersuchungen fanden im Rahmen von kontrollierten Studien statt und wurden von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt. Die Patienten gaben nach vorheriger, ausführlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zur Applikation der Tracer mit anschließender Untersuchung im Scanner.

1.3.2.1 Positronen-Emissions-Tomogramm (PET) mit [¹⁸F]-Fluordeoxyglukose (FDG)

In den letzten 20 Jahren hat sich die Untersuchung des Glukosestoffwechsels mit [¹⁸F]-Fluordeoxyglukose (FDG) und dem Positronen-Emissions-Tomogramm (PET) als hilfreiches Verfahren zur Beurteilung von cerebralen Gliomen erwiesen. Die FDG-Anreicherung korreliert mit dem Malignitätsgrad der Tumore, kann Regionen mit entdifferenzierten Tumoranteilen für die gezielte Biopsie identifizieren und ermöglicht eine relativ zuverlässige Unterscheidung zwischen Rezidiv und Radionekrose (Kaschten 1998, Barker 1997, Goldman 1996, Herholz 1993, Coleman 1991). Bei niedriggradigen Gliomen kann das FDG-PET eine Entdifferenzierung frühzeitig erfassen und den Zeitpunkt für den Einsatz aggressiver Therapien determinieren (De Witte 1996).

Ein grundsätzliches Problem der cerebralen PET-Diagnostik mit FDG ist der hohe Glukosestoffwechsel im normalen Hirngewebe (starke Glukoseaufnahme im gesamten Cortexbereich, geringe Glukoseaufnahme im Marklager). Bei den Gliomen ist die FDG-Aufnahme zusätzlich sehr abhängig vom WHO-Grad des Tumors: Nach den bisherigen Ergebnissen aus der Literatur speichern die niedriggradigen WHO-Grad II Gliome keine Glukose (Janus 1993), und daher ist unbestritten, dass sich das FDG-PET in keinsten Weise zur Untersuchung von niedriggradigen Gliomen eignet (Goldman 1996). Die höhergradigen

Gliome (WHO-Grad III und IV) zeigen dagegen - nach gängiger Lehrmeinung - eine deutliche Glukoseaufnahme im PET (Janus 1993), und daher diene das FDG-PET unter anderem zur non-invasiven Unterscheidung von niedriggradigen und höhergradigen Gliomen. Eigene Untersuchungen zum diagnostischen Wert des FDG-PET wurden bei 23 Patienten mit der Erstdiagnose eines Glioms im Rahmen einer prospektiven Studie mit einem Aminosäure-PET mit O-(2-[¹⁸F]-Fluoroethyl)-L-Tyrosin (FET) kombiniert und haben ein differenzierteres Bild der Korrelation von Glukoseaufnahme, Aminosäureaufnahme und WHO-Grad bei Gliomen ergeben (siehe Tabelle 1). Eingehende Erläuterungen zum FET-PET werden in den entsprechenden Kapiteln (Positronen-Emissions-Tomogramm mit O-(2-[¹⁸F]-Fluoroethyl)-L-Tyrosin) dargestellt, an dieser Stelle sollen die Ergebnisse zentriert auf das FDG-PET besprochen werden.

| Patient | Alter | Sex | Lokalisation | | MRT Kontrast | FET-PET | | FDG-PET | | Histologie | |
|---------|-------|-----|--------------|-------------|-----------------|----------|---|----------|---|------------|------|
| | | | Seite | Topographie | | Quotient | | Quotient | | Gliom | Grad |
| S-B | 39 | M | R | T-P-O | - | 1,6 | + | 0,5 | - | A | 2 |
| M-B | 36 | W | R | F | - | 2,3 | + | 0,6 | - | O | 2 |
| F-B | 45 | W | R | P | - | 1,4 | + | 0,6 | - | A | 2 |
| A-E | 27 | M | L | T | - | 1,4 | + | 0,6 | - | A | 2 |
| G-F | 37 | W | L | F-T | - | 1,9 | + | 0,6 | - | OA | 2 |
| J-G | 44 | M | L | insulär | - | 1,4 | + | 0,6 | - | A | 2 |
| I-H | 40 | W | L | F | - | 1,9 | + | 0,5 | - | A | 2 |
| F-K | 47 | M | L | P | - | 1,7 | + | 0,6 | - | OA | 2 |
| K-N | 48 | M | L | F-T | - | 1,0 | - | 0,5 | - | A | 2 |
| C-S | 45 | W | R | F | - | 1,4 | + | 0,4 | - | A | 2 |
| C-S | 32 | M | R | P | - | 2,5 | + | 0,6 | - | A | 2 |
| M-S | 40 | M | L | T-O | - | 1,4 | + | 0,5 | - | A | 2 |
| D-B | 41 | M | R | F | + | 2,9 | + | 0,6 | - | OA | 3 |
| D-B | 39 | W | Bi | F | - | 3,2 | + | 1,5 | + | OA | 3 |
| C-J | 30 | W | R | F | - | 1,6 | + | 0,5 | - | A | 3 |
| A-N | 20 | W | L | P-O | - | 1,3 | + | 0,4 | - | A | 3 |
| J-R | 63 | M | R | T | + | 2,9 | + | 1,6 | + | A | 3 |
| M-V | 49 | W | Bi | F-P | + | 4,6 | + | 0,5 | - | A | 3 |
| G-B | 64 | M | Bi | F | + | 3,6 | + | 2,1 | + | GB | 4 |
| A-D | 45 | M | R | T-P | + | 2,2 | + | 1,2 | + | GB | 4 |
| F-E | 53 | M | R | T | + | 3,2 | + | 1,2 | + | GB | 4 |
| A-K | 62 | M | L | F | + | 2,9 | + | 0,8 | + | GB | 4 |
| K-N | 64 | M | L | P-O | + | 2,7 | + | 1,0 | + | GB | 4 |

Tabelle 1:

Altersangabe in Jahren bei Erstdiagnose; Sex: M = Männlich, W = Weiblich;

Lokalisation: R = Rechts, L = Links, Bi = Bihemisphärisch, F = Frontal, P = Parietal, T = Temporal, O = Occipital;

MRT-Kontrast: (+) = Enhancement nach Gadoliniumgabe im MRT, (-) kein Enhancement;

FET-PET, mittlerer Tumor-Hirn-Quotient (Werte größer 1,1 pathologisch):

(+) = pathologische FET-Aufnahme, (-) = normale FET-Aufnahme;

FDG-PET, mittlerer Tumor-Hirn-Quotient (Werte größer 0,7 pathologisch):

(+) = pathologische FDG-Aufnahme, (-) = normale FDG-Aufnahme;

Histologie: A = Astrozytom, O = Oligodendrogliom, OA = oligoastrozytäres Mischgliom,

GB = Glioblastom; Grad = Tumorgrad nach WHO-Klassifikation.

Von den 12 untersuchten, histologisch gesicherten Gliomen WHO-Grad II (neun Astrozytome, ein Oligodendrogliom, zwei oligoastrozytäre Mischgliome) zeigte sich in keinem Fall eine erhöhte Glukoseaufnahme. Ganz im Gegenteil findet sich bei allen im Tumorbereich eine Verminderung bzw. ein Ausfall der Glukoseaufnahme (siehe Abbildung 1), d.h. niedriggradige WHO-Grad II Gliome waren zu 100 Prozent FDG-negativ.

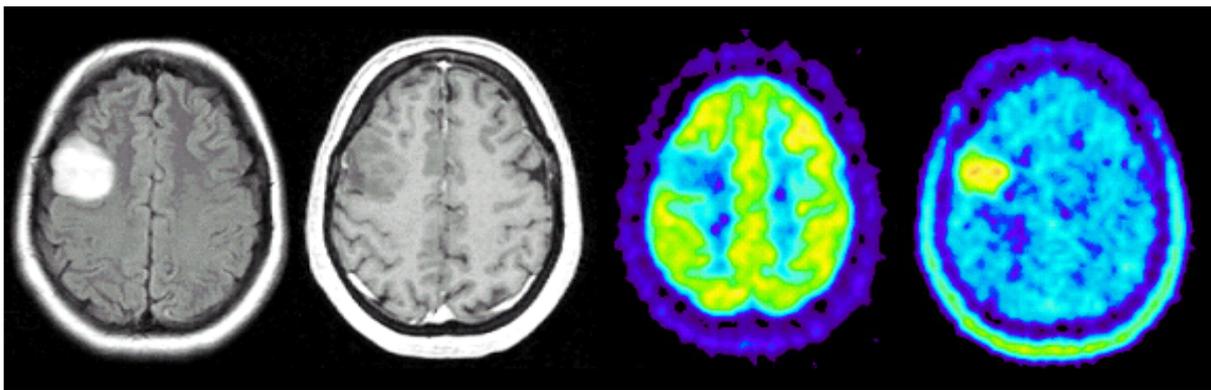


Abbildung 1:

MRT mit T2-FLAIR-Bild (links) und T1-Bild mit Kontrast (Mitte links) sowie FDG-PET (Mitte rechts) und FET-PET (rechts) in axialer Schnittführung.

Bildmorphologisch typisches Bild eines niedriggradigen Glioms WHO-Grad II: Oberflächlich rechts frontal-präzentral gelegener, nicht raumfordernder Tumor, der sich im T2-FLAIR-Bild (links) als solide Hyperintensität und im T1-Bild (Mitte links) als Hypointensität ohne Anreicherung nach Kontrastmittelgabe darstellt. Das FDG-PET (Mitte rechts) zeigt - bei physiologisch kräftiger Glukoseaufnahme in der gesamten Cortex und geringer Glukoseaufnahme im Marklager - im Tumorbereich eine deutliche Verminderung der Glukosespeicherung. Im FET-PET (rechts) schließlich findet sich - bei physiologisch geringer Aminosäureaufnahme im gesamten Hirn - im Tumorbereich eine deutliche Mehrspeicherung der Aminosäure FET (Patient M-B).

Von den sechs untersuchten, histologisch gesicherten anaplastischen Gliomen WHO-Grad III (vier Astrozytome, zwei oligoastrozytäre Mischgliome) fand sich bei vier Tumoren eine verminderte Glukoseanreicherung (siehe Abbildung 2) und nur bei zwei Tumoren eine erhöhte Glukoseaufnahme. Bei den WHO-Grad III Gliomen waren entsprechend 67 Prozent der Tumoren FDG-negativ und nur 33 Prozent FDG-positiv.

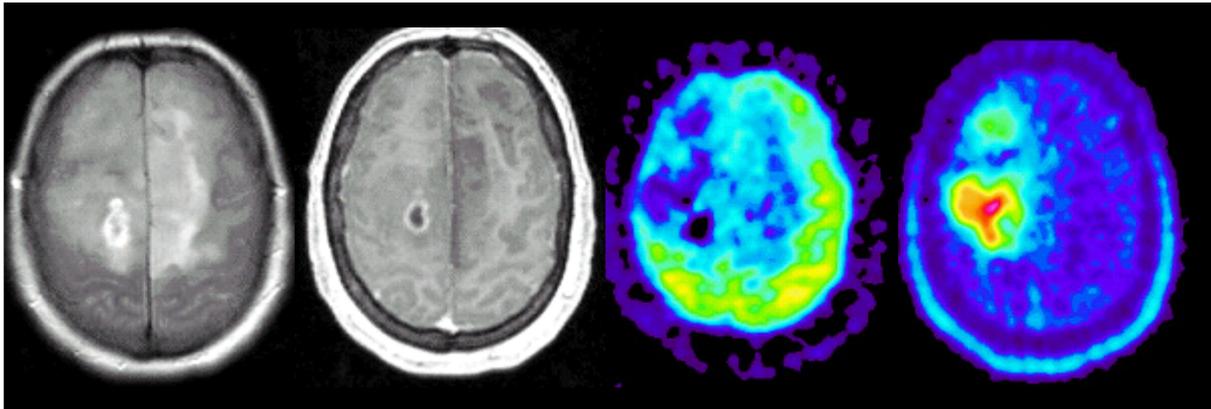


Abbildung 2:

Bildmorphologisch typisches Bild eines anaplastischen Glioms WHO-Grad III: Bifrontoparietal gelegener, ausgedehnter Tumor, der sich im T2-FLAIR-Bild (links) als diffus-fleckige, multifokale Hyperintensität und im T1-Bild nach Kontrastmittelgabe (Mitte links) als Hypointensität mit einem kleinen Ringenhancement im Marklager rechts darstellt.

Das FDG-PET (Mitte rechts) zeigt im Bereich der tumorösen Veränderungen eine deutliche Verminderung der corticalen Glukoseaufnahme und im Areal des Ringenhancements gar einen Ausfall der Glukosespeicherung.

Im FET-PET (rechts) findet sich dagegen - bei physiologisch geringer Aminosäureaufnahme im gesamten Hirn - eine flauere Mehrspeicherung der Aminosäure FET im Tumorbereich der rechten Hemisphäre und im Areal des Ringenhancements ein Hot-Spot mit kräftiger FET-Anreicherung (Patient M-V).

Von den fünf untersuchten, histologisch gesicherten Glioblastomen WHO-Grad IV fand sich bei allen fünf Tumoren eine erhöhte Glukoseanreicherung (siehe Abbildung 3), d.h. bei den Glioblastomen waren 100 Prozent FDG-positiv.

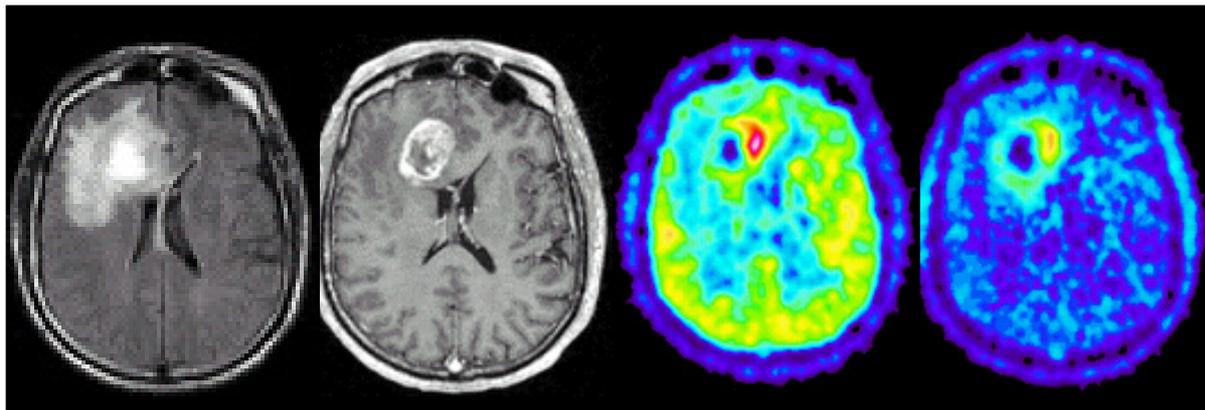


Abbildung 3:

Bildmorphologisch typisches Bild eines Glioblastoms WHO-Grad IV: Frontal im Marklager gelegener, raumfordernder Tumor, der sich im T2-FLAIR-Bild (links) als große, inhomogene Hyperintensität und im T1-Bild nach Kontrastmittelgabe (Mitte links) als kräftig ringförmig anreichernder Tumor mit zentraler Hypointensität darstellt. Das FDG-PET (Mitte rechts) zeigt im medialen Bereich des Ringenhancements partiell eine stark erhöhte Glukoseaufnahme in dem ansonsten physiologisch wenig Glukose speichernden Marklager. Im FET-PET (rechts) findet sich korrespondierend - bei physiologisch geringer Aminosäureaufnahme im gesamten Hirn - eine partielle Mehrspeicherung im Bereich des Ringenhancements (Patient G-B).

Diese prospektiven Untersuchungen bestätigen die gängige Lehrmeinung, dass niedrigmaligne Gliome WHO-Grad II keine Glukose speichern. Den in der Literatur dargestellten Ergebnissen, das FDG-PET würde eine valide Unterscheidung von niedriggradigen Gliomen WHO-Grad II und höhergradigen Gliomen WHO-Grad III oder IV erlauben, muss allerdings widersprochen werden. In der eigenen – wenn auch zahlenmäßig kleinen – Untersuchungsgruppe ließ sich bei zwei Dritteln der Gliome WHO-Grad III keine Glukosespeicherung nachweisen, selbst wenn im MRT eine deutliche Kontrastaufnahme festzustellen war. Bei den Glioblastomen WHO-Grad IV waren alle untersuchten Tumoren FDG-positiv, die Mehrspeicherung beschränkte sich dabei ohne Ausnahme auf die Areale, die im MRT auch eine Kontrastanreicherung gezeigt hatten.

Das FDG-PET hat demnach bei erstdiagnostizierten Hirntumoren mit Verdacht auf ein Gliom keinen besonderen diagnostischen Wert, der über die Information der morphologischen Darstellung im MRT hinausgeht. Gliome WHO-Grad II speichern ausnahmslos kein FDG, Gliome WHO-Grad III speichern in mehr als der Hälfte der Fälle kein FDG und lediglich die

Glioblastome WHO-Grad IV lassen sich mittels eines FDG-PET sicher darstellen. Letztere sind aber durch das kontrastverstärkte MRT in aller Regel ausreichend definiert.

Während sich im FDG-PET nur bei einer Minderheit der untersuchten Gliome (sieben von 22 Patienten) eine darstellbare Mehrspeicherung des Tracers gezeigt hat, konnte dagegen bei der parallelen Untersuchung aller Tumore mittels eines Aminosäure-PET mit FET bei praktisch allen Gliomen (22 von 23 Patienten) unabhängig vom Tumorgrad eine signifikante Anreicherung des Tracers im Areal des MRT-morphologisch definierten Tumors nachgewiesen werden. Dies verdeutlicht, dass das Aminosäure-PET potentiell wesentlich besser zur Untersuchung von Gliomen geeignet ist. Neben der Darstellung auch niedriggradiger Gliome zeichnet sich der Einsatz von radioaktiv markierten Aminosäuren beim PET noch durch einen anderen, wesentlichen Vorteil aus, der in den oben gezeigten Bildbeispielen sehr gut zur Darstellung kommt: Die Aufnahme von Aminosäuren ist im gesamten normalen Hirngewebe (Cortex und Marklager) homogen und relativ gering, wodurch ein Tumor mit hohem Kontrast vom gesunden Gewebe abgegrenzt werden kann.

1.3.2.2 Metabolische Bildgebung mit radioaktiv markierten Aminosäuren

Seit Anfang der 80er Jahre wurden parallel zu FDG auch radioaktiv markierte Aminosäuren in klinischen Prüfungen erfolgreich zur Erfassung des Tumorstoffwechsels eingesetzt. Insbesondere bei der Diagnostik von cerebralen Gliomen konnten Ergebnisse erzielt werden, die die Aussagekraft der morphologisch orientierten Verfahren CT und MRT bereicherten und ergänzten. Aminosäuren spielen als Substrate für die Synthese von Proteinen, Hormonen und Neurotransmittern eine wichtige Rolle, akkumulieren aber auch in Tumorzellen aufgrund einer erhöhten Expression von Aminosäuretransportproteinen.

Das besondere Potential von SPECT- und PET-Studien mit radioaktiv markierten Aminosäuren liegt in der verbesserten Darstellung der Ausdehnung cerebraler Gliome. Trotz eingeschränkter räumlicher Auflösung bietet die Anreicherung der Aminosäuren im Gliomgewebe eine diagnostische Information, die sich von der Darstellung der Strukturveränderungen im CT und MRT wesentlich unterscheidet. Die Aminosäuren haben sich bei der metabolischen Bildgebung aus zwei Gründen als wesentlich vielseitiger und aussagekräftiger als die Glukose erwiesen: Zum einen ist die Anreicherung von Aminosäuren bei Gliomen unabhängig von der Gradeinteilung nach der WHO-Klassifikation (auch die Gliome WHO-Grad II lassen sich sehr gut darstellen). Zum anderen hat sich die Anreicherung

von Aminosäuren im gesamten gesunden Hirngewebe (Cortex und Marklager) als relativ gering und sehr homogen erwiesen, so dass ein Tumor mit hohem Kontrast zum gesunden Gewebe abgrenzbar ist.

Zahlreiche Aminosäuren wurden bereits radioaktiv markiert, um sie für die metabolische Bildgebung zu nutzen. Dabei unterscheiden sich die Tracer beträchtlich bezüglich des Aufwands in der Herstellung, der physikalischen Halbwertszeit der verwendeten Radioisotope, der Verteilung und dem Zerfall in Metaboliten im Körper. Die am häufigsten genutzten und am besten untersuchten Aminosäure-Tracer sind [^{11}C]-L-Methionin (MET) (Vaalburg 1992) und L-3- ^{123}I -Iod- α -Methyl-L-Tyrosin (Jager 2001).

1.3.2.2.1 Positronen-Emissions-Tomogramm (PET) mit [^{11}C]-Methionin (MET)

PET-Untersuchungen werden bei cerebralen Gliomen bereits seit 20 Jahren erfolgreich mit der Aminosäure [^{11}C]-Methionin (MET) durchgeführt (Kracht 2003, Braun 2002, Chung 2002, De Witte 2001, Derlon 2000, Nuutinen 2000, Sato 1999, Herholz 1998, Derlon 1997). Anhand von histologischen Daten nach Obduktionen oder stereotaktischen Serienbiopsien mit Vergleich der Tumorausdehnung im CT, MRT und MET-PET konnte nachgewiesen werden, dass die PET-Untersuchung mit MET das zuverlässigste Verfahren ist, um die intracerebrale Ausdehnung eines Glioms darzustellen (Tovi 1990, Mosskin 1989, Bergström 1983). Die Diskrepanz zwischen der Tumorausdehnung in den PET-Studien mit MET einerseits und CT bzw. MRT andererseits wurde durch mehrere klinische Studien bestätigt (Kaschten 1998, Ogawa 1993, Tovi 1990, Mosskin 1989, Derlon 1989).

Die Ergebnisse zur klinischen Aussagekraft des MET-PET zur Abschätzung des Malignitätsgrades von Gliomen und zur Vorhersage der Prognose sind kontrovers. So wurde berichtet, dass höhergradige Gliome WHO-Grad III und IV eine höhere MET-Aufnahme aufweisen als niedriggradige Gliome WHO-Grad II, jedoch konnte in ersten Studien keine Korrelation der MET-Anreicherung zur Prognose der Patienten festgestellt werden (Derlon 1989). Neuere Studien zeigen dagegen eine Korrelation von MET mit der Prognose (van Laere 2005).

Eine retrospektive Analyse von MET-PET-Untersuchungen bei 196 Patienten konnte zwar einen Unterschied zwischen höher- und niedriggradigen Gliomen feststellen, die Überlappung

zwischen beiden Gruppen war jedoch zu groß, um bei individuellen Fällen eine Aussage bzw. Vorhersage über den Malignitätsgrad eines Glioms treffen zu können (Herholz 1998). In einer anderen Studie wurde in einer Gruppe von 50 Patienten mit hirneigenen Tumoren bei den höhergradigen Gliomen eine signifikant höhere MET-Aufnahme als bei den niedriggradigen Gliomen beobachtet, aber wiederum war es in Einzelfällen nicht möglich, den Malignitätsgrad aus der MET-Anreicherung vorherzusagen (Ogawa 1993).

Wiederholt wurden Untersuchungen durchgeführt, um neben dem unbestrittenen diagnostischen Nutzen z.B. bei der Beurteilung der Tumorausdehnung, der Auswahl eines Biopsieortes oder der Differentialdiagnose bei unklaren, tumorrezidivverdächtigen Befunden auch den prognostischen Nutzen des MET-PET nachzuweisen. Lediglich einer skandinavischen Arbeitsgruppe ist es bisher gelungen, in einer retrospektiven Studie bei 89 Patienten mit histologisch gesicherten niedriggradigen Gliomen WHO-Grad II, die zwischen 1983 und 1998 mittels MET-PET untersucht worden waren, den prognostischen Nutzen dieser metabolischen Bildgebung nachweisen. Eine initial bei Erstdiagnose geringe MET-Aufnahme im Tumor war mit einem signifikant längeren Überleben verbunden als eine initial deutlich erhöhte Aufnahme des Aminosäure-Tracers. Dazu stellte sich heraus, dass die Resektion dieser Tumoren nur dann einen prognostischen Vorteil erbrachte, wenn eine hohe MET-Aufnahme vorlag. Patienten mit niedriger MET-Anreicherung im Tumor profitierten nicht von einer Zytoreduktion (Ribom 2001). In einer zweiten, retrospektiven Untersuchung bei 32 Patienten mit WHO-Grad II Gliomen konnte die gleiche Gruppe nachweisen, dass nicht nur das Ausmaß der Aminosäurespeicherung im initialen MET-PET, sondern auch bei Verlaufsuntersuchungen von prognostischer Bedeutung war. Bei stabilem Befund der MET-Aufnahme für die maximale Flächenausdehnung und die maximale Höhe der Anreicherung in den Kontrollen war die Prognose signifikant besser, als wenn sich das Areal der erhöhten MET-Aufnahme in der Fläche ausdehnte und/oder der Tumor-Hirn-Quotient als quantitatives Maß der Höhe der MET-Anreicherung anstieg bzw. sich Hot-Spots bildeten (Ribom 2005). Durch die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie wurde nachgewiesen, dass mit Hilfe einer metabolischen Bildgebung eine Voraussage über Krankheitsverlauf und Lebenserwartung bei cerebralen Gliomen möglich ist.

Das MET-PET galt aufgrund der guten räumlichen Auflösung und der überzeugenden klinischen Ergebnisse hinsichtlich des diagnostischen Nutzens bisher als Goldstandard unter den Aminosäure-PET-Untersuchungen bei Gliomen. Die klinische Anwendung von MET ist

jedoch wegen der kurzen Halbwertszeit von ^{11}C (20 Minuten) in Deutschland auf vier Zentren mit eigenem Zyklotron zur Radiosynthese des Tracers beschränkt. Ein Transport zu den PET-Zentren mit einem PET-Scanner aber ohne eigenes Zyklotron (mehr als 80 Zentren in Deutschland) ist nicht möglich. Aufgrund der „strukturellen“ Probleme des MET-PET (geringe Verfügbarkeit, nur Einzeluntersuchungen aufgrund der kurzen Halbwertszeit möglich, hohe Kosten und hoher Aufwand) hat sich das MET-PET als Routineuntersuchung bei Gliomen nicht durchsetzen können und außerhalb von speziellen Zentren keine Verbreitung gefunden.

1.3.2.2.1 Single-Photon-Emissions-Computer-Tomogramm (SPECT) mit ^{123}I -Jod- α -Methyltyrosin (IMT)

Seit 1987 wurde die Aminosäure L-3- ^{123}I -Iod- α -Methyl-L-Tyrosin (IMT) von mehreren nuklearmedizinischen Universitätskliniken für die Diagnostik von Hirntumoren aufgegriffen (Bader 1998, Weber 1997, Kuwert 1996, Guth-Tougelides 1995, Langen 1990, Biersack 1989). IMT bietet die Möglichkeit, Aminosäurestudien mit dem weit verbreiteten Single-Photon-Emissions-Computer-Tomogramm (SPECT) durchzuführen und stellt damit eine vom Aspekt der Kosten, des Aufwands, der Verfügbarkeit und auch der Zahl der möglichen Untersuchungen in einem Arbeitsgang sehr günstige Alternative zum Goldstandard der Aminosäureuntersuchungen mittels MET-PET dar. Die räumliche Auflösung der IMT-SPECT ist mit ca. 10 bis 15 Millimetern dem PET mit vier bis fünf Millimetern jedoch deutlich unterlegen.

Obwohl IMT als nicht natürliche Aminosäure nicht in die Proteinbiosynthese eingeht (Kawai 1991, Langen 1990), zeigt sich sowohl in Tumoren als auch im normalen Hirngewebe eine deutliche Anreicherung, die mit der Speicherung von natürlichen Aminosäuren wie Methionin, welche zumindest zum Teil in die Proteine inkorporiert werden, vergleichbar ist. Dies lässt sich dadurch erklären, dass für die Aufnahme von Aminosäuren in Hirntumoren und im Gehirn allgemein Transportprozesse und nicht der Einbau in Proteine von entscheidender Bedeutung sind (Ishiwata 1993, Wienhard 1991).

Die Anreicherung von IMT ist nicht wie beim kontrastverstärkten MRT oder CT an eine Störung der Blut-Hirn-Schranke gebunden. Da es sich um aktive, transmembranöse Transportmechanismen handelt, kommt es auch bei Gliomen mit intakter Blut-Hirn-Schranke (d.h. ohne Anreicherung von Kontrastmittel im MRT) zu einer IMT-Speicherung (Langen 1997, 1991 und 1990).

Die Vergleichbarkeit der Tumordarstellung und der Tumor-Hirn-Quotienten mit dem IMT-SPECT und dem klinisch etablierten MET-PET wurde sowohl in einer prospektive Studie bei Patienten mit cerebralen Gliomen (Langen 1997) als auch mittels Doppeltracer-Autoradiographie an implantierten Rattengliomen nachgewiesen (Langen 1998).

Hinsichtlich der klinischen Anwendung bei der Detektion von Tumorrezidiven und dem Ausschluß von nicht tumorösen Signalveränderungen hat sich das IMT-SPECT als hilfreich erwiesen. In einer Gruppe von 27 Patienten konnten 18 von 23 Tumorrezidive (Sensitivität 78 Prozent) und acht von acht nicht neoplastische, posttherapeutische Veränderungen (Spezifität 100 Prozent) mit Hilfe des IMT-SPECT richtig erkannt werden (Kuwert 1996). In einer anderen Gruppe wurden 30 Patienten mit cerebralen Gliomen und Verdacht auf ein Tumorrezidiv mit dem IMT-SPECT und dem FDG-PET untersucht. Richtig-positive Resultate bezüglich eines Rezidivs konnten mittels IMT-SPECT bei 86 Prozent der Grad III Gliome und 75 Prozent der Grad II Gliome erfasst werden, während das FDG-PET nur eine Sensitivität von 71 Prozent bei Grad III Gliomen und 50 Prozent bei Grad II Gliomen zeigte. Das IMT-SPECT war insgesamt deutlich sensitiver, um Rezidive und Resttumoren nachzuweisen (Bader 1998).

In einer weiteren Studiengruppe von 30 Patienten mit histologisch gesicherten primären Gliomen wurde die Tumolvolumenbestimmung mittels MRT und IMT-SPECT bei der Bestrahlungsplanung verglichen (Grosu 2000). Es konnte gezeigt werden, dass das IMT-SPECT im Vergleich zu T2-gewichteten MRT-Studien bei einer signifikanten Anzahl von Patienten zusätzliche Informationen über die Tumorausdehnung ergab. Das Tumolvolumen war im SPECT - als Nachweis, dass die IMT-Aufnahme nicht an eine Störung der Blut-Hirn-Schranke gebunden ist - in allen Fällen größer als das Areal der Gd-Anreicherung im MRT. Die Ergebnisse des IMT-SPECT beeinflussten damit insbesondere die Bestimmung des Targetvolumens bei der Boost-Bestrahlung.

Auch beim Therapiemonitoring hat sich das IMT bewährt. Bei der Bewertung des Therapieerfolges einer individualisierten Chemotherapie bei 12 Patienten nach in-vitro-Testung der Chemosensitivität war ein prädiktiver Wert der IMT-Aufnahme im Verlauf nachweisbar: Patienten mit konstanter oder abnehmender IMT-Aufnahme unter Therapie zeigten einen stabilen klinischen Verlauf und im späteren Verlauf auch eine Reduktion des Tumolvolumens im MRT und CT, während bei Patienten mit ansteigender IMT-

Akkumulation nach kurzer Zeit auch eine Progression im MRT festzustellen war (Schmidt 1996).

Weiterhin hat sich das IMT-SPECT bei der Differenzierung einer unspezifischen, posttherapeutischen Kontrastmittelanreicherung (Flare-Phänomen) von einem Tumorrest bzw. Rezidiv im Rahmen der somatischen, lokal-intracerebral applizierten Genterapie als hilfreich erwiesen (Floeth 2001).

Der Nutzen des IMT-SPECT bei der non-invasiven Bestimmung des Tumorgrades nach der WHO-Klassifikation bei Gliomen ist umstritten: Einige Studien weisen auf eine hohe Vorhersagekraft des IMT-SPECT bei der Abgrenzung von Gliomen WHO-Grad II versus WHO-Grad III und IV hin (Woesler 1997, Kuwert 1996 und 1997), während andere Studien aufgrund einer breiten Streuung der Werte für die IMT-Aufnahme innerhalb der Tumorgrade dies nicht bestätigen konnten (Bader 1999, Weber 1997).

Eigene Untersuchungen an einer retrospektiv analysierten Gruppe von 58 Patienten mit histologisch gesicherten Gliomen konnten weder einen signifikanten Zusammenhang zwischen der IMT-Aufnahme und dem WHO-Tumorgrad noch zwischen IMT-Aufnahme und Prognose der Patienten feststellen (Schmidt, Floeth 2001).

Ein wahrscheinlich entscheidender Schwachpunkt dieser retrospektiven Studie war es, dass bei der Mehrzahl der Patienten die erste IMT-SPECT-Untersuchung nicht als Baseline-Untersuchung initial bei Erstdiagnose vor jeglicher therapeutischer Maßnahme, sondern erst sekundär Monate oder Jahre nach Diagnosestellung und Therapiebeginn durchgeführt wurde. Auch die Behandlungen waren höchst heterogen und reichten von einfacher Beobachtung, über Biopsie und Beobachtung, Teilresektion oder Radikalresektion bis zu Bestrahlung und Chemotherapie. Bei nicht einheitlichem Ausgangspunkt für das erste IMT-SPECT und sehr heterogener Therapie verwundert es nicht, dass eine Korrelation zur Prognose nicht nachgewiesen werden konnte.

Ein großer Nachteil im Hinblick auf die genaue Bewertung des IMT-SPECT für die Diagnose und Prognose bei Gliomen ist die fehlende Korrelation von histologisch gesicherten Daten und initialer Untersuchung bei Erstdiagnose. Bisher wurde in keiner Studie ein IMT-SPECT bei Erstdiagnose mit anschließender, gezielter stereotaktischer Biopsie in Arealen verschieden stark ausgeprägter IMT-Aufnahme durchgeführt. Die Gründe finden sich in der relativ schlechten räumlichen Auflösung des SPECT (10 bis 15 mm) und die bis vor einigen Jahren noch schwierige Integration von SPECT- oder auch PET-Daten in ein

Neuronavigationssystem. Biopsiert wurde und wird derzeit im Allgemeinen nach dem morphologischen Bild aus CT oder MRT. Bei nicht valider Integration der metabolischen IMT-SPECT-Daten in die morphologischen CT- oder MRT-Daten sind gezielte Biopsien in Arealen unterschiedlicher IMT-Aufnahme nur sehr ungenau möglich. Selbst wenn eine geplante Biopsie verschiedener Tumoreale durchgeführt wurde, so blieb der Operateur den - über die reine Absichtserklärung und den Biopsieplan hinausgehenden - unwiderlegbaren Beweis schuldig, wo die einzelnen Proben tatsächlich entnommen wurden.

Nur die Platzierung eines postoperativ in der Bildgebung eindeutig erkennbaren Markers wie zum Beispiel eines Titankügelchens gewährt die objektive Sicherheit, wo exakt eine Gewebeprobe entnommen wurde und erlaubt damit eine Korrelation der dort in der morphologischen und metabolischen Bildgebung vorliegenden Gewebeeigenschaften mit dem histologischen Befund.

Diese beschriebenen technisch-methodisch bedingten Schwierigkeiten konnten zum einen durch neue Möglichkeiten bei der Integration der Daten der metabolischen Bildgebung in die Neuronavigationsgeräte und zum anderen durch die Entwicklung eines neuen Aminosäure-Tracers, dem Fluor-Ethyl-Tyrosin (FET) überwunden werden.

2 Positronen-Emissions-Tomogramm (PET) mit O-(2-[¹⁸F]-Fluoroethyl)-L-Tyrosin (FET)

Im Jahre 1996 ist es in der Forschungsanlage Jülich gelungen, die ¹⁸F-markierte Aminosäure O-(2-[¹⁸F]-Fluoroethyl)-L-Tyrosin (FET) zu entwickeln (Überblick in Langen 2006). FET kann wie FDG zu anderen PET-Zentren mit einem PET-Scanner aber ohne Zyklotron vor Ort transportiert werden, was einen breiten Einsatz des Aminosäure-PET mit FET in der klinischen Diagnostik ermöglicht (Hamacher 2002, Wester 1999).

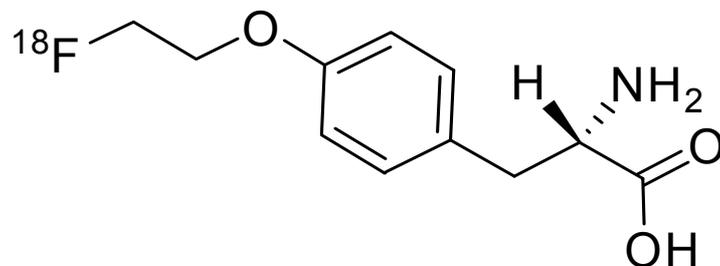


Abbildung 4:

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

2.1 Allgemeine Eigenschaften von FET

Die Aufnahme der Aminosäure FET in Tumorzellen ist stereospezifisch und wird durch transmembranöse Aminosäuretransporter vermittelt. In den Zellen wird FET nicht im Rahmen der Proteinbiosynthese zum Aufbau von Proteinen herangezogen, sondern mit einer Latenz wieder in den Extrazellularraum freigesetzt (Langen 2003, Heiss 1999). Die Strahlenbelastung einer FET-PET-Untersuchung liegt mit drei bis vier mSv im Rahmen üblicher Röntgenuntersuchungen wie z.B. dem Computertomogramm. Die Kosten eines FET-PET liegen in der Größenordnung eines FDG-PET, d.h. ca. 1100 bis 1500 € pro Untersuchung.

Radiosynthese

Die Radiosynthese von FET erfolgte im Institut für Nuklearchemie am Forschungszentrum Jülich durch direkte trägerarme ^{18}F -Fluorierung von O-(2-Tosyloxyethyl)-N-Boc-L-Tyrosin-Methylester mit anschließender Schutzgruppenabspaltung. FET kann in einer Gesamtsynthesezeit von 90 Minuten mit einer radiochemischen Ausbeute von 30 ± 5 Prozent gewonnen werden. Die spezifische Aktivität beträgt etwa 200 GBq/ μmol (Hamacher et al. 2002). Der Tracer wird in einer Phosphatpuffer-Lösung mit einem pH Wert von 6,5 – 8 appliziert. Die Pyrogenfreiheit und Sterilität wird durch Prüfung in externen Speziallabors stichprobenartig sichergestellt.

