

Aus der Klinik für Nuklearmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Analyse der recovery-korrigierten Standardized Uptake Values bei der
Positronenemissionstomographie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Hannes Bielas
aus Fürstenwalde

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. I. Reisinger
2. Priv.-Doz. Dr. med. J. Meller
3. Priv.-Doz. Dr. med. S. Dresel

Datum der Promotion: 09.07.2007

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	6
1. Einleitung	8
1.1 Physikalische Grundlagen	8
1.2 Biochemische Grundlagen des Glukosestoffwechsels	9
1.3 Quantitative Auswertung des Glukosestoffwechsels	10
1.4 Die PET in der Onkologie	11
1.4.1 Malignes Melanom	11
1.4.2 Malignes Lymphom	14
1.4.2.1 Morbus Hodgkin	15
1.4.2.2 Non-Hodgkin-Lymphom	16
1.4.2.3 Lymphome und bildgebende Diagnostik	16
1.5 Zielstellung	18
2. Material und Methoden	19
2.1 Patienten	19
2.2 Die PET-Untersuchung	20
2.2.1 Auswahl der Herde für die RC-SUV-Bestimmung	21
2.2.2 Die RC-SUV-Bestimmung	21
2.2.2.1 Durchmesserbestimmung	22
2.3 Datenerhebung	22
2.4 Benigne und maligne Herde	23
2.5 Statistische Prüfverfahren	24
3. Ergebnisse	25
3.1 Vergleich der Herd-Durchmesser aus PET und CT / MRT	25
3.2 SUV und RC-SUV	26
3.3 RC-SUV in Abhängigkeit von der Herdanzahl	27

3.4	Der RC-SUV in Abhängigkeit vom Herd-Durchmesser	29
3.5	Der RC-SUV maligner und benigner Herde	31
3.6	Der RC-SUV in Abhängigkeit von Tumorentitäten	33
3.6.1	Malignes Melanom und Lymphom	33
3.6.2	Superfiziell-spreitendes und noduläres Melanom	34
3.6.3	Der RC-SUV in Abhängigkeit vom Breslow-Index des MM	35
3.6.4	Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphom	35
3.7	Der RC-SUV in verschiedenen Organen	36
4.	<i>Diskussion</i>	38
4.1	SUV und RC-SUV	39
4.2	Der RC-SUV in Abhängigkeit von der Herdzahl und Herd-Durchmesser	40
4.3	Der RC-SUV benigner und maligner Herde	41
5.	<i>Zusammenfassung</i>	47
6.	<i>Literaturverzeichnis</i>	50
7.	<i>Danksagung</i>	56
8.	<i>Eidesstattliche Erklärung</i>	57
9.	<i>Teilpublikationen</i>	57
10.	<i>Lebenslauf</i>	58

Abkürzungsverzeichnis

=	entspricht
>	größer als
°	Grad
μl	Mikroliter
π	Pi
2D	zweidimensional
Abb.	Abbildung
Bq/g	Becquerel je Gramm
BSG	Blut-Senkungs-Geschwindigkeit
bzgl.	Bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	Circa
CHL-NOS	<i>unclassified classical Hodgkin lymphoma</i>
cm	Centimeter
CT	Computertomografie
D	Durchmesser
D _{PET}	Funktioneller Durchmesser aus der PET
D _{CT}	Morphologischer Durchmesser aus CT und MRT
EBV	Epstein-Barr-Virus
F-18 FDG	2(F-18)-2-Fluor-2-desoxy-D-glucose
F-18 FDG-Uptake	Anreicherung von 2(F-18)-2-Fluor-2-desoxy-D-glucose
F-18-FLT	F-18-Thymidin
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
HTLV 1/2	Humanes T-Zell-Leukämie-Virus 1 und 2
keV	Kilo-Elektronenvolt (1 keV = 1.60217646 × 10 ⁻¹⁶ Joules)
LDH	Laktat-Dehydrogenase
M	Fernmetastasen
MALT	<i>mucous associated lymphoid tissue</i>
MBq	Mega-Becquerel
mg	Milligramm

mg/dl	Milligramm je Deziliter
MH	Morbus Hodgkin
ML	Malignes Lymphom
mm	Millimeter
MM	Malignes Melanom
mRNA	<i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
MRT	Magnetresonanztomografie
n	Fallzahl
N	Noduli lymphatici
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NMM	Nodulärmalignes Melanom
NSCLC	<i>non-small cell lung cancer</i>
PET	Positronenemissionstomographie
PVE	Partial-Volumen-Effekt
pT	pathologische Beurteilung des Primärtumors
RC	Recoverykoeffizient
RC-Korrektur	Recoverykorrektur (<i>Partial-Volume-Correction</i>)
RC-SUV	Recovery-korrigierte Standardized Uptake Value
RC-SUV _{ges}	RC-SUV aller pathologischen Herde der vorliegenden Arbeit
RC-SUV(max)	höchster Wert innerhalb einer PET
RC-SUV(med)	Medianwert, bei mindestens drei Herden innerhalb einer PET
RC-SUV(min)	kleinster Wert innerhalb einer PET
ROI	<i>region of interest</i>
SD	Standardabweichung
sog.	sogenannt
SSM	Superfiziell-spreitendes Melanom
SUV	<i>Standardized Uptake Value</i>
SUV _{ges}	SUV aller pathologischen Herde der vorliegenden Arbeit
Tab.	Tabelle
u. a.	unter anderem
UICC	<i>International Union Against Cancer</i>
USA	<i>United States of America</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>
z. B.	zum Beispiel

1. Einleitung

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist ein nicht-invasives Verfahren der nuklearmedizinischen Diagnostik. Sie ermöglicht unter Verwendung verschiedener, mit einem Positronenstrahler markierter Substanzen z. B. regionale Gewebsdurchblutung, Stoffwechselprozesse und Rezeptorkonzentrationen in Form von Schnittbildern darzustellen. Das am häufigsten verwendete Radiopharmakon ist die 2(F-18)-2-Fluor-2-desoxy-D-glucose (F-18 FDG). Da in der vorliegenden Arbeit ausschließlich F-18 FDG-PET-Untersuchungen ausgewertet wurden, ist in den nachfolgenden Ausführungen der Begriff PET als Synonym für diese Form der PET zu verstehen.

PET liefert primär funktionelle Informationen mit hoher Sensitivität, akzeptabler Ortsauflösung und mit Hilfe des Standardized Uptake Value (SUV) auch quantitative Ergebnisse. Voraussetzungen hierfür sind standardisierte Aufnahmetechnik und Anwendung verschiedener Korrekturen, u. a. die des Partial-Volumen-Effekts (PVE) mit der Recovery-Korrektur (RC-Korrektur). Damit ist es möglich, die realen Radioaktivitätskonzentrationen kleiner Herde zu erfassen.