Toxizität

Es ist davon auszugehen, dass FET generell nicht toxisch ist, und in der Literatur wurden bisher keine Nebenwirkungen beschrieben. Bei über 300 eigenen diagnostischen Anwendungen des FET in der Forschungsanlage Jülich konnten keinerlei Nebenwirkungen festgestellt werden. Die Toxizität des Tracers wurde bei Mäusen nach einer intravenösen Einzelnjektion in die Schwanzvene mit Dosen bis zu 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht getestet (Research and Consulting Company Ltd. Itingen/Schweiz, Project 666887). Kein Tier starb in Folge der Applikation der Testsubstanz. Während und nach der Verabreichung wurden keine Verhaltensauffälligkeiten bei den Tieren beobachtet, auch bei der Sektion wurden keine Auffälligkeiten festgestellt. FET wurde bei Mäusen in Dosen bis zu 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht gut vertragen, d.h. die LD_{50} Werte für FET liegen höher als 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht. Beim Menschen werden Dosen von maximal 400 MBq FET verabreicht. Bei einer spezifischen Radioaktivität von $> 200 \text{ TBq}/\text{mmol}$, welche routinemäßig erreicht wird und einem gegebenen Molekulargewicht von 227 g/mol entspricht dies einer Dosis von weniger als 0,45 μg FET/Patient bzw. 6,5 ng FET/kg Körpergewicht. Diese Dosis liegt um den Faktor 2000 unter der Dosis, die von Mäusen problemlos toleriert wurde.

Stoffwechsel

Zahlreiche Studien weisen darauf hin, dass die erhöhte Aufnahme von FET bei Tumoren auf Transportvorgänge zurückgeht und dass keine relevante Teilnahme von FET bei einem spezifischen Stoffwechselweg existiert. Experimente bei Mäusen haben gezeigt, dass die Radioaktivität 60 Minuten nach der Injektion des FET komplett ausgewaschen und entsprechend keine Aktivität im Pankreas, Hirn und Tumorgewebe mehr nachweisbar war (Wester 1999). In Gliomzelllinien der F98-Ratte zeigte FET keinerlei Einbau in Proteine,

während bei MET ein Einbau von 15 Prozent der Aminosäure nach zwei Stunden Inkubation festgestellt wurde (Langen 2003). Diese experimentellen Daten wurden durch die Beobachtung einer geringen Aufnahme von [^{18}F]-Fluoroethyl-L-Tyrosin (FET) in den Pankreas bei Ganzkörper-Scans beim Menschen bestätigt (Pauleit 2003). Im Gegensatz dazu kommt es bei L- ^{11}C -Tyrosin, welches nachweislich an der Proteinbiosynthese teilnimmt, zu einer intensiven Aufnahme im menschlichen Pankreas (Jager 2001).

FET ist ein Abkömmling des natürlichen Metaboliten L-Tyrosin und ein Einfluss des FET auf biologisch relevante Prozesse musste nicht nur für die Synthese von Proteinen und Schilddrüsenhormonen, sondern auch für die Synthese von Katecholaminen und Melanin nach Hydroxylierung durch die Tyrosin-Hydroxylase in Betracht gezogen werden. Eine relevante Teilnahme von FET bei der Katecholaminsynthese ist unwahrscheinlich, da keine signifikante Aufnahme von FET in den Nebennieren festgestellt werden konnte (Pauleit 2003). Ein Einfluß von FET auf den Melaninhaushalt wurde noch nicht untersucht, erscheint aber sehr unwahrscheinlich. Wenn FET als Substrat der Tyrosin-Hydroxylase in den Melaninhaushalt eingehen würde, müsste man eine erhöhte Aufnahme in Hirnarealen mit einer hohen Konzentration dieses Enzyms wie z.B. in den Basalganglien erwarten. Aus den eigenen Erfahrungen aus über 300 cerebralen FET-PET-Untersuchungen ist die Aufnahme von FET im gesunden Hirn ubiquitär, sehr gleichmäßig und insgesamt sehr gering. Diese geringe Grundspeicherung zeigt keinerlei Unterschied zwischen Hirnrinde, Marklager, Basalganglien, Kleinhirn und Hirnstamm.

In vivo ist FET metabolisch relativ stabil. Der Anteil von intaktem FET an der Gesamtradioaktivität im Blutplasma beträgt nach intravenöser Injektion beim Menschen fünf Minuten nach Gabe etwa 95 Prozent und 120 Minuten nach Gabe 87 Prozent. Daraus lässt sich ableiten, dass der Anteil der Zerfallsprodukte im Verhältnis zum Ausgangssubstrat im menschlichen Plasma relativ gering ist (Pauleit 2003). Im Urin betrug der Anteil von intaktem FET nach 60 Minuten 72 ± 5 Prozent und 150 Minuten p.i. noch 61 ± 3 Prozent, was dafür spricht, dass zwar einige Metaboliten im Körper entstehen, diese dann schnell über die Nieren ausgeschieden werden.

Die vorliegenden Daten zeigen, dass es beim Menschen in vivo nur einen geringen Abbau von FET gibt und dass keine relevante Teilnahme von FET an der Proteinbiosynthese oder einem anderen Stoffwechselweg vorliegt. Der klinische Nutzen von FET ist jedoch durch dieses „inerte“ Verhalten nicht herabgesetzt. Für Methionin (MET) konnte gezeigt werden, dass eine medikamentöse Hemmung der Proteinbiosynthese die Aufnahme dieses Aminosäure-Tracers

in das Gehirn und in Tumoren nicht beeinflusst. Dies untermauert die Vermutung, dass es veränderte Verhältnisse des zellulären Aminosäuretransports sind, welche die Aufnahme eines Tracers in Tumoren bestimmen und nicht eine erhöhte Proteinbiosynthese in dem proliferierenden Gewebe (Ishiwata 1993). Auch beim FET gibt es valide Beweise, dass die erhöhte Aufnahme in bestimmten Tumorarten wie den Gliomen allein durch Transportphänomene bestimmt wird.

Transportmechanismen

Obwohl FET an keinem Stoffwechselfvorgang teilnimmt, scheint die zelluläre Aufnahme spezifisch an Aminosäuretransportmechanismen gebunden zu sein. Verglichen mit seinem D-Isomer zeigt das L-FET eine 24-fach höhere Aufnahme im Hirn von Nacktmäusen, was auf einen stereoselektiven Transport hinweist (Wester 1999). Bei SW 707-Colon-Karzinomzellen wurde eine 70 prozentige Reduktion der FET-Aufnahme durch die Gabe des Aminosäuretransportinhibitors 2-Aminobicyclo-[2,2,1]-heptane-2-carboxylic-acid (BCH) beobachtet (Heiss 1999).

Obwohl BCH oft als spezifischer Inhibitor im System L des Aminosäuretransports angesehen wird, trifft dies nur zu, wenn die Transport-Assays in Abwesenheit von Na^+ durchgeführt werden. Unter physiologischen Bedingungen dagegen hemmt BCH auch die Na^+ -abhängigen generellen Aminosäuretransporter B^{0+} and B^0 . In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass der Transport von FET in Gliomzellen von F98-Ratten zu etwa 70 Prozent aus einer Na^+ -abhängigen Aktivität besteht und zu etwa 30 Prozent über einen Na^+ -unabhängigen Weg verläuft (Langen 2003). Dabei konnten beide Wege durch BCH blockiert werden. Es wird vermutet, dass der Na^+ -unabhängige Transport von FET über System L und der Na^+ -abhängige Transport über B^{0+} and B^0 erfolgt.

Die Ergebnisse klinischer Studien bei verschiedenen Tumorarten zeigen allerdings, dass die Transportmechanismen von FET komplexer sind. Während eine vermehrte FET-Aufnahme bei Gliomen aller WHO-Grade und bei Plattenepithelkarzinomen nachweisbar war, fand sich bei vielen extracranialen Tumoren wie Lymphomen und Adenokarzinomen keinerlei erhöhte FET-Anreicherung im Tumorgewebe (Pauleit 2005a). Dies steht im Gegensatz zu anderen Tyrosin-Tracern wie L-[^{11}C]-Tyrosin (Kole 1997), 2-[^{18}F]-Fluoro-L-Tyrosin (Hustinx 2003), L-3-[^{18}F]-Fluoro-alpha-Methyltyrosin (Inoue 2001) und IMT (Jager 1998). Eine mögliche Erklärung für diesen offenbar selektiven Transport wäre die Aufnahme von FET über einen spezifischen Subtyp des Systems L. Aktuell wird angenommen, dass der Aminosäuretransport

im System L über drei verschiedene Proteine abläuft, nämlich LAT 1, LAT 2 und LAT 3 (Babu 2003, Pineda 1999, Mastroberardino 1998, Kanai 1998).

Expressionsanalysen in Oozyten von *Xenopus laevis* (großer Krallenfrosch) haben gezeigt, dass das radiojodierte Derivat IMT im System L selektiv vom Subtyp LAT 1 transportiert wird, während der Ursprungsmetabolit Tyrosin von LAT 1 und LAT 2 aufgenommen wird (Shikano 2003). Transsimulationsexperimente in Oozyten von *Xenopus laevis* haben gezeigt, dass nach Expression von LAT 1 der Transport von FET über LAT 1 nur gering war (Lahoutte 2004) und man kann daher spekulieren, dass FET selektiv von LAT 2 aufgenommen wird. In Gliomzellen von F98-Ratten wird der Transport von FET durch Serin begleitet (Langen 2003), welches selbst ein Substrat von LAT 2, aber nicht von LAT 1, ist (Meier 2002). Darüberhinaus zeigt FET keine Aufnahme in entzündliches Gewebe (Pauleit 2005a, Kaim 2002, Rau 2002a), wo LAT 2 nicht exprimiert wird (Rau 2002b). Im Zusammenhang damit steht eventuell auch die Aufnahme von FET in der menschlichen Muskulatur (Pauleit 2003), wo LAT 2 exprimiert wird (Verrey 2004).

Zusammenfassend sind die zellulären Transportmechanismen von FET sicherlich spezifisch, aber weitere Forschungen sind notwendig, um die in den Aufnahmeprozess involvierten Aminosäuretransportsysteme zu identifizieren.

Ganzkörperkinetik und Dosimetrie

Die Ganzkörperverteilung von FET wurde in der PET bei sieben Patienten mit Hirntumoren untersucht (Pauleit 2003). Nach intravenöser Applikation von FET zeigte die Radioaktivität im Plasma eine biexponentielle Verteilung und erreichte nach 20 Minuten ein Plateau. Zwischen 20 Minuten und vier Stunden ließ sich dann nur ein geringer Abfall der Radioaktivität feststellen. Messungen der Radioaktivität in Vollblutproben und im Plasma zeigten eine proportionale Verteilung des FET im Plasma und den zellulären Blutanteilen.

Die Ausscheidung von FET im Urin betrug nur 22 Prozent der injizierten Aktivität nach fünf Stunden und war damit relativ gering im Vergleich zu anderen Tyrosin-Derivaten wie IMT, das nach fünf Stunden zu 75 Prozent über den Urin ausgeschieden wird (Schmidt 1997). Dadurch ist die FET-Konzentration im Blutkompartiment während der ersten Stunde nach Applikation relativ hoch und führt entsprechend zur Darstellung der großen Gefäße des Hirns und hier insbesondere der venösen Sinus von Schädeldach und Schädelbasis. Dies führt bei Tumoren mit einem hohen Blutvolumen speziell in den frühen Bildern zu einer sehr starken FET-Anreicherung. In der Ganzkörper-PET zeigte FET eine Stunde nach Injektion die

höchste Aktivität im Harntrakt. Bei allen anderen Organen mit sichtbarer FET-Anreicherung fand sich nur eine geringe FET-Aufnahme mit SUV-(standardized uptake values)-Werten von weniger als 1,6. Erwähnenswert ist eine schwache FET-Akkumulation in der quergestreiften Skelettmuskulatur und im Herzen. Der SUV der Muskulatur lag im Bereich des Wertes der Leber. In den Knochen, dem Knochenmark, der Lunge und den Gallenwegen wurde keine erhöhte Radioaktivität beobachtet. Der Pankreas zeigte nur eine geringe Traceraufnahme.

In den späten Ganzkörper-PET-Messungen drei Stunden nach FET-Injektion konnte eine ähnliche Verteilung des Tracers beobachtet werden wie in den frühen Messungen. Rechnet man die Urinausscheidung hinzu, bleibt die Radioaktivität zwischen den frühen und späten PET-Bildern konstant.

Die Strahlendosis – geschätzt für einen Erwachsenen mit 70 kg Körpergewicht – erreichte als höchste absorbierte Dosis für die Harnblasenwand $60.0 \mu\text{Gy}/\text{MBq}$. Die effektive Dosis betrug $16.5 \mu\text{Sv}/\text{MBq}$, was 6.1 mSv für eine PET-Untersuchung mit 370 MBq FET entspricht. Bei Mäusen betrug die geschätzte effektive Dosis $3.3 \text{ mSv}/370 \text{ MBq}$ (Tang 2003).

Nach intravenöser Injektion von FET erreicht die Speicherung in Hirntumoren und damit die radioaktive Konzentrationsaktivität nach etwa 30 Minuten ein Maximum und nimmt danach langsam ab (Weber 2000). Die Aktivität in der gesunden weißen und grauen Substanz steigt über die erste Stunde nach Injektion des FET kontinuierlich an, wodurch der Tumor-Hirn-Quotient durch die sinkende Aktivität im Tumor bei gleichzeitig steigender Aktivität in der Umgebung zwischen 20 und 60 Minuten nach der Applikation langsam sinkt (Weber 2000).

Eine weitere Studie stellte einen Unterschied in der Kinetik der Traceraufnahme und Aktivität in Abhängigkeit vom Tumorgrading bei Gliomen fest: Höhergradige Gliome WHO-Grad III und IV zeichneten sich durch sinkende Tumor-Hirn-Quotienten zwischen 10 und 40 Minuten nach FET-Injektion aus, während niedriggradige Gliome WHO-Grad II einen steigenden Tumor-Hirn-Quotienten in dieser Messperiode aufwiesen (Weckesser 2005). Als Ursache wurde das in höhergradigen Gliomen deutlich größere Blutvolumen und die damit über eine Stunde relativ konstant hohe, zusätzliche FET-Aktivität aus dem Blut vermutet, was zu einer Überschätzung der FET-Anreicherung in den frühen Bildern führt. Zusätzlich könnte die gestörte Blut-Hirn-Schranke in den Grad III und IV Gliomen zu einer beschleunigten Rückdiffusion von FET aus dem Interzellularraum in den Blutpool und damit zu schneller sinkenden Tumor-Hirn-Quotienten führen.

Weitere Studien sind notwendig, um einen möglichen diagnostischen Wert der Anreicherungskinetik des FET bei verschiedenen Hirntumoren bzw. verschiedenen Tumorgraden der intracerebralen Gliome festzustellen.

2.2 Bildgebung bei Hirntumoren mit dem FET-PET

Alle in dieser Schrift dargestellten und ausgewerteten Untersuchungen mittels FET-PET, FDG-PET, MET-PET und IMT-SPECT fanden im Rahmen von kontrollierten Studien statt und wurden von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt. Die Patienten gaben nach vorheriger, ausführlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis für die Applikation der Tracer mit anschließender Untersuchung im Scanner.

2.2.1 Vergleich von FET-PET und MET-PET

Verschiedene PET-Studien haben belegt, dass die Anreicherung der Aminosäure Methionin (MET) bei intracerebralen Gliomen sehr gut mit der histologisch verifizierten Tumorausdehnung korreliert (Ogawa 1993, Mosskin 1989) und dass die metabolische Information des MET-PET daher besser zur Darstellung der Tumorgrenzen geeignet ist als das morphologische Bild von CT oder MRT. Die Anreicherung der Aminosäure-Tracer in Hirntumoren ist dabei nicht wie die Kontrastanreicherung im CT oder MRT an eine Störung der Blut-Hirn-Schranke gebunden, sondern wird durch einen selektiven transmembranösen Aminosäuretransport vermittelt. Entsprechend wird die Aufnahme von MET oder auch IMT regelhaft auch bei niedriggradigen Gliomen WHO-Grad II, welche keine Störung der Blut-Hirn-Schranke aufweisen, beobachtet (Ribom 2001, Herholz 1998, Ogawa 1993, Mosskin 1989).

Da das MET-PET als Goldstandard der metabolischen Bildgebung mit Aminosäure-Tracern gilt, war es geboten, den neuen PET-Tracer FET in einer Vergleichsstudie zu untersuchen. In einer Gruppe von 16 Patienten mit neu diagnostizierten oder rezidivierenden Hirntumoren zeigte sich eine enge Korrelation zwischen der lokalen Ausdehnung sowie der Stärke der Anreicherung von FET und MET (Weber 2000). Auch der Kontrast zwischen anreicherndem Tumorgewebe und nicht anreicherndem, umgebenden Hirn zeigte bei beiden Tracern keinen Unterschied. Bei einer Rattengliomstudie wurden die Charakteristika der Aufnahme von FET und MET mittels dualer Tracer-Autoradiography verglichen. Die Darstellung der

Tumorausdehnung und die intratumorale Verteilung der Tracer waren vergleichbar und die Tumor-Hirn-Quotienten von FET und MET zeigten eine signifikante Korrelation (Langen 2003).

2.2.2 Vergleich von FET-PET und IMT-SPECT

Eigene Untersuchungen zum Vergleich der Tumordarstellung mittels IMT-SPECT und FET-PET wurden im Rahmen einer prospektiven Studie bei 20 Patienten mit neu diagnostizierten Hirntumoren durchgeführt. Bei methodenbedingt besserer räumlicher Auflösung des PET gegenüber dem SPECT ließ sich eine hohe Übereinstimmung der Tracerverteilung in den Tumoren (siehe Abbildung 5) sowie eine signifikante Korrelation der Tumor-Hirn-Quotienten nachweisen (Pauleit und Floeth 2004).

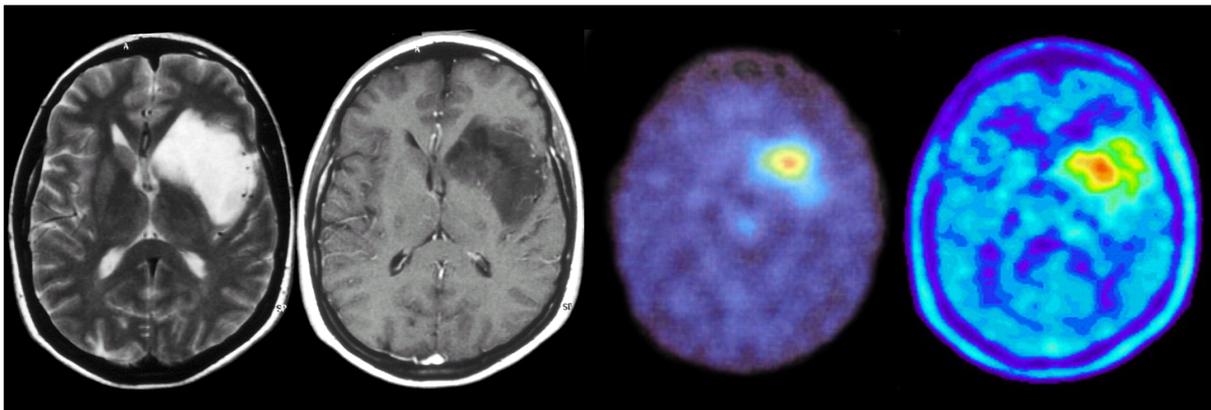


Abbildung 5:

Parallele morphologische und metabolische Darstellung: MRT mit T2-Bild (links) und T1-Bild mit Kontrast (Mitte links) sowie IMT-SPECT (Mitte rechts) und FET-PET (rechts) in axialer Schnittführung.

Die große, in der Tiefe des linken Marklagers gelegene Läsion stellt sich im T2-Bild des MRT (links) als homogene Hyperintensität (Signalanhebung) und im T1-Bild (Mitte links) als relativ gut abgegrenzte Hypointensität (Signalabsenkung) ohne Anreicherung nach Kontrastmittelgabe dar. In der IMT-SPECT (Mitte rechts) findet sich eine relativ umschriebene, zentral starke Traceranreicherung im Sinne eines Hot-Spots. Im FET-PET (rechts) zeigt sich korrespondierend zum SPECT eine deutliche Anreicherung in weiten Anteilen der Läsion, die räumliche Auflösung des PET ist allerdings wesentlich besser. Man erkennt deutlich den Unterschied bei der Darstellung der Läsion, die im morphologischen Bild groß und relativ homogen erscheint, im metabolischen Bild dagegen kleiner und

inhomogen abgebildet wird. Histologisch handelte es sich um ein niedriggradiges Gliom WHO-Grad II.

2.2.3 Prospektive Untersuchungen mit FET-PET bei 150 Patienten

Diese Ergebnisse belegen, dass die klinischen Erfahrungen aus der metabolischen Bildgebung mittels der bekannten und validierten Aminosäure-Tracer MET und IMT auch auf das FET übertragen werden können. Trotzdem war eine systematische Evaluierung der Methode im Vergleich zu der etablierten morphologischen Standardbildgebung mittels MRT notwendig, um den klinischen Wert des FET-PET eindeutig zu bestimmen.

In einem Zeitraum von 6,5 Jahren (Juni 1999 bis Dezember 2005) wurden insgesamt 150 Patienten im Rahmen von prospektiven Studien mittels FET-PET untersucht. Dabei handelte es sich um 131 Patienten mit der Erstdiagnose einer intracerebralen Läsion mit Verdacht auf ein Gliom und bei 19 Patienten um ein bekanntes Gliom mit Verdacht auf ein Tumorrezidiv.

Rezidivgliome (n = 19)

Innerhalb der Gruppe der 19 Patienten mit Rezidivtumoren bei bekanntem Gliom zeigte die Unterteilung entsprechend dem WHO-Grading und die Zuordnung einer signifikanten bzw. nicht signifikanten FET-Aufnahme (FET-positiv bzw. FET-negativ) im PET, dass bei allen Rezidivtumoren eine deutliche FET-Aufnahme unabhängig vom Grading vorlag:

- 1 Gliom WHO-Grad I (Xantho-Astrozytom): FET-positiv
- 6 niedriggradige Gliome WHO-Grad II: Alle FET-positiv
- 3 anaplastische Gliome WHO-Grad III: Alle FET-positiv
- 9 Glioblastome WHO-Grad IV: Alle FET-positiv

Erstdiagnose ohne histologische Sicherung (n = 20)

Innerhalb der Gruppe der 131 erstdiagnostizierten Tumore gab es 20 Patienten, die eine Biopsie ablehnten und deren Läsionen daher zunächst histologisch unklar blieben. In dieser Gruppe zeigte sich bei acht Patienten keine FET-Aufnahme und bei zwölf Patienten eine signifikante FET-Aufnahme im Bereich der Läsion.

Erstdiagnose mit histologischer Sicherung (n = 111)

Bei den verbleibenden 111 Patienten konnte die Histologie durch eine Biopsie oder eine offene Resektion der Läsion gesichert werden: In 83 Fällen handelte es sich um ein Gliom, in zwei Fällen um ein Lymphom, in zehn Fällen um Läsionen mit unspezifischer Histologie und in 16 Fällen um benigne, nicht tumorös-neoplastische Entitäten.

Erstdiagnose eines Glioms (n = 83)

Innerhalb der Gruppe der 83 histologisch verifizierten, erstdiagnostizierten Gliome zeigte die Unterteilung entsprechend dem WHO-Grading und die Zuordnung einer signifikanten bzw. nicht signifikanten FET-Aufnahme (FET-positiv bzw. FET-negativ) im PET ein gemischtes Bild: Während bei den höhergradigen Gliomen WHO-Grad III und IV praktisch jeder Tumor durch eine deutliche FET-Aufnahme gekennzeichnet war, fand sich bei den niedriggradigen Gliomen WHO-Grad II bei einem Drittel der Patienten keine erhöhte FET-Speicherung im Tumor:

2 Gliome WHO-Grad I (pilozytisches Astrozytom): beide FET-positiv

37 niedriggradige Gliome WHO-Grad II

25 (68 Prozent) FET-positiv

12 (32 Prozent) FET-negativ

30 anaplastische Gliome WHO-Grad III

28 (93 Prozent) FET-positiv

2 (7 Prozent) FET-negativ

14 Glioblastome WHO-Grad IV

14 (100 Prozent) FET-positiv

Erstdiagnose eines Lymphoms (n = 2)

Bei den zwei Patienten mit einem histologisch gesicherten Lymphom konnte in beiden Fällen eine deutliche FET-Anreicherung in der Läsion nachgewiesen werden.

Erstdiagnose einer unspezifischen Läsion (n = 10)

Bei den zehn Patienten mit unspezifischer Histologie ohne sicheren Nachweis eines Tumors (chronisches Ödem, Astrogliose, Mikrogliaaktivierung und zum Teil einzelnen, MIB-positiven tumorverdächtigen Zellen) waren drei Läsionen FET-positiv und sieben FET-negativ.

Erstdiagnose einer nicht tumorös-neoplastischen Läsion (n = 16)

Bei den 16 Patienten mit benignen, nicht tumorösen Prozessen zeigte die Unterteilung nach der Entität und die Zuordnung einer signifikanten bzw. nicht signifikanten FET-Aufnahme (FET-positiv bzw. FET-negativ) im PET folgendes Bild:

2 demyelinisierende Herde: einer FET-positiv, einer FET-negativ

6 eitrige infektiöse Prozesse (fünf intracerebrale Abszesse, ein subdurales Empyem)

 2 (40 Prozent) Abszesse FET-positiv

 3 (60 Prozent) Abszesse und 1 Empyem FET-negativ

6 Infarkte: alle FET-negativ

2 Blutungen: beide FET-negativ

Die genaue Analyse der diagnostischen und prognostischen Bedeutung der FET-Aufnahme im PET für die einzelnen Entitäten findet in den folgenden Kapiteln statt.

3 Diagnostische Eigenschaften von FET

3.1 Korrelation von Bildgebung und Histologie mittels Biopsie

Ein grundlegendes Problem aller Studien, die sich mit der klinischen Bedeutung bildgebender Verfahren beschäftigen, ist die verlässliche Korrelation von Signalveränderungen und neuropathologischem Gewebefund. Bei zahlreichen Studien wurde retrospektiv ein durch Tumorresektion oder Biopsie gesicherter histologischer Gesamtbefund einem ausgewählten Signalverhalten in der Bildgebung zugeordnet. Gliome sind histologisch aber extrem heterogene Tumoren - was sich bildmorphologisch nicht immer gut darstellen lässt - und eine einzelne Gewebeprobe kann daher nicht repräsentativ für den Gesamtprozess sein. Die exakte Herkunft eines diagnostizierten Gewebes bezogen auf den Gesamtprozess blieb in den bisherigen Untersuchungen praktisch immer unklar, denn nach offenen Resektionen kann der Operateur anhand der Resektionshöhle nicht nachweisen, wo er welches Gewebe entnommen hat. Mit Hilfe der bildgebenden Kontrollen kann lediglich verifiziert werden, wo sicherlich keine Proben genommen wurden – nämlich dort, wo noch Gewebe vorhanden und unverletzt ist. Selbst wenn eine geplante Biopsie verschiedener Tumorareale durchgeführt wurde, so bleibt der Operateur den unwiderlegbaren Beweis schuldig, wo die einzelnen Proben tatsächlich entnommen wurden. Der Behelf über die Präsentation des Operationsplans oder intraoperativer Bilder der Neuronavigation stellt nur die subjektive Absicht des Biopsierenden bzw. die virtuelle Lokalisation in der Neuronavigation dar, kann aber nicht als objektiver Beweis gelten.

Dabei hat der Operateur die Möglichkeit, im Bereich einer Biopsie einfach einen Marker im Gewebe zu hinterlassen. Meist werden jedoch nur indirekte Zeichen wie Luftsinschlüsse oder Blutkoagel in den postoperativen Kontrollbildern zur Lokalisation des Biopsieortes herangezogen, wobei dies eine nur sehr ungenaue Zuordnung zulässt: Blutungen und Luftperlen können nicht nur im Zielgebiet der Gewebeentnahme, sondern auch im gesamten Zugangsbereich der Biopsie auftreten. Ein Marker bietet bei Biopsien einen hohen Beitrag zur Qualitätssicherung und beendet jegliche Diskussion um den Biopsieort, d.h. er spricht den Operateur bei negativer, unklarer oder auch unerwarteter Histologie vom Verdacht der Fehlbiopsie frei.

Um einen objektiven, reproduzierbaren Beweis der genauen Herkunft einer Gewebeprobe zu erreichen, muss von einer Studie gefordert werden, dass zum einen eine Biopsie (und keine Resektion) durchgeführt und zum anderen ein in der Bildgebung sichtbarer Marker hinterlassen wird. Anhand dieses Markers kann der histologische Befund an genau diesem einen Biopsieort dem Signalverhalten in der morphologischen oder metabolischen Bildgebung an eben diesem Ort zugeordnet werden. Die Platzierung eines Titankügelchens stellt für diese Belange eine elegante Möglichkeit dar, denn es ist unverschieblich, sehr klein, dauerhaft, führt zu keinen Reaktionen im umliegenden Gewebe und kann sowohl im postoperativen CT als auch im MRT eindeutig lokalisiert werden (siehe Abbildungen 6 und 7).

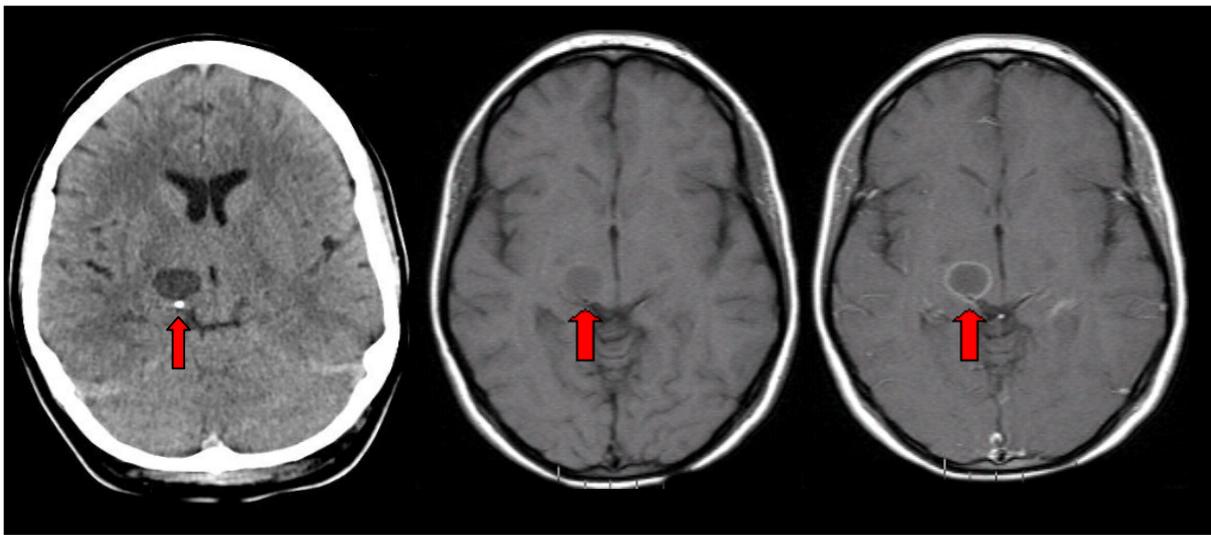


Abbildung 6:

Craniales CT (links) und Schädel-MRT ohne (Mitte) und mit Kontrastmittelgabe (rechts) in axialer Schnitfführung.

Dargestellt wird die Kontrollbildgebung nach stereotaktischer Biopsie einer rechts thalamischen, zystischen Raumforderung mit Platzierung eines Titankügelchens im Biopsieziel. Das postoperative native CT (links) zeigt das Titankügelchen als hellen Punkt am Hinterrand der Zyste (roter Pfeil). Im postoperativen MRT findet sich im nativen T1-Bild (Mitte) und im T1-Bild nach Kontrastmittelgabe (rechts) das Auslöschphänomen des am Ende der Gewebeentnahme hinterlassenen Titankügelchens als schwarzer Punkt in der hinteren Wand der Zyste (roter Pfeil). Das Auslöschphänomen eines Titankügelchens ist grundsätzlich nur im T1-Bild des MRT zu sehen, nicht jedoch im T2-Bild. Eine Vergrößerung der Bilder findet sich in der nächsten Abbildung.

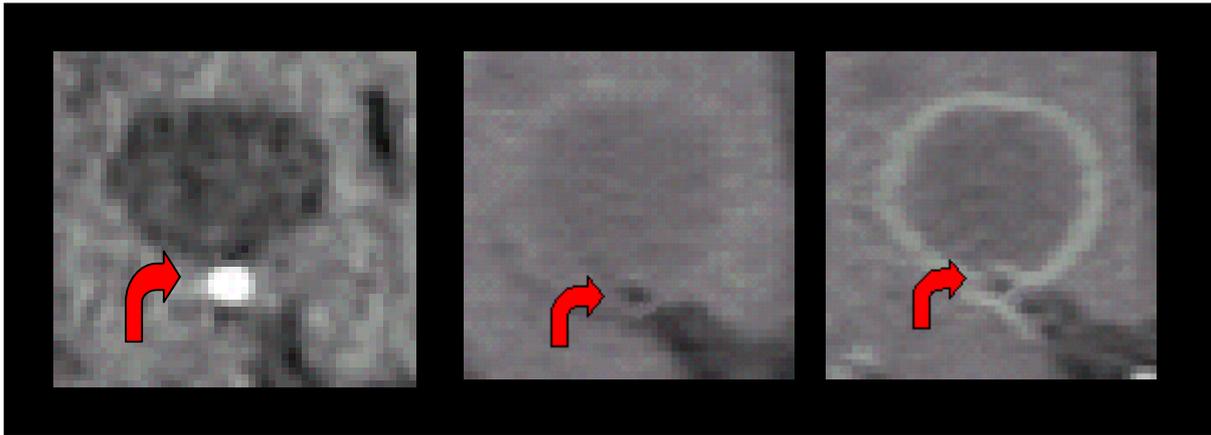


Abbildung 7:

Vergrößerung des oben gezeigten Beispiels. Im nativen CT (links) liegt das Titankügelchen als weißer Punkt exakt in der Hinterwand der Zyste (roter Pfeil). Im postoperativen MRT findet sich im nativen T1-Bild (Mitte) und im T1-Bild nach Kontrastmittelgabe (rechts) das Titankügelchen als schwarzer Punkt in der hinteren Wand der Zyste (roter Pfeil) und zwar im Bereich des dünnen Ringenhancements. Damit ist bewiesen, dass das biopsierte Gewebe exakt aus der nur zwei Millimeter dünnen, Kontrast aufnehmenden Schicht um die Zyste entnommen wurde.

Bei den eigenen Untersuchungen zur diagnostischen Bedeutung des FET wurden im Rahmen einer prospektiven Studie bei Patienten mit Verdacht auf ein Gliom nach einer initialen Bildgebung mit MRT und FET-PET gezielte Biopsien aus Arealen unterschiedlicher Signalgebung in den morphologischen und metabolischen Bildern entnommen. Jede Biopsiestelle wurde mit einem Titankügelchen markiert, um so postoperativ im Kontroll-MRT den Ort der Gewebeentnahmen exakt festzustellen zu können (Floeth und Pauleit 2005a, Pauleit und Floeth 2005b). Damit wurde die zweifelsfreie Zuordnung von histologisch gesicherten Gewebeeigenschaften und Signaleigenschaften der morphologischen und metabolischen Bildgebung gewährleistet.

3.2 Bestimmung der Tumorausdehnung in der Bildgebung

Die Grundlagen zur Bestimmung der diagnostischen Bedeutung des FET wurden dadurch geschaffen, dass bei jedem Patienten mit Verdacht auf einen gliösen Hirntumor (1) parallel eine Baseline-Untersuchung mittels MRT und FET-PET gefolgt von einer automatisierten Überlagerung der morphologischen und metabolischen Signalgebung durch eine Neuronavigations-Software durchgeführt, (2) jede Biopsiestelle am Ende der Gewebeentnahme mit einem Titankügelchen markiert und (3) postoperativ ein Kontroll-MRT zur Feststellung der Lage der Titankügelchens und so des Ortes der Gewebeentnahmen durchgeführt wurde. Damit wurde gewährleistet, dass eine zweifelsfreie Zuordnung von histologisch gesicherten Gewebeeigenschaften und lokalen Signaleigenschaften in der Bildgebung möglich war. Das Verfahren soll anhand eines typischen Beispiels verdeutlicht werden.

Bei einem 30-jährigen Patienten wurde nach einem generalisierten Krampfanfall eine große, nicht raumfordernde und nicht Kontrastmittel aufnehmende, diffuse Läsion in der Tiefe des Temporallappens festgestellt. Die Verdachtsdiagnose anhand der MRT-Bildgebung lautete auf ein niedriggradiges Gliom WHO-Grad II. Vor der geplanten Biopsie wurden ein Standard-MRT mit Gadolinium und ein FET-PET durchgeführt (siehe Abbildung 8).

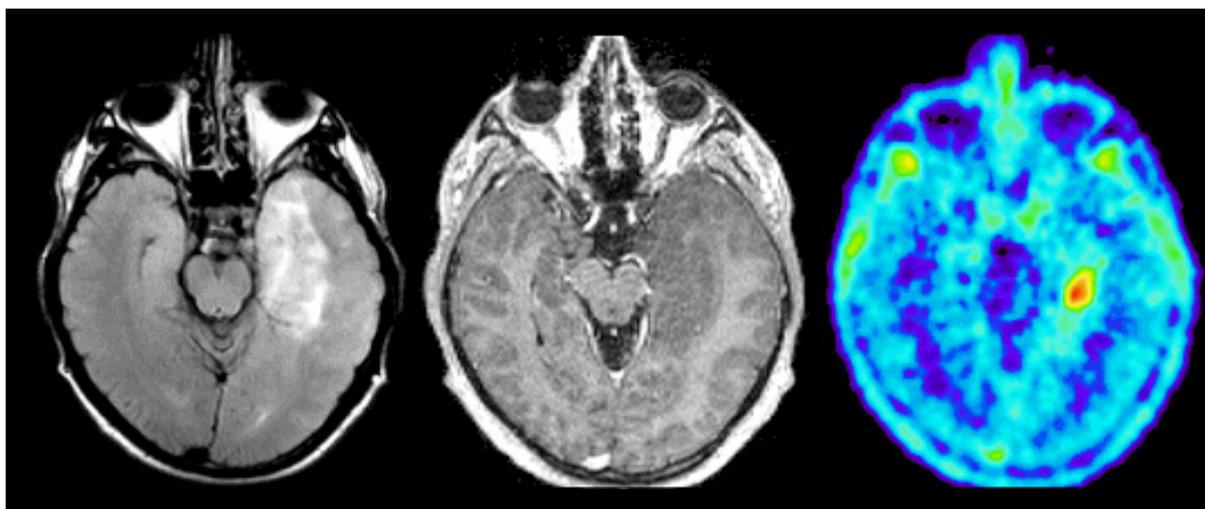


Abbildung 8:

Parallele morphologische und metabolische Darstellung: MRT mit T2-FLAIR-Bild (links) sowie T1-Bild mit Kontrast (Mitte) und FET-PET (rechts) in axialer Schnitfführung.