1.1 Physikalische Grundlagen

Protonenreiche Radionuklide (Isotope) zerfallen unter Emission eines Positrons und Neutrinos zu einem stabilen Nuklid. Das Positron trifft nach kurzer Laufstrecke (ca. 1 bis 3 mm) mit einem Hüllenelektron eines benachbarten Atoms zusammen, wodurch beide in einer Materie-Antimaterie-Reaktion (Annihilation) in zwei Gammaquanten umgewandelt werden (Vernichtungsstrahlung). Die dadurch entstandenen Photonen haben eine Energie von 511 keV und bewegen sich, im Sinne des Energie- und Impulserhaltungssatzes, in einem Winkel

von ca. 180° auseinander. Sie werden in einem gegebenen Zeitintervall (Koinzidenz-Zeitfenster) von zwei einander gegenüberliegenden Detektorsystemen des PET-Scanners registriert, ihr Signal durch einen Sekundärelektronenvervielfacher verstärkt und durch nachgeschaltete Elektronik in ihrem Entstehungsort lokalisiert. Anhand der Koinzidenzmessung, die auch als eine elektronische Kollimierung angesehen werden kann, werden die Daten akquiriert. Nach der Rekonstruktion ergeben sich einzelne Schnitte mit Intensitätsunterschieden. Für quantitative Aussagen müssen verschiedene Einflussfaktoren z. B. zufällige Koinzidenzen, Totzeiteffekte, Absorption und Streuung der Erstellung eines Tomogramms aus einer PET berücksichtigt und entsprechende Korrekturverfahren angewendet werden.

1.2 Biochemische Grundlagen des Glukosestoffwechsels

Der Nobelpreisträger Otto Warburg berichtete als erster über einen Zusammenhang zwischen gesteigerter Glykolyse und dem Differenzierungsgrad maligner Tumore [58]. Neben vielen anderen enzymatischen Veränderungen wurden erhöhte Glukosetransportraten, eine erhöhte Glukosephosphorylierung und eine geringere Glukose-6-Phosphat-Dephosphorylierung beschrieben [16]. Die Zellmembran von maligne transformierten Zellen zeigt eine vermehrte Expression von Glukosetransportern mit hoher Affinität für Glukose, wie sie normalerweise in Gehirnzellen und Erythrozyten vorkommen. Weiterhin kommt es zur gesteigerten Expression von Genen, die Glukosetransporter kodieren und damit eine erleichterte Diffusion ermöglichen, was mit Hilfe immunhistochemischer Färbung von mRNA im Tierexperiment mehrfach nachgewiesen werden konnte [3, 9]. Gleiches wurde durch Koga et al. [25] für das maligne Lymphom nachgewiesen.

Aus diesem Grund wird das Radiopharmakon 2(F-18)-2-Fluor-2-desoxy-D-glucose (F-18 FDG) in der PET zur bildlich-funktionellen Darstellung von malignen Tumoren und Metastasen verwendet. Es werden u. a. die gleichen membranständigen Transportproteine zur erleichterten Diffusion benutzt. Diese läuft sowohl passiv als auch bidirektional ab und unterliegt einer Sättigungskinetik. Glukose und F-18 FDG unterliegen bis zu diesem Stoffwechselschritt der gleichen Kinetik. Die Glukose wird anschließend weiter über den

Zitratzyklus verstoffwechselt, wohingegen F-18 FDG aufgrund struktureller Veränderungen des Glukosemoleküls zunächst in der Zelle verbleibt. Beim Metabolismus von F-18 FDG im Zytosol entsteht durch Phosphorylierung ein Zwischenprodukt, 2-FDG-6-Phosphat, das nicht weiter verstoffwechselt wird [30]. Da die Zellmembran für phosphorylierte Verbindungen impermeabel ist, verbleibt das entstandene Substrat innerhalb der Zelle (Trapping-Mechanismus). Dieser Stoffwechselvorgang ist Grundlage der F-18 FDG-PET in der Diagnostik maligner Tumore und deren Metastasen. Im weiteren Verlauf verlässt das Stoffwechselprodukt 2-FDG die Zelle.

Damit sind die Ergebnisse der F-18 FDG-PET vom Glukosemetabolismus der Patienten abhängig. Diese sollten daher zwischen 6 bis 12 Stunden vor einer PET keine Nahrung zu sich genommen haben und eine Blutglukosekonzentration im euglykämischen Bereich (bis 120 mg/dl) aufweisen. So wurde bei Patienten mit Lungenkarzinom ein Abfall des F-18 FDG-Uptakes um 41,8 % (von SUV = 5,07 auf 2,84) bei verdoppelter Glukosekonzentration gegenüber dem Nüchternzustand ermittelt [24].

1.3 Quantitative Auswertung des Glukosestoffwechsels

Bei der PET wird mit der Akquisition der Daten begonnen, wenn der F-18 FDG-Uptake in Organen und Geweben ca. 60 Minuten nach Applikation ein Steady-State erreicht hat. Zu diesem Zeitpunkt reichert malignes Gewebe weiterhin F-18 FDG an, während die Konzentration in anderen Geweben bereits zurückgeht und größtenteils ausgeschieden wurde [64].

Die regionale Verteilung von F-18 FDG zum Aufnahmezeitpunkt wird in Schnittbildern dargestellt. Eine Möglichkeit der Quantifizierung bietet die Ermittlung des SUV [49]. Hierzu wird die in einer Region of Interest (ROI) gemessene Aktivität auf die injizierte Aktivität und das Körpergewicht des Patienten normiert.

$$SUV = \text{Aktivitätskonzentration [Bq/g]} \times \text{Körpergewicht [g]} / \text{applizierte Aktivität [Bq]}$$

Bisher waren mit keiner Methode die F-18 FDG-Biokinetik bzw. der F-18 FDG-Uptake maligner Tumore exakt beschreibbar [1]. So ist er u. a. in nekrotischen, fibrotischen und

muzinösen Arealen maligner Tumoren erniedrigt. Zudem erreichen übliche Tomographen eine Auflösung von 4 – 6 mm und das F-18-Signal repräsentiert nur den Mittelwert des F-18 FDG-Uptakes aller Tumorkomponenten innerhalb eines Pixels [15]. Daher wird bei Herden, deren Durchmesser (D) kleiner als 40 mm ist, die reale Radioaktivitätskonzentration nur unvollständig erfasst, was zu falsch-niedrigen SUVs führt [26].

Um die Nachteile einer begrenzten Auflösung kleiner Herde auszugleichen, wird der SUV der RC-Korrektur unterzogen. Dazu wurde die von Geworski et al. [15] und Knoop et al. [26] entwickelte Methode zur Berechnung des Recovery-Koeffizienten angewandt. Wie sie anhand von Kugelmodellen gezeigt hatten, führt seine Anwendung zu einer linearen Abhängigkeit zwischen physikalisch messbarer und der aus dem PET-Bild ermittelten Anreicherung von Herden. Damit wird der SUV durch die RC-Korrektur nachträglich auf seinen tatsächlichen Wert hin korrigiert und dieser als RC-SUV bezeichnet [15].