Die in der Tiefe des linken Schläfenlappens gelegene Läsion stellte sich im MRT präoperativ im T2-FLAIR-Bild (links) als diffuse Hyperintensität (Signalanhebung) und im T1-Bild

(Mitte) als unscharf begrenzte Hypointensität (Signalabsenkung) ohne Anreicherung nach Kontrastmittelgabe dar. Im FET-PET (rechts) zeigte sich in weiten Anteilen der Läsion keinerlei Mehrspeicherung des Tracers, nur temporo-mesial fand sich ein kleines Areal mit deutlicher Mehrspeicherung (Hot-Spot).

Die morphologische Darstellung im MRT zeigte keinen Vorzugsort für eine Biopsie an, denn die Läsion war diffus und ohne scharfe Abgrenzung zur Umgebung und es fand sich kein Areal mit Kontrastanreicherung. Aufgrund der metabolischen Darstellung im FET-PET mit Sichtbarwerdung eines Hot-Spots wurden bei der Biopsieplanung zwei Zielpunkte ausgewählt: Biopsie 1 aus dem Areal, das im MRT Signalveränderungen und im FET-PET den Hot-Spot zeigte (MRT und FET-PET positiv, siehe Abbildung 9) und Biopsie 2 aus dem Areal, das im MRT Signalveränderungen und im FET-PET keinerlei Traceraufnahme zeigte (MRT positiv und FET-PET negativ, siehe Abbildung 10). Die Biopsien wurden nach Integration der Datensätze von MRT und FET-PET in das Navigationsgerät unter neuronavigierter Führung entnommen.

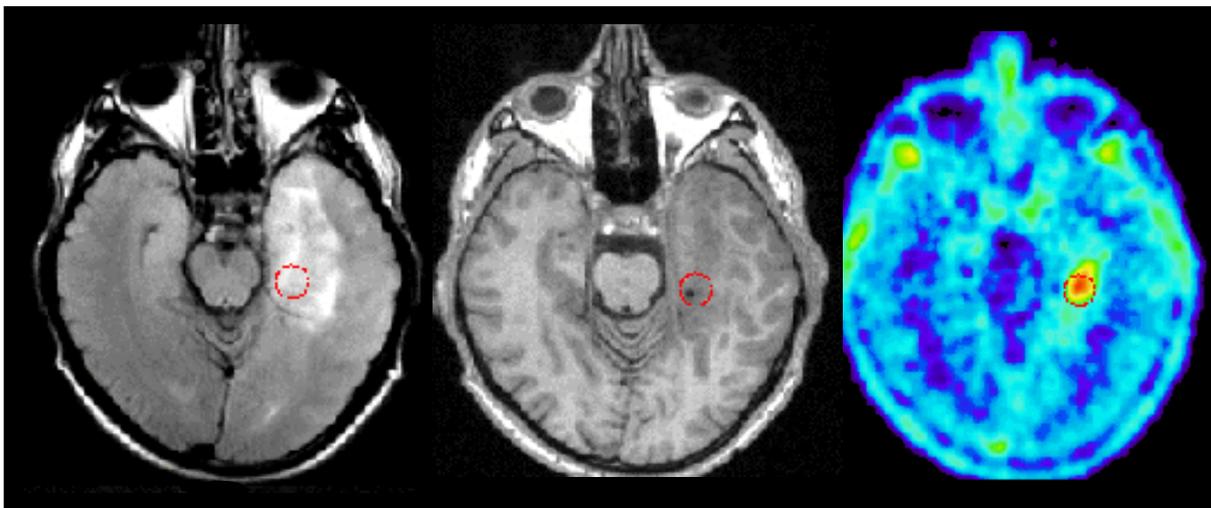


Abbildung 9:

Das postoperative T1-Bild des MRT (Mitte) zeigte im Areal der ersten Biopsie das Auslöschphänomen des am Ende der Gewebeentnahme hinterlassenen ersten Titankügelchens als schwarzen Punkt. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde die Lage des Titankügelchens mit einem roten Kreis markiert und auf das T2-Bild (links) und das präoperative FET-PET (rechts) projiziert. Das erste Titankügelchen lag wie geplant im Areal der Signalveränderungen im MRT sowie der Hot-Spot-Anreicherung des FET. Der histologische Befund aus dieser Biopsiestelle lautete: Anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III.

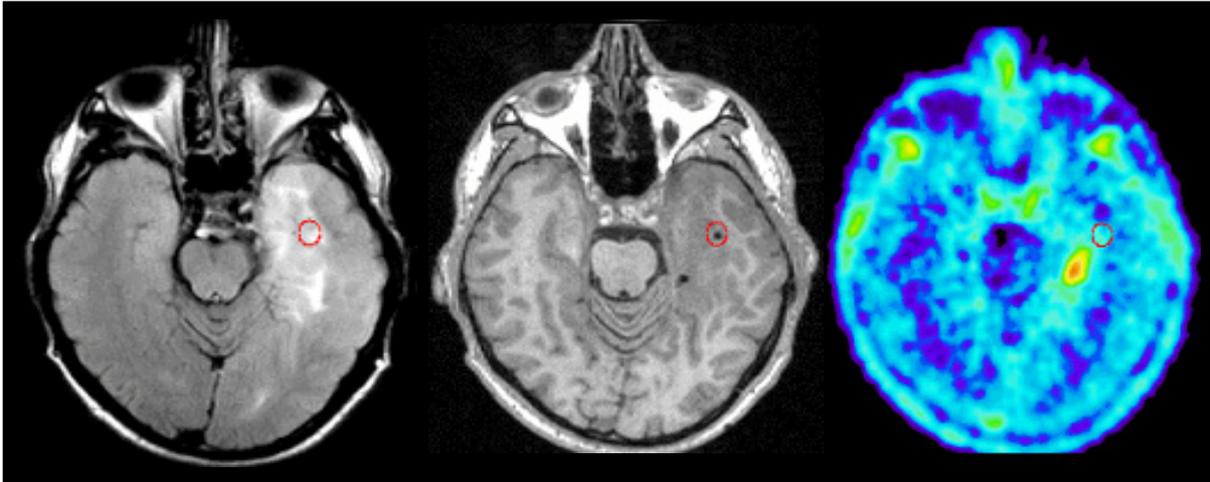


Abbildung 10:

Das postoperative T1-Bild des MRT (Mitte) zeigt im Areal der zweiten Biopsie das Auslöschphänomen des zweiten Titankügelchens als schwarzen Punkt (rote Umrandung). Diese Gewebeentnahme wurde wie geplant in einem Areal mit verändertem Signal im MRT, aber ohne Anreicherung im FET-PET entnommen. Der histologische Befund aus dieser Biopsiestelle lautete: Unspezifischer Befund mit Ödem, reaktiver Astrogliose und Mikrogliaaktivierung sowie Verdacht auf einzelne neoplastische Gliomzellen. Kein Nachweis von Tumorgewebe.

Der illustrierte Fall demonstriert exemplarisch, wie die Heterogenität glialer Tumoren zu einer „Streuung“ der histologischen Diagnose je nach Biopsieort führt. Das MRT spiegelte diese Heterogenität nicht wieder und in dem nicht Kontrast anreichernden Tumor gab es aufgrund der MRT-morphologischen Signalveränderungen keinen Vorzugsort für eine repräsentative Biopsie. Das FET-PET visualisierte dagegen die Heterogenität, denn der größte Teil der MRT-morphologisch definierten, ausgedehnten Läsion zeigte keinerlei erhöhte Traceraufnahme. Lediglich in einem etwa ein Zentimeter großen, hirstammnahen Areal temporo-mesial fand sich eine deutliche FET-Aufnahme. Die Biopsie aus diesem kleinen Teil der Läsion ergab eine histologisch gesicherte Tumordiagnose und zwar - trotz fehlender Kontrastaufnahme im MRT - die Diagnose eines höhergradigen Glioms WHO-Grad III. Aus der Biopsie des Areals, wo lediglich Signalveränderungen im MRT, aber keine erhöhte FET-Aufnahme sichtbar war, konnte dagegen keine Tumordiagnose gestellt werden. Ganz offensichtlich repräsentiert die metabolische Bildgebung über eine erhöhte FET-Aufnahme die - mit den derzeitigen Techniken und Definitionen histologisch nachweisbare - Tumorausdehnung besser als die morphologischen Signalveränderungen im MRT.

Weitere Untersuchungen konnten bestätigen, dass bei großen, diffusen oder multifokalen Tumoren das FET-PET durch die Detektion von Hot-Spots sehr hilfreich für die Biopsieplanung einsetzbar war, insbesondere dann, wenn die Läsionen im MRT relativ homogene Signalveränderungen und keine Kontrastaufnahme zeigten (Messing und Floeth 2002).

Das Problem des „sampling error“, d.h. dass eine Biopsie nicht repräsentativ für den Gesamttumor ist, besteht insbesondere bei den heterogenen Gliomen. Oftmals können anaplastische Herde in einem niedriggradigen Tumor mittels MRT nicht visualisiert und damit für die Biopsie nicht angesteuert werden. Dies führt entweder zu Fehlbiopsien mit falsch negativer Histologie oder zu relativen Fehlbiopsien in niedriggradigen Tumoranteilen mit einer Unterbewertung des in Wahrheit höheren Tumorgrades. Die Zahl falsch negativer Biopsien und die Rate an histologisch „untergradierten“ Gliomen kann durch das FET-PET gesenkt werden.

Aufgrund der ermutigenden initialen Ergebnisse hinsichtlich der diagnostischen Fähigkeiten des FET-PET wurde eine prospektive Studie bei Patienten mit neu diagnostizierten Läsionen mit Verdacht auf ein Gliom durchgeführt. Bei 31 Patienten wurden nach koregistrierter Untersuchung mittels MRT und FET-PET insgesamt 52 neuronavigierte Biopsien entnommen. Die Biopsieziele wurden unterschieden nach Arealen mit abnormalem MRT-Signal und erhöhter FET-Aufnahme sowie Arealen mit abnormalem MRT-Signal aber fehlender FET-Aufnahme. Durch die Markierung mit Titankügelchen konnte für jede Biopsie das MRT-Signalverhalten und die FET-Aufnahme am Biopsieort mit höchster Präzision bestimmt und mit dem histologischen Befund korreliert werden. Ziel der Studie war es festzustellen, ob sich die histologisch verifizierbaren Tumorgrenzen bei Gliomen besser durch das MRT oder das FET-PET definieren lassen. Bei 26 Proben wurde gliöses Tumorgewebe festgestellt und bei 26 Proben nicht-tumoröses Hirngewebe. Das MRT allein erreichte eine Sensitivität von 96 Prozent für die Detektion von Tumorgewebe, aber nur eine Spezifität von 53 Prozent. Wurde zusätzlich zum MRT auch das FET-PET herangezogen, stieg die Spezifität auf 94 Prozent an. Die kombinierte Untersuchung von MRT und FET-PET war bei der non-invasiven Unterscheidung von Tumorgewebe und peritumoralem, normalen Hirngewebe bei Patienten mit neu diagnostizierten Gliomen dem MRT allein deutlich überlegen (Pauleit und Floeth 2005).

3.3 Differenzierung von neoplastisch-tumorösen Läsionen und nicht-neoplastischen, benignen Läsionen

In einer weiteren prospektiven Studie bei Patienten mit intracerebralen Läsionen wurde der prädiktive diagnostische Wert der Kombination von FET-PET und Einzel-Voxel-Magnet-Resonanz-Spektroskopie (MRS) zur Differenzierung von benignen und tumorösen Läsionen untersucht. In einer Serie von 50 konsekutiven Patienten mit der Erstdiagnose einer Läsion, deren erste Differentialdiagnose nach dem MRT-Bild ein Gliom war, wurde vor jeglicher Behandlung parallel eine Untersuchung mit FET-PET und MRS durchgeführt. Eine FET-Aufnahme wurde als erhöht und damit tumorverdächtig (FET-positiv) bewertet, wenn der Tumor-Hirn-Quotient bei 1,6 oder höher lag. In der MRS wurde die Konstellation des Absinkens des neuronalen Markers N-Azetyl-Aspartat (NAA) und gleichzeitigem absoluten Ansteigen des Markers für die Zellproliferation Cholin (Cho) und einem resultierenden NAA/Cho-Quotienten von 0,7 oder weniger als tumorverdächtig bewertet (MRS positiv). Anschließend wurden alle Läsionen gezielt biopsiert und die Histologie mit den Ergebnissen von MRT, FET-PET und MRS verglichen.

Sowohl die FET-Aufnahme im PET als auch der NAA/Cho-Quotient wurden als unabhängige und signifikante Prädiktoren für die histologische Sicherung von Tumorgewebe in einer neu diagnostizierten Läsion identifiziert. Die Spezifität für die Unterscheidung von neoplastisch-tumorösen Läsionen und nicht-neoplastischen, benignen Läsionen lag beim konventionellen MRT bei 68 Prozent und wurde durch die Kombination mit der metabolischen Bildinformation aus FET-PET und MRS auf 95 Prozent gesteigert. Wenn beide metabolischen Untersuchungen mittels FET-PET und MRS negativ (d.h. tumorunverdächtig) waren, dann konnte in keiner der Läsionen durch die Biopsie eine Tumordiagnose gesichert werden. Umgekehrt konnte bei 97 Prozent der Läsionen, deren Untersuchungen mittels FET-PET und MRS positiv (d.h. tumorverdächtig) ausfielen, durch eine Biopsie die Tumordiagnose verifiziert werden. Die Sensitivität und Spezifität für die Detektion von Tumorgewebe lag für die MRS bei 100 und 81 Prozent und für das FET-PET bei 88 und 88 Prozent.

Durch die Kombination der extrem sensitiven MRS und dem sehr spezifischen FET-PET gelang die Unterscheidung von tumorösen und nicht tumorösen Läsionen mit hoher Sicherheit (Floeth und Pauleit 2005).

Bei der Bestimmung der Tumor-Hirn-Quotienten (Relation der FET-Aufnahme im Areal der Läsion der kranken Seite zur FET-Aufnahme im gespiegelten Areal der gesunden Gegenseite) wurde eine Grenze von 1,6 festgelegt. Läsionen mit einem Wert unter 1,6 wurden für die diagnostische Auswertung als FET-negativ eingestuft, Läsionen mit einem Wert von 1,6 oder mehr wurden als FET-positiv gewertet.

Diese Grenze wurde gewählt, da sich in den zahlreichen Biopsien gezeigt hatte, dass der - nach dem Stand der aktuellen neuropathologischen Techniken und Definitionen - sichere histologische Nachweis von Tumorgewebe in aller Regel nur dann gelang, wenn das Gewebe mindestens einen Tumor-Hirn-Quotienten von 1,6 aufgewiesen hatte. Bei Läsionen mit Tumor-Hirn-Quotienten von 1,5 und weniger konnte meist nur eine unspezifische histologische Diagnose (Ödem, Astrogliose und Mikrogliaaktivierung, bei einigen Patienten auch mit einzelnen, tumorverdächtigen Zellen, aber ohne sichere Tumordiagnose) gestellt werden. Es ist möglich, dass diese Läsionen als eine Art Vorläufer für ein im Entstehen befindliches Gliom einzustufen sind (ein Gliom in statu nascendi), aber diese Entität existiert neuropathologisch nicht bzw. ist histologisch nicht definiert.

Nach den derzeitigen histologischen Kriterien für eine Tumordiagnose ließ sich in unserer Studiengruppe ein Gliom erst dann bioptisch nachweisen, wenn die FET-Aufnahme eine gewisse Grenze erreicht hatte - diese diagnostische Grenze lag bei einem Tumor-Hirn-Quotienten von mindestens 1,6.

Nachfolgend findet sich je ein Beispiel einer im MRT neu diagnostizierten, unbehandelten Läsion mit Verdacht auf ein Gliom mit positiven (siehe Abbildung 11) und negativen (siehe Abbildung 12) Befunden in der metabolischen Bildgebung mittels FET-PET und MRS:

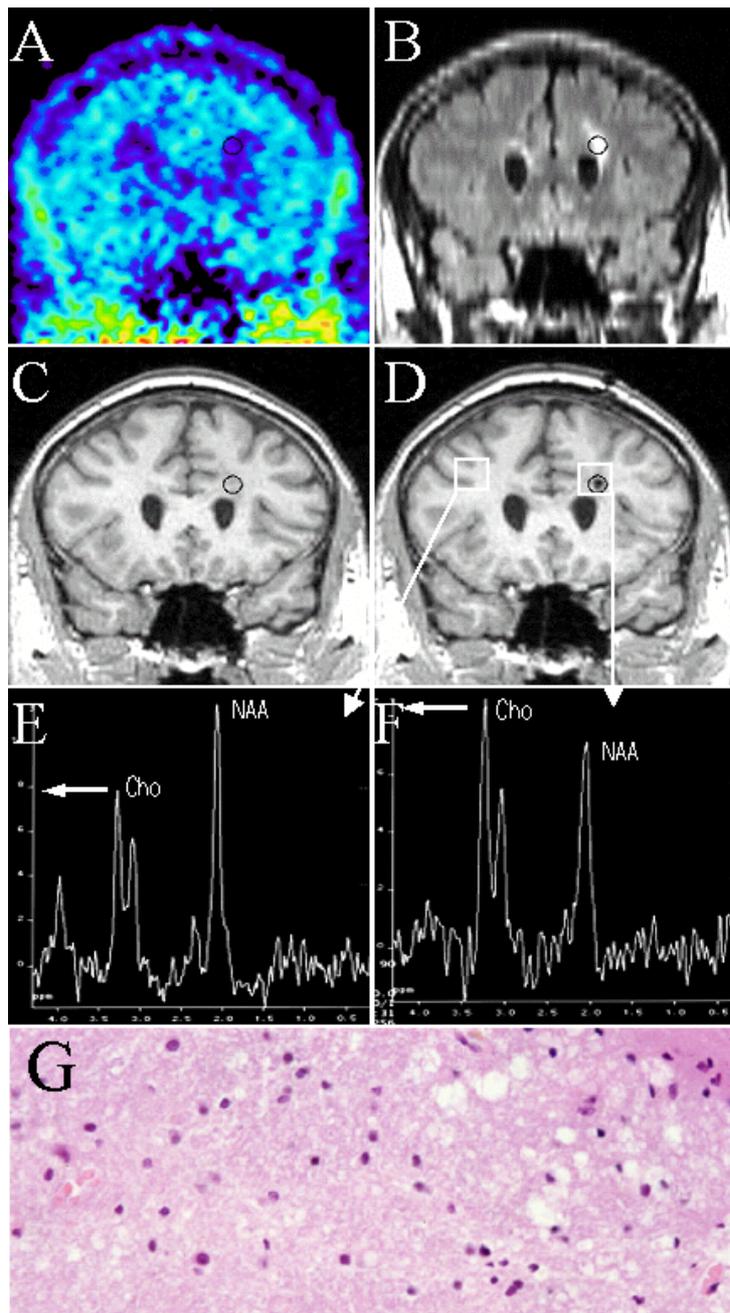


Abbildung 11:

FET-PET, MRT, MRS und Histologie eines 39-jährigen Patienten mit Kopfschmerzen und Sehstörungen.

Im FET-PET (A) fand sich keine erhöhte Aminosäureaufnahme. Im präoperativen MRT zeigte sich im T2-FLAIR- (B) und im T1-Bild (C) eine links frontale, periventrikuläre Läsion. Im postoperativen T1-Bild (D) stellt sich das Titankügelchen zentral in der Läsion dar. Die Voxel für die MRS auf der Seite der Läsion (F) und auf der gesunden Gegenseite (E) sind als weiße Quadrate dargestellt. Die MRS der gesunden rechten Seite (E) zeigt ein normales Spektrum mit hohem NAA-Peak und mittelhohem Cholin-Peak. Im Bereich der Läsion ist der

NAA-Peak abgesunken, der Cholin-Peak ist dagegen nur relativ, aber nicht absolut angestiegen und der Quotient NAA/Cho liegt mit 0,9 nicht im tumorverdächtigen Bereich. In der Histologie (G) fand sich Marklagergewebe mit reaktiver Astroglieose, Ödem und leichter Mikrogliaaktivierung, kein Nachweis von Tumorzellen, Entzündung oder Entmarkung.

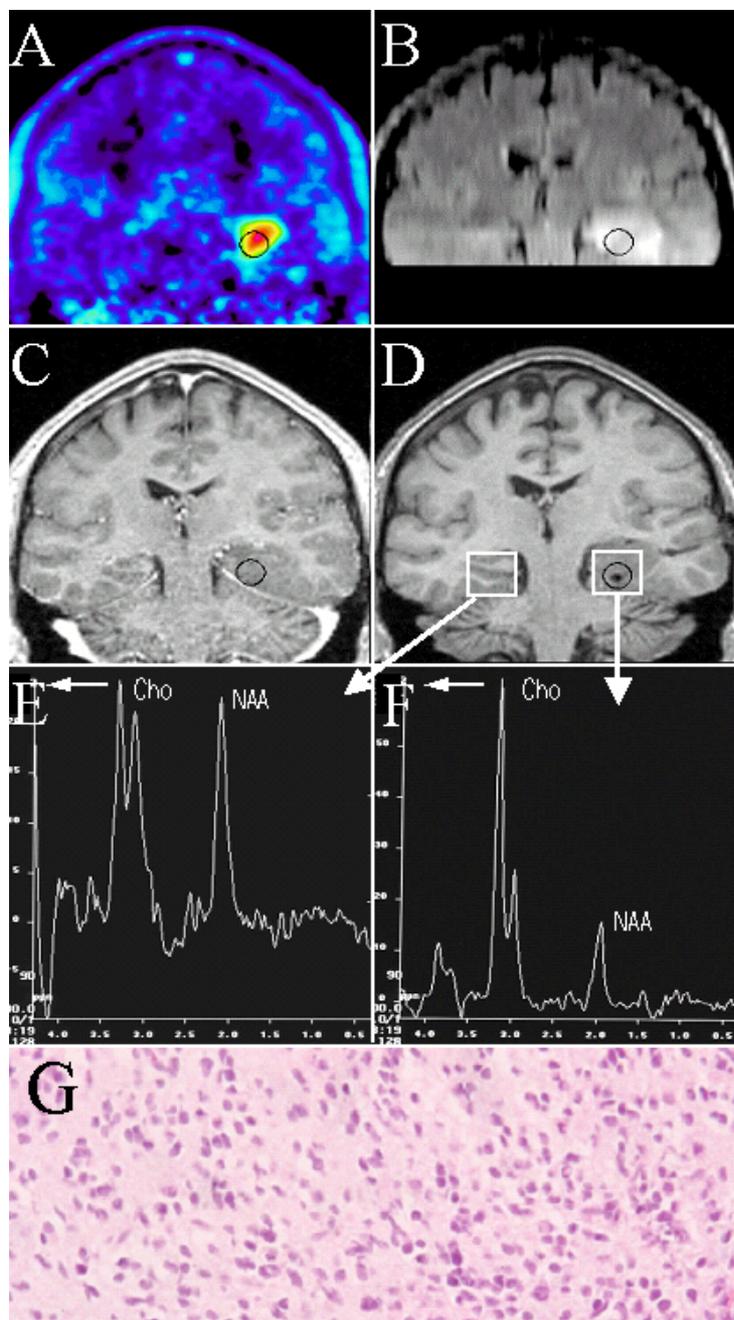


Abbildung 12:

FET-PET, MRT, MRS und Histologie eines 29-jährigen Patienten mit einem schweren Psychosyndrom nach einmaligem Krampfanfall.

Im FET-PET (A) fand sich ein kleines Areal mit deutlich erhöhter FET-Aufnahme (Tumor-Hirn-Quotient 2,8) im Sinne eines Hot-Spots. Im präoperativen MRT zeigte sich im T2-

FLAIR- (B) und im T1-Bild (C) eine deutlich größere, links temporale Läsion. Im postoperativen T1-Bild (D) stellt sich das Titankügelchen zentral im Areal des Hot-Spots der Läsion als Zeichen der korrekten Biopsie dar. Die Voxel für die MRS sind eingezeichnet. Die MRS der gesunden rechten Seite (E) zeigt ein normales Spektrum mit etwa gleich hohem NAA- und Cholin-Peak. Auf der Seite der Läsion ist der NAA-Peak (als Zeichen des neuronalen Untergangs) stark abgesunken, der Cholin-Peak ist dagegen (als Zeichen der zellulären Proliferation) absolut angestiegen und der Quotient NAA/Cho liegt mit 0,3 deutlich im tumorverdächtigen Bereich. In der Histologie (G) fand sich ein anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III.

Die Ergebnisse dieser drei Studien haben ein sehr positives Bild vom diagnostischen Nutzen metabolischer Bildgebung mittels FET-PET und MRS abgegeben und in der Konsequenz zu einem neuen Vorgehen bei Patienten mit erstdiagnostizierten, gliomverdächtigen Läsionen geführt: Wenn durch die Standarddiagnostik mittels kontrastverstärkter MRT-Bildgebung die Diagnose eines Glioms nicht sicher gestellt werden kann, sollte zunächst eine MRS durchgeführt werden. Diese hat eine Sensitivität von 100 Prozent und erlaubt bei einem negativen Ergebnis den faktischen Ausschluss einer - mit den derzeitigen histologischen Mitteln nachweisbaren - tumorös-neoplastischen Läsion. Eine Biopsie wird damit in ihrem Nutzen sehr fraglich und daher sind zunächst engmaschige MRT-Verlaufskontrollen vorzuziehen.

Bei einer positiven MRS ist bei einer Spezifität von 81 Prozent eine Biopsie in kleinen, klar abgegrenzten Läsionen auch ohne FET-PET gerechtfertigt, denn die Auswahl des Biopsieortes wird durch das FET-PET in einer kleinen, vom MRT klar definierten Läsion nicht verbessert. Bei großen, diffusen und multifokalen Läsionen dagegen sollte ein FET-PET zur Identifikation von Hot-Spots durchgeführt werden, wodurch die Spezifität auf 97 Prozent gesteigert und so die Rate von Fehlbiopsien und Undergrading in den heterogenen Gliomen minimiert wird.

3.4 Tumorausdehnung im MRT und FET-PET in Abhängigkeit vom WHO-Grad des Glioms

Bei insgesamt 83 FET-PET-Untersuchungen von Patienten mit einem primär diagnostizierten Gliom erbrachte der Vergleich der maximalen Ausdehnung der Signalveränderungen im MRT und der maximalen Ausdehnung der erhöhten FET-Aufnahme einen grundsätzlichen Unterschied zwischen den niedriggradigen und den höhergradigen Gliomen.

Bei den niedriggradigen WHO-Grad II Gliomen war das Areal der erhöhten FET-Speicherung in allen Fällen kleiner bis deutlich kleiner verglichen mit dem Areal der Signalveränderungen im MRT (siehe Abbildung 13), und es fand sich in keinem Fall eine FET-Speicherung ausserhalb der MRT-morphologisch definierten Läsion (d.h. die FET-Aufnahme lag stets innerhalb der Grenzen der MRT-morphologischen Signalveränderungen).

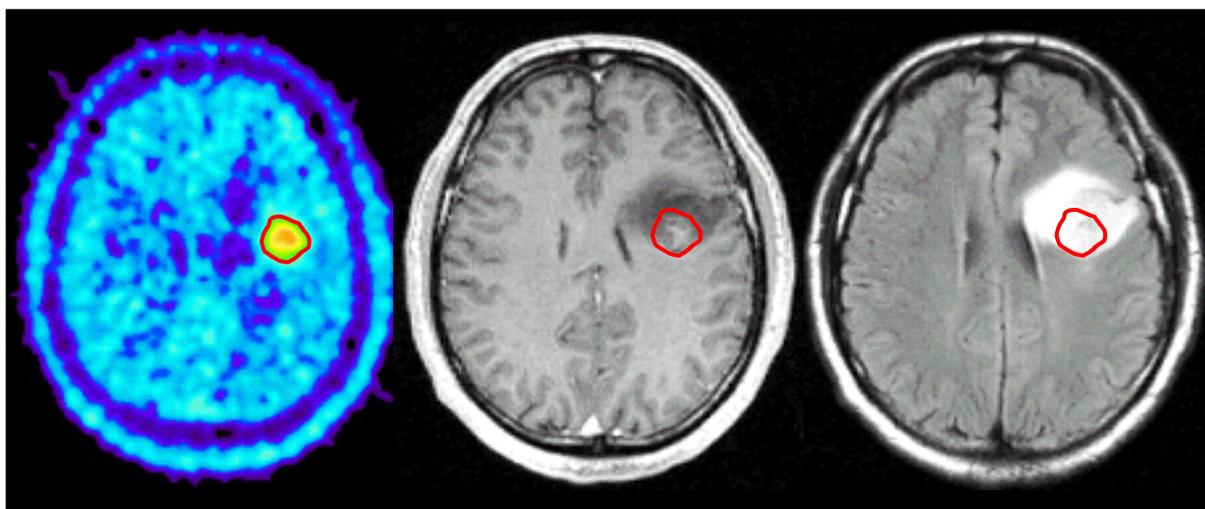


Abbildung 13:

FET-PET (links) und MRT mit T1-Bild nach Kontrastmittelgabe (Mitte) sowie T2-FLAIR-Bild (rechts) in axialer Schnittführung.

Das Areal der signifikant erhöhten FET-Speicherung im PET (links) liegt bei diesem links in der Tiefe des frontalen Marklagers gelegenen Astrozytom WHO-Grad II innerhalb der Begrenzung der im MRT sichtbaren Signalveränderungen im T1- und T2-FLAIR-Bild. Die Aufnahme ist dabei von der Ausdehnung (angezeigt durch die Überlagerung der roten Umrandung vom PET auf das MRT) deutlich kleiner als die MRT-morphologisch dargestellten Tumorgrenzen.

Bei den höhergradigen Gliomen WHO-Grad III und insbesondere bei den Glioblastomen WHO-Grad IV zeigten sich dagegen in 20 Prozent der Fälle Areale mit deutlich erhöhter FET-Aufnahme, die bis zu 20 Millimeter über die Signalveränderungen im MRT hinausgingen (siehe Abbildung 14) oder es fanden sich sogar Zweitherde im FET-PET, die im MRT (noch) nicht dargestellt waren (Abbildung 15).

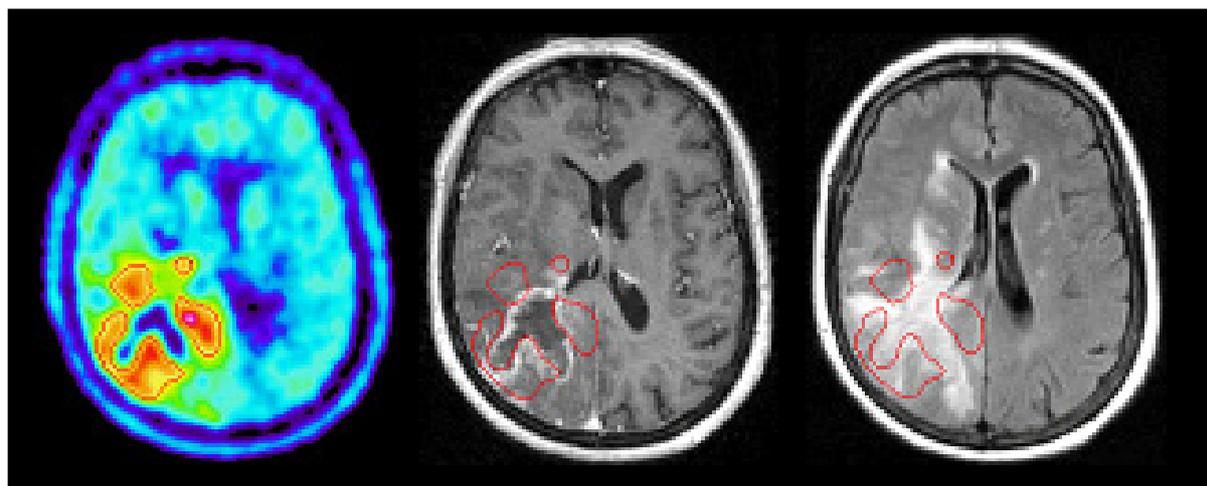


Abbildung 14:

FET-PET (links) und MRT mit T1-Bild nach Kontrastmittelgabe (Mitte) sowie T2-FLAIR-Bild (rechts) in axialer Schnitfführung.

Die Regionen der signifikant erhöhten FET-Speicherung (links) bei diesem rechts occipitalen Glioblastom WHO-Grad IV überschreitet deutlich die Begrenzung der MRT-morphologisch sichtbaren Signalveränderungen. Die Überlagerung der Areale mit erhöhter FET-Aufnahme (rote Umrandung) auf die MRT-Bilder im T1-Bild nach Kontrastmittelgabe (Mitte) zeigt, dass die FET-Aufnahme und die Kontrastmittelaufnahme im MRT nicht korrelieren.

Die Areale der erhöhten FET-Aufnahme überschreiten sogar die Grenzen der Signalveränderungen im T2-FLAIR-Bild (rechts) und zeigen sich damit auch in MRT-morphologisch unauffälligen Regionen. Der Bereich der zentralen Nekrose stellt sich im FET-PET als Speicherdefekt dar.

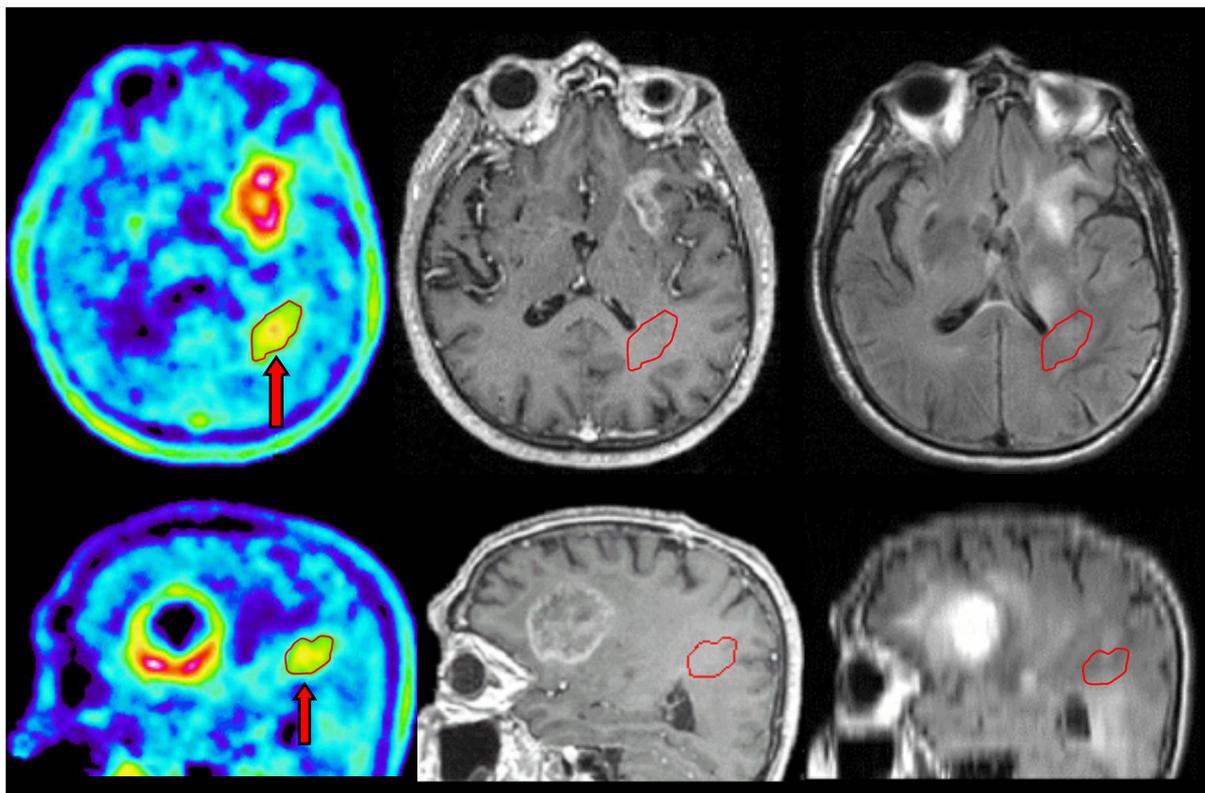


Abbildung 15:

FET-PET (links) und MRT mit T1-Bild nach Kontrastmittelgabe (Mitte) und T2-FLAIR-Bild (rechts) in axialer (obere Reihe) und sagittaler (untere Reihe) Schnittführung.

Bei einem 74-jährigen Patienten wurde MRT-morphologisch eine solitäre, ringförmig Kontrast aufnehmende Raumforderung links frontal mit zentraler Hypointensität festgestellt. Im FET-PET stellte sich dieser große, links frontale Herd korrespondierend mit einer deutlich erhöhten FET-Aufnahme dar. Das FET-PET zeigte jedoch noch einen zweiten, etwa 6 cm weiter dorsal gelegenen kleinen Herd links occipital am Hinterhorn (roter Pfeil). Die Überlagerung (rote Umrandung) dieses zweiten Herdes auf die korrespondierenden Schichten ließ im MRT in diesem Areal keine Signalveränderungen erkennen. Beide Tumoren wurden stereotaktisch biopsiert: Bei dem großen frontalen - in MRT und FET-PET dargestellten - Herd wurde ein Glioblastom WHO-Grad IV diagnostiziert. Bei dem kleineren occipitalen - nur im FET-PET, nicht jedoch im MRT dargestellten - Herd wurde ein anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III festgestellt.

Durch die zahlreichen Biopsien bei den oben genannten Studien konnte belegt werden, dass die nach gängigen histologischen Kriterien definierbaren Tumorgrenzen bei Gliomen mittels FET-PET besser als mit dem MRT darstellbar sind. Daher kann man die Schlussfolgerung

ziehen, dass bei niedriggradigen Gliomen WHO-Grad II die histologisch verifizierbare Tumorausdehnung mittels MRT tendenziell überschätzt wird, da das „auffällige“ Areal im MRT in der Regel größer ist als im FET-PET. Bei den höhergradigen Gliomen WHO-Grad III und IV scheint die Tumorausdehnung im MRT dagegen eher unterschätzt zu werden, denn die im FET-PET dargestellten, tumorverdächtigen Areale gehen teilweise weit über die Signalveränderungen im MRT hinaus. Diese Beobachtungen sollten in die Therapieplanungen bei lokalen Verfahren (Resektion, Bestrahlung, lokale Immuntherapien) einbezogen werden.

3.5 Grading von Gliomen

Die Differenzierung des histologischen Grades nach der WHO-Klassifikation ist im Hinblick auf die Therapie und Prognose eine der wichtigen Fragen an die Bildgebung bei Erstdiagnose eines mutmaßlichen Glioms. Klassischerweise sollten die niedriggradigen Gliome WHO-Grad II im MRT keine Kontrastaufnahme nach Gadoliniumgabe zeigen, während die anaplastischen Gliome WHO-Grad III und die Glioblastome WHO-Grad IV durch ein deutliches Kontrastmittelenhancement auffallen.

Bei eigenen Untersuchungen an einer Gruppe von 50 konsekutiven Patienten mit neu diagnostizierten, bisher unbehandelten intracerebralen Läsionen mit Verdacht auf ein Gliom hat die Korrelation von präoperativer Bildgebung mittels MRT und histologischem Befund gezeigt, dass das Gadolinium-Enhancement kein verlässlicher Parameter zur Vorhersage des Tumorgrades ist: Bei nur fünf von 13 anaplastischen Gliomen WHO-Grad III (38 Prozent), aber bei fünf von 12 diffusen Gliomen WHO-Grad II (42 Prozent) war eine Kontrastanreicherung nachweisbar (Floeth 2005 a). Dies bestätigt unzweifelhaft, dass es höhergradige Gliome Grad III gibt, die im MRT nicht anreichern; ihr Anteil wird in der Literatur mit etwa 30 Prozent angegeben (Scott 2002). Nach den eigenen Untersuchungen finden sich aber auch Kontrast anreichernde niedriggradige Gliome Grad II, deren Häufigkeit weit über eine zu vernachlässigende Ausnahme hinaus geht.

Da sich die morphologischen Verfahren von CT und MRT zum Grading bei Gliomen als nur bedingt zuverlässig erwiesen haben, wurden auch die metabolischen bildgebenden Verfahren auf ihr Potential zum Gliom-Grading überprüft. Bei den drei gut evaluierten und verbreiteten Verfahren FDG-PET, MET-PET und IMT-SPECT sind die Ergebnisse sehr kontrovers und der Nutzen daher umstritten (siehe entsprechende Kapitel). Bei allen größeren Serien hat sich

zeigt, dass es keine valide Trennschärfe zwischen der Traceraufnahme und dem Tumorgrad gibt.

Auch das FET wurde nach der klinischen Einführung auf sein Potential beim Tumorgrading untersucht. Ein signifikanter Unterschied der Tumor-Hirn-Quotienten von niedriggradigen Gliomen WHO-Grad II und höhergradigen Gliomen WHO-Grad III wurde bei Tracerkinetikstudien in den frühen FET-PET-Bildern 10 Minuten nach Injektion festgestellt. In den späteren Bildern 40 Minuten nach FET-Injektion war der Unterschied dann nicht mehr signifikant (Weckesser 2005). Ursache ist eine initial geringe FET-Aufnahme bei Gliomen WHO-Grad II, welche sich dann - wie im normalen Hirngewebe auch - langsam erhöht, während bei Gliomen Grad III und IV initial eine hohe FET-Aufnahme stattfindet, die dann aber wieder absinkt. Dadurch ergibt sich kurz nach der Injektion ein deutlicher Kontrast zwischen Hirngewebe, niedriggradigen Gliomen und höhergradigen Gliomen, der sich durch die Annäherung der FET-Aufnahme im Verlauf aber abschwächt. Bei einer Untersuchung von 53 Patienten mit Verdacht auf ein Tumorrezidiv bei bereits bekannten und therapierten Gliomen wurde ein leichter, aber nicht signifikanter Unterschied der Tumor-Hirn-Quotienten von WHO-Grad II, III und IV Gliomen festgestellt (Pöpperl 2004).

Eigene Untersuchungen im Rahmen einer prospektiven Studie bei 31 Patienten mit neu diagnostizierten Gliomen aller Grade zeigten einen Trend zu höheren Tumor-Hirn-Quotienten bei höhergradigen Gliomen WHO-Grad III und IV. Der Unterschied zu den niedriggradigen Gliomen WHO-Grad II war jedoch nicht signifikant und innerhalb der Tumorgrade zeigte sich eine deutliche Überlappung der Werte (Pauleit und Floeth 2005).

Zusammengefasst gleichen die Ergebnisse aus den FET-PET-Untersuchungen inhaltlich recht genau denen der anderen Aminosäure-Tracer (Langen 2002, Jager 2001) und es muss gefolgert werden, dass sich auch das FET-PET nicht zu einer vielversprechenden Methode im Hinblick auf die Differenzierung von niedriggradigen und höhergradigen Gliomen entwickelt.

3.6 Differentialdiagnose

3.6.1 Differentialdiagnose von ringförmig Kontrast anreichernden Läsionen (Ringenhancements)

Bei tierexperimentellen Untersuchungen wurde gezeigt, dass FET im Gegensatz zu FDG und MET nicht in entzündlichem Gewebe und nicht in entzündlich veränderten Lymphknoten angereichert wird (Kaim 2002, Rau 2002 a). Diese Ergebnisse führten zu der Hoffnung, dass FET beim Menschen in der Lage ist, intracerebrale maligne tumoröse Läsionen von benignen entzündlich-infektiösen Läsionen zu unterscheiden.

Eigene prospektive Untersuchungen zur Differenzierung von benignen und malignen ringförmig Kontrastmittel anreichernden Läsionen (Ringenhancements) konnten diese experimentellen Beobachtungen nicht bestätigen. Bei einer Gruppe von 15 klinisch stabilen Patienten (siehe Tabelle 2) mit neu diagnostizierten, solitären, im MRT rein ringförmig Kontrastmittel aufnehmenden Läsionen mit der Differentialdiagnose eines malignen tumorösen Prozesses (speziell eines höhergradigen Glioms) oder einer benignen, nicht tumorösen Läsion (speziell eines Abszesses) wurde vor jeglicher Therapie ein MRT und ein FET-PET durchgeführt.

| Patient | Alter | Sex | Lokalisation | | FET-PET Quotient | | Histologische | |
|------------------------------------|-------|-----|--------------|-------------|---------------------|---|------------------|------|
| | | | Seite | Topographie | | | Diagnose | Grad |
| Maligne, tumoröse Läsionen | | | | | | | | |
| G-B | 64 | M | R | F | 2,7 | + | Glioblastom | IV |
| A-D | 45 | M | R | T-P | 2,4 | + | Astrozytom | III |
| R-S | 70 | F | R | T | 1,9 | + | Glioblastom | IV |
| F-E | 53 | M | R | T | 2,4 | + | Glioblastom | IV |
| A-K | 62 | M | L | F | 2,9 | + | Glioblastom | IV |
| F-J-W | 69 | M | L | O | 2,3 | + | Glioblastom | IV |
| Gutartige, nicht tumoröse Läsionen | | | | | | | | |
| A-J | 67 | M | R | T | 1,3 | - | Abszess | |
| G-K | 53 | M | R | T | 1,3 | - | Abszess | |
| K-S | 62 | M | L | P | 2,1 | + | Abszess | |
| W-S | 51 | M | R | P | 1,6 | + | Abszess | |
| C-V | 44 | M | R | F | 1,2 | - | Abszess | |
| M-L-H | 24 | M | L | F | 1,2 | - | Empyem | |
| Y-G | 50 | F | L | F | 2,0 | + | Demyelinisierung | |
| W-L | 62 | M | R | F | 1,3 | - | Blutung | |
| K-H-G | 57 | M | R | T | 1,2 | - | Blutung | |

Tabelle 2:

Patienten mit solitärem Ringenhancement im MRT

Altersangabe in Jahren bei Erstdiagnose; Sex: M = Männlich, W = Weiblich;

Lokalisation: R = Rechts, L = Links, F = Frontal, P = Parietal, T = Temporal, O = Occipital;

FET-PET, mittlerer Tumor-Hirn-Quotient (Werte ab 1,6 pathologisch):

(+) = pathologische FET-Aufnahme, (-) = normale FET-Aufnahme;

Grad = Tumorgad nach der WHO-Klassifikation für Gliome.

Patienten mit systemischen Zeichen einer Infektion wie Meningismus, Fieber oder CRP-Anstieg und einem entsprechend hochgradigen Verdacht auf einen Hirnabszeß, aber auch Patienten mit sich rasch progredient verschlechternder Klinik oder Vigilanzstörung und einem entsprechend fehlenden Zeitfenster für eine elektive Diagnostik wurden ausgeschlossen. Läsionen mit Arealen solider oder knotiger Anreicherung aber auch multifokale Ringenhancements wurden ebenfalls ausgeschlossen, da bei dieser Konstellation die Diagnose eines Tumors bzw. eines metastatischen Geschehens sehr wahrscheinlich war. Bei allen Patienten wurde schließlich eine stereotaktische Biopsie zur histologischen Diagnosesicherung durchgeführt.

Die Grenze für eine pathologische FET-Aufnahme wurde - wie bei der Studie zum bioptischen Nachweis von Gliomgewebe gegenüber peritumoral-reaktivem Gewebe - bei einem mittleren Tumor-Hirn-Quotienten von 1,6 festgelegt. Ringenhancements mit einem Quotienten von 1,5 oder weniger wurden als FET-negativ und damit als nicht tumorverdächtig bewertet. Dagegen galten Läsionen mit einem Tumor-Hirn-Quotienten von 1,6 oder mehr als pathologisch und tumorverdächtig.

Histologisch handelte es sich in sechs Fällen um ein höhergradiges Gliom (fünf Glioblastome WHO-Grad IV und ein anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III). Bei allen diesen Tumoren zeigte sich im FET-PET eine pathologische Traceranreicherung (mittlerer Tumor-Hirn-Quotient $\geq 1,6$). Bei neun Patienten wurde dagegen eine nicht tumoröse Entität als Ursache für das Ringenhancement gefunden: Zwei ältere Blutungen (sogenannte Schokoladenzysten), ein subdurales Empyem, eine akut demyelinisierende Läsion mit stark entzündlicher Reaktion und fünf eitrige Abszesse. Bei sechs dieser benignen Läsionen wurde keine pathologische FET-Anreicherung (mittlerer Tumor-Hirn-Quotient $\leq 1,5$) festgestellt. Bei zwei Abszessen (siehe Abbildung 16) und der demyelinisierenden Läsion (siehe Abbildung 17) fand sich jedoch eine pathologische FET-Aufnahme, die nicht von der tumorösen FET-Aufnahme unterschieden werden konnte (siehe Abbildungen).

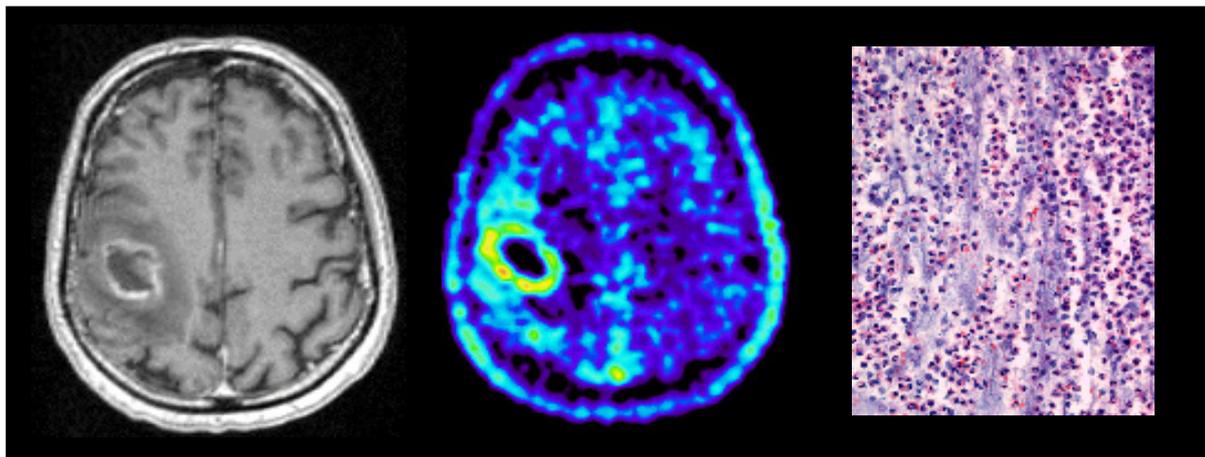


Abbildung 16:

MRT mit T1-Bild nach Kontrastmittelgabe (links) und FET-PET (Mitte) in axialer Schnittführung sowie Histologie (rechts, Hematoxylin-Eosin-Färbung).

Das MRT (links) ließ eine rechts parietale Läsion mit dünner, ringförmiger Kontrastaufnahme, zentraler Hypointensität und perifokalem Ödem erkennen. Auch im FET-PET (Mitte) fand sich korrespondierend eine ringförmige, signifikante Speicherung des Tracers. Histologisch (rechts) wurde ein eitriger Abszeß mit teilweise nekrotischen Granulozyten in einer fibrinoiden Matrix nachgewiesen (Patient W-S).

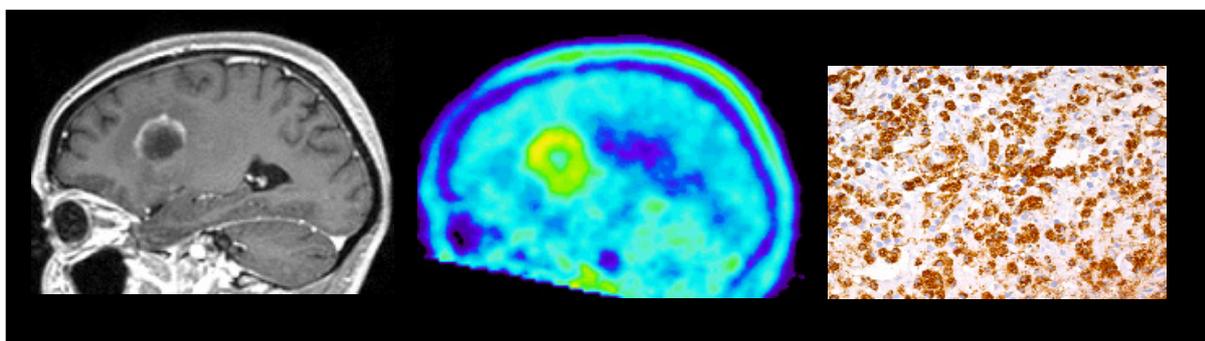


Abbildung 17:

MRT mit T1-Bild nach Kontrastmittelgabe (links) und FET-PET (Mitte) in sagittaler Schnittführung sowie Histologie (rechts, Immunhistochemische Färbung für Makrophagen CD 68).

Im MRT (links) zeigte sich eine in der Tiefe des links frontalen Marklagers sitzende Läsion mit einer dünnen, kappenförmigen Kontrastaufnahme, zentraler Hypointensität und perifokalem Ödem. Im FET-PET (Mitte) fand sich korrespondierend eine ringförmige, in den oberen Anteilen betonte, pathologische Speicherung des Tracers. Histologisch (rechts) wurde ein akut demyelinisierender, stark entzündlicher Prozess mit ausgeprägter Makrophageninvasion nachgewiesen (Patient Y-G).

Diese Ergebnisse belegen, dass bei ringförmiger Kontrastanreicherung im MRT neben neoplastisch-tumorösen auch benigne, nicht neoplastische Läsionen wie zum Beispiel akut entzündliche oder eitrig-infektiöse Prozesse eine pathologische FET-Aufnahme zeigen können (Floeth 2006).

Im Rahmen der eigenen Untersuchungen wurden auch sieben Patienten mit diffusen bzw. flächigen Läsionen (keine Ringenhancements) und Verdacht auf ein Gliom mittels FET-PET untersucht, bei denen bioptisch gesichert eine benigne, nicht neoplastische Läsion nachgewiesen werden konnte. Es handelte sich dabei um einen älteren Entmarkungsherd (ohne Kontrastaufnahme im MRT) und sechs Infarkte in verschiedenen Stadien der Resorption (davon vier mit Kontrastaufnahme im MRT). Bei allen diesen benignen Läsionen zeigte sich im FET-PET keinerlei signifikante Aufnahme des Tracers. Im Gegensatz dazu wurde bei zwei weiteren Prozessen (davon einer mit und einer ohne Kontrastanreicherung im MRT) ein Lymphom diagnostiziert und beide Läsionen zeigten eine deutlich pathologische FET-Aufnahme.

Bei der differentialdiagnostischen Abklärung verschiedener Entitäten hat sich gezeigt, dass benigne Prozesse wie Blutungen, ältere Entmarkungsherde und Infarkte auch bei deutlicher Kontrastmittelaufnahme im MRT im Allgemeinen kein FET aufnehmen, d.h. dass die FET-Aufnahme relativ spezifisch für tumoröse Prozesse (Gliome und Lymphome) ist. Allerdings kann es bei akut stark entzündlichen bzw. akut eitrig-infektiösen Prozessen mit histologisch massiver Makrophageninvasion in die Läsion zu einer unspezifischen FET-Speicherung ähnlich wie bei einem Tumor kommen. Da bei einem Kontrastmittel anreichernden Prozess ein maligner Tumor immer mit in den Kreis der ersten Differentialdiagnosen gehört und das FET-PET keine absolute Spezifität für Tumorgewebe bietet, muß in jedem Falle eine Biopsie zum Ausschluß eines Tumors bzw. zur Sicherung der Diagnose erfolgen (Floeth 2006).

3.6.2 Differentialdiagnose von Tumorrezidiven und Strahlennekrosen

Eine im MRT neu aufgetretene Kontrastmittelaufnahme nach Operation und Bestrahlung von höhergradigen Gliomen ist stets verdächtig auf ein Tumorrezidiv. Bildmorphologisch kann ein Enhancement im MRT aber nicht sicher von einer radiogenen Nekrose oder anderen unspezifischen posttherapeutischen Veränderungen unterschieden werden. Zwei Studien haben sich mit dem Potential von FET bei dieser Fragestellung befasst.

Bei 53 Patienten mit Gliomen aller WHO-Grade und dem Verdacht auf ein Nachwachsen des Tumors im aktuellen MRT wurde zunächst ein FET-PET durchgeführt und danach wurden

die rezidivverdächtigen Herde stereotaktisch biopsiert. Während sich bei allen 42 histologisch nachgewiesenen Tumorrezidiven eine klar umschriebene und signifikant erhöhte FET-Anreicherung nachweisen ließ, fand sich bei den elf Patienten mit unspezifischen, posttherapeutischen Veränderungen nur eine geringe und homogene Aufnahme von FET an den Rändern der Resektionshöhlen. Durch das FET-PET konnte bei vorbehandelten Gliompatienten mit einem prädiktiven Wert von 100 Prozent eine benigne, posttherapeutische Läsion von einem Tumorrezidiv unterschieden werden (Pöpperl 2005).

In einer anderen Studiengruppe von 45 Patienten mit Gliomen aller WHO-Grade und dem Verdacht auf ein Tumorrezidiv im aktuellen MRT wurden nach einem FET-PET die rezidivverdächtigen Herde bei 32 Patienten stereotaktisch biopsiert, während bei 13 Patienten klinische und radiologische Kontrollen stattfanden. Bei 31 Fällen wurde so entweder histologisch oder durch das Follow-up die Diagnose eines Tumorrezidivs gestellt, 13 Fälle wurden als rezidivfrei eingestuft. Das FET-PET konnte dabei in 44 von 45 Fällen das Vorliegen eines Rezidivs von einer nicht tumorösen Veränderung unterscheiden, während durch das MRT nur in 36 der 45 Fälle die korrekte Diagnose vorhergesagt werden konnte. Die Sensitivität des FET-PET zur Detektion eines Tumorrezidivs lag bei 100 Prozent, die Spezifität bei 95 Prozent. Beim MRT lag die Sensitivität bei 94 Prozent und die Spezifität bei nur 50 Prozent (Rachinger 2005).

Eigene Untersuchungen bei 19 Patienten mit bekannten intracerebralen Gliomen und Verdacht auf ein Rezidiv bzw. einen Tumorprogress nach stattgehabter Therapie haben diese hohe Sensitivität und Spezifität für die Detektion von Tumorgewebe für alle WHO-Grade bestätigt. In dieser Gruppe handelte es sich um ein Xanthoastrozytom WHO-Grad I, sechs Gliome WHO-Grad II, drei anaplastische Gliome WHO-Grad III und neun Glioblastome WHO-Grad IV. Die histologische Diagnose von vitalem Tumorgewebe wurde in allen Fällen durch eine Re-Biopsie oder Re-Resektion gesichert und bei allen Patienten war unabhängig vom WHO-Grad des Tumors eine hochsignifikante FET-Speicherung im PET nachweisbar.

Patienten mit Strahlennekrosen oder anderen unspezifischen posttherapeutischen Läsionen wurden in unserer Patientengruppe bisher nicht zur differentialdiagnostischen Abklärung vorstellig.

Diese Studien belegen, dass Signalveränderungen im MRT einschließlich des Kontrastenhancements bei Gliompatienten nach stattgehabter Therapie (Resektion, Bestrahlung, lokale Therapieverfahren mit Immuntoxinen) sehr unspezifisch sind. Die pathologische Aminosäureaufnahme im FET-PET identifiziert dagegen Areale mit vitalem Tumorgewebe mit sehr hoher Sensitivität und Spezifität und differenziert so mit hoher

Genauigkeit zwischen Tumorrezidiv und unspezifischen posttherapeutischen Gewebsveränderungen.

3.7 Unspezifische frühpostoperative Anreicherungsphänomene im MRT und FET-PET

Das Phänomen der unspezifischen, „gutartigen“ frühpostoperativ-posttraumatischen Kontrastmittelanreicherung ist bei MRT-Untersuchungen gut bekannt und stellt häufig ein differentialdiagnostisches Problem dar. Nach Verletzungen des Gehirns wie zum Beispiel nach operativen Eingriffen (offene Tumorsektion oder Biopsie) oder auch nach lokalen intracerebralen Therapieverfahren wie der Genterapie und der Immuntoxintherapie (Floeth 2001 a, Floeth 2001 b, Floeth 2002) kommt es innerhalb von 72 Stunden zu einer unspezifischen Anreicherung im MRT, die bis zu drei Monate anhalten kann und sich dann komplett zurückbildet. Die Ursache für dieses Phänomen ist eine Kombination aus einer Störung der Blut-Hirn-Schranke, einer Luxusperfusion und aseptisch-entzündlichen Prozessen mit Einwanderung von Entzündungszellen am Übergang von verletztem zu unverletztem Hirngewebe. Insbesondere in der Hirntumorchirurgie stellt diese frühpostoperative Anreicherung ein besonderes Problem dar, denn im Einzelfall ist ein tumoröses Enhancement im Sinne eines Resttumors nicht von einem unspezifischen, postoperativen Enhancement zu unterscheiden. Dies hat zu dem obligatorischen Procedere geführt, dass MRT-Kontrollen zur Feststellung des Resektionsausmaßes binnen 48 nach der Operation stattfinden müssen (Albert 1994).

Eine wichtige Fragestellung an das FET-PET ist es, ob diese von Seiten der morphologischen Bildgebung her bekannten unspezifischen Signalveränderungen nach Verletzung von Hirngewebe auch bei der metabolischen Bildgebung nachweisbar sind oder ob die metabolischen Verfahren „resistenter“ gegen solche unspezifischen Anreicherungsphänomene sind.

Eigene Untersuchungen mit (früh) postoperativen FET-PET-Kontrollen innerhalb eines Zeitraumes von drei Tagen bis drei Monaten nach dem initialen Eingriff bei einer kleinen Zahl von zehn Patienten haben ergeben, dass keine signifikante Anreicherung des Tracers im Bereich der operierten oder biopsierten Läsionen auftritt. Bei drei Patienten mit nicht tumorösen Läsionen (ein frischer Entmarkungsherd, ein alter Entmarkungsherd (siehe Abbildung 18) und eine ischämische Läsion bei Moya-Moya-Erkrankung) und sieben

Patienten mit tumorösen Läsionen (fünf Gliome WHO-Grad II und zwei Gliome WHO-Grad III) wurde nach der bioptischen Sicherung der Diagnose eine postoperative MRT-Kontrolle und ein postoperatives FET-PET am Tag 3, 6, 8, 14, sowie Woche 5, 7, 9, 10, 11, 14 nach dem Eingriff durchgeführt. Bei keinem der Patienten ließ sich im Bereich der biopsierten Läsion oder im Biopsiekanal eine - im Vergleich zum präoperativen Bild - neue oder erhöhte FET-Anreicherung feststellen.

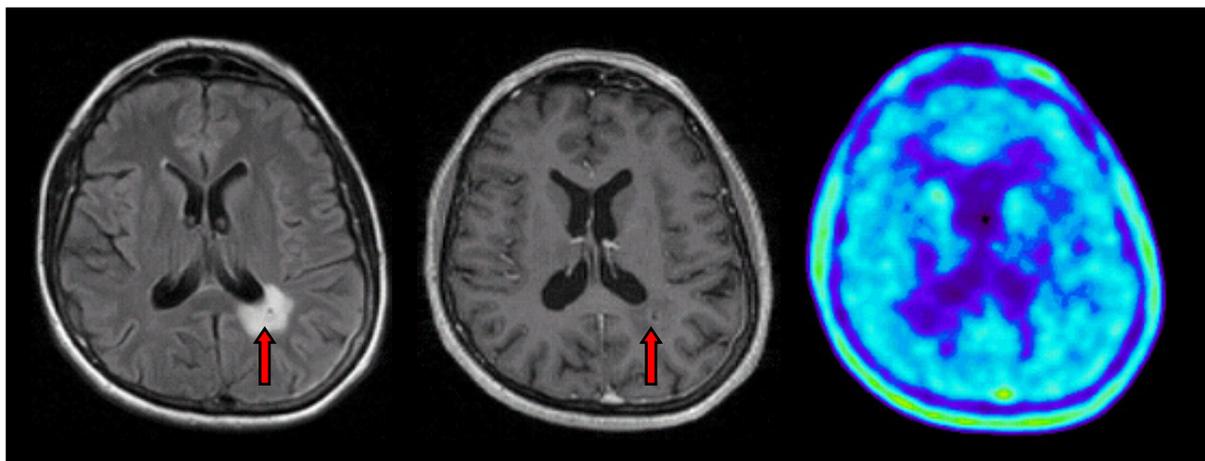


Abbildung 18:

Postoperative Bildgebung mittels MRT mit T2-FLAIR-Bild (links) und T1-Bild nach Kontrastmittelgabe (Mitte) sowie FET-PET (rechts) in axialer Schnittführung acht Tage nach Biopsie.

Dargestellt ist die bildmorphologische Kontrolle kurz nach stereotaktischer Serienbiopsie eines in der Tiefe des occipitalen Marklagers dem linken Hinterhorn aufsitzenden, histologisch älteren Entmarkungsherd ohne entzündliche Aktivität. Im MRT zeigte sich die nicht raumfordernde Läsion im T2-FLAIR-Bild (links) als solide Hyperintensität und im T1-Bild (Mitte) als Hypointensität ohne Anreicherung nach Kontrastmittelgabe. In der Mitte der Läsion war das nach der Biopsie platzierte Titankügelchen als dunkler Punkt erkennbar (rote Pfeile). Dies markierte die exakte Stelle der Gewebsentnahme und nach Kontrastgabe zeigte sich im MRT hier ein dünnes Ringenhancement als Zeichen einer milden, unspezifisch-postoperativen Anreicherung. Im postoperativen FET-PET (rechts) schließlich fand sich unverändert zum präoperativen Bild keinerlei Aminosäureaufnahme an der Biopsiestelle selbst oder im Bereich der Läsion.

Bei dem oben dargestellten Patienten mit dem älteren Entmarkungsherd war jedoch in dem Bereich, wo die Hirnoberfläche zur Einführung des Biopsieinstrumentariums koaguliert und eröffnet wurde, eine deutliche Anreicherung sowohl im postoperativen MRT als auch im FET-PET zu sehen (siehe Abbildung 19). Es lagen zu jenem Zeitpunkt keinerlei Zeichen einer

Infektion vor (keine Rötung, Schwellung oder Schmerzhaftigkeit der Wunde, kein Fieber, Meningismus oder CRP-Anstieg) und der weitere klinische Verlauf war vollkommen unauffällig.

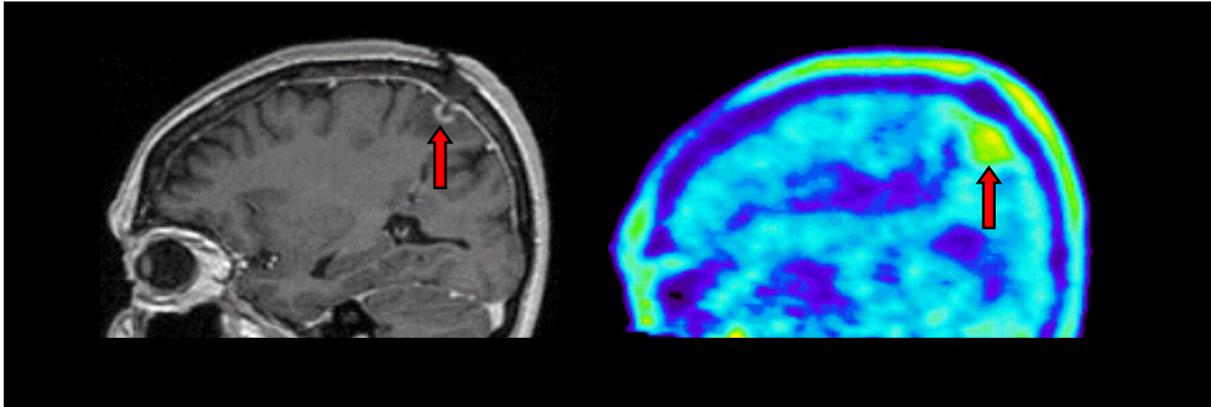


Abbildung 19:

Postoperative Bildgebung mittels MRT mit T1-Bild nach Kontrastmittelgabe (links) sowie FET-PET (rechts) in sagittaler Schnittführung acht Tage nach Biopsie.

An der Stelle der Corticotomie unterhalb des Bohrloches zeigt das MRT (links) ein kleines Areal mit deutlicher Anreicherung (roter Pfeil). Im PET (rechts) zeigt sich korrespondierend an der Hirnoberfläche eine deutliche Mehrspeicherung der Aminosäure FET (roter Pfeil).

Bei allen diesen zehn biopsierten Patienten war im postoperativen MRT in einem Zeitraum von Tag 3 bis Woche 14 nach dem Eingriff ein unspezifisches Enhancement verschieden starker Ausprägung im Bereich der Biopsiestelle, des intracerebralen Zugangsweges zur Läsion und an der Stelle der penetrierten Hirnoberfläche nachweisbar. Bei den postoperativen FET-PET-Untersuchungen im gleichen Zeitraum war es dagegen bei keinem dieser zehn Patienten zu einer neuen bzw. erhöhten Aufnahme von FET in der Läsion, im Bereich der Biopsiestelle oder im intracerebralen Zugangsweg gekommen. Lediglich in einem Fall zeigte sich am Tag acht nach der Biopsie eine leichte Anreicherung des Traceres im Bereich der penetrierten Hirnoberfläche.

Diese Beobachtungen weisen darauf hin, dass die metabolische Bildgebung mit dem FET-PET gegenüber unspezifischen, postoperativ-traumatischen Anreicherungsphänomenen wesentlich unempfindlicher als das MRT ist.

4 Prognostische Eigenschaften von FET

4.1 Einleitung

Mit zunehmender Zahl von FET-PET-Untersuchungen fiel bei den niedriggradigen Gliomen WHO-Grad II auf, dass es bei etwa einem Drittel der Patienten zu keiner signifikanten FET-Aufnahme in den Tumor kam. Dies war zunächst eine Überraschung, denn bei diesen Tumoren war kein diagnostischer Nutzen aus einer Untersuchung mit dem FET-PET zu ziehen. MRT-morphologisch handelte es sich bei diesen FET-negativen Gliomen überwiegend um solide Läsionen mit der klassischen Blickdiagnose eines niedriggradigen Glioms (siehe Abbildung 20).

Bei genauer Analyse dieser Untergruppe der FET-negativen Gliome fiel auf, dass diese Patienten über viele Jahre einen stabilen klinischen und radiologischen Verlauf hatten und das zumeist ohne jegliche Therapie.

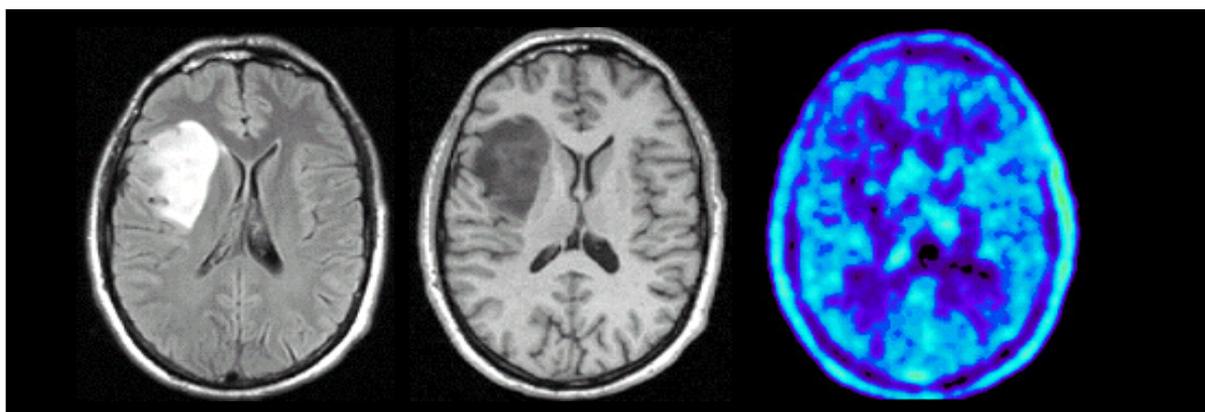


Abbildung 20:

Initiale Bildgebung (Erstdiagnose) mittels MRT mit T2-FLAIR-Bild (links) und T1-Bild ohne Kontrastmittelgabe (Mitte) sowie FET-PET (rechts) in axialer Schnittführung.

Die MRT-Bilder zeigten einen soliden, rechts fronto-temporalen Tumor mit relativ homogener Signalveränderung im T2-FLAIR-Bild (links) und im T1-Bild (Mitte). Das FET-PET (rechts) ließ in der gesamten Läsion keinerlei Anreicherung des Tracers erkennen. Im Zuge der neuronavigierten Biopsie wurde ein niedriggradiges Astrozytom WHO-Grad II diagnostiziert. Da der Patient eine empfohlene offene Tumoresektion ablehnte, wurden lediglich bildgebende Verlaufskontrollen in Abständen von vier Monaten durchgeführt.

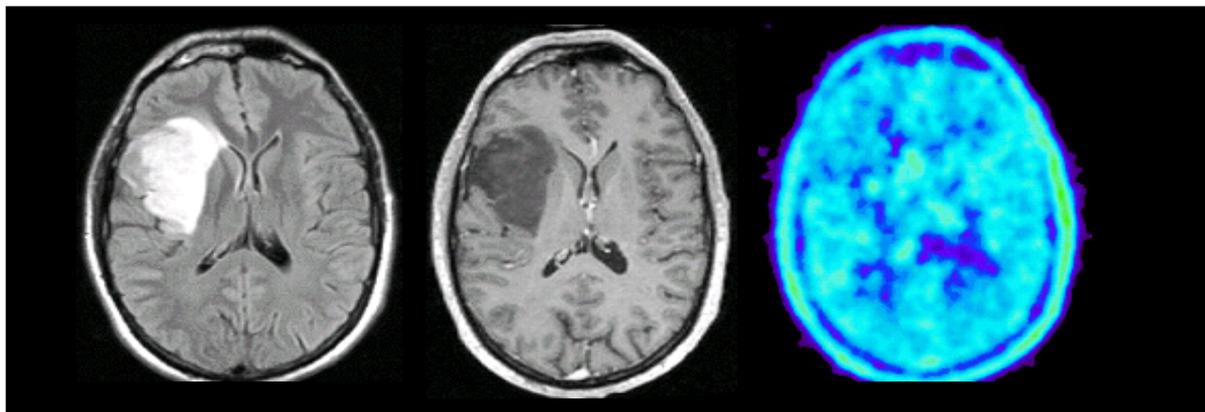


Abbildung 21:

Verlaufsbildgebung mittels MRT mit T2-FLAIR-Bild (links) und T1-Bild nach Kontrastmittelgabe (Mitte) sowie FET-PET (rechts) in axialer Schnittführung.

Die Kontrollbildgebung mittels MRT und FET-PET zeigte fünf Jahre nach Erstdiagnose das große, rechts insuläre Astrozytom WHO-Grad II in Grösse und Signalverhalten unverändert.

Im Gegensatz dazu zeigte ein großer Teil der Patienten mit einer deutlichen FET-Aufnahme in den initialen PET-Bildern innerhalb der ersten Jahre sowohl klinisch als auch radiologisch einen Progress mit Größenzunahme des Tumors, neu aufgetretener Kontrastanreicherung, histologisch nachgewiesener Malignisierung zu einem WHO-Grad III oder Grad IV Gliom und Tod der Patienten. Bei zusätzlicher Einbeziehung der genauen bildmorphologischen Erscheinung im MRT stellte sich heraus, dass insbesondere die diffusen, nicht scharf abgegrenzten Läsionen (siehe Abbildung 22) mit gleichzeitig deutlicher FET-Aufnahme in der initialen Bildgebung einen prognostisch ungünstigen Verlauf nahmen.

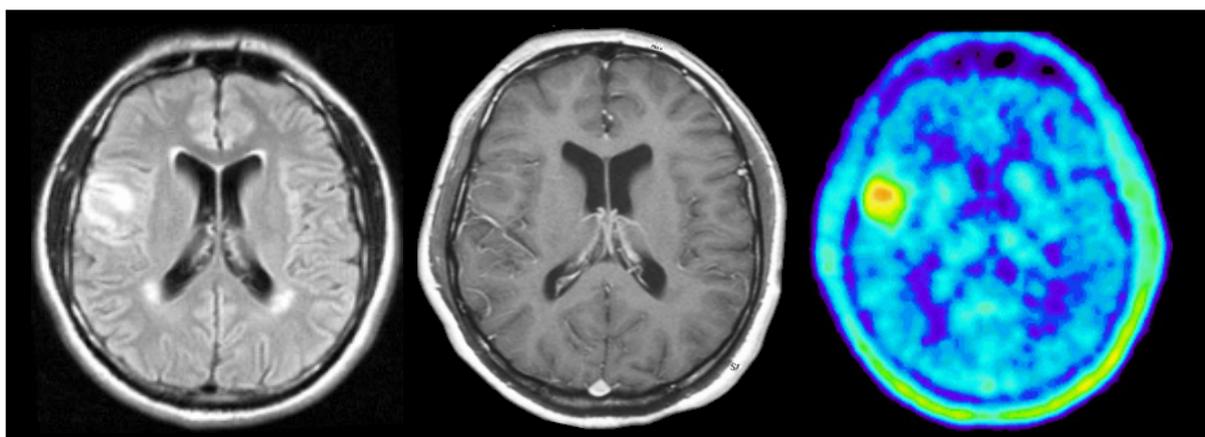


Abbildung 22:

Initiale Bildgebung (Erstdiagnose) mittels MRT mit T2-FLAIR-Bild (links) und T1-Bild nach Kontrastmittelgabe (Mitte) sowie FET-PET (rechts) in axialer Schnittführung.