Bezüglich des RC-SUV wurden im Rahmen der Tumordiagnostik bislang nur vereinzelt Studien durchgeführt [1, 2, 51, 63]. Viele aktuelle PET-Studien beziehen sich nach wie vor auf den SUV [18, 19, 23, 53]. Bei PET-Untersuchungen des Kopfbereichs hingegen ist die RC-Korrektur bereits etabliert. Die notwendigen Größenangaben werden hierzu mit Hilfe der MRT bestimmt, wobei je nach Hirnstruktur unterschiedliche, in Phantommessungen entwickelte Algorithmen zur Anwendung kommen können [61].

1.4 Die PET in der Onkologie

Die PET findet ihr Einsatzgebiet überwiegend in der Onkologie. Anerkannte Indikationen sind Stadieneinteilung, Rezidivdiagnostik und die Verlaufskontrolle unter Therapie. Die Konsensus-Konferenz „Onko-PET III“ [36], bestehend aus Nuklearmedizinern und Onkologen, hat Richtlinien herausgegeben, wonach der klinische Nutzen der PET klassifiziert wird. Die Klassifikation Ia-Indikation – „klinischer Nutzen erwiesen“ und Ib-Indikation – „klinischer Nutzen wahrscheinlich“ unterstützen die Indikation zur PET ausdrücklich.

1.4.1 Malignes Melanom

Die Inzidenz des Malignen Melanoms (MM) betrug im Jahr 2004 in Deutschland 10-20/100.000. Sie nimmt weltweit jährlich um 4 bis 6 % auf bis vereinzelt 70/100.000/Jahr zu

und ist damit höher als die jeder anderen Krebsart [29, 59]. Die Ursachen für diese Entwicklung liegen u. a. in der vermehrten UV-Licht-Exposition und den Folgen einer verbesserten Diagnostik. Weiterhin sind genetische und immunologische Prädisposition für die Tumorentstehung von Bedeutung. Als signifikante Risikofaktoren ließen sich die Zahl der einfachen Naevi, die Haarfarbe, der Hauttyp, das Geschlecht, der sozio-ökonomische Status und das Alter des Patienten nachweisen. Der Anteil des MM an der Gesamtzahl aller Hauttumore beträgt 5 %. Dennoch sind 75 % der durch Hauttumore verursachten Todesfälle auf ein MM zurückzuführen. Histologisch werden vier Typen des MM unterschiedlicher Häufigkeit unterteilt:

1. das superfiziell-spreitende Melanom (SSM, etwa 60 %)
2. das nodulärmaligne Melanom (NMM, etwa 20 %)
3. das lentigomaligne Melanom (LMM, etwa 10 %)
4. das akrolentiginöse Melanom (ALM, etwa 5 %).
5. unklassifizierbare Melanome (etwa 5 %)

Noduläre, amelanotische und unklassifizierbare Melanome haben eine besonders schlechte Prognose. Für den Verlauf entscheidend sind Früherkennung (gekennzeichnet durch Größenzunahme, Änderung der Farbe und Gestalt eines Nävus, Pruritus) und die radikale operative Entfernung des Primärtumors mit einem Sicherheitsabstand von 3 cm (nach WHO). Die wichtigsten prognostischen Faktoren sind histologisch determiniert:

1. Invasionslevel des Primärtumors nach Clark
2. histologischer Subtyp (besonders schlechte Prognose für das primäre NMM)
3. Anzahl und Ort der Satelliten-Metastasen (10-Jahres-Überlebensrate 20 - 40 %)
4. Vertikale Tumordicke des Primärtumors nach Breslow.

Beträgt zum Beispiel im Breslow-Stadium I ($< 1,5$ mm) die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung nur 10 % (10-Jahres-Überlebensrate 90 %), so fällt sie sprunghaft im Stadium II und III (Breslow $> 1,5$ mm) auf ca. 70 % ab (10-Jahres-Überlebensrate 65 %) [4]. Bei Fernmetastasen ist die Prognose des MM trotz aller Therapiebemühungen nach wie vor infaust. Für Primärdiagnostik und Stadieneinteilung (s. Tab. 1.1) der MM werden derzeit fast ausschließlich Anamnese, klinische Untersuchung, spezielle dermatologische diagnostische Verfahren, konventionelle Röntgenverfahren, Sonographie, CT oder MRT angewandt.

Tab 1.1 Stadieneinteilung des malignen Melanoms (UICC 1987, Quelle: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie 2004).

Stadium	pT	N	M
I	pT ₁ , pT ₂	N ₀	M ₀
II	pT ₃	N ₀	M ₀
III	pT ₄	N ₀	M ₀
IV	jedes pT	N _{1,2}	M ₀
	jedes pT	jedes N	M ₁
pT	Breslow-Index (mm)	Clark-Level	10-Jahres-Überlebensrate (%)
pT ₁	<0,75	I	100
pT ₂	0,76-1,5	II	97
pT ₃	1,51-4,0	III	90
pT _{4(a)}	>4,0	IV	67
pT _{4(b)}	Sateliten innerhalb von 2cm	V	50

Wie jedoch im Rahmen vieler Studien nachgewiesen werden konnte, besitzt die PET gegenüber den konventionellen morphologisch-bildgebenden Verfahren eine höhere Sensitivität und Spezifität bei der Detektion von regionalen Lymphknoten-, Fernmetastasen und Knochenmarkbeteiligung [54]. Auf der Konsensus-Konferenz Onko-PET III wurde im Jahr 2000 die PET bei folgenden Fragestellungen für die klinische Routinediagnostik der MM als sinnvoll erachtet [36]:

Ia-Indikation: „Klinischer Nutzen erwiesen“

- Rezidiv-Diagnostik und Nachsorge im Stadium pT₃, pT₄ oder bei Metastasierung

Ib-Indikation: „Klinischer Nutzen wahrscheinlich“

- N(Lymphknoten)-Stadieneinteilung (bei Breslow > 1,5mm oder bekannter Lymphknoten-beteiligung)
- M(Metastasen)-Stadieneinteilung (bei Breslow > 1,5mm oder bekannter Lymphknoten-beteiligung)

So konnten z. B. Rinne et al. [37] anhand einer prospektiven Studie in Verbindung mit histologischer Nachuntersuchung zeigen, dass die PET zur Ausbreitungsdiagnostik bei MM-Patienten eine Sensitivität von 92 % dagegen die Kombination aus CT und hochauflösendem Ultraschall eine Sensitivität von nur 62 % aufweisen. Eine Ausnahme stellt die Diagnostik von Lungenmetastasen dar. Laut einer Studie von Fuster et al. [14] werden durch das CT 93 %,

durch die PET aber nur 57 % der Metastasen abgebildet. Gegenteilig verhielt sich in dieser Untersuchung die Spezifität mit 70 % bzw. 92 %.

Die Ergebnisse einer Studie von Gulec et al. [17] an 49 MM-Patienten, die laut konventioneller Bildgebung eine Komplettremission aufwiesen, verdeutlichen den Vorteil der PET: 27 dieser Patienten (55 %) hatten mindestens einen zusätzlichen pathologischen Befund in der PET, in 6 Fällen lag dieser außerhalb der von CT und MRT untersuchten Körperregionen. Es wurden alle Herde mit einem Durchmesser von größer als 1 cm erfasst. Von den 59 daraufhin chirurgisch re-sezierten Herden wurde für 44 die Diagnose eines MM histopathologisch bestätigt. Die PET-Befunde führten bei 24 Patienten (49 %) zur Modifizierung der Therapie.

1.4.2 Malignes Lymphom

Es handelt sich um eine heterogene Gruppe von Tumoren des Immunsystems. Die Inzidenz des Malignen Lymphoms (ML) ist in den USA über die letzten 15 Jahre um mehr als 50 % auf 19,9/100.000 Personen gestiegen [35]. Hingegen haben die verbesserten therapeutischen Optionen der vergangenen Jahre zu einem relativen Rückgang der Mortalität geführt [35].

Bislang wurde zwischen Morbus Hodgkin (MH) und Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) unterschieden, an denen in Deutschland ca. 2 – 4 bzw. 5 – 11/100.000 Personen jährlich neu erkrankten [41]. Ca. 90 % des MH weisen Erstmanifestationen in Lymphknoten auf, wohingegen nur 60 % der NHL dort ihren Ursprung haben. Häufig werden bereits bei der primären Stadieneinteilung Tumorabsiedelungen im lymphatischen Gewebe parenchymatöser Organe und im Knochenmark gefunden. So sind der ersten Stadieneinteilung des NHL in 23 % die Leber, in 22 % die Milz und in bis zu 40 % der Gastrointestinaltrakt mitbetroffen. Bei Befall der Milz ist von einer hämatogenen Streuung des Tumors auszugehen [41].

Die Stadieneinteilung (s. Tab. 1.2) orientiert sich sowohl für die MH als auch die NHL an der Ann-Arbor-Klassifikation [43]. Des Weiteren werden die Subkategorien A und B unterschieden, wobei A für allgemein symptomfrei steht. Klinische, differentialdiagnostische wie auch differentialtherapeutische Ansätze von MH und NHL unterscheiden sich erheblich. Daher werden beide Untergruppen des ML in der vorliegenden Arbeit getrennt besprochen und ausgewertet.

Tab 1.2 Stadieneinteilung des malignen Lymphoms (Quelle: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie 2004)

Stadium	Befallsmuster der Lymphknoten
I	Befall nur einer Lymphknotenregion
IE	Befall nur eines extralymphatischen Organs oder Gewebes
II1	Befall von zwei benachbarten Lymphknotenregionen oberhalb <i>oder</i> unterhalb des Zwerchfells
II1E	Befall einer Lymphknotenregion mit Übergang auf benachbartes extralymphatisches Gewebe
II2	Befall von zwei nicht benachbarten oder mehr als zwei benachbarten Lymphknotenregionen oberhalb <i>oder</i> unterhalb des Zwerchfells
II2E	Befall von einer Lymphknotenregion und einem nicht benachbarten extralymphatischen Organ oder von mehr als zwei benachbarten Lymphknotenregionen und extralymphatischen Organen
III	Befall von Lymphknotenregionen oberhalb <i>und</i> unterhalb des Zwerchfells
III1E	Befall von Lymphknotenregionen und extralymphatischem Gewebe oberhalb <i>und</i> unterhalb des Zwerchfells
IIIS	Befall von Lymphknotenregionen oberhalb <i>und</i> unterhalb des Zwerchfells und Milzbefall
III1	Subphrenische Lokalisation, beschränkt auf Milz, zöliakale und/oder portale Lymphknoten allein oder gemeinsam
III2	Subphrenische Lokalisation mit Beteiligung paraaortaler, mesenterialer, iliakaler und/oder inguinaler Lymphknoten allein oder gemeinsam
IV	diffuser oder disseminierter Befall von Lymphknoten und extralymphatischen Geweben

1.4.2.1 Morbus Hodgkin

Der Morbus Hodgkin ist ein monoklonales B-Zell-Lymphom. Die Primärdiagnose ist immer histologisch zu stellen, wobei die typischen Hodgkin-Reed-Sternberg-(HRS-)Zellen in den Keimzentren der Lymphknoten fehlen können. In Europa und den USA hat der MH seinen Häufigkeitsgipfel um das 30. und 60. Lebensjahr. Typisch ist eine absolute Leukozytopenie ($< 1000/\mu\text{l}$ bei 25 % zu Beginn, bei 60 % im weiteren Krankheitsverlauf). Derzeit sind keine spezifischen Laborparameter bekannt, wobei Leukozytenzahl, BSG, LDH und Anämie neben der klinischen Symptomatik für die Beurteilung des Therapieverlaufs von Bedeutung sind [41]. Die Prognose des MH ist aufgrund optimierter Chemotherapieschemata im Vergleich zu anderen Tumoren als vergleichsweise günstig zu bewerten. In Abhängigkeit von der Stadieneinteilung, B-Symptomatik und Risikofaktoren liegen die Heilungsquoten für limitierte Stadien bei 90 %, für fortgeschrittene Stadien noch bei 50 %.

Für eine exakte Stadieneinteilung in der Therapieverlaufskontrolle ist die Erfassung aller möglichen Manifestationsorte vitalen Lymphomgewebes wichtig, um die Therapie bei Versagen oder Auftreten von Rezidiven frühzeitig ändern zu können. Hierfür bietet sich die

Anwendung der PET als Ganzkörpermethode aufgrund ihrer hohen Sensitivität und der Möglichkeit der Bestimmung von quantitativen Parametern an [5, 60].

1.4.2.2 Non-Hodgkin-Lymphom

Die Gruppe der NHL sind maligne klonale Neoplasien, die von den B- oder T-Zellen (im Verhältnis 3:1) im lymphoretikulären Gewebe ihren Ausgang nehmen. Der Häufigkeitsgipfel liegt im höheren Lebensalter. Immundefekte, Spätkomplikationen nach Exposition gegenüber ionisierenden Substanzen, hereditäre Faktoren (durch Translokation entstandene Hybrid-Gene), Viren (HTLV 1/2 und EBV), Bakterien (*Helicobacter* bei niedrig malignen MALT-Lymphomen) sind für die Entstehung eines NHL mitverantwortlich [41].

Die histologische Zuordnung des Primärtumors zu einem Subtyp der NHL ist aus therapeutischen und prognostischen Gründen unerlässlich. Hierfür wird die WHO-Klassifikation (1999) als international akzeptierte Version der R.E.A.L.-Klassifikation (*Revised European American Lymphoma*) angewandt. So liegt das NHL der B-Zell-Reihe (B-NHL) bei Erstdiagnose in 80 – 90 % bereits generalisiert vor (Stadium III – IV) und ist als hochmaligne einzuschätzen. Unbehandelt beträgt die Überlebenszeit wenige Wochen bis Monate. Mit Hilfe der Chemotherapie können jedoch ca. 50 % der Patienten in eine komplette Remission gebracht werden. Daher ist eine exakte Stadieneinteilung in der Therapieverlaufskontrolle u. a. in der PET wichtig, um die Therapie bei Versagen oder Auftreten von Rezidiven frühzeitig ändern zu können.