Nach einem generalisierten Krampfanfall fand sich bei einem 38-jährigen Patienten im T2-FLAIR-Bild des MRT (links) eine diffuse, rechts insuläre, oberflächliche Läsion mit inhomogener, fleckiger Signalanhebung, welche im T1-Bild kaum sichtbar war und nach Kontrastgabe (Mitte) keine Anreicherung zeigte. Im FET-PET (rechts) stellte sich eine deutliche Traceranreicherung im Sinne eines soliden Hot-Spots dar. Durch eine neuronavigierte Biopsie wurde die Diagnose eines Astrozytomes WHO-Grad II gestellt. Da es sich um eine diffuse Läsion handelte, erschien eine Resektion nicht empfehlenswert und es wurden bildgebende Verlaufskontrollen in Abständen von drei Monaten durchgeführt.

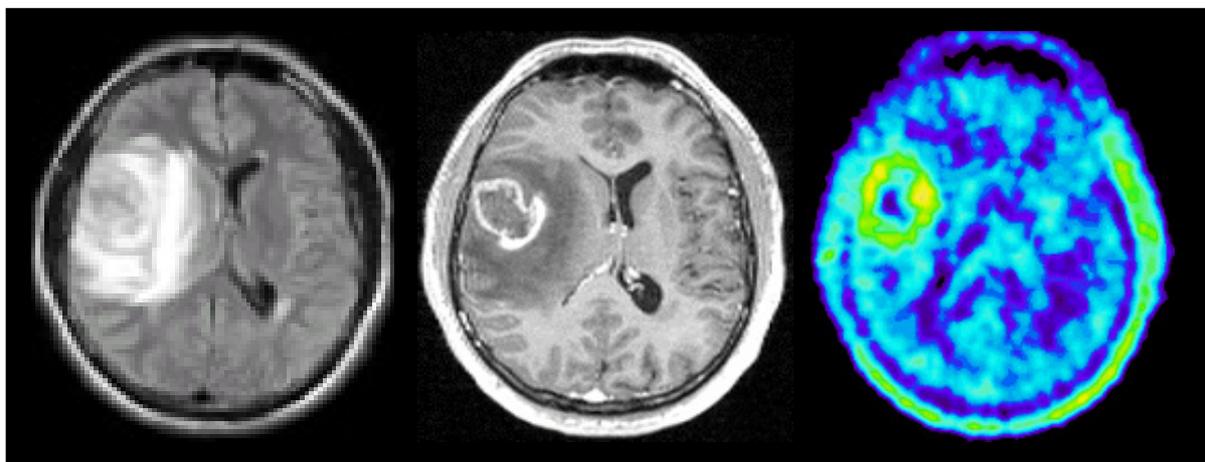


Abbildung 23:

Verlaufsbildgebung des oben gezeigten Patienten mittels MRT mit T2-FLAIR-Bild (links) und T1-Bild nach Kontrastmittelgabe (Mitte) sowie FET-PET (rechts) in axialer Schnittführung.

Nach initial klinisch unauffälligem Verlauf ohne bildmorphologische Veränderungen in der Läsion in zwei Verlaufs-MRTs wurde der Patient acht Monate nach der Erstdiagnose notfallmäßig mit starken Kopfschmerzen und einer Hemiparese vorstellig. In der Kontrollbildgebung zeigte sich MRT-morphologisch ein völlig verändertes Bild: Im T2-FLAIR-Bild (links) war nun eine inhomogene, große Raumforderung mit massivem Ödem und konsekutiver Mittellinienverlagerung nachweisbar, welche im T1-Bild nach Kontrastgabe (Mitte) ein ringförmiges Enhancement mit zentraler Hypointensität zeigte. Im FET-PET (rechts) fand sich wie in der Voruntersuchung eine deutliche, jetzt aber ringförmige Traceranreicherung entsprechend der Kontrastanreicherung im MRT. Bei der Resektion des Prozesses wurde ein Glioblastom WHO-Grad IV diagnostiziert.

Um die Bedeutung der verschiedenen biologischen, bildmorphologisch-diagnostischen, therapeutischen und histologischen Variablen für den Krankheitsverlauf und das Outcome bei Patienten mit niedriggradigen Gliomen WHO-Grad II zu erfassen, wurde eine prospektive Studie begonnen.

4.2 Langzeitstudie zum prognostischen Wert des FET-PET

Diese Beobachtungen führten im Jahre 1999 zur Initiierung einer langfristig angelegten prospektiven Studie, um die Bedeutung der Aminosäureanreicherung im FET-PET für den Verlauf und die Lebenserwartung bei erstdiagnostizierten Läsionen mit Verdacht auf ein niedriggradiges Gliom zu evaluieren. Für eine Studie bei dieser Entität sind zwei charakteristische Faktoren bedeutsam: Zum einen sind niedriggradige Gliome WHO-Grad II im Gegensatz zu den höhergradigen Gliomen WHO-Grad III und IV relativ selten und machen nur 10 bis 15 Prozent der hirneigenen Tumore aus. Zum anderen ist ihre spezifische Tumorbiologie durch ein initial persistierendes oder nur langsames Wachstum über viele Jahre mit einem späteren Übergang in ein höhergradiges Gliom mit sehr unterschiedlicher Latenzzeit geprägt. Die Lebenserwartung beträgt im Durchschnitt fünf bis sieben Jahre, dabei sind die individuellen Verläufe jedoch höchst unterschiedlich. Aus diesen Gründen sind bei niedriggradigen Gliomen Beobachtungszeiten von wenigstens fünf Jahren notwendig, um zum einen eine ausreichend große Patientenzahl rekrutieren zu können und zum anderen den natürlichen Verlauf der Erkrankung ausreichend abzudecken.

Nach Beginn im Juni 1999 wurde bis zum Dezember 2005 eine Zahl von 33 Patienten und eine Studienlaufzeit von 6,5 Jahren erreicht. Ab Dezember 2005 wurde in die hier ausgewertete Gruppe kein neuer Patient eingeschlossen, um eine Mindestbeobachtungszeit von 6 Monaten zu gewährleisten. Die Beobachtungsdaten für die bereits in der Studie befindlichen Patienten sind aktuell auf dem Stand Mai 2006.

4.2.1 Darstellung der Studie

Alle Untersuchungen mittels FET-PET fanden im Rahmen einer kontrollierten Studie statt, welche von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt wurde. Die Patienten gaben nach vorheriger ausführlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis für die Applikation des Tracers FET mit anschließender Untersuchung im PET-Scanner. Die initiale Therapie nach Erstdiagnose, die Beobachtungsintervalle und die

Therapie nach Diagnose eines Progresses ohne oder mit Malignisierung entsprachen den in Deutschland (zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bzw. zum Zeitpunkt des Progresses) anerkannten neuroonkologischen Prinzipien (siehe Kapitel Gliome).

Auswahl der Patienten

In einem Zeitraum von 6,5 Jahren (Juni 1999 bis Dezember 2005) wurden 131 konsekutive, neu diagnostizierte, nicht vorbehandelte Läsionen, die sich in der initialen Bildgebung als Prozess mit der Differentialdiagnose eines intracerebralen Glioms dargestellt hatten, prospektiv in die Studie aufgenommen. Alle Patienten erhielten initial ein MRT und ein FET-PET.

Aus der Studie ausgeschlossen wurden alle Patienten, die eine Biopsie ablehnten und deren Läsionen daher (zunächst) histologisch unklar blieben (n = 20). Ebenso wurden histologisch nachgewiesene Lymphome (n = 2), benigne, nicht tumoröse Läsionen (n = 16, zwei demyelinisierende Prozesse, fünf eitrige Hirnabszess, ein subdurales Empyem, sechs Infarkte bzw. ischämische Läsionen und zwei ältere Blutungen in Resorption) und Läsionen mit unspezifischer Histologie mit Verdacht auf ein diffuses Gliom aber ohne sicheren Tumornachweis (n = 10) nicht in die Studie aufgenommen.

Es verblieben schließlich 83 histologisch verifizierte, erstdiagnostizierte Gliome, von denen 14 Glioblastome WHO-Grad IV, 30 anaplastische Gliome WHO-Grad III und zwei pilozytische Astrozytome WHO-Grad I ausgeschlossen wurden. Danach verblieb eine Gruppe von 37 niedriggradigen Gliomen WHO-Grad II. Um eine möglichst einheitliche Studiengruppe mit einer eng eingegrenzten, homogenen Entität vergleichbarer Tumoren analysieren zu können, wurden Sonderformen der Grad II Gliome mit bekanntermassen unterschiedlicher Tumorbiologie und Prognose ausgeschlossen. Dies betraf zwei Patienten mit infratentoriellen Astrozytomen des Kleinhirns WHO-Grad II und zwei Kinder mit thalamischen Astrozytomen WHO-Grad II.

Schließlich formte sich die sehr homogene Studiengruppe von 33 adulten, supratentoriellen niedriggradigen Gliomen WHO-Grad II mit einer Verlaufsbeobachtungszeit von minimal sechs bis maximal 67 Monaten (Median 24 Monate). Alle Patienten waren in einem guten bis sehr guten, klinisch stabilen Zustand mit einem Karnofsky-Performance-Status von mindestens 90 Prozent. Bei keinem Patienten fanden sich Anzeichen für einen erhöhten intrakraniellen Druck und bei keinem bestand die Notwendigkeit der Gabe von Steroiden aufgrund eines Hirnödems, so dass ein elektives Management möglich war. Keiner der Patienten zeigte initial oder im weiteren Verlauf einen Hydrozephalus.

Biologische Variablen

Es handelte sich um 13 Frauen (39 Prozent) und 20 Männer (61 Prozent), die Altersspanne betrug 27 bis 65 Jahre mit einem Mittelwert von 40,9 Jahren und einem Median von 40 Jahren. Der Karnowsky-Performance-Status lag bei 90 bis 100 Prozent mit einem Mittelwert von 93 Prozent und einem Median von 90 Prozent. Krampfanfälle waren das initiale bzw. einzige Krankheitszeichen bei 28 Patienten (79 Prozent), in vier Fällen (12 Prozent) hatten unspezifische Symptome (Sehstörung, Synkopen, Schwindel) zur Diagnose eines Hirntumors geführt und bei drei Patienten (9 Prozent) war ein fokal-neurologisches Defizit feststellbar.

Initiale Bildgebung und Therapie

Als Basisbildgebung wurde parallel ein Kontrast-MRT und ein FET-PET durchgeführt; anschließend erfolgte eine neuronavigierte Biopsie mit Entnahme repräsentativer Gewebeproben aus verschiedenen Tumorealen zur Feststellung der histologischen Diagnose (siehe Kapitel „Korrelation von Befunden aus Bildgebung und Histologie mittels Biopsie“).

Bei 20 Tumoren, die aufgrund ihrer Lokalisation mit einem geringen Morbiditätsrisiko einer vollständigen Entfernung zugänglich waren, wurde den Patienten eine offene Resektion angeboten. Während sich 12 Patienten für eine offene zytoreduktive Therapie entschieden, lehnten acht Patienten primär eine Tumorsektion ab. Bei 13 Tumoren, die aufgrund ihrer Lokalisation in „eloquenten“ Arealen (z.B. primär sensomotorischer Cortex in der Zentralregion, Sprachregion) nicht oder nicht vollständig mit akzeptablen Risiko für ein operationsbedingtes Defizit resektabel waren, wurde den Patienten nach der Biopsie zu einer Verlaufsbeobachtung geraten. Keiner der 33 Patienten erhielt im Anschluß an die Erstdiagnose ihres Glioms WHO-Grad II nach Biopsie (n = 21, 64 Prozent) oder Resektion (n = 12, 36 Prozent) irgendeine Form der Bestrahlung (interstitielle Brachytherapie, Radiochirurgie oder konventionelle Teilhirnbestrahlung) oder Chemotherapie. Die Initialtherapie in der Studiengruppe umfasste demnach die beiden Optionen Biopsie und Beobachtung oder Resektion und Beobachtung ohne weitere adjuvante Vor- oder Nachbehandlung.

Verlaufsbeobachtung

Bei allen Patienten fand anschließend eine Verlaufsbeobachtung mittels MRT und klinischer Untersuchung in Abständen von drei bis vier Monaten in der neuroonkologischen Ambulanz der Universitätsklinik statt, solange die Patienten klinisch stabil waren. Bei klinischer Verschlechterung zwischen den geplanten Intervallen wurde stets das Kontroll-MRT

vorgezogen. Kontrolluntersuchungen mittels FET-PET wurden bei klinisch und MRT-morphologisch stabilem Status inkonstant in Abständen von zwei bis drei Jahren durchgeführt, bei MRT-morphologischen Veränderungen wurde bei 13 von 17 Patienten auch parallel eine FET-PET-Kontrolle durchgeführt. Eine Tumorprogression nach Biopsie oder ein Rezidivwachstum nach Resektion werden im Weiteren terminologisch als Progress zusammengefasst.

Die für die Beurteilung des Verlaufs und der Prognose der Patienten entscheidenden Outcome-Faktoren (siehe Tabelle 4) sind die folgenden Ereignisse:

(I) Progress (II) Malignisierung (III) Tod

(I) Progress

Das prognostisch bedeutsame Ereignis Progress, d.h. Tumorprogression nach Biopsie (n = 13) oder Tumorrezidiv nach Resektion (n = 4) wurde bei 17 Patienten (51 Prozent) festgestellt und radiologisch nach folgenden MRT-morphologischen Kriterien definiert:

(1) Es liegt eine neu aufgetretene Kontrastmittelanreicherung im MRT als hochgradig verdächtiges Zeichen für eine maligne Transformation des initial niedriggradigen zu einem höhergradigen Gliom vor (n = 5).

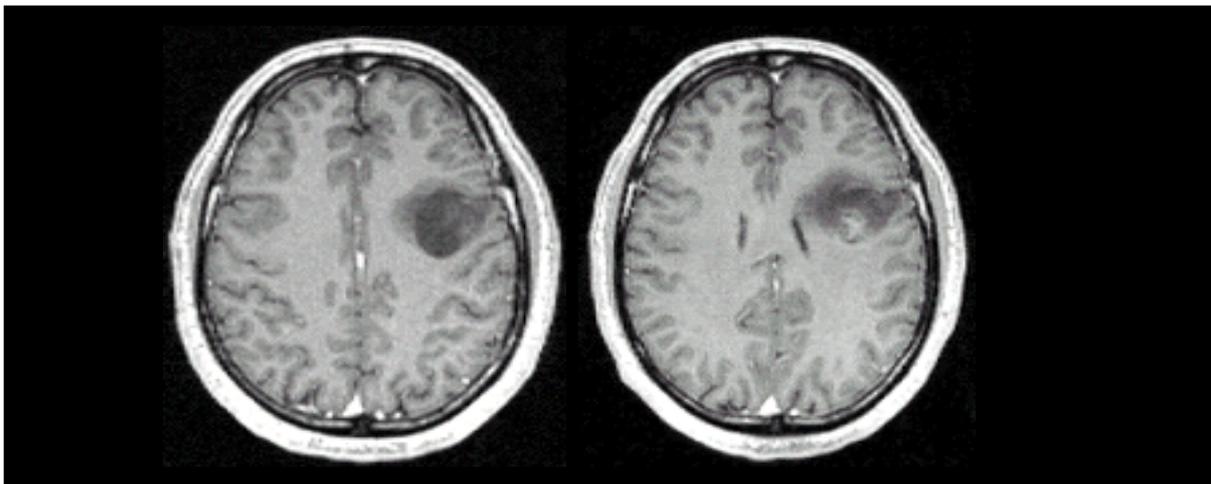


Abbildung 24:

Initiale Bildgebung bei Erstdiagnose (links) und Verlaufskontrolle nach sechs Jahren Beobachtung (rechts) korrespondierender Schichten mittels MRT mit T1-Bild nach Kontrastmittelgabe in axialer Schnitfführung. Innerhalb des soliden Tumors hat sich neu ein Areal mit klarer Kontrastmittelaufnahme gebildet.

(2) Es lässt sich eine signifikante Volumenzunahme des Tumors um mindestens 20 Prozent bei soliden (und damit gut ausmessbaren) Läsionen und/oder eine signifikante Zunahme der Raumforderung der Gesamtläsion gemessen an der Mittellinienverlagerung um mehr als zwei Millimeter bei diffusen (und damit nicht gut ausmessbaren) Läsionen nachweisen (n = 7).

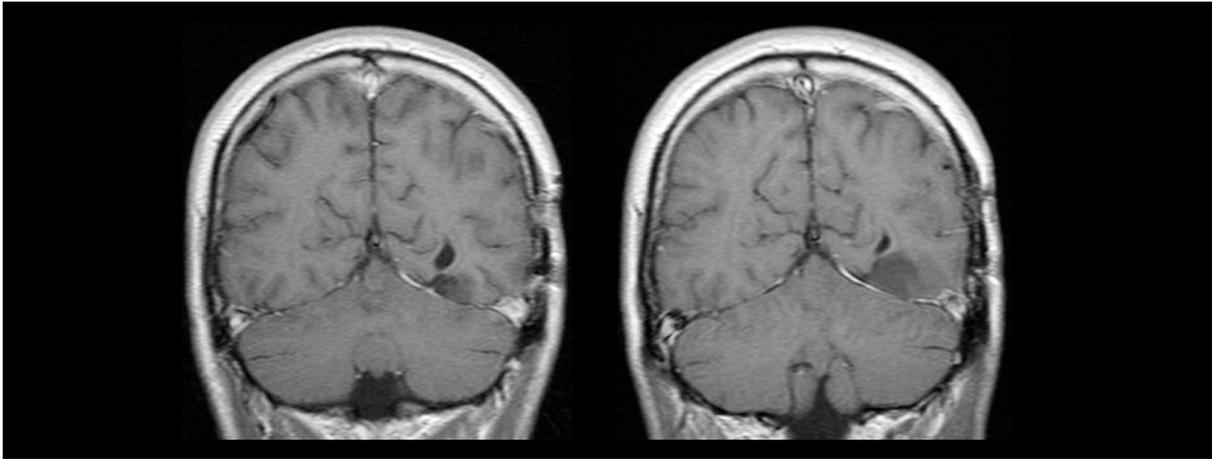


Abbildung 25:

Initiale Bildgebung bei Erstdiagnose (links) und Verlaufskontrolle nach 2,5 Jahren Beobachtung (rechts) korrespondierender Schichten mittels MRT mit T1-Bild nach Kontrastmittelgabe in coronaler Schnittführung. Deutliche Größenzunahme des soliden Tumors.

(3) Es findet sich gleichzeitig eine signifikante Volumenzunahme und eine neue Kontrastaufnahme in der Läsion (n = 5).

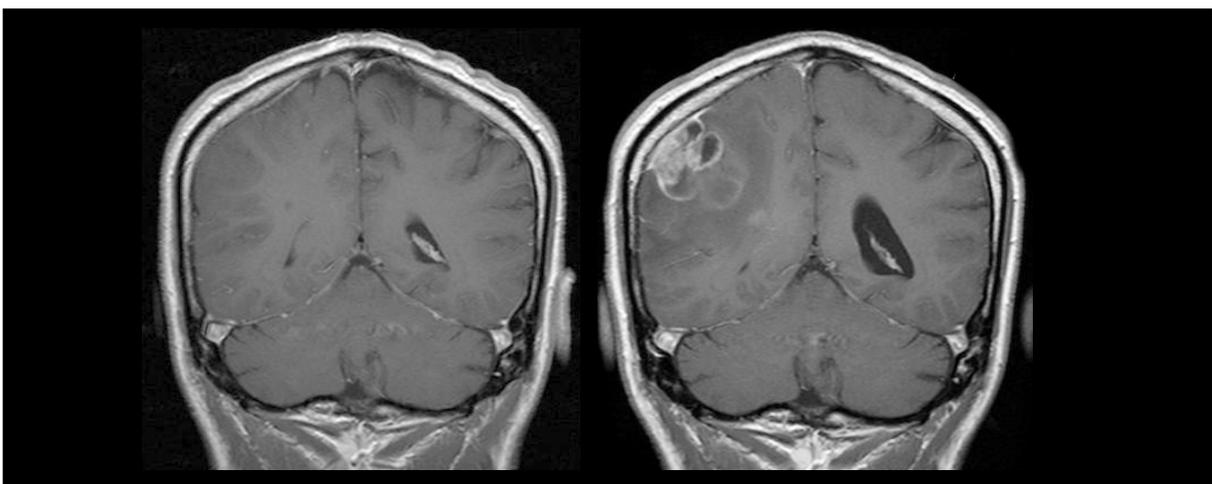


Abbildung 26:

Initiale Bildgebung bei Erstdiagnose (links) und Verlaufskontrolle nach neun Monaten Beobachtung (rechts) korrespondierender Schichten mittels MRT mit T1-Bild nach

Kontrastmittelgabe in coronaler Schnittführung. Deutliche Größenzunahme und neue, girlandenförmige Kontrastanreicherung des initial diffusen Tumors.

Die Feststellung der radiologischen Progresskriterien der neu aufgetretenen Kontrastaufnahme, der Volumenzunahme oder der verstärkten Raumforderung wurden durch einen unabhängigen Neuroradiologen bewertet.

Klinisch wurde bei acht Patienten im Intervall eine klare neurologische Verschlechterung im Sinne einer Hirndrucksymptomatik oder eines neuen bzw. akzentuierten fokalen Defizits festgestellt, was dann zum Vorziehen der regulären MRT-Kontrollen führte, und in allen Fällen ließ sich gleichzeitig auch radiologisch eine Befundverschlechterung nachweisen: Bei fünf Patienten wurde die klinische Verschlechterung durch eine Volumenzunahme bzw. eine verstärkte Raumforderung ausgelöst, bei drei Patienten durch eine Volumenzunahme mit gleichzeitiger neuer Kontrastaufnahme. Eine neue Kontrastaufnahme allein ohne Volumenzunahme hat bei keinem Patienten zu einer klinischen Verschlechterung geführt.

Daraus ergibt sich die Einteilung in (A) Patienten mit rein radiologischem Progress, festgestellt durch die regelmäßigen MRT-Kontrollen ($n = 8$, davon fünf Fälle mit Kontrastaufnahme, zwei Fälle mit Volumenzunahme und ein Fall mit Kontrastaufnahme und Volumenzunahme) und (B) Patienten mit primär klinischer Verschlechterung, welche dann zur gleichzeitigen Feststellung eines radiologischen Progresses führt ($n = 9$, davon fünf Fälle mit Volumenzunahme und drei Fälle mit Volumenzunahme und Kontrastaufnahme). Eine klinische Verschlechterung ohne radiologische Befundverschlechterung war in dieser Studiengruppe nicht feststellbar.

Der rein radiologische Progress ($n = 8$) bzw. der klinisch-radiologische Progress ($n = 9$) führte bei allen 17 Betroffenen obligat zu einer Änderung des Therapieplans: Beendigung der Verlaufsbeobachtung und dringliche Empfehlung einer zytoreduktiven Therapie (offene Resektion des Tumors) oder zumindest einer Re-Biopsie zur erneuten Feststellung der Histologie. Diese strenge Definition einer Progression (radiologische bzw. klinisch-radiologische Verschlechterung, die zu einer therapeutischen Konsequenz führt) dient der Standardisierung und Objektivierung nach harten und vom Untersucher möglichst unabhängigen Kriterien. Bei 14 der 17 Patienten mit einem Tumorprogress wurde dann auch eine offene Tumorsektion durchgeführt und so eine zweite Histologie gewonnen. Drei Patienten lehnten eine offene Operation sowie eine Re-Biopsie ab und bei diesen konnte nur eine weitere Verlaufsbeobachtung durchgeführt werden: Ein junger Patient zeigte nach

nahezu vollständiger Resektion eines Astrozytomes WHO-Grad II eine Volumenzunahme seines kleinen Resttumors ohne Kontrastaufnahme und ohne klinische Verschlechterung (Patient 1). Zwei ältere Patienten zeigten eine deutliche Volumenzunahme ihrer diffusen Tumoren mit gleichzeitiger rapider klinischer Verschlechterung und beide lehnten jede weitere invasive Diagnostik und Therapie ab (Patient 25 und 33).

(II) Malignisierung

Im Rahmen der Tumorresektionen bei 14 Patienten mit Progress wurde jeweils eine zweite Histologie gewonnen. Bei fünf Patienten war das Gliom unverändert zur Erstdiagnose ein niedriggradiges Gliom WHO-Grad II geblieben. Bei neun Patienten (27 Prozent) dagegen war das prognostisch bedeutsame Ereignis einer Malignisierung eingetreten: Aus einem initial niedriggradigen Gliom WHO-Grad II hat sich ein höhergradiges, malignes Rezidivgliom WHO-Grad III oder IV entwickelt. Dabei handelte es sich um drei anaplastische Astrozytome WHO-Grad III, vier anaplastische, oligoastrozytäre Mischgliome WHO-Grad III und zwei Glioblastome WHO-Grad IV.

Von den fünf Patienten mit gleichbleibender Diagnose eines niedriggradigen Glioms WHO-Grad II in der zweiten Histologie erhielt ein Patient nach einer inkompletten Resektion eine Teilhirnbestrahlung, während die restlichen vier nach der Resektion keine weitere, adjuvante Behandlung durch Radiatio oder Chemotherapie erhielten. Bei den neun Patienten mit histologisch nachgewiesener Malignisierung dagegen wurde im Anschluß an die Resektion bei allen eine kombinierte adjuvante Behandlung mit Radiatio (konventionelle, externe Teilhirnbestrahlung mit 54 – 60 Gray in sechs Wochen) und eine Chemotherapie mit Temozolomid (≥ 6 Cyclen à 150 – 200 mg/m²) angeschlossen.

Bei allen Patienten der Studiengruppe wurden die klinischen und radiologischen Verlaufskontrollen mittels MRT auch nach einem Tumorprogress unverändert in regelmäßigen Abständen von drei bis vier Monaten fortgesetzt.

(III) Tod

Das dritte, prognostisch bedeutsame Ereignis war der Tod der Patienten infolge ihrer Tumorerkrankung. Bisher sind sechs Patienten (18 Prozent) verstorben, dabei handelte es sich ausnahmslos um Patienten mit einem vorher festgestellten Tumorprogress. Bei drei Patienten war im Verlauf eine Malignisierung eingetreten und die Patienten verstarben infolge wiederholten Rezidivwachstums nach multimodaler Therapie mit Resektion, Bestrahlung und

Chemotherapie (Patienten 27, 28 und 30). Zwei Patienten mit radiologisch klarem Tumorprogress lehnten sowohl eine Resektion als auch eine Re-Biopsie zur histologischen Diagnosekontrolle ab, so dass kein Nachweis einer vermuteten Malignisierung möglich war. Beide Patienten wünschten auch keinerlei aktive Therapie und verstarben schließlich nach kontinuierlichem Tumorwachstum (Patienten 25 und 33). Ein Patient zeigte nach der initialen Biopsie zur Diagnosesicherung einen raschen Progress mit deutlichem Größenwachstum seines Astrozytoms WHO-Grad II. Der progressive Tumor wurde subtotal reseziert, wobei es sich histologisch weiterhin um ein Astrozytom WHO-Grad II handelte. Trotz konventioneller Bestrahlung des Resttumors kam es erneut zu einem frühen Rezidivwachstum mit rascher und massiver klinischer Verschlechterung, wodurch der Patient letztlich verstarb (Patient 23).

Die Beurteilung der MRT-Bilder (Tumoreigenschaften, Lokalisation, Diagnose eines Progresses) erfolgte im Konsens durch einen Neuroradiologen (PD Dr. Pauleit) und zwei erfahrene Neurochirurgen (PD Dr. Sabel, Dr. Floeth). Die klinischen Kontrollen wurden im Konsens durch zwei neuroonkologisch erfahrene Neurochirurgen (PD Dr. Sabel, Dr. Floeth) durchgeführt. Die Beurteilung der FET-PET-Bilder (Traceranreicherung, Bestimmung der Tumor-Hirn-Quotienten, Verteilung der Anreicherung innerhalb der Läsion) erfolgte im Konsens durch zwei erfahrene Nuklearmediziner (Prof. Langen, Dr. Stoffels), einem Neuroradiologen (PD Dr. Pauleit) und einem Neurochirurgen (Dr. Floeth). Die gezielten, auf den MRT- und FET-PET-Daten basierenden, neuronavigierten Biopsien wurden ausschließlich von einem in dieser Technik erfahrenen Neurochirurgen (Dr. Floeth) entnommen. Die histologische Beurteilung schließlich lag in den Händen eines erfahrenen Neuropathologen (Prof. Reifenberger) mit Expertise aus der deutschen Hirntumor-Referenzpathologie in Bonn.

Die Tabellen 3 und 4 geben einen Überblick über die 33 Patienten (Spalte A), die nach diesem Konzept in die Studie eingeschlossen und ausgewertet werden konnten. Alle aus den klinischen und radiologischen Initial- und Verlaufsbefunden generierten biologischen, bildmorphologisch-diagnostischen, therapeutischen und histologischen Parameter (Tabelle 3: Spalte B bis P) wurden mit den Outcome-Faktoren (Tabelle 4: Spalte Q bis U) korreliert, um die Bedeutung der einzelnen Parameter für den Krankheitsverlauf und die Prognose der Patienten zu erfassen. Die Definitionen der einzelnen Parameter und Outcome-Faktoren finden sich in der Legende bzw. in Anschluß an die Tabellen.

| A | B | C | D | E | F | G | H | I | J | K | L | M | N | O | P |
|------|-----|-------|--------------|-------------------|--------|--------|------|--------------|-------|------|-------|--------------------|-----------------|----------|-------|
| Pat. | Sex | Alter | An- fälle | MRT-Eigenschaften | | | | FET-Aufnahme | | | | Zytore- duktion | Histo- logie | | |
| | | | | Seite | Lokal | Solide | Tief | Shift | Größe | Mean | > 1,1 | Max. | > 2,0 | | |
| 1 | M | 32 | + | L | O | + | + | - | + | 0,7 | - | 1,2 | - | total | A II |
| 2 | M | 47 | + | L | F | + | + | - | + | 0,8 | - | 1,1 | - | Biopsie | A II |
| 3 | M | 48 | + | L | P | + | - | - | + | 0,8 | - | 1,2 | - | Biopsie | A II |
| 4 | W | 41 | - | R | F | + | - | - | - | 0,9 | - | 1,2 | - | Biopsie | A II |
| 5 | W | 40 | - | L | F | + | + | + | + | 0,9 | - | 2,1 | + | subtotal | A II |
| 6 | M | 48 | + | L | F (-P) | + | + | - | + | 0,9 | - | 1,5 | - | Biopsie | A II |
| 7 | W | 45 | + | R | F | + | + | + | + | 0,9 | - | 1,7 | - | total | A II |
| 8 | M | 42 | + | R | F | + | + | + | + | 1,0 | - | 1,9 | - | partial | A II |
| 9 | M | 44 | + | L | F (-T) | + | + | + | + | 1,0 | - | 1,8 | - | Biopsie | A II |
| 10 | W | 45 | + | R | P | + | + | - | + | 1,1 | - | 1,7 | - | Biopsie | A II |
| 11 | M | 35 | + | L | T (-O) | + | - | - | + | 1,1 | - | 1,4 | - | Biopsie | A II |
| 12 | M | 35 | + | L | F (-T) | + | + | + | + | 1,2 | + | 1,8 | - | Biopsie | A II |
| 13 | M | 40 | + | L | T (-O) | + | - | - | + | 1,4 | + | 1,5 | - | Biopsie | A II |
| 14 | M | 27 | + | L | T | + | - | - | + | 1,6 | + | 2,0 | - | Biopsie | A II |
| 15 | W | 37 | + | L | F (-T) | + | + | - | + | 1,6 | + | 2,4 | + | subtotal | OA II |
| 16 | W | 53 | + | L | P | + | + | - | + | 1,7 | + | 2,3 | + | Biopsie | A II |
| 17 | M | 47 | + | L | P | + | - | - | - | 1,7 | + | 2,0 | - | subtotal | OA II |
| 18 | M | 37 | - | L | F | + | - | - | - | 1,8 | + | 2,7 | + | subtotal | A II |
| 19 | W | 36 | + | R | F | + | - | - | + | 2,0 | + | 2,8 | + | total | O II |
| 20 | M | 32 | - | R | P | + | - | - | - | 2,0 | + | 2,7 | + | partial | A II |
| 21 | M | 34 | + | R | T (-O) | + | + | - | + | 2,1 | + | 3,0 | + | Biopsie | O II |
| 22 | M | 32 | + | L | T | + | + | - | + | 2,2 | + | 4,7 | + | Biopsie | A II |
| 23 | M | 29 | - | R | T (-O) | + | + | + | + | 2,3 | + | 4,1 | + | Biopsie | A II |
| 24 | W | 53 | + | L | F (-T) | + | + | + | + | 2,8 | + | 5,1 | + | Biopsie | A II |
| 25 | M | 61 | - | R | F (-P) | - | + | - | + | 1,3 | + | 1,6 | - | Biopsie | O II |
| 26 | M | 39 | + | R | F | - | - | - | + | 1,6 | + | 2,0 | - | Biopsie | A II |
| 27 | W | 41 | + | L | P | - | - | + | + | 1,6 | + | 2,3 | + | Biopsie | O II |
| 28 | W | 34 | + | L | T (-O) | - | + | + | + | 1,7 | + | 1,7 | - | partial | A II |
| 29 | W | 44 | + | L | F | - | - | - | + | 1,9 | + | 2,8 | + | Biopsie | A II |
| 30 | M | 43 | - | R | F (-T) | - | + | + | + | 1,9 | + | 1,9 | - | subtotal | A II |
| 31 | W | 33 | + | L | F | - | - | + | + | 1,9 | + | 1,9 | - | Biopsie | A II |
| 32 | M | 31 | + | R | P | - | + | - | + | 2,3 | + | 4,6 | + | subtotal | A II |
| 33 | W | 65 | + | L | F | - | + | + | + | 2,4 | + | 3,9 | + | Biopsie | A II |

Tabelle 3:

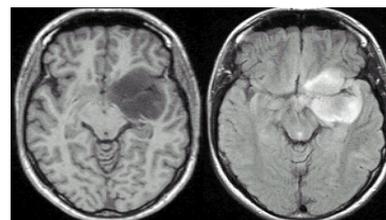
Biologische, bildmorphologisch-diagnostische, therapeutische und histologische Parameter

- A: Patientenidentifikation durch fortlaufende Nummerierung
 B: Sex = Geschlecht: M = männlich; W = weiblich
 C: Alter in Jahren bei Erstdiagnose
 D: Krampfanfälle als sicheres Erstsymptom: (+) = vorhanden; (-) = fehlend

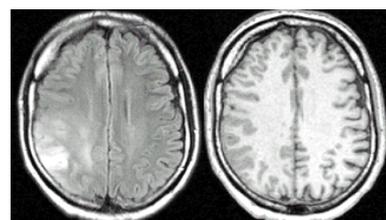
MRT-Eigenschaften des Tumors

- E: Seite: L = linke Hemisphäre; R = rechte Hemisphäre
 F: Lokalisation in den Hirnlappen: F = frontal, P = parietal, T = temporal, O = occipital

G: (+) solider Tumor: Klar umschriebene Läsion mit homogenem, deckungsgleichen Signal im T1- und T2-Bild und relativ scharfer Grenze zum umgebenden Hirn
Klassische Blickdiagnose eines niedriggradigen Glioms



(-) diffuser Tumor: Unscharf begrenzte Läsion mit inhomogenem Signal und differenter Ausdehnung der Signalveränderungen im T1- und T2-Bild sowie unscharfem Übergang in das umgebende Hirngewebe



H: (+) tief im Marklager liegender Tumor, wenigstens zwei Zentimeter von der corticalen Oberfläche entfernt



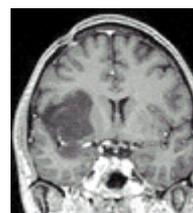
(-) oberflächlich cortical und subcortical liegender Tumor



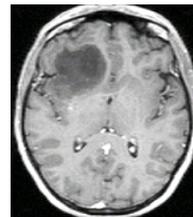
I: (+) Shift: Signifikante Raumforderung der Gesamtläsion, gemessen an einer Mittellinienverlagerung von mindestens 3 mm im coronalen Bild



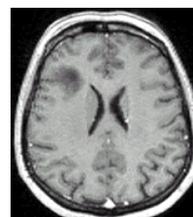
(-) Kein Shift: Keine signifikante Raumforderung der Gesamtläsion auf das Hirn. Mittellinienverlagerung von maximal 2 mm



J: (+) Größe: Maximaler Tumordurchmesser > 3 cm (entspricht bei runder Tumorform einem Volumen von > 20 ccm)

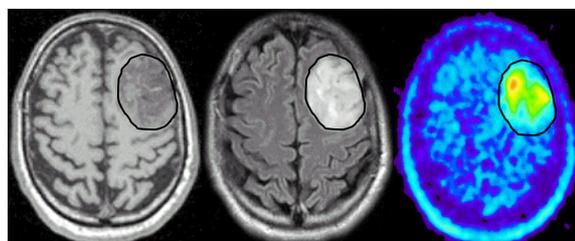


(-) Größe: Maximaler Tumordurchmesser ≤ 3 cm (entspricht bei runder Tumorform einem Volumen von < 20 ccm)



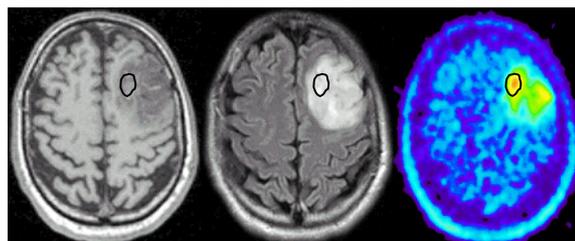
FET-Aufnahme des Tumors

K: FET-Speicherung gemessen als mittlerer Tumor-Hirn-Quotient (Mean) für die Gesamtläsion in absoluten Werten



L: FET-Speicherung (Mean) mit einem Grenzwert von 1,1
 (+) mittlerer Tumor-Hirn-Quotient für die Gesamtläsion $> 1,1$ (FET-positiver Tumor)
 (-) mittlerer Tumor-Hirn-Quotient für die Gesamtläsion $\leq 1,1$ (FET-negativer Tumor)

M: FET-Speicherung gemessen als maximaler Tumor-Hirn-Quotient (Max.) für Hot-Spot Areale innerhalb der Gesamtläsion in absoluten Werten



N: FET-Speicherung (Max.) mit einem Grenzwert von 2,0
 (+) maximaler Tumor-Hirn-Quotient für Hot-Spot Areale im Tumor $> 2,0$
 (-) maximaler Tumor-Hirn-Quotient für Hot-Spot Areale im Tumor $\leq 2,0$