1.4.2.3 Lymphome und bildgebende Diagnostik

Neben konventionellen morphologisch-bildgebenden Verfahren wie Sonographie, Röntgen, CT und MRT werden ergänzend funktionell-bildgebende Verfahren wie PET- bzw. kombinierte PET-CT-Geräte in der Primärdiagnostik und Therapieverlaufskontrolle auch von Lymphomen eingesetzt. Allerdings konnte der diagnostische Wert der PET als zusätzliches Verfahren bislang nicht nachgewiesen werden. Daher wird sie von den Krankenkassen in Deutschland noch nicht anerkannt und muss aus privaten Mitteln finanziert werden. Auf der Konsensus-Konferenz Onko-PET III 2000 wurde die PET für die klinische Routinediagnostik der ML als sinnvoll erachtet [36]:

Ia-Indikation: „Klinischer Nutzen erwiesen“

- Differenzierung zwischen benignem und malignem Gewebe in Residualmassen nach Chemotherapie

Ib-Indikation: „Klinischer Nutzen wahrscheinlich“

- N(Lymphknoten)- Stadieneinteilung

- Überprüfung der Effektivität von Radio- und Chemotherapie

Im CT werden Lymphknoten ab einer Größe von 10 mm als suspekt beurteilt. Allerdings beinhalten makroskopisch unauffällige Lymphknoten (bis Durchmesser < 1 cm) bereits Tumorzell-Anteile bis zu 70 % [6], während vergrößerte Lymphknoten (ab Durchmesser > 1 cm) unauffällig sein können [21]. Vor allem Milz- und Leberbeteiligungen sind häufig mit mikronodalen Infiltraten verbunden und mittels der CT kaum erfassbar [12]. Dies hat falsch-negative Befunde und damit eine fehlerhafte Stadienbeurteilung zur Folge, was schon nach der ersten Stadieneinteilung zu inadäquaten Therapieansätzen führen kann [31]. Hier zeigt die PET als funktionell-bildgebendes Verfahren Vorteile. Für den Nachweis einer Knochmarkinfiltration ist sie geeignet [8].

Wie Schöder et al. [44] bei ML-Patienten nachwies, führte die PET gegenüber den morphologisch-bildgebenden Verfahren in 44 % zu einer anderen Stadieneinstufung und in mehr als 60 % zu einer Veränderung der Therapie. Wirth et al. [60] zeigten in einer prospektiven Studie, dass 4 der 36 mittels CT als in Stadium I oder II eingestuft Patienten nach der PET in III oder IV eingestuft und bei 19 % das Bestrahlungskonzept geändert wurde. Wie Filmont et al. [13] zeigten, wurde bei 35 % der 78 durch kombinierte, konventionelle Bildgebung untersuchten NHL-Patienten mit Hilfe der PET die Stadienzuordnung modifiziert. In den meisten dieser Studien wurde keine systematische histologische Absicherung der pathologischen Befunde beschrieben, so dass unklar bleibt, wie viele davon richtig positiv waren.

Bildgebende nicht-funktionelle Schnittbildverfahren können bei unklaren Residualmassen nach Therapie nicht zwischen nekrotischen, vernarbten und vitalen Restlymphomen unterscheiden. In diesen Fällen kann es zu falsch-positiven und falsch-negativen Befunden kommen, weil die gemessene Volumenänderung eine schlechtere Korrelation mit dem Ansprechen des Tumorgewebes auf die Therapie zeigt. Filmont et al. [13] zeigten, dass der positive und negative prädiktive Wert der PET in Bezug auf das klinische Outcome 95 % und 83 % gegenüber 72 % und 67 % bei Kombination morphologisch-bildgebender Verfahren (CT, MRT und Sonographie) betrug. Weiterhin konnte eine Korrelation von F-18 FDG-Uptake und dem Grad der Malignität nachgewiesen werden [28, 38]. So zeigten NHL, die laut Kiel-Klassifikation als hochmaligne eingestuft wurden, im Vergleich zu niedrigmalignen NHL einen signifikant höheren SUV-Mittelwert.

ML-Patienten mit einem pathologischen PET-Befund nach Therapie haben eine schlechtere Prognose und kürzere progressionsfreie Intervalle [22]. Bezüglich einer quantitativen

Auswertung fanden Naumann et al. [32] in einer Studie an 36 MH-Patienten eine signifikant höhere Rezidivrate für $SUV > 3$ (62%) zu $SUV < 3$ (4%). Okada et al. [34] wiesen ein niedrigeres Gesamtüberleben von ML-Patienten mit einem $SUV > 8$ gegenüber ML-Patienten mit einem $SUV < 8$ nach. Cremerius et al. [7] konnten eine hohe prognostische Aussagekraft der PET in der Verlaufskontrolle vor und nach Chemotherapie nachweisen. Fiel der SUV im Vergleich zur Voraufnahme um mindestens 25 % ab, so wiesen 10 von 15 Patienten eine permanente Remission auf. Wie Saepen et al. [40] an MH-Patienten zeigten war die 2-Jahres-Progressionsfreiheit bei positivem PET-Befund nach First-line-Therapie 0 % und bei negativem 91 %.

1.5 Zielstellung

Die Ergebnisse der vorgestellten Literatur zur Quantifizierung bei onkologischen Fragestellungen verwenden im überwiegenden Teil den SUV. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den RC-SUV von Herden onkologischer Patienten unter verschiedenen Gesichtspunkten zu betrachten, um ggf. einen quantitativen Parameter für die Rezidivdiagnostik und Verlaufskontrolle zur Verfügung zu haben. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob die Quantifizierung von Tumorherden in der PET unter Verwendung der RC-Korrektur die Diagnostik beeinflusst. Dazu sollte der RC-SUV unter verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet werden:

1. Korreliert die morphologisch gemessene Größe mit der Herdgröße in der PET und unterscheidet sich der RC-korrigierte SUV vom unkorrigierten SUV?
2. Beeinflussen Anzahl oder Durchmesser der Herde den RC-SUV?
3. Erlaubt der RC-SUV eine Trennung von benignen und malignen Herden?
4. Weisen Herde unterschiedlicher Tumore und deren Subtypen unterschiedliche RC-SUVs auf?

Zur Vervollständigung der Datenanalyse sollte zudem untersucht werden, ob die Organlokalisation mit der Höhe des RC-SUV in Verbindung steht.

2. *Material und Methoden*

2.1 Patienten und Tumorherde

Für die Analyse der recovery-korrigierten Standardized Uptake Values (RC-SUVs) interessierte ausschließlich die Zahl der atypischen Herde in der Positronenemissionstomographie (PET). Daher wurden die Ergebnisse von 116 PET-Untersuchungen bei 107 Patienten, die entweder an einem malignem Lymphom (ML) oder einem malignem Melanom der Haut (MM) erkrankt waren, ausgewertet. Sie wurden vom 24.03.99 bis 05.02.02 im PET-Zentrum der Charité - Universitätsmedizin Berlin untersucht. In die Auswertung wurden nur Patienten einbezogen, in deren Vorbefunden ein histologisch gesichertes MM oder ML nachgewiesen worden war. Es handelte sich um Patienten, die bereits therapeutische Maßnahmen erhalten hatten und im Rahmen einer Verlaufskontrolle, zur erneuten Stadieneinteilung oder Nachweis bzw. Ausschluss eines Rezidivs überwiesen worden waren. Die atypischen Befunde in der PET wurden anhand histologischer Untersuchungen oder des klinischen Verlaufs in benigne oder maligne klassifiziert (s. auch 2.4).

51 Patienten hatten maligne Herdbefunde, 43 Patienten einen unauffälligen Normalbefund und 13 Patienten benigne Herdbefunde in ihren PET-Untersuchungen. Im oben genannten Zeitraum wurden acht dieser Patienten mehrfach untersucht, davon sieben zweimal und einer dreimal. Daher war die Zahl der Herde in den Erstuntersuchungen niedriger als die in allen Untersuchungen (s. Tab. 2.1). Eindeutig maligne Verlaufsformen konnten bei 29 MM-Patienten und bei 22 ML-Patienten nachgewiesen werden. Die als maligne charakterisierten Herde von MM-Patienten wurden der Gruppe des nodulären Melanoms (NMM), des superfiziell-spreitenden Melanoms (SSM) und der übrigen Melanome zugeordnet. Die als maligne identifizierten Herde der ML-Patienten wurden getrennt nach Morbus Hodgkin (MH) und Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) betrachtet (s. Tab. 2.2).

Tab. 2.1 Einteilung der PET-Untersuchungen von 107 MM- und ML-Patienten.

PET-Befund	Zahl der Patienten	Zahl der Untersuchungen	Zahl der Herde der Erstuntersuchungen	Zahl der Herde aller Untersuchungen
maligne	51	59	196	232
benigne	13	14	21	23
unauffällig	43	43	0	0
gesamt	107	116	217	255

Tab. 2.2 Die Verteilung der Melanom- und Lymphom-Patienten mit malignen Herdbefunden.

	NMM	SSM	Andere MM	MM gesamt	MH	NHL	ML gesamt	alle
Zahl der Patienten	4	12	13	29	8	14	22	51
Zahl der malignen Herde	14	36	41	91	45	60	105	196

Darüber hinaus wurden Herde von MM-Patienten separat verglichen, die wegen eines pathologischen PET-Befundes operativ entfernt und histologisch untersucht wurden. Für fünf Herde ergab sich kein Anhalt für Malignität, sieben Herde konnten als Metastasen eines MM gesichert werden.

Weiterhin wurden die RC-SUVs von MM-Patienten hinsichtlich des Breslow-Index (BI) ihrer primären Hautmanifestation verglichen. Hierbei konnte 6 MM-Patienten der Gruppe eines BI von < 1,5 mm und 12 MM-Patienten der Gruppe eines BI von > 1,5 mm zugeordnet werden.

2.2 Die PET-Untersuchung

Nach 6 bis 12-stündiger Nahrungskarenz wurden allen Patienten zwischen 300 und 420 MBq F-18 FDG intravenös appliziert. Die Dauer der F-18 FDG-Aufnahme betrug ca. 60 bis 90 Minuten. 20 Minuten nach Injektion des Radiopharmakons wurden 10 mg Furosemid intravenös verabreicht, um die renale Elimination zu beschleunigen.

Die PET-Untersuchungen erfolgten an einem PET-Gerät (ECAT EXACT-922, Fa. CTI/Siemens) im 2D-Ganzkörpermodus (von der Schädelbasis bis zur Oberschenkelmitte, bei MM-Patienten mit Primärtumorlokalisation an den unteren Extremitäten bis distal des Primarius). Die Messzeit pro Bettposition betrug 10 bis 13 Minuten. Hiervon wurden 2 bis 3 Minuten für die Transmissionsmessung genutzt. Emissions- und Transmissionsaufnahmen wurden im Wechsel durchgeführt. Die Auswertung erfolgte nach dreidimensionaler Rekonstruktion der Rohdaten.

2.2.1 Auswahl der Herde für die RC-SUV-Bestimmung

In den folgenden Ausführungen soll die Auswahl der pathologischen Herde beschrieben werden, in denen die RC-SUVs bestimmt wurden. Es wurden nur Herde in die Bestimmung der RC-SUVs einbezogen, die eine fokale Mehranreicherung in der transversalen, koronaren und sagittalen Schicht, einen Durchmesser zwischen 10 mm und 40 mm und einen deutlich gesteigerten (a) oder einen gesteigerten Glukosestoffwechsel (b) aufwiesen:

- a) dem physiologischen Anreicherungsgrad im Cerebellum entsprechend
- b) dem physiologischen Anreicherungsgrad zwischen Leber und Cerebellum entsprechend

Die erste ROI wurde so gelegt, dass ihre Begrenzung bei der Schwelle von 50 % der maximalen Aktivitätsanreicherung eines Herdes lag. In die SUV-Bestimmung wurden nur Pixel einbezogen, die innerhalb der ROI mindestens 50 % des maximalen Aktivitätsinhaltes der betrachteten Schicht abdeckten (*full width at half maximum*, FWHM, engl. für Halbwertsbreite). Eine zweite ROI, entsprechend der Größe des Auflösungselements des Systems ($D = 6,5 \text{ mm}$), wurde so eingezeichnet, dass die Bereiche mit maximalen Aktivitätseinreicherungen des Herdes erfasst wurden.

2.2.2 Die RC-SUV-Bestimmung

Nach der Bestimmung der ROI wurden für jeden Herd die mittleren Anreicherungen der ROI sowohl des Auflösungselements (SUV) als auch des gesamten Herdes (synonym für Läsion, SUV_L) ermittelt und in eine Datenbank übertragen. Zusätzlich wurde die Lokalisation des Herdes vermerkt.

Für die Anwendung dieser RC-Korrektur wurde der D aus der Fläche (A in mm^2) der ROI für die Bestimmung des SUV_L unter der Annahme einer kreisförmigen ROI berechnet:

$$D = \sqrt{4A/\pi}$$

Mit der Größenangabe für D konnte der RC für das verwendete Gerät mit den benutzten Akquisitions- und Rekonstruktionsparametern nach folgender Formel berechnet werden [15]:

$$RC = 0,004262 D^3 - 0,4152 D^2 + 13,488 D - 52,067$$

Der RC-SUV wurde dann nach folgender Formel berechnet:

$$RC-SUV = \frac{SUV * 100}{RC}$$

2.2.2.1 Durchmesserbestimmung

Der Durchmesser ist ein wesentlicher Parameter für den RC-SUV. Um ihn zu verifizieren, wurden die Größen von 16 topographisch korrespondierenden Herden aus PET (D_{PET}) und CT bzw. MRT (D_{CT}) verglichen. D_{CT} entsprach dem größten Durchmesser eines Herdes in den transversalen CT- und/oder MRT-Schnittbildern. D_{PET} wurde aus der Fläche der entsprechenden ROI nach der Formel für D (s. Kap. 2.2.2) berechnet. Für diese Gegenüberstellung mussten die Untersuchungen in einem zeitlichen Abstand von maximal 14 Tagen erfolgt worden sein, um zwischenzeitliche Veränderungen der Tumorgroße auszuschließen und von einem vergleichbaren Stadium der Tumorerkrankung ausgehen zu können.