O: Zytoreduktion des Tumolvolumens (Operationsradikalität):
 Biopsie (keine Zytoreduktion)
 total = Zytoreduktion über 90 Prozent, subtotal = Zytoreduktion 50 – 90 Prozent,
 partiell = weniger als 50 Prozent Zytoreduktion

P: A II = Astrozytom WHO-Grad II, O II = Oligodendrogliom WHO-Grad II,
 OA II = oligoastrozytäres Mischgliom WHO-Grad II

| A | Q | R | S | T | U | V | W | X | Y |
|------|----------|---------------------|-----|------------------------------------|-------|-------------------|----------------|-------------------|-----------------|
| Pat. | Progress | Maligni- sierung | Tod | Überlebenszeit Progress frei | Total | Progress Klin. | Radiolog. | Therapie | Histo- logie |
| 1 | + | - | - | 31 | 33 | - | Volumen | Beobachtung | |
| 2 | + | - | - | 60 | 65 | - | Kontrast | Resektion | A II |
| 3 | - | - | - | 67 | 67 | - | - | - | |
| 4 | - | - | - | 46 | 46 | - | - | - | |
| 5 | - | - | - | 7 | 7 | - | - | - | |
| 6 | - | - | - | 48 | 48 | - | - | - | |
| 7 | - | - | - | 10 | 10 | - | - | - | |
| 8 | - | - | - | 26 | 26 | - | - | - | |
| 9 | - | - | - | 8 | 8 | - | - | - | |
| 10 | - | - | - | 10 | 10 | - | - | - | |
| 11 | - | - | - | 36 | 36 | - | - | - | |
| 12 | + | - | - | 25 | 39 | + | Volumen | Resektion | A II |
| 13 | + | - | - | 12 | 19 | - | Volumen | Resektion | A II |
| 14 | - | - | - | 10 | 10 | - | - | - | |
| 15 | - | - | - | 18 | 18 | - | - | - | |
| 16 | + | + | - | 39 | 41 | - | Volum., Kontr. | Res., Rad., Chem. | A III |
| 17 | - | - | - | 8 | 8 | - | - | - | |
| 18 | - | - | - | 32 | 32 | - | - | - | |
| 19 | - | - | - | 10 | 10 | - | - | - | |
| 20 | - | - | - | 17 | 17 | - | - | - | |
| 21 | - | - | - | 24 | 24 | - | - | - | |
| 22 | + | + | - | 38 | 64 | - | Kontrast | Res., Rad., Chem. | OA III |
| 23 | + | - | + | 6 | 9 | + | Volumen | Res., Rad. | A II |
| 24 | + | - | - | 43 | 50 | + | Volumen | Resektion | A II |
| 25 | + | - | + | 2 | 10 | + | Volumen | Beobachtung | |
| 26 | + | + | - | 9 | 10 | + | Volum., Kontr. | Res., Rad., Chem. | GB IV |
| 27 | + | + | + | 27 | 39 | - | Kontrast | Res., Rad., Chem. | OA III |
| 28 | + | + | + | 10 | 14 | + | Volum., Kontr. | Res., Rad., Chem. | A III |
| 29 | + | + | - | 14 | 44 | - | Kontrast | Res., Rad., Chem. | OA III |
| 30 | + | + | + | 17 | 38 | + | Volum., Kontr. | Res., Rad., Chem. | GB IV |
| 31 | + | + | - | 24 | 26 | - | Volum., Kontr. | Res., Rad., Chem. | A III |
| 32 | + | + | - | 7 | 24 | - | Kontrast | Res., Rad., Chem. | OA III |
| 33 | + | - | + | 12 | 22 | + | Volumen | Beobachtung | |

Tabelle 4:

Outcome-Faktoren (Progress, Malignisierung und Tod) sowie progressfreies Überleben und Gesamtüberleben; Manifestationsweise, Therapie und Histologie bei Progressdiagnose

A: Patientenidentifikation durch fortlaufende Nummerierung

Outcome-Faktoren:

- Q: Progress (radiologische bzw. klinische und radiologische Verschlechterung):
 (+) Progress diagnostiziert
 (-) Progressfrei
- R: Malignisierung eines initialen Grad II Glioms zu einem Grad III oder IV Gliom:
 (+) Malignisierung nachgewiesen
 (-) keine Malignisierung
- S: Tod: (+) Patient verstorben, (-) Patient lebt
- T: Progressfreies Überleben in Monaten nach Erstdiagnose
- U: Gesamtüberleben in Monaten = Überlebenszeit seit Erstdiagnose bei verstorbenen Patienten oder Gesamtbeobachtungszeit seit Erstdiagnose bei lebenden Patienten

Manifestationsweise, Therapie und Histologie bei Progressdiagnose

- V: (+) klinische Verschlechterung bei Diagnose eines Progresses
 (-) klinisch stabiler Zustand bei Diagnose eines Progresses
- W: MRT-morphologische (radiologische) Befundverschlechterung:
 Volumen = Zunahme des Tumolvolumens > 20 Prozent (bei soliden, gut ausmessbaren Tumoren) und/oder Zunahme der Mittellinienverlagerung um mehr als 2 mm (bei diffusen, nicht gut ausmessbaren Tumoren)
 Kontrast = neu aufgetretene, deutliche Kontrastmittelanreicherung
 (-) radiologisch unveränderter Tumor
- X: Therapie nach Feststellung eines Progresses:
 Res. = offene Tumorsektion;
 Rad. = konventionelle, externe Teilhirnbestrahlung (54 – 60 Gray in 6 Wochen);
 Chem. = Chemotherapie mit Temozolomid (≥ 6 Cyclen à 150 – 200 mg/m²)
- Y: Zweite Histologie nach Feststellung und Resektion eines Progresses:
 A II = Astrozytom WHO-Grad II;
 A III = anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III;
 OA III = anaplastisches, oligoastrozytäres Mischgliom WHO-Grad III;
 GB IV = Glioblastom WHO-Grad IV

4.2.2 Ergebnisse der Studie

Grenzwertbestimmung für die FET-Aufnahme

Bei der Bestimmung der Tumor-Hirn-Quotienten (Quotient aus der FET-Aufnahme im Areal des Tumors der betroffenen Seite und der FET-Aufnahme im gespiegelten Areal der gesunden Gegenseite) wurde für die prognostische Relevanz ein Grenzwert von 1,1 ermittelt. Diese prognostische Grenze unterscheidet sich von der diagnostischen Grenze, die mit einem Wert von 1,5 etwas höher liegt. Der diagnostische Grenzwert wurde so gewählt, da die Auswertung der zahlreichen Biopsien in Korrelation zur FET-Aufnahme gezeigt hatte, dass der - nach dem Stand der aktuellen neuropathologischen Techniken und Definitionen - sichere histologische Nachweis von Tumorgewebe nur dann gelang, wenn das Gewebe mindestens einen Tumor-Hirn-Quotienten von 1,6 aufgewiesen hatte. Bei Läsionen mit Tumor-Hirn-Quotienten von 1,5 und weniger konnte in der Regel kein sichere Tumordiagnose gestellt werden.

Die Auswertung der klinischen und radiologischen Verlaufskontrollen in Korrelation mit der initialen FET-Aufnahme haben gezeigt, dass die Prognose der Patienten gemessen anhand der für Gliome entscheidenden Ereignisse Progress, Malignisierung und Tod nicht linear von der Höhe der FET-Aufnahme (mittlerer Tumor-Hirn-Quotient) abhängt. Bei Läsionen mit vergleichsweise geringer FET-Aufnahme (Tumor-Hirn-Quotienten von 1,2 bis 1,5) war die Häufigkeit und die Zeitspanne bis zum Eintritt der Ereignisse Progress, Malignisierung und Tod vergleichbar zu den Zahlen der Läsionen mit mittlerer (Tumor-Hirn-Quotienten von 1,6 bis 2,0) oder kräftiger (Tumor-Hirn-Quotienten über 2,0) FET-Aufnahme. Nur eine gänzlich fehlende Aufnahme von FET mit Tumor-Hirn-Quotienten von 1,1 oder weniger war mit einem stabilen Verlauf und einer guten Langzeitprognose verbunden. Es ließ sich kein quantitativer Zusammenhang der Aminosäurespeicherung im FET-PET mit der Prognose in Sinne einer linearen Abhängigkeit der Faktoren feststellen. Stattdessen konnte ein qualitativ kritischer Grenzwert der Aminosäurespeicherung bei einem mittleren Tumor-Hirn-Quotienten (Mean) von 1,1 gefunden werden, bei dessen Überschreitung die Prognose der Patienten deutlich schlechter wurde.

Ergebnisse der statistischen Analyse aller biologischen, bildmorphologisch-diagnostischen, therapeutischen und histologischen Parameter

Die statistische Analyse der prognostischen Signifikanz der untersuchten biologischen, bildmorphologisch-diagnostischen, histologischen und therapeutischen Parameter für den

Krankheitsverlauf gemessen anhand der Outcome-Faktoren ergab bei den 33 Patienten mit histologisch gesicherten, niedriggradigen Gliomen WHO-Grad II die in Tabelle 5 aufgeführten Ergebnisse.

Die Analyse erfolgte ohne Annahme einer definierten Verteilung der Werte mittels des Log-Rank-Tests. Über die Differenz zwischen erwarteten und tatsächlich eingetretenen Ereignissen (Progress, Malignisierung und Tod) wurde der Chi-Quadrat-Wert errechnet, welcher dann über die Zahl der Freiheitsgrade (Anzahl der Gruppen innerhalb einer untersuchten Variablen) den Wert p ergibt. Dieser gilt als Maß für die Irrtumswahrscheinlichkeit, dass ein bloß zufälliger Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen besteht (Sun 2000, Kalbfleisch 1980).

Bei der Analyse der Zeiten von der Diagnosestellung der Tumorerkrankung bis zum Eintreffen eines prognostisch bedeutsamen Ereignisses, etwa des Progresses oder der Malignisierung des Tumors, muss man berücksichtigen, dass die Daten oft rechtszensiert vorliegen. Das bedeutet, dass bei einigen Patienten das entsprechende Ereignis während des Beobachtungszeitraums nicht auftritt. Die vorliegenden Daten stellen dann also untere Schranken für die Zeiten dar. Um diese Fälle adäquat zu berücksichtigen, wird die „Überlebensfunktion“ - diese Funktion gibt für jeden Zeitpunkt t an, mit welcher Wahrscheinlichkeit das Ereignis für eine Person erst nach dem Zeitpunkt t eintritt - nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die geschätzte empirische Überlebensfunktion ist eine monoton fallende Treppenfunktion mit Stufen zu den Ereigniszeitpunkten, deren Höhe von der Anzahl der Ereignisse nach der letzten Stufe (Produkt-Limit-Schätzung) abhängt. Die Kaplan-Meier-Methode stellt ein nichtparametrisches Verfahren dar, d.h. es wird keine Verteilung vorausgesetzt. Unter gewissen Voraussetzungen ist die Schätzung der Überlebensfunktion für einen festen Zeitwert dann asymptotisch normalverteilt.

Zur Untersuchung des Einflusses von dichotomen/binären Faktoren auf die Überlebenszeiten kann man einerseits graphische Darstellungen der für jeden Level des Faktors separat geschätzten Überlebensfunktionen heranziehen. Andererseits stehen zum Vergleich dieser Funktionen zwei verschiedene Rangtests, die jeweils die Hypothese der Homogenität/Gleichheit der Funktionen testen, zur Verfügung. Diese Tests sind Varianten des Savage- (auch Log-Rank-Test genannt) und des Wilcoxon-Tests für zensierte Daten. Die Testgrößen sind jeweils asymptotisch Chi-Quadrat-verteilt. Der entsprechende p -Wert wird berechnet. Die Vorgehensweise wurde von Kalbfleisch und Prentice (1980) beschrieben.

Drittens kann man den Einfluss der Faktoren auf die Eintrittzeiten auch mit zensierten linearen Rangtests testen. Auch hier stehen zwei Varianten, eine basierend auf Log-Rank-

Scores und eine auf Wilcoxon-Scores, zur Verfügung. Aus diesen werden wieder ähnlich wie oben Chi-Quadrat-Statistiken und p-Werte berechnet.

Bei diesen einfaktoriellen Tests aller möglichen Einflussfaktoren haben sich zwei Größen als deutlich signifikant (p-Werte < 0.01) erwiesen, nämlich die MR-Eigenschaft solide versus diffus und die mittlere FET-Aufnahme bei Einführung eines Grenzwertes von 1.1 für den Tumor-Hirn-Quotienten. Alle anderen Parameter haben sich als nicht signifikant erwiesen.

Alle Berechnungen wurden mit der Prozedur LIFETEST des SAS Software Release 9.1 auf einer LINUX-Plattform durchgeführt (SAS/STAT User's Guide, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Aufgrund der relativ geringen Fallzahl (n = 33) und den zahlreichen Parametern (n = 12) wurde statt der üblichen Grenze von $p < 0,05$ ein Wert von $p < 0,01$ als obere Grenze für ein statistisch signifikantes Ergebnis angesetzt. Dadurch ist gewährleistet, dass nur robusten Werten eine signifikante Bedeutung zugesprochen wird.

| | Outcome-Faktoren | | |
|---------------------------------------|-------------------------|-----------------------|---------------|
| | Progress | Malignisierung | Tod |
| Parameter | p-Wert | p-Wert | p-Wert |
| <u>Biologische Variablen</u> | | | |
| Geschlecht | 0,70 | 0,34 | 0,69 |
| Alter | 0,22 | 0,20 | 0,28 |
| Alter < 40 / ≥ 40 | 0,71 | 0,17 | 0,95 |
| Krampfanfälle ja / nein | 0,88 | 0,67 | 0,01 |
| <u>MRT-Eigenschaften</u> | | | |
| Lokalisation | 0,87 | 0,49 | 0,55 |
| tief / oberflächlich | 0,27 | 0,95 | 0,06 |
| solide / diffus | < 0,0001 | < 0,0001 | 0,008 |
| Durchmesser < 3 / ≥ 3 cm | 0,09 | 0,22 | 0,44 |
| Shift-Raumforderung ja / nein | 0,12 | 0,25 | 0,04 |
| <u>FET-Aufnahme</u> | | | |
| mittlere FET-Aufnahme | 0,05 | 0,11 | 0,10 |
| mittlere FET-Aufnahme ≤ 1,1 / > 1,1 | 0,001 | 0,006 | 0,06 |
| maximale FET-Aufnahme | 0,19 | 0,43 | 0,46 |
| max. FET-Aufnahme ≤ 2,0 / > 2,0 | 0,50 | 0,42 | 0,83 |
| <u>Initiale Histologie</u> | | | |
| Astrozytom / Oligodendrogliom | 0,89 | 0,96 | 0,35 |
| <u>Initiale Therapie</u> | | | |
| Zytoreduktion / Biopsie | 0,46 | 0,78 | 0,90 |
| Resektion total / subtotal / partiell | 0,79 | 0,82 | 0,84 |

Tabelle 5:

Statistische Untersuchungsergebnisse der Parameter im Hinblick auf ihre prognostische Bedeutung: Signifikanzniveau p der univariaten Chi-Quadrat-Werte für den Log-Rank-Test.

Aus der Tabelle 5 lässt sich leicht erkennen, dass die initiale Histologie (Astrozytom versus Oligodendrogliom), die initiale Therapie (Biopsie versus Zytoreduktion sowie das Ausmaß der Operationsradikalität bei stattgehabter Zytoreduktion) und die biologischen Parameter (Geschlecht, Alter, Krampfanfall als Leitsymptom) keine signifikanten Werte für den Verlauf und die Prognose der Patienten - gemessen an den Outcome-Faktoren - erreichten. Auch der Großteil der Parameter der MRT-Eigenschaften (Lokalisation in den Hirnlappen, tiefe versus oberflächliche Lage, maximaler Tumordurchmesser und Raumforderung gemessen anhand des Mittellinienshifts) und der FET-Aufnahme (die Absolutwerte der mittleren FET-Aufnahme sowie die Absolutwerte und die Grenzwerteinteilung der maximalen FET-Aufnahme) erreichten kein relevantes Signifikanzniveau.

Lediglich bei zwei Variablen konnten signifikante Werte und damit eine prognostische Bedeutung ermittelt werden:

(A) Der Parameter „diffuser versus solider Tumor“ zeigte signifikante Werte für alle Outcome-Faktoren ($p < 0,0001$ für Progress und Malignisierung, $p = 0,008$ für Tod). Die MRT-morphologische Eigenschaft eines diffusen Tumors (definiert als unscharf begrenzte Läsion mit inhomogenem Signal und differenter Ausdehnung der Signalveränderungen im T1- und T2-Bild sowie unscharfem Übergang in das umgebende Hirngewebe, siehe MRT in Abbildung 31) ist im Vergleich zu einem soliden Tumor (definiert als klar umschriebene Läsion mit homogenem, deckungsgleichen Signal im T1- und T2-Bild und relativ scharfer Grenze zum umgebenden Hirn, siehe MRT in Abbildung 27 oder 29) mit einer erheblich schlechteren Prognose verbunden.

(B) Der Parameter FET-Aufnahme gemessen als mittlerer Tumor-Hirn-Quotient mit Einführung einer Grenzwertziehung von 1,1 zeigte signifikante Werte für zwei der drei Outcome-Faktoren ($p = 0,001$ für Progress, $p = 0,006$ für Malignisierung und $p = 0,06$ für Tod). Die metabolische Eigenschaft der Aminosäureaufnahme im FET-PET (definiert als mittlerer Tumor-Hirn-Quotient von $> 1,1$, siehe FET-PET in Abbildung 29 oder 31) ist im Vergleich zu einer fehlenden Aminosäureaufnahme im FET-PET (definiert als mittlerer Tumor-Hirn-Quotient $\leq 1,1$, siehe FET-PET in Abbildung 27) mit einer erheblich schlechteren Prognose verbunden.

In der multiplen Regressionsanalyse ließ sich nachweisen, dass die prognostischen Unterschiede für die Faktoren „solide/diffus“ und „FET-Aufnahme“ nicht durch eine unverhältnismäßige Häufung anderer Faktoren (welche einzeln keine Signifikanz zeigen, aber in der Gruppe eventuell eine signifikante Bedeutung erlangen könnten) bedingt ist.

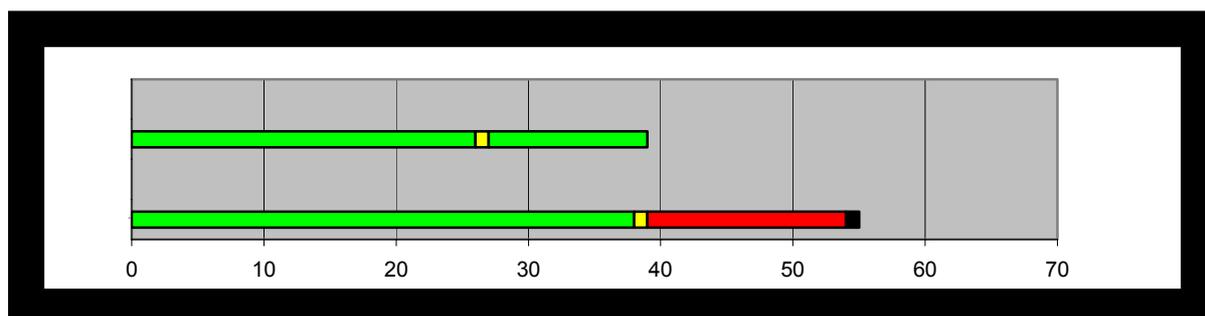
Bildung prognostischer Gruppen durch die signifikanten Parameter

Kombiniert man diese zwei prognostisch signifikanten Parameter, so wären rechnerisch vier Kombinationen denkbar. Da eine Kombination (diffuser Tumor ohne FET-Aufnahme) jedoch nicht vorkam, entstanden drei Patientengruppen. Die weiteren Analysen haben nachgewiesen, dass in diesen Gruppen deutliche und statistisch signifikante Unterschiede in Verlauf und Prognose vorlagen. Diese deutlich unterschiedlichen Verläufe innerhalb der Gruppen lassen sich graphisch anschaulich darstellen.

Legende für die Abbildungen 28, 30 und 32:

Die Darstellung der Krankheitsverläufe innerhalb der drei prognostischen Gruppen visualisiert die Überlebenszeit der einzelnen Patienten und hebt die drei prognostischen Ereignisse Progress, Malignisierung und Tod hervor. Die X-Achse gibt die Überlebenszeit nach Erstdiagnose in Monaten wieder, die Y-Achse die einzelnen Patienten mit ihrem „Lebensbalken“.

Der grüne Anteil der Balken symbolisiert das Überleben unter der initialen Histologie eines niedriggradigen Glioms WHO-Grad II (progressfreies Überleben). Das gelbe Viereck markiert den Zeitpunkt des ersten Progresses. War dieser Progress unverändert ein niedriggradiges Gliom WHO-Grad II, bleibt der Lebensbalken grün (Progress ohne Malignisierung). Ist beim Progress eine Malignisierung hin zu einem höhergradigen Gliom WHO-Grad III oder IV eingetreten, wird der Lebensbalken rot (Progress mit Malignisierung). Der Tod der Patienten wird durch das schwarze Balkenende dargestellt.



Prognose-Gruppe 1: Solide Tumoren ohne FET-Aufnahme (n = 11)

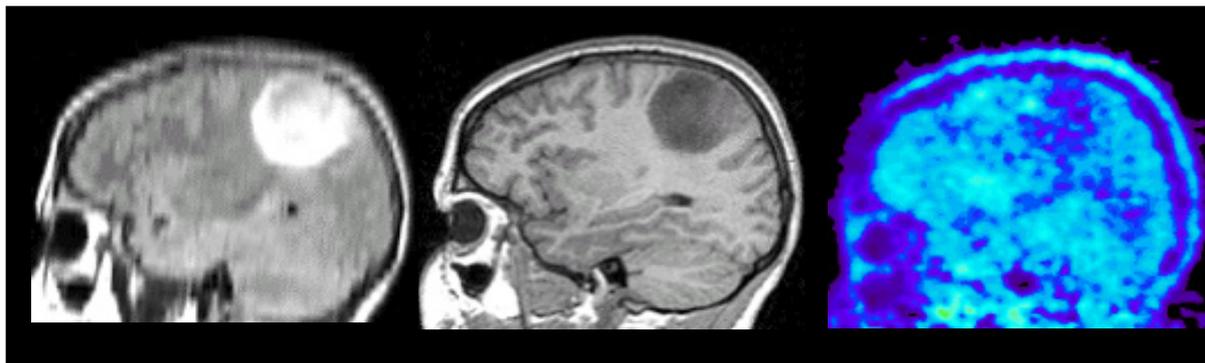


Abbildung 27:

Initiale Bildgebung (Erstdiagnose) mittels MRT mit T2-FLAIR-Bild (links) und T1-Bild (Mitte) sowie FET-PET (rechts) in sagittaler Schnittführung. MRT-morphologisch solider Tumor mit fehlender FET-Aufnahme (mittlerer Tumor-Hirn-Quotient 0,9) im PET.

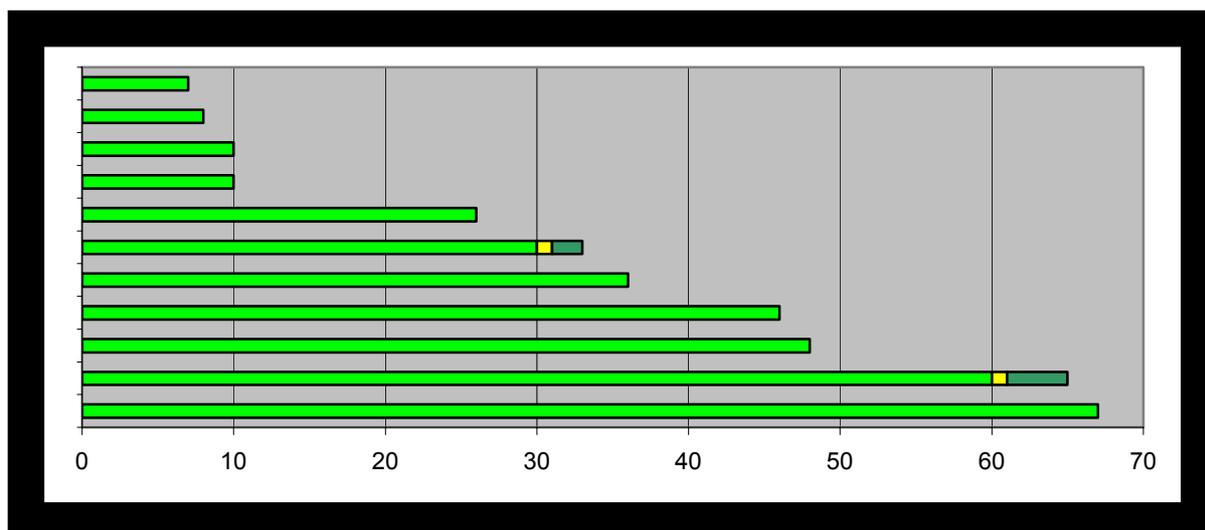


Abbildung 28:

Graphische Darstellung der Verläufe der 11 Patienten mit solidem Tumor im MRT ohne FET-Aufnahme im PET (Bildbeispiel siehe Abbildung 27).

In der Prognosegruppe 1 (solide und FET-negativ) ist der Tumorprogress ein seltenes (n = 2; 18,2 Prozent) und spätes Ereignis: Kein Progress trat früh innerhalb von zwei Jahren auf, ein Progress trat innerhalb von 2,5 Jahren und ein weiterer Progress spät nach mehr als fünf Jahren auf. Es ist bisher keine Malignisierung aufgetreten und alle Patienten leben. Die progressfreie Überlebenszeit betrug 31,7 Monate (Mittelwert) bzw. 31 Monate (Median), die Gesamtüberlebenszeit 32,2 Monate (Mittelwert) bzw. 33 Monate (Median).

Prognose-Gruppe 2: Solide Tumoren mit FET-Aufnahme (n = 13)

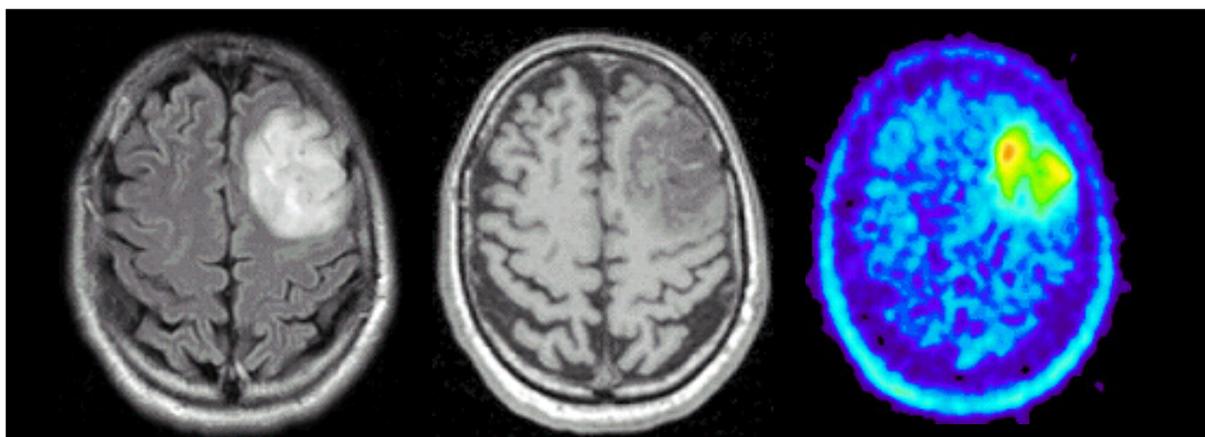


Abbildung 29:

Initiale Bildgebung (Erstdiagnose) mittels MRT mit T2-FLAIR-Bild (links) und T1-Bild (Mitte) sowie FET-PET (rechts) in axialer Schnittrichtung. MRT-morphologisch solider Tumor mit deutlicher FET-Aufnahme (mittlerer Tumor-Hirn-Quotient 2,4) im PET.

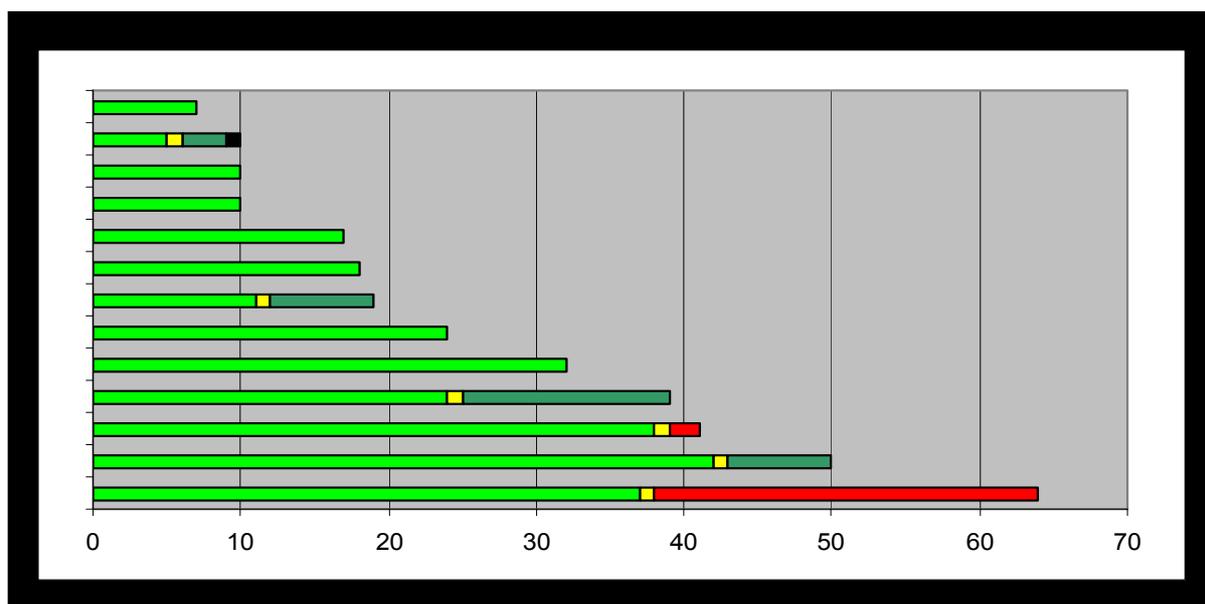


Abbildung 30:

Graphische Darstellung der Verläufe der 13 Patienten mit solidem Tumor im MRT und FET-Aufnahme im PET (Bildbeispiel siehe Abbildung 29).

In der Prognosegruppe 2 (solide und FET-positiv) ist der Tumorprogress ein häufiges (n = 6; 46,2 Prozent) und zum Teil frühes Ereignis, die Malignisierung ein seltenes (n = 2; 15,4 Prozent) und spätes Ereignis und der Tod ein seltenes (n = 1; 7,7 Prozent) Ereignis. Drei Progressionen traten innerhalb von zwei Jahren und drei weitere Progressionen innerhalb von fünf

Jahren auf. Bei vier Patienten handelte es sich um einen Tumorprogress ohne Malignisierung, bei zwei Patienten ist dagegen nach etwas mehr als drei Jahren eine Malignisierung aufgetreten. Ein Patient ist infolge seiner Hirntumorerkrankung verstorben.

Die progressfreie Überlebenszeit betrug 21,7 Monate (Mittelwert) bzw. 18 Monate (Median), die Gesamtüberlebenszeit 26,2 Monate (Mittelwert) bzw. 19 Monate (Median).

Prognose-Gruppe 3: Diffuse Tumoren mit FET-Aufnahme (n = 9)

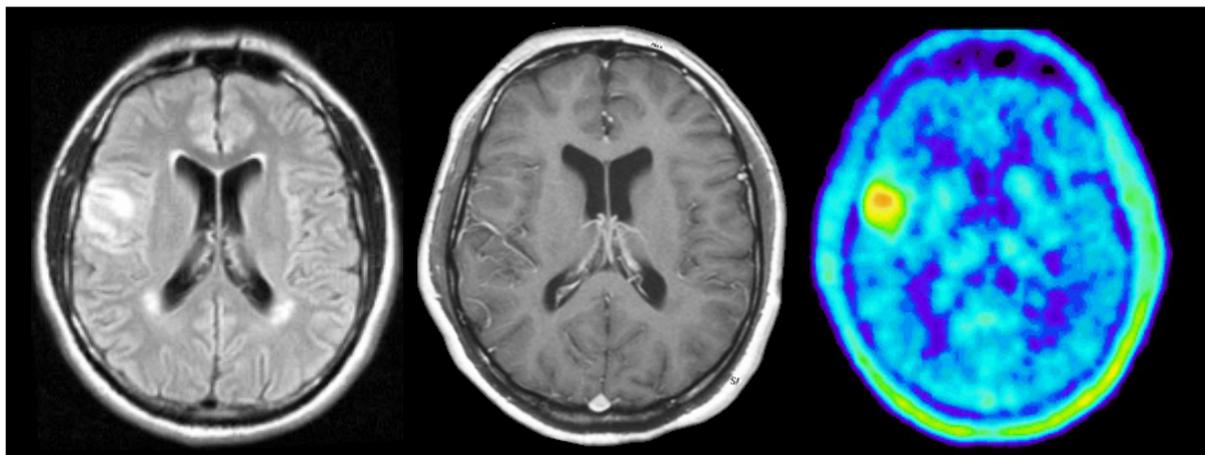


Abbildung 31:

Initiale Bildgebung mittels MRT mit T2-FLAIR-Bild (links) und T1-Bild mit Kontrast (Mitte) sowie FET-PET (rechts) in axialer Schnitfführung. MRT-morphologisch diffuser Tumor mit deutlicher FET-Aufnahme (mittlerer Tumor-Hirn-Quotient 2,3) im PET.

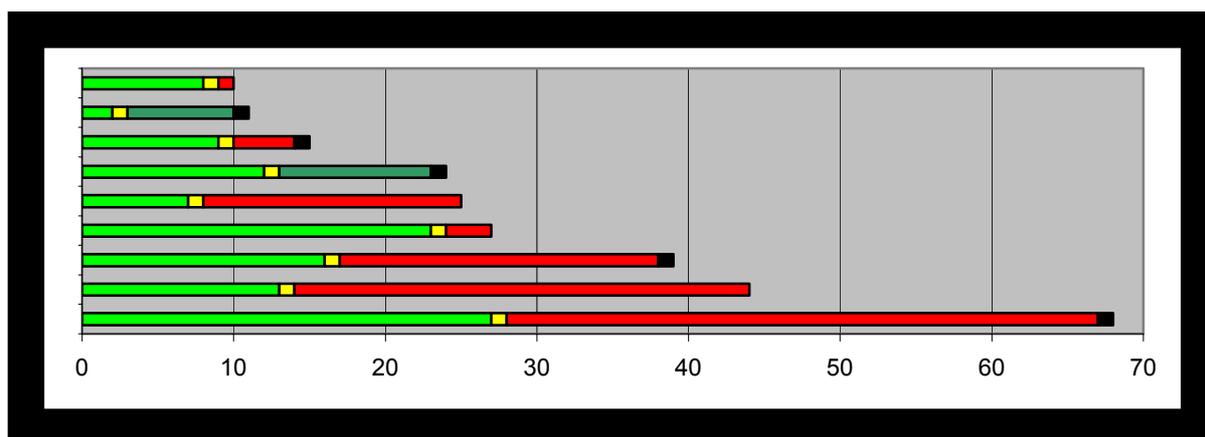


Abbildung 32:

Graphische Darstellung der Verläufe der neun Patienten mit diffusem Tumor im MRT und FET-Aufnahme im PET (Bildbeispiel siehe Abbildung 31).

In der Prognosegruppe 3 (diffus und FET-positiv) ist der Tumorprogress ein obligates (n = 9; 100 Prozent) und frühes Ereignis, die Malignisierung ein sehr häufiges (n = 7; 77,8 Prozent) und frühes Ereignis und der Tod ein häufiges (n = 5; 55,6 Prozent) und zum Teil frühes

Ereignis. Acht Progresse traten innerhalb von zwei Jahren und ein weiterer Progress innerhalb von drei Jahren auf. Bei zwei Patienten handelte es sich um einen Tumorprogress ohne Malignisierung, bei sechs Patienten ist dagegen innerhalb von zwei Jahren eine Malignisierung aufgetreten. Bei einem weiteren fand innerhalb von drei Jahren eine Malignisierung statt. Drei Patienten sind innerhalb von zwei Jahren infolge ihrer Hirntumorerkrankung verstorben, zwei weitere starben nach dreieinhalb bzw. fünfeinhalb Jahren.

Die progressfreie Überlebenszeit betrug 13,5 Monate (Mittelwert) bzw. 12 Monate (Median), die Gesamtüberlebenszeit 25,2 Monate (Mittelwert) bzw. 24 Monate (Median).

Tabelle 6: Ergebnisse der statistischen Analyse der drei Prognosegruppen

| | Gruppe 1 (n = 11) | | Gruppe 2 (n = 13) | | Gruppe 3 (n = 9) | |
|---------------------------------------|----------------------|-----|----------------------|-----|----------------------|------|
| | Solide + FET-negativ | | Solide + FET-positiv | | Diffus + FET-positiv | |
| Progress (p < 0,0001) | | | | | | |
| 2-Jahreshäufigkeit | n = 0 | 0% | n = 3 | 23% | n = 8 | 89% |
| 5-Jahreshäufigkeit | n = 1 | 9% | n = 6 | 46% | n = 9 | 100% |
| Häufigkeit | n = 2 | 18% | n = 6 | 46% | n = 9 | 100% |
| Latenz (Mittelwert) | 45,5 Monate | | 27,2 Monate | | 13,5 Monate | |
| Malignisierung (p < 0,0001) | | | | | | |
| 2-Jahreshäufigkeit | n = 0 | 0% | n = 0 | 0% | n = 6 | 67% |
| 5-Jahreshäufigkeit | n = 0 | 0% | n = 2 | 15% | n = 7 | 78% |
| Häufigkeit | n = 0 | 0% | n = 2 | 15% | n = 7 | 78% |
| Latenz (Mittelwert) | - | - | 38,5 Monate | | 15,4 Monate | |
| Tod (p = 0,0286) | | | | | | |
| 2-Jahreshäufigkeit | n = 0 | 0% | n = 1 | 8% | n = 3 | 33% |
| 5-Jahreshäufigkeit | n = 0 | 0% | n = 1 | 8% | n = 4 | 44% |
| Häufigkeit | n = 0 | 0% | n = 1 | 8% | n = 5 | 56% |
| Latenz (Mittelwert) | - | - | 9 Monate | | 24,6 Monate | |
| Überleben progressfrei | | | | | | |
| Mittelwert | 31,7 Monate | | 21,7 Monate | | 13,5 Monate | |
| Median | 31 Monate | | 18 Monate | | 12 Monate | |
| Gesamtüberleben | | | | | | |
| Mittelwert | 32,2 Monate | | 26,2 Monate | | 25,2 Monate | |
| Median | 33 Monate | | 19 Monate | | 24 Monate | |

Tabelle 6:

Darstellung von Signifikanzniveau = p-Wert (Log-Rank-Test), Häufigkeitsverteilung (Zwei- und Fünfjahreshäufigkeit, Gesamthäufigkeit) und durchschnittlicher Latenz bis zum Eintreten der Ereignisse Progress (n = 17), Malignisierung (n = 9) und Tod (n = 6) innerhalb der drei Prognosegruppen.