2.3 Datenerhebung

Es wurde eine Datenbank erstellt, in die folgende Angaben zum Patient eingetragen wurden:

1. Patientendaten (Name, Vorname, Alter, Geschlecht, Größe, Körpergewicht, Art und Anzahl der bisherigen Therapien, Nebendiagnosen)
2. Untersuchungsergebnisse (Histologie, Organlokalisierung und Zeitpunkt)
3. PET-spezifische Parameter (Glukosekonzentration im Blut, applizierte Aktivität, Uptake-Zeit, Akquisitions- und Rekonstruktionsparameter)
4. SUV, RC-SUV
5. Herd-Durchmesser aus PET- und MRT- bzw. CT-Untersuchungen

Die RC-SUVs einer PET wurden in folgende Gruppen eingeteilt:

1. RC-SUV(max) – höchster Wert innerhalb einer PET-Untersuchung,
2. RC-SUV(min) – kleinster Wert innerhalb einer PET-Untersuchung,
3. RC-SUV(med) – Medianwert, bei mindestens drei Herden innerhalb einer PET

Für einige Vergleiche, wie zum Beispiel die Auswertung des RC-SUV in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation, musste ein Patient mindestens drei Herde im jeweiligen Organ aufweisen um hieraus einen RC-SUV(med) zu bestimmen. Dies war nicht in jedem Fall möglich, so dass die Anzahl der RC-SUVs(med) geringer als die der RC-SUVs(max) und RC-SUVs(min) ausfiel.

2.4 Benigne und maligne Herde

Für diesen Vergleich wurden für benigne Herde die RC-SUVs(max) und für maligne Herde die RC-SUVs(min) verwendet, da diese Werte den kritischen Überlappungsbereich darstellen, in dem bei Verwendung des SUV häufig eine nur schwierige oder keine Unterscheidung zwischen benignen und malignen Herden möglich ist. Als benigne wurden Herde definiert, wenn mindestens eines der folgenden Merkmale erfüllt wurde, was auf 23 Herde von 13 Patienten zutraf:

1. histologischer Nachweis benignen Gewebes
2. Befundkonstanz oder Abnahme des Glukosestoffwechsel eines Herdes in der PET-Verlaufsuntersuchung bei Abwesenheit zwischenzeitlicher Therapiemaßnahmen
3. fehlender Nachweis des Herdes im weiteren Verlauf
4. eine für maligne Herde untypische Lokalisation (außerhalb von Lymphknoten-Stationen und Organen)

2.5 Statistische Prüfverfahren

Die ermittelten Daten wurden in Tabellen zusammengefasst, anschließend mit Hilfe der Computerprogramme SPSS 12.0 (SPSS Inc.) und Sigma-Plot 2001 (SPSS Inc.) für Windows statistisch ausgewertet. In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, mit Hilfe der explorativen Datenanalyse Auffälligkeiten sowie statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich der RC-SUVs verschiedener klinischer Parameter zu finden. Hierbei war zu berücksichtigen, dass es sich um metrische Daten handelte, bei denen keine Normalverteilung vorausgesetzt werden konnte. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet und ggf. innerhalb der Diagramme gesondert kenntlich gemacht.

Die Einzelvergleiche wurden mit Hilfe des U-Tests nach Mann und Withney auf Signifikanz getestet. Die Ergebnisse wurden in Korrelationsgeraden und Box(-and-Whisker-)Plots dargestellt. Zur Korrelationsanalyse zweier Variablen wurde der nichtparametrische Test nach Spearman-Rho auf 2seitige Signifikanz geprüft. Box(-and-Whisker-)Plots stellen zentrale Tendenz, Streuung, Schiefe und Spannweite einschließlich möglicher Ausreißer einer Messwertreihe dar. Die Box umfasst die mittleren 50 % der Verteilung und reicht daher von der unter 25 %-Perzentile bis zur oberen 75 %-Perzentile. Der Medianwert wird durch einen horizontalen Strich innerhalb der Box gekennzeichnet. Die horizontalen Linien unter- und oberhalb der Box (sog. „whiskers“) markieren die 10 %- bzw. 90 %-Perzentile. Zudem werden Ausreißer außerhalb dieser Verteilung als Punkte dargestellt.

3. Ergebnisse

3.1 Vergleich der Herd-Durchmesser aus F-18 FDG-PET und CT / MRT

Wie in Tab. 3.1 dargestellt, betrug der Median der Abweichung des D_{PET} vom D_{CT} 11,3 % und der Mittelwert 14,8 %. 11 der 16 Wertepaare wiesen eine Differenz von $\leq 2,5$ mm auf. Mit Hilfe der Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho wurde ein Korrelationskoeffizient von 0,851 (bei einer 2-seitigen Signifikanz von $p = 0,000$) ermittelt. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig). Eine graphische Darstellung dieses Sachverhalts zeigt Abb. 3.1.

Tab. 3.1: Einzelwerte der Durchmesser der 16 korrespondierenden Herde aus PET und CT/MRT.

Herd-Nr.	D_{PET} (mm)	D_{CT} (mm)	$D_{PET} - D_{CT}$ (mm)	Abweichung des D_{PET} von D_{CT} (%)
1	18,4	18,0	0,4	2,2
2	17,4	18,0	-0,6	3,3
3	17,4	15,0	2,4	16,0
4	21,7	30,0	-8,3	27,7
5	27,9	26,0	1,9	7,3
6	12,5	10,0	2,5	25,0
7	16,2	15,0	1,2	8,0
8	17,4	12,0	5,4	45,0
9	17,4	24,0	-6,6	27,5
10	21,7	21,0	0,7	3,3
11	14,2	12,0	2,2	18,3
12	17,4	19,0	-1,6	8,4
13	24,0	30,0	-6,0	20,0
14	23,2	27,0	-3,8	14,1
15	16,2	17,0	-0,8	4,7
16	14,2	15,0	-0,8	5,3
Mittelwert	18,6	19,3	- 0,7	14,8
Median	17,4	18,0	- 0,1	11,3