Zusätzlich Darstellung der für alle Patienten ($n = 33$) errechneten Überlebenszeiten mit Angabe von Mittelwert und Median: Progressfreies Überleben (Monate von der Erstdiagnose bis zum Progresseintritt bei Patienten mit Progress und bisherige Beobachtungsmonate seit Erstdiagnose bei Patienten ohne Progress) und Gesamtüberleben (Monate von der Erstdiagnose bis zum Todeseintritt bei verstorbenen Patienten und bisherige Beobachtungsmonate seit der Erstdiagnose bei noch lebenden Patienten).

Die Ergebnisse lassen eine lineare Abstufung von Prognosegruppe 1 nach Prognosegruppe 3 erkennen: Die absolute und prozentuale Häufigkeit der Ereignisse Progress, Malignisierung und Tod nimmt zu und die durchschnittliche Latenz bis zum Eintreten dieser Ereignisse ab. Das progressfreie Überleben und (in eingeschränktem Maße) auch das Gesamtüberleben werden kürzer.

Statistisch waren die Unterschiede zwischen den drei Gruppen für die (relativ häufig aufgetretenen) Ereignisse Progress und Malignisierung hochsignifikant mit $p < 0,0001$. Für das Ereignis Tod ließ sich nur noch eine geringe Signifikanz von $p < 0,03$ nachweisen. Obwohl fünf von sechs Todesfällen in Gruppe 3 vorkamen, wurde statistisch durch die relativ geringe Zahl von bisher eingetretenen Todesfällen für diesen Faktor kein hohes Signifikanzniveau erreicht. Dadurch kann bei dem Parameter Gesamtüberleben (welcher auch von den Todesfällen abhängt) zwar ein klarer Trend zugunsten der Prognosegruppe 1, aber keine lineare Abstufung zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Bei der anschließenden Untersuchung der anderen Variablen unter Ausschluss des Gruppeneinflusses zeigte sich keine Variable mehr als signifikant (auf einem 1-Prozent-Niveau). Dies zeigt, dass die Unterschiede zwischen den drei Prognosegruppen nicht durch eine ungleiche Verteilung bzw. Kombination anderer (für sich allein genommen nicht signifikanter) Parameter bedingt sind (welche in Form einer Gruppe von Parametern eine signifikante Bedeutung erlangen könnten).

Nach der Datenlage der untersuchten Gruppe von 33 Patienten waren im beobachteten Zeitraum von 6,5 Jahren zwei Parameter für den Verlauf und die Prognose von Patienten mit niedriggradigen Gliomen WHO-Grad II bedeutsam: Die MRT-morphologische Erscheinung des Tumors (solider versus diffuser Tumor) und die FET-Aufnahme (FET-negativer versus FET-positiver Tumor). Prognostisch ungünstig stellten sich die Merkmale „diffus“ und „FET-positiv“ dar.

Entsprechend hatten Patienten mit soliden und FET-negativen Tumoren eine gute Prognose mit einem exzellenten Zweijahresverlauf (kein früher Progress) und einem gutem Fünfjahresverlauf (9 Prozent Progress, keine Malignisierung, keine Todesfälle).

Bereits beim Auftreten des ungünstigen Parameters „FET-positiv“ verschlechterte sich die Prognose merklich mit einem mäßigen Zweijahresverlauf (23 Prozent früher Progress, 8 Prozent Todesfälle) und einem schlechten Fünfjahresverlauf (46 Prozent Progress, 15 Prozent Malignisierung, 8 Prozent Todesfälle).

Trat dann zum Parameter „FET-positiv“ zusätzlich das Merkmal „diffus“ hinzu, zeigte sich bei den Tumoren eine äußerst schlechte Prognose mit einem sehr schlechten Zweijahresverlauf (89 Prozent früher Progress, 67 Prozent Malignisierung, 33 Prozent Todesfälle) und noch schlechterem Fünfjahresverlauf (100 Prozent Progress, 78 Prozent Malignisierung, 44 Prozent Todesfälle).

4.3 Verlauf und Prognose histologisch unspezifischer Läsionen ohne sichere Tumordiagnose

Innerhalb der Gruppe der 131 konsekutiven, neu diagnostizierten, nicht vorbehandelten Läsionen, die sich in der initialen Bildgebung als Prozess mit der Differentialdiagnose eines intracerebralen Glioms dargestellt hatten, befanden sich 10 Läsionen mit der Diagnose einer unspezifischen Histologie. Bei sechs dieser Läsionen lautete die genaue Diagnose: Chronisches Ödem, reaktive Astroglie und Mikrogliaaktivierung ohne Nachweis MIB-positiver Zellen. Keine Entzündung, keine Entmarkung. Unspezifische Läsion ohne Nachweis von Tumorzellen. Alle diese Läsionen zeigten im PET keinerlei FET-Aufnahme und im üblichen Follow-up in Abständen von drei bis vier Monaten sind alle Patienten sowohl klinisch wie auch radiologisch im Laufe der Jahre vollkommen stabil geblieben.

Bei vier dieser Läsionen lautete die genaue Diagnose: Chronisches Ödem, reaktive Astroglie und Mikrogliaaktivierung mit Nachweis einzelner MIB-positiver Zellen. Keine Entzündung, keine Entmarkung. Unspezifische Läsion mit Verdacht auf einzelne tumorverdächtige Zellen, jedoch kein Nachweis eines soliden Tumors. Alle vier Patienten zeigten MRT-morphologisch eine diffuse, nicht Kontrastmittel anreichernde und nicht raumfordernde Läsion. Bei drei dieser vier tumorverdächtigen Läsionen fand sich im initialen PET eine deutliche FET-Aufnahme (siehe Abbildung 33), während bei einer Läsion keine FET-Speicherung vorlag. Im Rahmen des üblichen Follow-ups wurden MRT-Kontrollen in Abständen von drei bis vier Monaten durchgeführt. Nach zunächst stabilem klinischen wie auch radiologischen Status kam es bei allen Patienten mit unterschiedlicher Latenz (Monat 6, 15, 16 und 26 nach Erstdiagnose) zu einer akuten klinischen Verschlechterung. Die Kontroll-MRTs zeigten jeweils ein vollkommen verändertes morphologisches Bild mit ringförmig Kontrast aufnehmenden, zentral hypointensen und von einem großen Ödem umgebenen Tumoren mit massiv raumfordernder Wirkung (siehe Abbildung 34). Die offene Resektion erbrachte bei allen die Diagnose eines Glioblastoms WHO-Grad IV. Trotz multimodaler Therapie mit Resektion, Bestrahlung und Chemotherapie sind die Patienten relativ rasch (Monat 24, 10, 4 und 5 nach Diagnose des Glioblastoms) in Folge der Grunderkrankung verstorben. Diese Patienten wurden bewusst nicht in die Studiengruppe zur Untersuchung der Prognosefaktoren aufgenommen, um ein möglichst homogenes Patientengut mit einer einzigen, klar umschriebenen Diagnose – der eines niedriggradigen Glioms WHO-Grad II – zu untersuchen. Eine Vermischung von histologisch nachgewiesenen Tumoren mit histologisch tumorverdächtigen Läsionen hätte Anlass zu konzeptioneller Kritik gegeben.

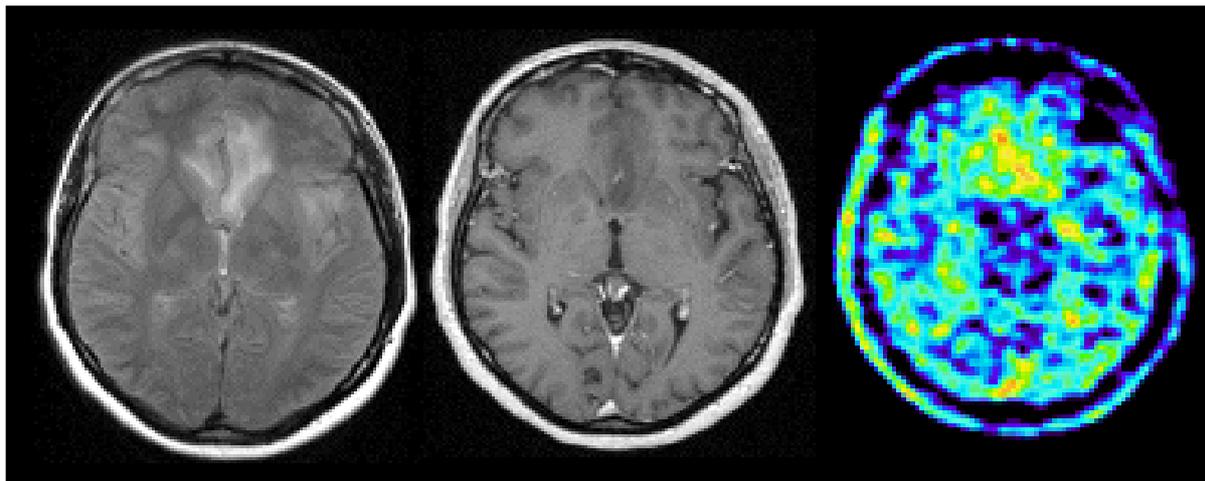


Abbildung 33:

Initiale Bildgebung (Erstdiagnose) mittels MRT mit T2-FLAIR-Bild (links) und T1-Bild nach Kontrastmittelgabe (Mitte) sowie FET-PET (rechts) in axialer Schnitfführung.

Nach einem generalisierten Krampfanfall wurde bei einer 49-jährigen Patientin im T2-FLAIR-Bild des MRT (links) eine bifrontale, links betonte und mittelspaltnah oberflächliche Läsion mit inhomogener, diffuser Signalanhebung festgestellt, welche im T1-Bild nach Kontrastgabe (Mitte) keine Anreicherung zeigte. Im FET-PET (rechts) war eine inhomogene, aber deutliche Traceranreicherung bifrontal und mittelliniennah nachweisbar. Es wurde eine Biopsie links frontal durchgeführt und histologisch wurde die Diagnose einer unspezifischen Läsion mit Ödem, Astrogliose, Mikrogliaaktivierung und Verdacht auf einzelne neoplastische Gliomzellen ohne sicheren Nachweis eines Tumors gestellt.

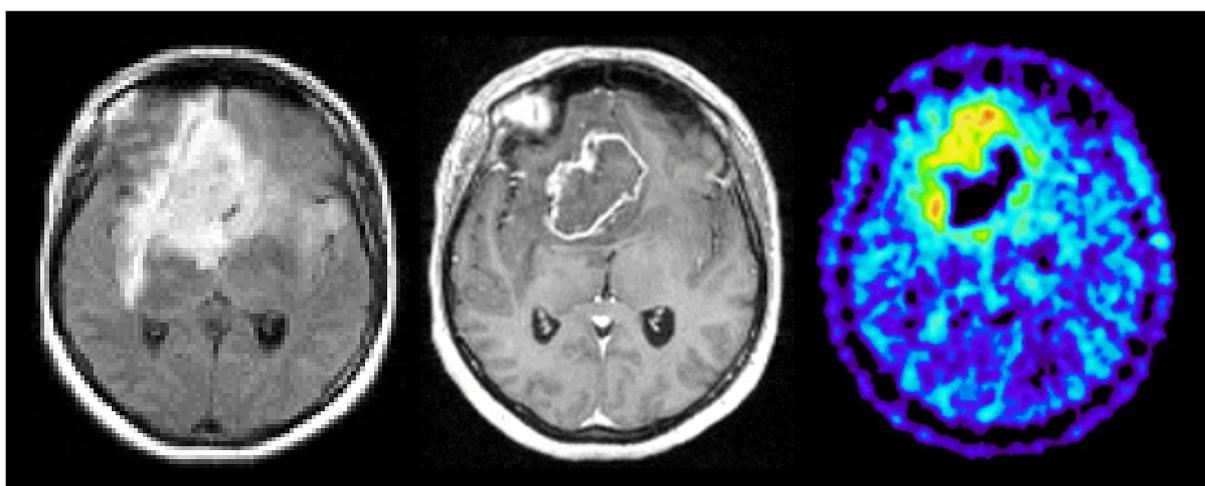


Abbildung 34:

Verlaufsbildgebung der oben gezeigten Patientin mittels MRT mit T2-FLAIR-Bild (links) und T1-Bild nach Kontrastmittelgabe (Mitte) sowie FET-PET (rechts) in axialer Schnitfführung.

Nach 15 Monaten Verlaufsbeobachtung mit stabilem klinischen und radiologischen Befund wurde die Patientin mit Kopfschmerzen und einem progredienten Psychosyndrom auffällig. In der Kontrollbildgebung zeigte sich MRT-morphologisch ein völlig verändertes Bild: Im T2-FLAIR-Bild (links) fand sich nun bifrontal eine inhomogene, große und rechts betonte Raumforderung mit massivem Ödem und konsekutiver Ventrikelkompression, welche im T1-Bild nach Kontrastmittelgabe (Mitte) ein ringförmiges Enhancement mit zentraler Hypointensität zeigte. Im FET-PET (rechts) stellte sich persistierend eine bifrontale, rechts betonte und jetzt angedeutet ringförmige Traceranreicherung dar. Nach Subtotalexstirpation des Tumors wurde ein Glioblastom WHO-Grad IV diagnostiziert.

Bei keinem der Patienten mit einer histologisch unspezifischen Läsion ohne tumorverdächtige Zellen (n = 6) ließ sich im Verlauf ein Progress bzw. die Entwicklung eines Tumors dokumentieren. Aber bei allen Patienten mit einer unspezifischen Läsion mit einzelnen tumorverdächtigen Zellen (n = 4) war ein extrem ungünstiger Verlauf mit direkter Entwicklung eines Glioblastoms und raschem Tod zu beobachten.

Legt man die für die niedriggradigen Gliome WHO-Grad II bedeutsamen prognostischen Faktoren zugrunde, stellt sich heraus, dass in der Gruppe der sechs unspezifischen Läsionen ohne tumorverdächtige Zellen eine günstige Konstellation der Prognosefaktoren vorlag: Alle sechs Läsionen waren FET-negativ und bei fünf handelte es sich um solide Prozesse im MRT. Im Gegensatz dazu fand sich in der Gruppe der vier unspezifischen Läsionen mit tumorverdächtigen Zellen eine ungünstige Konstellation der Prognosefaktoren: Drei von vier Läsionen waren FET-positiv und bei allen handelte es sich um MRT-morphologisch diffuse Prozesse.

Die Zahl der Patienten mit einer unspezifischen Läsion ist zwar zu klein, um eine glaubhafte Statistik zu generieren, aber die statistisch signifikanten Ergebnisse der Prognosefaktoren bei den niedriggradigen Gliomen WHO-Grad II decken sich mit dem eindeutigen Trend bei den unspezifischen Läsionen: Eine initiale FET-Aufnahme im Verein mit einer MRT-morphologisch diffusen Erscheinung einer Läsion bei Erstdiagnose prädestinieren für einen sehr ungünstigen Verlauf.

Es lässt sich diskutieren, ob die bioptische Sicherung der histologischen Diagnose bei den unspezifischen Läsionen repräsentativ für den Gesamtprozess war, d.h. ob es sich nicht

tatsächlich doch um ein Gliom WHO-Grad II gehandelt hat und die Gewebeproben in Sinne eines „sampling error“ nicht an geeigneter Stelle entnommen wurden. Diese Möglichkeit kann selbstverständlich nicht ausgeschlossen werden. Wahrscheinlicher aber ist, dass es sich um gliöse Tumoren in statu nascendi handelt, die sich nach den aktuell gültigen neuropathologischen Kriterien nicht bzw. noch nicht als Gliom WHO-Grad II qualifizieren lassen. Die einzelnen, MIB-positiven Zellen mit Verdacht auf Tumorzellen geben aber bereits einen Hinweis, dass es sich um einen gliösen Prozess auf dem Weg zur Transformation in einen histologisch fassbaren Tumor handelt.

Prozess der direkten Malignisierung zu einem Glioblastom

Interessant ist der Verlauf bei den vier unspezifischen, tumorverdächtigen Läsionen im Hinblick auf die Art der Progression. Innerhalb der Gruppe der 33 histologisch nachgewiesenen Gliome WHO-Grad II (Erstdiagnose) war im bisherigen Krankheitsverlauf bei Eintreten des ersten Tumorprogresses oder Rezidivs mit histologischer Sicherung (n = 14) die „klassische Karriere“ eines niedriggradigen Glioms festzustellen: Bei einigen Patienten (n = 5; 36 Prozent) blieb der Tumor unverändert ein niedriggradiges Gliom, während bei der Mehrzahl der Patienten (n = 9; 64 Prozent) der Tumor im Rahmen des ersten Progresses bereits in ein höhergradiges Gliom übergegangen war: Bei neun malignisierten Grad II Gliomen wurde in sieben Fällen ein anaplastisches Gliom WHO-Grad III und in zwei Fällen ein Glioblastom WHO-Grad IV nachgewiesen. Dies entspricht dem bekannten Verhalten von niedriggradigen Gliomen WHO-Grad II langsam in ein höhergradiges Gliom WHO-Grad III und schließlich in ein Glioblastom WHO-Grad IV überzugehen.

Ein etwas anderes Muster der Malignisierung zeigten die vier Läsionen mit einer initial unspezifischen Histologie mit tumorverdächtigen Zellen. Obwohl die Diagnose einer unspezifischen Läsion ein benignes Geschehen erhoffen ließ, war der Verlauf jedoch bei allen Patienten höchst maligne: Zunächst zeigten die regelmäßigen klinischen und radiologischen Kontrollen keinerlei Befundverschlechterung oder Auffälligkeiten. Dann kam es jedoch in allen Fällen zu einer rapiden klinischen Verschlechterung binnen weniger Wochen und in den Kontroll-MRTs zu einer abrupten, dramatischen Befundveränderung mit der typischen bildmorphologischen Darstellung eines Glioblastoms WHO-Grad IV. Diese Diagnose konnte auch bei allen vier Patienten histologisch bestätigt werden. Die unspezifischen Läsionen mit tumorverdächtigen Zellen haben nicht die „klassische Karriere“ ausgehend von einem

niedriggradigen Gliom Grad II mit schrittweiser Malignisierung zu einem Gliom Grad III und final zu einem Glioblastom Grad IV durchgemacht. Sie sind alle in einem Schritt direkt in ein Glioblastom übergegangen.

Auch der weitere Verlauf war trotz multimodaler Therapie mit Resektion, Radiatio und Chemotherapie sehr schlecht (siehe Abbildung 35): Drei von vier Patienten verstarben binnen weniger Monate nach Feststellung des Glioblastoms unter kontinuierlicher klinischer Verschlechterung infolge ihres Tumorleidens. Der vierte Patient zeigte einen längeren Verlauf, verstarb aber schließlich auch zwei Jahre nach der Diagnose des Glioblastomes.

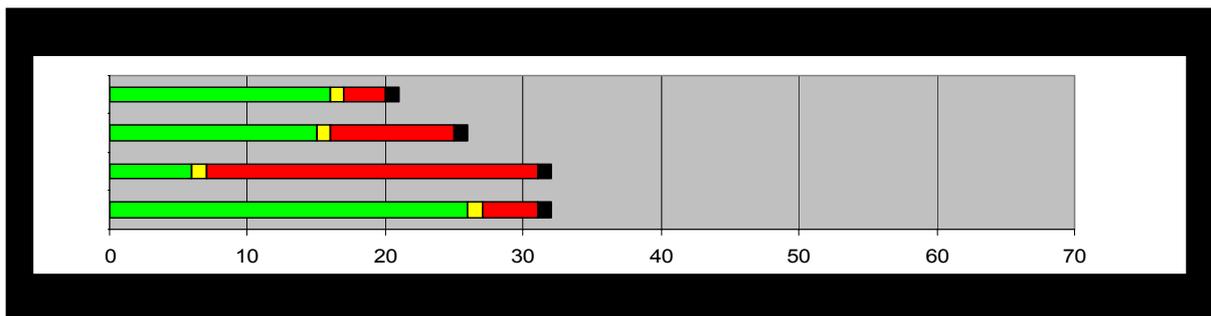


Abbildung 35:

Graphische Darstellung der Verläufe der vier Patienten mit einer histologisch unspezifischen Läsion mit einzelnen tumorverdächtigen Zellen aber ohne sicheren Tumornachweis. (Bildbeispiel siehe Abbildung 33).

Die Darstellung der Krankheitsverläufe visualisiert die Überlebenszeit der einzelnen Patienten und hebt die drei prognostische Ereignisse Progress, Malignisierung und Tod hervor. Die X-Achse gibt die Überlebenszeit nach Erstdiagnose in Monaten wieder, die Y-Achse die einzelnen Patienten mit ihrem „Lebensbalken“. Der grüne Anteil der Balken symbolisiert das Überleben unter der initialen Histologie einer unspezifischen, tumorverdächtigen Läsion. Das gelbe Viereck markiert den Zeitpunkt des ersten Progresses. Bei einer Malignisierung zu einem höhergradigen Gliom (bei diesen Patienten war es stets ein Glioblastom WHO-Grad IV) wird der Lebensbalken rot (Progress mit Malignisierung). Der Tod der Patienten wird durch das schwarze Balkenende dargestellt.

Bei allen Patienten ist es innerhalb von knapp zwei Jahren zu einem Progress mit direkter Entwicklung eines Glioblastoms gekommen und alle Patienten sind innerhalb von weniger als drei Jahren seit der Erstdiagnose ihrer unspezifischen Läsion verstorben.

Offenbar tragen die unspezifischen Läsionen mit einzelnen tumorverdächtigen Zellen ein hohes Risiko der raschen Malignisierung direkt zu einem Glioblastom ohne sich zunächst zu einem niedriggradigen Gliom WHO-Grad II und später zu einem anaplastischen Gliom WHO-Grad III zu entwickeln. Dies scheint insbesondere dann zu gelten, wenn die Läsion die prognostisch ungünstigen Parameter einer MRT-morphologisch diffusen Erscheinung und einer signifikanten FET-Aufnahme im PET erkennen lässt. Bei dieser Konstellation lag die Häufigkeit der Entwicklung von einer unspezifischen Läsion direkt zu einem Glioblastom in unserer Studiengruppe bei 100 Prozent. Diese Aussagen müssen aber stets im Lichte der sehr kleinen Zahl betroffener Patienten mit dieser histologischen Diagnose diskutiert werden.

5 Diskussion und Zusammenfassung

Die Diskussion der Ergebnisse fand im Rahmen der entsprechenden Kapitel im Anschluss an die Darstellung der einzelnen Studien zur diagnostischen und prognostischen Bedeutung des FET-PET statt. An dieser Stelle soll daher eine kritische Zusammenfassung die eigenen Ergebnisse im Zusammenhang mit den Erkenntnissen aus der Literatur stehen.

Diagnostischer Nutzen des FET-PET bei Gliomen aller WHO-Grade

Das diagnostische Potential der nuklearmedizinischen Untersuchungen von Hirntumoren mit Aminosäuren ist von den am intensivsten untersuchten Tracern MET und IMT zwar seit fast zwanzig Jahren bekannt, die Einführung dieser metabolischen Bildgebung in die klinische Routine aber ist über das Stadium von Studien an einzelnen Zentren nicht hinaus gekommen. Drei Ursachen haben dazu beigetragen: (1) Die sehr limitierte klinische Verfügbarkeit des MET-PET infolge der kurzen Halbwertszeit des ^{11}C -Methionin; (2) die deutlich limitierte räumliche Auflösung des IMT-SPECT von etwa zehn Millimetern; (3) die fehlenden prospektiven Studien auf der Basis einer exakten, nachprüfbaren Zuordnung von Biopsiestelle, Histologie und Signalverhalten in der Bildgebung.

Mit Einführung des Aminosäure-Tracers FET in die PET-Diagnostik und der Technik der gezielten Biopsien mit Hinterlassen eines Titankügelchens konnten diese drei Grundprobleme überwunden werden: (1) Das effiziente Syntheseverfahren und die längere Halbwertszeit des FET erlaubt wie bei FDG die Untersuchung von bis zu acht Patienten an einem PET-Scanner nach Gewinnung des Tracers aus einer einzigen radiochemischen Synthese. Zusätzlich besteht die Möglichkeit der Synthese und Belieferung von mehreren PET-Scannern in der Umgebung eines Zyklotrons in einem Satellitenkonzept. Somit werden die räumliche Verfügbarkeit und die Zahl der möglichen Untersuchungen erheblich gesteigert und konsekutiv die Kosten pro Untersuchung deutlich gesenkt (2). Mit modernen Techniken erreicht die räumliche Auflösung des PET die Grenze von drei bis vier Millimetern. Durch Koregistrierung mit dem MRT und Einbindung der Daten in ein Neuronavigationssystem können die Daten der morphologischen (MRT) und metabolischen (PET) Bildgebung überlagert und gemeinsam für die Biopsieplanung genutzt werden. (3) Durch das Platzieren von Titankügelchen an den Biopsiestellen wurde eine objektive Korrelation von histologischem Befund und Signalverhalten des Gewebes in der Bildgebung garantiert.

Die eigenen prospektiven klinischen Studien haben auf der Grundlage dieser technischen und prozeduralen Verbesserungen nachgewiesen, dass die metabolische Bildgebung mittels FET-PET eine Erweiterung und Verbesserung der Diagnostik bei neu festgestellten, gliomverdächtigen Läsionen erlaubt, die über die Möglichkeiten der rein morphologischen Bildgebung mittels MRT hinausgeht. Ein initiales Aminosäure-PET mit FET optimiert die Bestimmung der Tumorgrenzen und die Auswahl eines geeigneten Biopsieortes insbesondere bei großen, multifokalen oder diffusen Prozessen, denn die Areale signifikant erhöhter FET-Aufnahme entsprechen genauer der histologisch nachweisbaren Ausdehnung eines Glioms als die Signalveränderungen im MRT. Durch die Einbeziehung der pathologischen FET-Aufnahme in die Operationsplanung können bei Probeentnahmen aus den sehr heterogenen Gliomen falsch negative Ergebnisse (komplette Fehlbiopsien) und Biopsien aus nicht repräsentativen Tumoranteilen mit Undergrading (sampling error) vermieden werden. Unter Einbeziehung der MR-Spektroskopie kann auch das Timing einer Biopsie verbessert werden, indem nicht aussichtsreiche Biopsien in metabolisch komplett unauffälligen Läsionen zugunsten einer bildgebenden Verlaufskontrolle unterlassen werden.

Beim Grading der Gliome nach der WHO-Klassifikation konnte das FET-PET, wie auch das MET-PET und das IMT-SPECT in den Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe keinen verlässlichen Beitrag leisten. Höhergradige Gliome wiesen zwar durchschnittlich eine höhere FET-Aufnahme als niedriggradige Gliome auf, aber die Tumoren der verschiedenen WHO-Grade zeigten eine zu große Überlappung der Werte für die mittleren und maximalen Tumor-Hirn-Quotienten, als dass eine sichere Bestimmung des Tumorgrades möglich war.

Neueste Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen weisen darauf hin, dass die Kinetik der FET-Aufnahme in der ersten Stunde nach Injektion des Tracers eine Unterscheidung mit akzeptabler Trennschärfe ermöglichen könnte. Während sich niedriggradige Gliome durch eine initial nach Injektion des Tracers geringe und dann langsam ansteigende FET-Speicherung charakterisieren ließen, zeigten höhergradige Gliome eine initial hohe FET-Aufnahme, welche dann langsam abfiel. Als Ursache wird der über die erste Stunde relativ konstant hohe Blutpool des FET in Verbindung mit der Ausprägung der Vaskularisierung der Gliome angenommen. Bei den höhergradigen, gut durchbluteten Gliomen kommt es zu einer raschen Anflutung mit hoher initialer Aufnahme und anschließender Auswaschung des FET. Die niedriggradigen Gliome zeigen dagegen - wie das normale Hirngewebe - in der Regel eine nur spärliche Vaskularisierung und entsprechend ist die initiale Anflutung des FET gering, steigert sich dann aber.

Prognostischer Nutzen des FET-PET bei niedriggradigen Gliomen WHO-Grad II

Hinsichtlich des prognostischen Potentials der FET-Aufnahme fokussiert sich der Nutzen klar auf die niedriggradigen Gliome WHO-Grad II. Diese Entität zeigte eine große Variabilität bei der FET-Aufnahme mit rund einem Drittel nicht FET-speichernder Tumoren. Entsprechend konnte eine Einteilung in Gruppen vorgenommen werden. Bei den höhergradigen Gliomen WHO-Grad III und IV fand sich in praktisch allen Fällen eine deutliche FET-Anreicherung, wodurch eine Einteilung in Untergruppen mit entsprechend differenzierter Untersuchung der prognostischen Parameter nicht möglich war.

In unserer seit über sechseinhalb Jahren laufenden Langzeitstudie über den prognostischen Wert des FET-PET bei bisher 33 Patienten mit histologisch gesicherten, niedriggradigen Gliomen WHO-Grad II konnten zwei für das Outcome der Patienten signifikant bedeutsame Parameter nachgewiesen werden: Der morphologische MRT-Parameter „diffuser Tumor“ (versus „solider Tumor“) und der metabolische PET-Parameter „FET-positiver Tumor“ (versus „FET-negativer Tumor“) war bei den Patienten mit einer deutlich schlechteren Prognose verbunden. Alle anderen Parameter (Geschlecht, Alter, Anfallsanamnese, Tumorlokalisation, Tumorgöße, Raumforderung, Histologie und Therapie) erreichten keine signifikante Bedeutung für den Verlauf und die Prognose.

Prognosegruppen bei niedriggradigen Gliomen WHO-Grad II

Durch Kombination der zwei prognostisch signifikanten Parameter „solider Tumor“ versus „diffuser Tumor“ und „FET-negativer Tumor“ versus „FET-positiver Tumor“ entstanden drei prognostisch hochsignifikant unterschiedliche Gruppen: Solide Tumoren ohne FET-Aufnahme, solide Tumoren mit FET-Aufnahme und diffuse Tumoren mit FET-Aufnahme (die Kombination diffuse Tumoren ohne FET-Aufnahme kam nicht vor). Die Patienten mit soliden und FET-negativen Tumoren haben insgesamt eine sehr gute Prognose mit einem exzellenten Zweijahresverlauf (kein früher Progress) und einem gutem Fünfjahresverlauf (9 Prozent Progress, keine Malignisierung, keine Todesfälle). Bei den soliden und FET-positiven Tumoren verschlechtert sich die Prognose bereits merklich mit einem mäßigen Zweijahresverlauf (23 Prozent früher Progress, 8 Prozent Todesfälle) und schlechten Fünfjahresverlauf (46 Prozent Progress, 15 Prozent Malignisierung, 8 Prozent Todesfälle). Bei den diffusen und FET-positiven Tumoren zeigt sich schließlich eine extrem schlechte Prognose mit einem sehr schlechten Zweijahresverlauf (89 Prozent früher Progress,

67 Prozent Malignisierung, 33 Prozent Todesfälle) und desolaten Fünfjahresverlauf (100 Prozent Progress, 78 Prozent Malignisierung, 44 Prozent Todesfälle).

Die aus der Literatur bekannten Prognosefaktoren wie z.B. Tumorgröße, Alter und Anfallsleiden in der Anamnese ließen sich in der vorliegenden prospektiven Studie nicht als relevante Prädiktoren für das Outcome nachweisen. Die Ursache hierfür dürfte in der relativ geringen Patientenzahl von 33 liegen. Bei dieser Fallzahl haben sich diese Faktoren (noch) nicht als signifikant erwiesen. In den retrospektiven Studien der Literatur kommen Studiengruppen von mehreren hundert Patienten mit niedriggradigen Gliomen zusammen, wodurch dann infolge der hohen Fallzahl auch ein „schwacher“ Parameter eine statistisch signifikante Bedeutung bekommt. Umso bedeutsamer erscheint daher, dass die Parameter „diffus-solide“ und „FET-negativ – FET-positiv“ bzw. die Unterschiede innerhalb der drei prognostischen Gruppen trotz der relativ geringen Fallzahlen bereits ein hochsignifikantes Ergebnis erreichen.

Bisher war es vollkommen unklar, welcher Patient mit einem niedriggradigen Gliom eine gute Langzeitprognose haben wird und daher mit einer reinen Verlaufsbeobachtung gut beraten ist und welcher Patient eine rasche Progression durchmacht und daher möglichst frühzeitig und so aggressiv wie bei einem höhergradigen Gliom behandelt werden sollte. Da keine wirklich relevanten Prognosefaktoren bekannt waren, wurden Patienten mit Grad II Gliomen in gleicher Weise therapiert: Vollständige Resektion, wenn dies von der Lokalisation her mit akzeptablem Morbiditätsrisiko möglich war, ansonsten Biopsie zur Diagnosesicherung und Verlaufsbeobachtung mittels MRT. Die Auswertung der prognostischen Signifikanz aller erfassbaren Parameter für das Outcome unserer Patienten hat ergeben, dass die Merkmale (1) diffuser Tumor im MRT und (2) deutliche FET-Aufnahme im PET von höchster prognostischer Bedeutung für einen ungünstigen Verlauf sind. Eine frühzeitige Abschätzung der individuellen Prognose anhand der morphologischen und metabolischen Eigenschaften sollte daher bei allen Patienten mit einem neu diagnostizierten niedriggradigen Gliom auf der Grundlage einer Baseline-Untersuchung mittels MRT und FET-PET durchgeführt werden. Dies erlaubt eine bessere Beratung der Patienten hinsichtlich des zu erwartenden individuellen Krankheitsverlaufs und eine Einteilung der Patienten in Risikogruppen mit entsprechend adaptierter Aggressivität der Therapie.

Bei Patienten mit einem geringen Risikoprofil (solider Tumor ohne FET-Aufnahme) ist ein „benigner“ Verlauf mit seltenem und dann spätem Progress ohne Malignisierung zu erwarten. Ein konservatives Vorgehen mit Biopsie und Beobachtung mittels MRT-Kontrollen erscheint aufgrund der Datenlage gerechtfertigt.

Bei Patienten mit einem mittleren Risikoprofil (solider Tumor mit FET-Aufnahme) ist ein Progress innerhalb von zwei Jahren und eine Malignisierung innerhalb von fünf Jahren nicht selten; daher ist eine vollständige Tumorresektion zu empfehlen. Sollte dies z.B. lokalisationsbedingt nicht möglich sein, sollten nach einer Biopsie engmaschige MRT-Kontrollen in Abständen von drei Monaten erfolgen, um bei einem Progress mit Verdacht auf Malignisierung eine Bestrahlung und ggfs. auch eine Chemotherapie einzuleiten.

Bei Patienten mit einem hohen Risikoprofil (diffuser Tumor mit deutlicher FET-Aufnahme) muss mit einem frühen Progress einschließlich früher Malignisierung innerhalb von zwei Jahren und Tod des Patienten innerhalb von fünf Jahren gerechnet werden; daher ist eine zytoreduktive Operation dringend anzuraten. Ist dies nicht möglich, muss dem Patienten aufgrund der Datenlage – auch wenn es sich um ein WHO-Grad II Gliom handelt – eine Radiatio und ggfs. Chemotherapie empfohlen werden, um der in einem hohen Prozentsatz drohenden und lebenslimitierenden Malignisierung zuvor zu kommen.

Unspezifische, gliomverdächtige Läsionen

Als besondere Entität mit sehr schlechter Prognose haben sich die seltenen, histologisch unspezifischen Läsionen mit Verdacht auf einzelne gliöse Tumorzellen ohne sichere Tumordiagnose herausgestellt. Das Follow-up hat bei allen vier aus unserer Studiengruppe betroffenen Patienten innerhalb von knapp zwei Jahren einen direkten Übergang der initial unspezifischen Läsion in ein Glioblastom gezeigt und innerhalb von weniger als drei Jahren nach Erstdiagnose waren alle vier Patienten trotz multimodaler Therapie verstorben. Damit ergibt sich hinsichtlich Verlauf und Prognose für diese Entität ein noch schlechteres Outcome als für die schlechteste Prognosegruppe bei den histologisch gesicherten niedriggradigen Gliomen WHO-Grad II.

Dabei ist bemerkenswert, dass sich auch bei diesen unspezifischen, gliomverdächtigen Läsionen die Prognosefaktoren der niedriggradigen Gliome durchsetzen: Bei drei der vier Patienten lag eine diffuse und FET-positive Läsion vor, bei dem vierten Patienten handelte es sich um eine diffuse und FET-negative Läsion.

Ätiologisch handelt es sich bei diesen unspezifischen, gliomverdächtigen Läsionen wahrscheinlich nicht um die Vorform eines niedriggradigen Glioms oder um fehlbiopsierte, niedriggradige Gliome, denn im Verlauf hat sich bildmorphologisch zu keinem Zeitpunkt eine Fortentwicklung der Läsion in welcher Art auch immer gezeigt. Die erste MRT-morphologische Veränderung war die Darstellung eines typischen Glioblastoms mit allen

klassischen Merkmalen. Denkbar wäre es, dass bei den Patienten eine Form der Gliomatosis cerebri vorlag. Diese Entität zeichnet sich per definitionem durch eine diffuse Durchsetzung größerer Teile des Gehirns (mehr als zwei Hirnlappen betroffen) mit einzelnen neoplastischen Gliomzellen aus und ist üblicherweise durch eine Biopsie allein histologisch nur schwierig zu diagnostizieren. Dies wäre mit der neuropathologischen Diagnose einer unspezifischen Läsion mit einzelnen MIB-positiven, gliomverdächtigen Zellen vereinbar. Bei der Gliomatose ist es auch bekannt, dass es innerhalb der diffusen Läsionen (Gliomatosis Typ I) zu einer fokalen Tumorbildung (Gliomatosis Typ II) kommen kann. Auch dies wäre mit der Glioblastomentstehung bei den vier Patienten vereinbar, allerdings zeigten deren begrenzte Läsionen bei weitem nicht die räumliche Ausdehnung, die man für die Diagnose einer Gliomatosis erwarten würde.

Für diese Hochrisikopatienten sollte ein neues neuroonkologisches Konzept entwickelt werden, das gegebenenfalls auch die aggressive Frühbehandlung von Läsionen einschließt, welche nach den gängigen neuropathologischen Kriterien noch nicht als Tumor definiert sind. Die Zahl der betroffenen Patienten ist zu gering, als dass allgemeine Regeln aufgestellt werden könnten. Aber in den vorliegenden vier Fällen hat das Zuwarten nach der Biopsie dazu geführt, dass sich nach vollkommen unauffälligem Verlauf plötzlich unter den Zeichen einer rapiden klinischen Verschlechterung ein Glioblastom entwickeln konnte. Dabei war weder klinisch noch bildmorphologisch eine Entwicklung in Zwischenschritten festzustellen, bei der ein Eingreifen vor dem letztlich lebenslimitierenden Auftreten des Glioblastoms möglich gewesen wäre. Das Zuwarten hat bei allen Patienten aufgrund fehlender, identifizierbarer „Vorboten“ dazu geführt, dass erst therapeutisch eingegriffen wurde, als es für die Patienten „zu spät“ war.

Aktuell erscheint es schwer vorstellbar und durchsetzbar, eine histologisch nicht sicher als Tumor diagnostizierte Läsion aggressiv zu behandeln. Sicherlich müssen noch viele, weitere Patienten mit gliomverdächtigen Läsionen prospektiv untersucht werden, um höhere und statistisch auswertbare Fallzahlen zu erhalten. Es ist aber denkbar, dass bei entsprechender Datenlage das Dogma „ohne Tumornachweis keine Therapie“ für bestimmte Hochrisikopatienten mit entsprechender Konstellation prognostisch ungünstiger Faktoren fallen wird. Der desaströse Verlauf bei den gezeigten vier Patienten hätte jedenfalls eine frühzeitige Therapie gerechtfertigt. Da es sich zumindest bei den bisherigen Fällen um sehr diffuse Läsionen gehandelt hat, scheint eine operative Maßnahme (offene Resektion) im Allgemeinen als Behandlungsmöglichkeit auszuschneiden. Als verbleibende neuroonkologische Option würde in solchen Fällen die frühzeitige Anwendung der konventionellen,

externen Strahlentherapie, aber auch eine systemische Chemotherapie verbleiben. In jedem Falle muss vor der Formulierung eines Therapiestandards für unspezifische, gliomverdächtige Läsionen ein Konsensusgespräch mit den beteiligten Fachdisziplinen und eine kontrollierte, prospektive Studie durchgeführt werden.

Die metabolische Bildgebung durch das Aminosäure-PET mit dem neuen Tracer FET stellt bei Gliompatienten eine sinnvolle Ergänzung zur morphologischen Routinediagnostik mittels MRT dar. FET erlaubt - im Gegensatz zu ^{11}C -markierten Aminosäuren - aufgrund seiner ausreichend langen Halbwertszeit von 109 Minuten die Untersuchung mehrerer Patienten mit einer Tracer-Synthese und ebnet damit den Weg für eine klinische Routineanwendung zu wirtschaftlich vertretbaren Kosten.

Der diagnostische Nutzen des FET-PET bei Gliomen aller WHO-Grade besteht in der besseren Darstellung der histologisch verifizierbaren Tumorgrenzen, der Optimierung der Biopsieplanung sowie der Differenzierung posttherapeutischer Veränderungen von vitalem Tumorgewebe bei Rezidivverdacht. Die exaktere Darstellung der Tumorausdehnung einschließlich der Visualisierung stoffwechselaktiver Hot-Spots verbessert die Planung lokaler Therapien wie Resektionsverfahren und Bestrahlungen und vermeidet Biopsien mit Undergrading des Tumors durch Probenahme aus nicht repräsentativen Arealen der heterogenen Gliome. Die Erweiterung der metabolischen Bildgebung mit der MR-Spektroskopie schließlich minimiert die Zahl von Fehlbiopsien, indem Läsionen ohne histologisch verifizierbares Tumorgewebe nicht-invasiv mit sehr großer Zuverlässigkeit identifiziert werden.

Der prognostische Nutzen des FET-PET fokussiert sich auf die niedriggradigen Gliome WHO-Grad II und die unspezifischen Läsionen ohne sicheren Gliomnachweis: Eine deutliche FET-Aufnahme in der Läsion ist mit einem signifikant höheren Risiko der Tumorprogression zu einem höhergradigen Gliom verbunden als eine fehlende FET-Aufnahme. Der metabolische Parameter der FET-Aufnahme dient im Verbund mit den morphologischen Eigenschaften bei Gliomen WHO-Grad II der Abschätzung des Krankheitsverlaufs und erlaubt so eine bisher nicht mögliche, an das individuelle Risiko des Patienten angepasste, differenzierte Beratung und Behandlung.

6 **Ausblick**

Die Langzeitstudie zur prognostischen Bedeutung der FET-Aufnahme bei niedriggradigen Gliomen wird konsequent fortgesetzt werden, um eine größere Zahl von Patienten über einen längeren Zeitraum beobachten zu können. Auch wenn die bisherigen Ergebnisse nach 6,5 Jahren ein klares und hochsignifikantes Ergebnis für die prognostische Relevanz des FET-PET erbracht haben, wäre ein Zeitraum von zehn bis zwölf Jahren standardisierter Nachbeobachtung wünschenswert, da nur so der „natürliche“ Langzeitverlauf der niedriggradigen Gliome WHO-Grad II komplett abgedeckt wird. Auf diese Weise können eventuell weitere biologische, diagnostische oder therapeutische Faktoren mit Relevanz für den Krankheitsverlauf und die Lebenserwartung identifiziert werden, die bei der aktuellen Analyse (noch) keine Signifikanz erreicht haben.

Es bleibt bisher unklar, ob die Eigenschaft der FET-Speicherung in Gliomen, welche als aktiver Vorgang über spezifische Aminosäuretransportproteine in den Zellmembranen vermittelt wird, kausal mit der Neigung eines gliösen Tumors zu rascher Progression und Malignisierung zusammenhängt. Möglicherweise handelt es sich auch um einen simplen Surrogatmarker, der als zufällige Eigenschaft mit der genetischen Ursache für eine rasche Progression gekoppelt ist. Um diese Frage zu untersuchen, wurden in einer prospektiv angelegten, laufenden Studie bei bisher 16 Patienten große Gewebeprobe im Rahmen von offenen, neuronavigierten Tumorresektionen asserviert. Die Proben werden getrennt für FET-negative, schwach FET-positive und stark FET-positive Tumoren bzw. Tumoreareale bei heterogen FET-speichernden Gliomen entnommen, um die Zellen auf Unterschiede in ihrem genetischen Muster zu untersuchen. Auf diese Weise könnte es möglich sein, progressionsassoziierte genetische Merkmale bei niedriggradigen Gliomen zu identifizieren und einer therapeutischen Beeinflussbarkeit zugänglich zu machen.

7 Literatur

Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams HP, Kunze S: Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery* 34: 45-60, 1994

Babu E, Kanai Y, Chairoungdua A, Kim do K., Iribe Y, Tangtrogsup S, Jutabha P, Li Y, Ahmed N, Sakamoto S, Anzai N, Nagamori S, Endou H: Identification of a novel system L amino acid transporter structurally distinct from heterodimeric amino acid transporters. *J Biol Chem.* 278: 43838-43845, 2003

Bader JB, Samnick S, Moringlane JR, Feiden W, Schaefer A, Kremp S, Kirsch CM. Evaluation of L-3-[123I]iodo-alpha-methyltyrosine SPET and [18F]fluorodeoxyglucose PET in the detection and grading of recurrences in patients pretreated for gliomas at follow-up: A comparative study with stereotactic biopsy. *Eur J Nucl Med.* 26: 144-151, 1999

Bader JB, Samnick S, Schaefer A, Hagen T, Moringlane JR, Feiden W, Piepgras U, Kirsch CM. Contribution of nuclear medicine to the diagnosis of recurrent brain tumors and cerebral radionecrosis. *Radiologe,* 38: 924-929, 1998

Barker FG 2nd, Chang SM, Valk PE, Pounds TR, Prados MD. 18-Fluorodeoxyglucose uptake and survival of patients with suspected recurrent malignant gliomas. *Cancer* 79, 115-126, 1997

Bergström M, Collins VP, Ehrin E, Ericson K, Eriksson L, Greitz T, Halldin C, von Holst H, Langström B, Lilja A. Discrepancies in brain tumor extent as shown by computed tomography and positron emission tomography using [68Ga]EDTA, [11C]glucose, and [11C]methionine. *J Comput Assist Tomogr.* 7: 1062-1066, 1983

Biersack HJ, Coenen HH, Stöcklin G, et al. Imaging of brain tumors with L-3-[¹²³I]Iodo- α -methyl tyrosine and SPECT. *J Nucl Med.* 30: 110-112, 1989

Braun V, Dempf S, Weller R, et al: Cranial neuronavigation with direct integration of (11)C methionine positron emission tomography (PET) data - results of a pilot study in 32 surgical cases. *Acta Neurochir.* 144: 777-782, 2002

Burger PC, Heinz ER, Shibata T, Kleihues P: Topographic anatomy and CT correlations in the untreated glioblastoma multiforme. *J Neurosurg.* 68: 698-704, 1988

Byrne TN. Imaging of gliomas. *Semin Oncol.*21: 162-171, 1994

Castillo M, Smith JK, Kwock L, Wilber K: Apparent diffusion coefficients in the evaluation of high-grade cerebral gliomas *AJNR Am J Neuroradiol.* 22: 60-64, 2001

Chien D, Buxton RB, Kwong KK, Brady TJ, Rosen BR: MR diffusion imaging of the human brain. *J Comput Assist Tomogr.* 14: 514-520, 1990

Chung JK, Kim YK, Kim SK, et al: Usefulness of 11C-methionine PET in the evaluation of brain lesions that are hypo- or isometabolic on 18F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29: 176-182, 2002

Coleman RE, Hoffman JM, Hanson MW, Sostman HD, Schold SC. Clinical application of PET for the evaluation of brain tumors. *J Nucl Med.* 32: 616-622, 1991

DeAngelis LM: Brain tumors. *N Engl J Med.* 344: 114-123, 2001

Derlon JM, Chapon F, Noel MH, et al : Non-invasive grading of oligodendrogliomas: correlation between in vivo metabolic pattern and histopathology. *Eur J Nucl Med.* 27: 778-787, 2000

Derlon JM, Petit-Taboue MC, Chapon F, et al: The in vivo metabolic pattern of low-grade brain gliomas: a positron emission tomographic study using 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-L-methylmethionine. *Neurosurgery* 40: 276-287, 1997

Derlon JM, Bourdet C, Bustany P, Chatel M, Theron J, Darcel F, et al. [¹¹C]L-methionine uptake in gliomas. *Neurosurgery* 25: 720–728, 1989

De Witte O, Goldberg I, Wikler D, et al: Positron emission tomography with injection of methionine as a prognostic factor in glioma. *J Neurosurg.* 95: 746-750, 2001

De Witte O, Levivier M, Violon P, Salmon I, Damhaut P, Wikler D, Hildebrand J, Brotchi J, Goldman S. Prognostic value positron emission tomography with [¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in the low-grade glioma. *Neurosurgery* 39: 470-476, 1996

Dowling C, Bollen AW, Noworolski SM, et al: Preoperative proton MR spectroscopic imaging of brain tumors: correlation with histopathologic analysis of resection specimens. *AJNR* 22: 604-612, 2001

Dropcho EJ: Low-grade gliomas in adults. *Curr Treat Options Neurol.* 6: 265-271, 2004

Eis M, Els T, Hoehn-Berlage M: High resolution quantitative relaxation and diffusion MRI of three different experimental brain tumors in rat. *Magn Reson Med.* 34: 835-844, 1995

Ernst S. Hirntumoren. In Heindel W., Kugel H., Lackner K. (ed.) *Rationelle MR-Untersuchungstechniken.* Thieme Verlag Stuttgart 3-7, 1997

Flacke S, Urbach H, Folkers PJ, Keller E, van den Brink JS, Traber F, Block W, Gieseke J, Schild HH: Ultra-fast three-dimensional MR perfusion imaging of the entire brain in acute stroke assessment. *J Magn Reson Imaging,* 11: 250-259, 2000

Floeth FW, Pauleit D, Sabel M, Reifenberger G, Stoffels G, Stummer W, Rommel F, Hamacher K, Langen KJ: Differentiation of tumorous and non-tumorous ring enhancing lesions with positron emission tomography (PET) using the amino acid [¹⁸F]-fluoroethyl-L-tyrosine (FET). *J Nuc Med.* 47: 776-782, 2006

Floeth FW, Pauleit D, Wittsack HJ, Langen KJ, Reifenberger G, Hamacher K, Messing-Jünger M, Zilles K, Weber F, Stummer W, Steiger HJ, Woebker G, Müller HW, Coenen H, Sabel M: Multimodal metabolic imaging of cerebral gliomas: positron emission tomography with [¹⁸F]fluoroethyl-L-tyrosine and magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosurg.* 102: 318-327, 2005 a

Floeth FW, Stummer W: The value of metabolic imaging in diagnosis and resection of cerebral gliomas. *Nature Clinical Practice Neurology*, 1: 62-63, 2005 b

Floeth FW, Langen KJ, Reifenberger G, Weber F: Tumor-free survival of 7 years after gene therapy for recurrent glioblastoma. *Neurology*, 61: 270-271, 2003

Floeth FW, Wittsack HJ, Engelbrecht V, Weber F: Comparative follow-up of enhancement phenomena with MRI and Proton MR Spectroscopic Imaging after intralesional immunotherapy in glioblastoma-Report of two exceptional cases. *Zentralbl Neurochir*, 63: 23-28, 2002

Floeth FW, Aulich A, Langen KJ, Burger KJ, Bock WJ, Weber F: MR imaging and single-photon emission CT findings after gene therapy for human glioblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol*, 22: 1517-1527, 2001 a

Floeth FW, Shand N, Bojar H, Prisack HB, Felsberg J, Neuen-Jacob E, Aulich A, Burger KJ, Bock WJ, Weber F: Local inflammation and devascularization--in vivo mechanisms of the "bystander effect" in VPC-mediated HSV-Tk/GCV gene therapy for human malignant glioma. *Cancer Gene Ther*, 8: 843-851, 2001 b

Fulham MJ, Bizzi A, Dietz MJ, et al: Mapping of brain tumor metabolites with proton MR spectroscopic imaging: clinical relevance. *Radiology* 185: 675-686, 1992

Giese A, Westphal M: Treatment of malignant glioma: a problem beyond the margins of resection. *J Cancer Res Clin Oncol*. 127: 217-225, 2001

Goldman S, Levivier M, Pirotte B, et al: Regional glucose metabolism and histopathology of gliomas. A study based on positron emission tomography-guided stereotactic biopsy. *Cancer* 78: 1098-1106, 1996

Grosu AL, Weber W, Feldmann HJ, Wuttke B, Bartenstein P, Gross MW, Lumenta C, Schwaiger M, Molls M: First experience with I-123-alpha-methyl-tyrosine spect in the 3-D radiation treatment planning of brain gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 47: 517-526, 2000

Guth-Tougelidis B, Müller S, Mehdorn MM et al.: Anreicherung von DL-3-¹²³I- α -Methyl-Tyrosin in Hirntumor-Rezidiven. J Nucl Med. 34: 71-75, 1995

Hamacher K., H.H. Coenen, Efficient routine production of the ¹⁸F-labelled amino acid O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine. Appl. Radiat. Isot. 57: 853-856, 2002

Heindel W. Intrakranielle Raumforderungen: MR. In Lackner K. CT versus MR: Differentialindikationen. Schnetztor Verlag Konstanz. 16-22, 1994

Heiss P., S. Mayer, M. Herz, H.J. Wester, M. Schwaiger, R. Senekowitsch-Schmidtke, Investigation of transport mechanism and uptake kinetics of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine in vitro and in vivo. J. Nucl. Med. 40: 1367-1373, 1999

Herholz K, Holzer T, Bauer B, et al: ¹¹C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. Neurology 50: 1316-1322, 1998

Herholz K, Pietrzyk U, Voges J, Schroder R, Halber M, Treuer H, Sturm V, Heiss WD. Correlation of glucose consumption and tumor cell density in astrocytomas. A stereotactic PET study. J Neurosurg. 79: 853-858, 1993

Hustinx R, Lemaire C, Jerusalem G, Moreau P, Cataldo D, Duysinx B, Aerts J, Fassotte MF, Foidart J, Luxen A. Whole-body tumor imaging using PET and 2-¹⁸F-fluoro-L-tyrosine: preliminary evaluation and comparison with ¹⁸F-FDG. J Nucl Med. 44: 533-539, 2003

Inoue T, Koyama K, Oriuchi N, Alyafei S, Yuan Z, Suzuki H, Takeuchi K, Tomaru Y, Tomiyoshi K, Aoki J, Endo K. Detection of malignant tumors: whole-body PET with fluorine 18 alpha-methyltyrosine versus FDG - preliminary study. Radiology 220: 54-62, 2001

Ishiwata K, Kubota K, Murakami M, Kubota R, Sasaki T, Ishii S, Senda M. Re-evaluation of amino acid PET studies: can the protein synthesis rates in brain and tumor tissues be measured in vivo? J Nucl Med. 34: 1936-1943, 1993

Jager P.L., W. Vaalburg, J. Pruim, E. G. de Vries, K.J. Langen, D.A. Piers, Radiolabeled amino acids: basic aspects and clinical applications in oncology. *J. Nucl. Med.* 42: 432-445, 2001

Jager P.L., Franssen E.J., Kool W., Szabo B.G., Hoekstra H.J., Groen H.J., de Vries E.G., van Imhoff G.W., Vaalburg W., Piers D.A. (1998) Feasibility of tumor imaging using L-3-[iodine-123]-iodo-alpha-methyl-tyrosine in extracranial tumors. *J. Nucl. Med.* 39: 1736-1743, 1998

Janny P, Cure H, Mohr M, Heldt N, Kwiatkowski F, Lemaire JJ, Plagne R, Rozan R: Low grade supratentorial astrocytomas. Management and prognostic factors. *Cancer* 73: 1937-1945, 1994

Jansen EP, Dewit LG, van Herk M, Bartelink H. Target volumes in radiotherapy for high-grade malignant gliomas of the brain. *Radiother Oncol.* 56: 151-156, 2000

Janus TJ, Kim EE, Tilbury R, et al: Use of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with primary malignant brain tumors. *Ann Neurol.* 33: 540-548, 1993

Kaim A.H., B. Weber, M.O. Kurrer, G. Westera, A. Schweitzer, J. Gottschalk, G.K. von Schulthess, A. Buck, (18)F-FDG and (18)F-FET uptake in experimental soft tissue infection. *Eur. J. Nucl. Med.* 29: 648-654, 2002

Kalbfleisch JD, Prentice RL: *The statistical analysis of failure time data*, John Wiley & Sons, Inc. 1980

Kanai Y, Segawa H, Miyamoto K, Uchino H, Takeda E, Endou H. Expression cloning and characterization of a transporter for large neutral amino acids activated by the heavy chain of 4F2 antigen (CD98). *J Biol Chem.* 273: 23629-23632, 1998

Kaschten B, Stevenaert A, Sadzot B, Deprez M, Degueldre C, Del Fiore G, et al. Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine. *J Nucl Med.* 39: 778-785, 1998

Kawai K, Fujibayashi Y, Saji H, et al. A Strategy for the Study of Cerebral Amino Acid Transport Using Iodine-123-labeled Amino Acid Radiopharmaceutical: 3-Iodo-alpha-methyl-L-tyrosine. *J Nucl Med.* 32: 819-824, 1991

Keles GE, Lamborn KR, Berger MS: Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *J Neurosurg.* 95: 735-745, 2001

Kelly PJ, Dumas-Duport C, Kispert DB, Kall BA, Scheithauer BW, Illig JJ: Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. *J Neurosurg.* 66: 865-874, 1987

Kinoshita Y, Kajiwara H, Yokota A, et al: Proton magnetic resonance spectroscopy of brain tumors: an in vitro study. *Neurosurgery* 35: 606-613, 1994

Kole AC, Pruijm J, Nieweg OE, van Ginkel RJ, Hoekstra HJ, Schraffordt Koops H, Vaalburg W. PET with L-[1-carbon-11]-tyrosine to visualize tumors and measure protein synthesis rates. *J Nucl Med.* 38: 191-195, 1997

Kono K, Inoue Y, Nakayama K, Shakudo M, Morino M, Ohata K, Wakasa K, Yamada R: The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol.* 22: 1081-1088, 2001

Kracht LW, Friese M, Herholz K, et al: Methyl-[(11)C]- l-methionine uptake as measured by positron emission tomography correlates to microvessel density in patients with glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30: 868-873, 2003

Kreth FW, Faist M, Rossner R, Volk B, Ostertag CB: Supratentorial World Health Organization Grade 2 astrocytomas and oligoastrocytomas. A new pattern of prognostic factors. *Cancer* 79: 370-379, 1997

Kreth FW, Faist M, Warnke PC, Rossner R, Volk B, Ostertag CB: Interstitial radiosurgery of low-grade gliomas. *J Neurosurg.* 82: 418-429, 1995

Kuwert T, Probst-Cousin S, Woesler B, Morgenroth C, Lerch H, Matheja P, Palkovic S, Schäfers M, Wassmann H, Gullotta F, Schober O. Iodine-123-alpha-methyl tyrosine in gliomas: Correlation with cellular density and proliferative activity. *J Nucl Med* 38: 1551-1555, 1997

Kuwert T, Morgenroth C, Woesler B, Matheja P, Palkovic S, Vollet B, Samnick S, Maasjosthusmann U, Lerch H, Gildehaus FJ, Wassmann H, Schober O. Uptake of iodine-123-alpha-methyltyrosine by gliomas and non-neoplastic brain lesions. *Eur J Nucl Med*. 23: 1345-1353, 1996

Lahoutte T, Caveliers V, Camargo SMR, Franca R, Ramadan T, Veljkovic E, Mertens J, Bossuyt A, Verrey F. SPECT and PET amino acid tracer influx via System L (h4F2hc-hLat1) and its transstimulation. *J Nucl Med*. 45: 1591-1596, 2004

Langen KJ, Hamacher K, Weckesser M, Floeth FW, Stoffels G, Bauer D, Coenen HH, Pauleit D: O-(2-[18F]fluoroethyl)-l-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *NUCL MED BIOL*. 33: 287-294, 2006

Langen KJ, Jarosch M, Muhlensiepen H, Hamacher K, Broer S, Jansen P, et al. Comparison of fluorotyrosines and methionine uptake in F98 rat gliomas. *Nucl Med Biol*. 30: 501-508, 2003

Langen KJ, Pauleit D, Coenen HH. [¹²³I]Iodo- α -Methyl-L-Tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *Nucl Med Biol*. 29: 625-631, 2002

Langen, K-J, Clauss RP, Holschbach M, Mühlensiepen H, Kiwit JCW, Zilles K, Coenen HH, Müller-Gärtner H-W. Comparison of iodotyrosines and methionine uptake in a rat glioma model. *J Nuc Med*. 39: 1596-1599, 1998

Langen KJ, Ziemons K, Kiwit JCW, Herzog H, Kuwert T, Bock WJ, Stöcklin G, Feinendegen LE, Müller-Gärtner HW. [¹²³I]-Iodo- α -methyltyrosine SPECT and [¹¹C]-L-methionine uptake in cerebral gliomas: A comparative study using SPECT and PET. *J Nucl Med*. 38: 517-522, 1997

Langen KJ, Roosen N, Coenen HH, Kuikka JT, Kuwert T, Herzog H, Stöcklin G, Feinendegen LE. Brain and brain tumour uptake of L-3-[¹²³I]iodo-β-methyltyrosine: Competition with natural L-amino acids. *J Nucl Med.* 32: 1225-1228, 1991

Langen K-J, Coenen HH, Roosen N, Kling P, Muzik O, Herzog H, Kuwert T, Stöcklin G, Feinendegen LE. SPECT Studies of Brain Tumors with L-3-[¹²³I]Iodo-β-Methyl Tyrosine: Comparison with PET, ¹²⁴IMT and First Clinical Results. *J Nucl Med.* 31: 281-286, 1990

Law M, Yang S, Wang H, et al: Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR* 24: 1989-1998, 2003

Laws ER Jr, Taylor WF, Clifton MB, Okazaki H: Neurosurgical management of low-grade astrocytoma of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg.* 61: 665-673, 1984

Le Bihan DJ: Differentiation of benign versus pathologic compression fractures with diffusion-weighted MR imaging: a closer step toward the "holy grail" of tissue characterization? *Radiology*, 207: 305-307, 1998

Leeds NE, Jackson EF. Current imaging techniques for the evaluation of brain neoplasms. *Curr Opin Oncol.* 6: 254-261, 1994

Lunsford LD, Somaza S, Kondziolka D, et al: Brain astrocytomas: biopsy, then irradiation. *Clin Neurosurg.* 42: 464-479, 1995 a

Lunsford LD, Somaza S, Kondziolka D, et al: Survival after stereotactic biopsy and irradiation of cerebral nonanaplastic, nonpilocytic astrocytoma. *J Neurosurg.* 82: 523-529, 1995 b

Mastroberardino L, Spindler B, Pfeiffer R, Skelly PJ, Löffing J, Shoemaker CB, Verrey F: Amino-acid transport by heterodimers of 4F2hc/CD98 and members of a permease family. *Nature*, 395:288-291, 1998

McKnight TR, von dem Bussche MH, Vigneron DB, et al: Histopathological validation of a three-dimensional magnetic resonance spectroscopy index as a predictor of tumor presence. *J Neurosurg.* 97: 794-802, 2002

Meier C, Ristic Z, Klauser S, Verrey F. Activation of system L heterodimeric amino acid exchangers by intracellular substrates. *EMBO J.* 21: 580-589, 2002

Messing-Jünger A.M., F.W. Floeth, D. Pauleit, G. Reifenberger, R. Willing, J. Gärtner, H.H. Coenen, K.J. Langen, Multimodal Target Point Assessment for Stereotactic Biopsy in Children with Diffuse Bithalamic Astrocytomas. *Childs Nerv. Syst.* 18: 445-449, 2002

Michaelis T, Merboldt KD, Bruhn H, et al: Absolute concentrations of metabolites in the adult human brain in vivo: quantification of localized proton MR spectra. *Radiology*, 187: 219-227, 1993

Morantz RA: Radiation therapy in the treatment of cerebral astrocytoma. *Neurosurgery*, 20: 975-982, 1987

Moskkin M, Ericson K, Hindmarsh T, von Holst H, Collins VP, Bergstrom M, et al. Positron emission tomography compared with magnetic resonance imaging and computed tomography in supratentorial gliomas using multiple stereotactic biopsies as reference. *Acta Radiol.* 30: 225-232, 1989

Negendank WG, Sauter R, Brown TR, et al: Proton magnetic resonance spectroscopy in patients with glial tumors: a multicenter study. *J Neurosurg.* 84: 449-458, 1996

Nelson SJ. Imaging of brain tumors after therapy. *Neuroimaging Clin N Am.* 9: 801-819, 1999 a

Nelson SJ, Vigneron DB, Dillon WP: Serial evaluation of patients with brain tumors using volume MRI and 3D 1H MRSI. *NMR Biomed.* 12: 123-138, 1999 b

Nuutinen, J, Sonninen P, Lehtikainen P et al: Radiotherapy treatment planning and long-term follow-up with [(11)C]methionine PET in patients with low-grade astrocytomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 48: 43-52, 2000

Ogawa T, Shishido F, Kanno I, Inugami A, Fujita H, Murakami M, et al: Cerebral glioma: evaluation with methionine PET. *Radiology* 186: 45–53, 1993

Pauleit D, Stoffels G, Schaden W, Hamacher K, Bauer D, Tellmann L, Herzog H, Bröer S, Coenen HH, Langen KJ. PET with O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) in peripheral tumors: First clinical Results. *J Nucl Med.* 46: 411–416, 2005 a

Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, Riemenschneider MJ, Reifenberger G, Müller HW, Zilles K, Coenen HH, Langen KJ. O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with Magnetic Resonance Imaging Improves the Diagnostic Assessment of Cerebral Gliomas. *Brain*, 128: 678-687, 2005 b

Pauleit D, Langen KJ, Floeth F, Hautzel H, Riemenschneider MJ, Reifenberger G, Shah NJ, Müller HW: Can the apparent diffusion coefficient be used as a noninvasive parameter to distinguish tumor tissue from peritumoral tissue in cerebral gliomas? *J Magn Reson Imaging*, 20: 758-764, 2004

Pauleit D, Floeth F, Herzog H, Hamacher K, Tellmann L, Müller HW, et al. Whole-body distribution and dosimetry of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 30: 519-24, 2003

Philippon JH, Clemenceau SH, Fauchon FH, Foncin JF: Supratentorial low-grade astrocytomas in adults. *Neurosurgery*, 32: 554-559, 1993

Piepmeyer J, Christopher S, Spencer D, Byrne T, Kim J, Knisel JP, Lacy J, Tsukerman L, Makuch R: Variations in the natural history and survival of patients with supratentorial low-grade astrocytomas. *Neurosurgery*, 38: 872-878, 1996

Pineda M, Fernandez E, Torrents D, et al. Identification of a membrane protein, LAT-2, that Co-expresses with 4F2 heavy chain, an L-type amino acid transport activity with broad specificity for small and large zwitterionic amino acids. *J Biol Chem.* 274: 19738-19744, 1999

Pöpperl G, Gotz C, Rachinger W, Gildehaus FJ, Tonn JC, Tatsch K.: Value of O-(2-[18F]fluoroethyl)- L-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 31: 1464-1470, 2004

Poptani H, Gupta RK, Roy R, et al: Characterization of intracranial mass lesions with in vivo proton MR spectroscopy. *AJNR* 16: 1593-1603, 1995

Preul MC, Caramanos Z, Collins DL, et al: Accurate, noninvasive diagnosis of human brain tumors by using proton magnetic resonance spectroscopy. *Nature Med.* 2: 323-325, 1996

Rachinger W, Goetz C, Popperl G, Gildehaus FJ, Kreth FW, Holtmannspotter M, Herms J, Koch W, Tatsch K, Tonn JC. Positron emission tomography with O-(2-[18F]fluoroethyl)-l-tyrosine versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent gliomas. *Neurosurgery*, 57: 505-511, 2005

Rau F.C., W.A. Weber, H.J. Wester, M. Herz, I. Becker, A. Kruger, M. Schwaiger, R. Senekowitsch-Schmidtke, O-(2-[(18)F]Fluoroethyl)- L-tyrosine (FET): a tracer for differentiation of tumour from inflammation in murine lymph nodes. *Eur. J. Nucl. Med.* 29: 1039-1046, 2002 a

Rau FC, Philippi H, Rubio-Aliaga I, Daniel H, Weber WA, Schwaiger M, Senekowitsch-Schmidtke R. Identification of subtypes of amino acid transporters in human tumor and inflammatory cells by RT-PCR. *J Nucl Med.* 43: 24-29, 2002 b

Recht LD, Lew R, Smith TW: Suspected low-grade glioma: is deferring treatment safe? *Ann Neurol.* 31: 431-436, 1992

Ribom D, Schoenmaekers M, Engler H, Smits A: Evaluation of (11)C-methionine as a surrogate endpoint after treatment of grade 2 gliomas. *J Neuroonkology*, 71: 325-332, 2005

Ribom D, Eriksson A, Hartman M, et al: Positron emission tomography (11)C-methionine and survival in patients with low-grade gliomas. *Cancer*, 92: 1541-1549, 2001

Sabel M, Reifenberger J, Weber RG, Reifenberger G, Schmitt HP: Long-term survival of a patient with giant cell glioblastoma. Case report. *J Neurosurg*. 94: 605-611, 2001

Salvati M, Cervoni L, Artico M, Caruso R, Gagliardi FM: Long-term survival in patients with supratentorial glioblastoma. *J Neurooncol*. 36: 61-64, 1998

Sato N, Suzuki M, Kuwata N, et al: Evaluation of the malignancy of glioma using 11C-methionine positron emission tomography and proliferating cell nuclear antigen staining. *Neurosurg Rev*. 22: 210-214, 1999

Schmidt D, Gottwald U, Langen KJ, Weber F, Hertel A, Floeth F, Felsberg J, Reifenberger G, Coenen HH, Müller-Gärtner HW: 3-[123I]Iodo-alpha-methyl-L-tyrosine uptake in cerebral gliomas: relationship to histological grading and prognosis. *Eur J Nucl Med*. 28: 855-861, 2001

Schmidt D, Langen K-J, Herzog H, Wirths J, Holschbach M, Kiwit JC, Ziemons K, Coenen HH, Müller-Gärtner H: Whole body kinetics and dosimetry of L-3-[¹²³I]iodo-alpha-methyltyrosine. *Eur. J. Nucl. Med*. 24: 1162-1166, 1997

Schmidt D, Wunderlich G, Langen K-J et al. I-123- α -Methyl-Tyrosine (IMT) SPECT for evaluation of chemotherapy in cerebral gliomas. *J Nucl Med*. 37: 354-359, 1996

Scott JN, Brasher PM, Sevick RJ, Rewcastle NB, Forsyth PA: How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology* 59: 947-949, 2002

Shapiro WR: Low-grade gliomas: when to treat? *Ann Neurol*, 31: 437-438, 1992

Shaw EG, Dumas-Duport C, Scheihauer BW, Gilbertson DT, O'Fallon JR, Earle JD, Laws ER Jr, Okazaki H: Radiation therapy in the management of low-grade supratentorial astrocytomas. *J Neurosurg.* 70: 853-861, 1989

Shikano N, Kanai Y, Kawai K, Inatomi J, Kim do K, Ishikawa N, Endou H. Isoform selectivity of 3-125I-iodo-alpha-methyl-L-tyrosine membrane transport in human L-type amino acid transporters. *J Nucl Med.* 44: 244-246, 2003

Stadnik TW, Chaskis C, Michotte A, Shabana WM, van Rompaey K, Luypaert R, Budinsky L, Jellus V, Osteaux M: Diffusion-weighted MR imaging of intracerebral masses: comparison with conventional MR imaging and histologic findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 22: 969-976, 2001

Stupp R, Hegi ME, van den Bent MJ, Mason WP, Weller M, Mirimanoff RO, Cairncross JG: Changing paradigms - an update on the multidisciplinary management of malignant glioma. *Oncologist.* 11: 165-180, 2006

Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoom MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U et. al: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 352: 987-996, 2005

Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ikushima I, Shigematu Y, Hirai T, Okuda T, Liang L, Ge Y, Komohara Y, Ushio Y, Takahashi M: Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging.* 9: 53-60, 1999

Sun J, Yang I: Nonparametric tests for stratum effects in the Cox model. *Lifetime Data Anal.* 6: 321-330, 2000

Tang G, Wang M, Tang X, Luo L, Gan M. Pharmacokinetics and radiation dosimetry estimation of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine as oncologic PET tracer. *Appl Radiat Isot.* 58: 219-225, 2003

Tedeschi G, Lundbom N, Raman R, et al: Increased choline signal coinciding with malignant degeneration of cerebral gliomas: a serial proton magnetic resonance spectroscopy imaging study. *J Neurosurg.* 87: 516-524, 1997

Tien RD, Felsberg GJ, Friedman H, Brown M, MacFall J: MR imaging of high-grade cerebral gliomas: value of diffusion-weighted echoplanar pulse sequences. *Am J Roentgenol.* 162: 671-677, 1994

Tovi M, Lilja A, Bergstrom M, Ericsson A, Bergstrom K, Hartman M. Delineation of gliomas with magnetic resonance imaging using Gd-DTPA in comparison with computed tomography and positron emission tomography. *Acta Radiol.* 31: 417-429, 1990

Tschampa HJ, Murtz P, Flacke S, Paus S, Schild HH, Urbach H: Thalamic involvement in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a diffusion-weighted MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 24: 908-915, 2003

Tsuruda JS, Chew WM, Moseley ME, Norman D: Diffusion-weighted MR imaging of the brain: value of differentiating between extraaxial cysts and epidermoid tumors. *AJNR Am J Neuroradiol.* 11: 925-931, 1990

Usenius JPR, Kauppinen RA, Vainio PA, et al: Quantitative metabolite patterns of human brain tumors: detection by ^1H NMR spectroscopy in vivo and in vitro. *J Comput Assist Tomogr.* 18: 705-713, 1994

Van Laere K, Ceysens S, Van Calenbergh F, de Groot T, Menten J, Flamen P, Bormans G, Mortelmans L: Direct comparison of ^{18}F -FDG and ^{11}C -methionine PET in suspected recurrence of glioma: sensitivity, inter-observer variability and prognostic value. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32: 39-51, 2005

Vaalburg W, Coenen HH, Crouzel C, Elsinga PH, Langstrom B, Lemaire C, Meyer GJ. Amino acids for the measurement of protein synthesis in vivo by PET. *Int J Rad Appl Instrum.* 19: 227-237, 1992

Verrey F, Closs EI, Wagner CA, Palacin M, Endou H, Kanai Y. CATs and HATs: the SLC7 family of amino acid transporters. *Pflugers Arch.* 447: 532-542, 2004

Vertosick FT Jr, Selker RG, Arena VC: Survival of patients with well-differentiated astrocytomas diagnosed in the era of computed tomography. *Neurosurgery*, 28: 496-501, 1991

Watanabe M, Tanaka R, Takeda N. Magnetic resonance imaging and histopathology of cerebral gliomas. *Neuroradiology*, 34: 463-469, 1992

Weber W.A., H.J. Wester, A.L. Grosu, M. Herz, B. Dzewas, H.J. Feldmann, M. Molls, G. Stöcklin, M. Schwaiger, O-(2-[¹⁸F]Fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl-¹¹C]methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study. *Eur. J. Nucl. Med.* 27: 542-549, 2000.

Weber W, Bartenstein P, Gross MW, Kinzel D, Daschner H, Feldmann HJ, Reidel G, Ziegler SI, Lumenta C, Molls M, Schwaiger M. Fluorine-18-FDG PET and iodine-123-IMT SPECT in the evaluation of brain tumors. *J Nucl Med.* 38: 802-808, 1997

Weckesser M, Langen KJ, Rickert CH, Kloska S, Straeter R, Hamacher K, Kurlmann G, Wassmann H, Coenen HH, Schober O. Initial experiences with O-(2-[¹⁸F]fluorethyl)-L-tyrosine PET in the evaluation of primary brain tumors. *Eur J Nucl Med.* 32: 422-429, 2005

Wessels PH, Weber WE, Raven G, et al: Supratentorial grade II astrocytoma: biological features and clinical course. *Lancet Neurol.* 2: 395-403, 2003

Wester H.J., M. Herz, W. Weber, P. Heiss, R. Senekowitsch-Schmidtke, M. Schwaiger, G. Stöcklin, Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging. *J. Nucl. Med.* 40: 205-212, 1999

Whittle IR: The dilemma of low grade glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: Suppl 2, 31-36, 2004

Wienhard K, Herholz K, Coenen HH, Rudolf J, Kling P, Stöcklin G, Heiss WD. Increased amino acid transport into brain tumors measured by PET of L-[2-¹⁸F]fluoro-tyrosine. *J Nucl Med.* 32: 1338-1346, 1991

Woesler B, Kuwert T, Morgenroth C, Matheja P, Palkovic S, Schafers M, Vollet B, Schafers K, Lerch H, Brandau W, Samnick S, Wassmann H, Schober O. Non-invasive grading of primary brain tumours: results of a comparative study between SPET with ¹²³I-alpha-methyl tyrosine and PET with ¹⁸F-deoxyglucose. *Eur J Nucl Med.* 24: 428-434, 1997