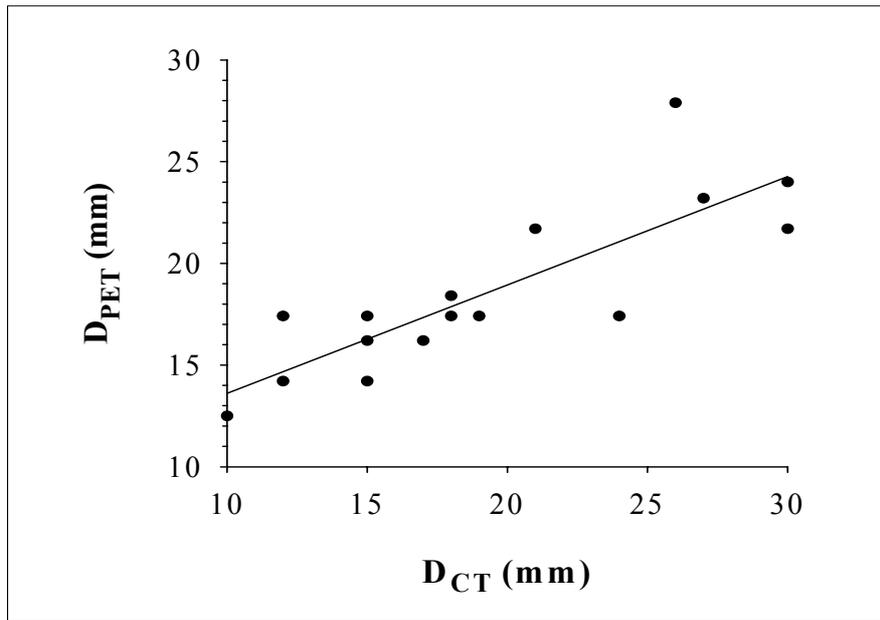


Abb. 3.1: Korrelation der D_{PET} zu D_{CT} von 16 korrespondierenden Herden aus PET und CT- bzw. MRT-Befunden mit einem Koeffizient von 0,851.

3.2 SUV und RC-SUV

In den Tab. 3.2 und 3.3 wird der Einfluss der RC-Korrektur auf den SUV aller 232 als maligne diagnostizierten Herde ausgewertet. Diese wurden als SUV_{ges} bzw. $RC-SUV_{ges}$ bezeichnet. Der kleinste SUV_{ges} betrug 1,3, der kleinste $RC-SUV_{ges}$ 2,2, die Median-Werte beider lagen bei 5,9 bzw. 7,0. Der $RC-SUV_{ges}$ war damit bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,002$ signifikant größer als der SUV_{ges} .

Der Vergleich von $SUV(\min)$ und $SUV(\max)$ und den zugehörigen $RC-SUV(\min)$ und $RC-SUV(\max)$ aus den Erstuntersuchungen der 51 Patienten ist ebenfalls in den Tab. 3.2 und 3.3 dargestellt. Da hierbei nur die Herde der ersten PET berücksichtigt wurden, liegt der höchste Wert für $SUV(\max)$ bzw. $RC-SUV(\max)$ mit 23,9 bzw. 25,4 unter dem des SUV_{ges} bzw. $RC-SUV_{ges}$ mit 38,3 bzw. 52,0. Obwohl der $SUV(\max)$ kleiner als der $RC-SUV(\max)$ war, ließ sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,132$) feststellen. Der $SUV(\min)$ hingegen war bei $p = 0,028$ signifikant kleiner als der $RC-SUV(\min)$. Die Streubreite der Maximalwerte war größer als die der Minimalwerte. In Tab. 3.3 ist die Abweichung des SUV vom $RC-SUV$ in % dargestellt.

Tab. 3.2: SUVs und RC-SUVs aller Patienten mit pathologischen Herden.

	n	Herd-Anzahl	Höchster Wert	Kleinster Wert	Mittelwert ± SD	p-Wert	Median
SUV _{ges}	51	232	38,3	1,3	8,4 ± 6,5	0,002	5,9
RC-SUV _{ges}	51	232	52,0	2,2	9,8 ± 7,1		7,0
SUV(max)	51	51	23,9	1,3	8,8 ± 5,9	0,132	6,8
RC-SUV(max)	51	51	25,4	2,2	10,6 ± 6,5		8,3
SUV(min)	51	51	14,2	1,3	4,4 ± 2,7	0,028	3,4
RC-SUV(min)	51	51	15,1	2,2	5,2 ± 2,9		4,3

Tab. 3.3: Abweichung des SUV vom RC-SUV (in %) aller pathologischen Herde.

Abweichung des	n	Herd-Anzahl	Höchster Wert (%)	Kleinster Wert (%)	Mittelwert (%) ± SD	Median (%)
SUV _{ges} vom RC-SUV _{ges}	51	232	66,3	5,0	16,1 ± 11,3	12,6
SUV(max) vom RC-SUV(max)	51	51	64,6	5,3	16,3 ± 12,7	14,1
SUV(min) vom RC-SUV(min)	51	51	45,0	5,5	17,0 ± 10,3	13,7

Bemerkenswert ist, dass durch die RC-Korrektur der SUV(min) im Vergleich zum SUV(max) in seiner Anreicherungsintensität deutlicher wird. Wie in Tab. 3.2 verdeutlicht, unterschied sich die Abweichung des SUV(min) vom RC-SUV(min) signifikant ($p = 0,028$), kein Unterschied bestand dagegen zwischen dem SUV(max) und RC-SUV(max).

3.3 Der RC-SUV in Abhängigkeit von der Herdanzahl

Es wurden die RC-SUVs aller 51 MM- und ML-Patienten mit pathologischem Herdbefund in Abhängigkeit von der Herdanzahl ermittelt. Dabei waren 4 bzw. 5 Herdbefunde bei lediglich drei Patienten und 6 Herdbefunde bei zwei Patienten auswertbar. Bei solch unterschiedlichen Fallzahlen wurden drei vergleichbare Gruppen gebildet: Gruppe A mit 1 bis 2 Herden, B mit 3 bis 4 Herden und C mit 5 bis 7 Herden pro PET. In Tab. 3.4 wurden die RC-SUVs(max) und RC-SUVs(med) der Gruppen A, B und C aufgeführt und in Abb. 3.2 grafisch

gegenübergestellt. Laut U-Test nach Mann und Withney war der RC-SUV(max) der Gruppe A signifikant kleiner als der RC-SUV(max) der Gruppe C ($p = 0,000$). Auch der RC-SUV(max) der Gruppe B war signifikant kleiner als der RC-SUV(max) der Gruppe C ($p = 0,012$). Signifikante Unterschiede ließen sich beim Vergleich der RC-SUVs(max) von Gruppe A und B ($p = 0,084$) bzw. der RC-SUVs(max) von Gruppe B und C trotz eines tendenziellen Anstiegs nicht nachweisen. Als auffälligster Befund stellt sich in dieser Vergleichsbetrachtung der signifikante Unterschied des RC-SUV(max) in Untersuchungen mit geringerer Herdzahl und höherer Herdzahl dar.

Tab. 3.4: Vergleich der RC-SUVs(max) und RC-SUVs(med) in Abhängigkeit von der Herdzahl.

Gruppe	Herd-Anzahl	RC-SUV(max)			RC-SUV(med)		
		n	Mittelwert \pm SD	Median	n	Mittelwert \pm SD	Median
A	1 – 2	18	6,6 \pm 3,5	6,3			
B	3 – 4	14	10,1 \pm 6,2	7,8	14	7,5 \pm 3,5	6,6
C	5 – 7	19	14,9 \pm 6,0	14,6	19	10,3 \pm 4,5	9,0

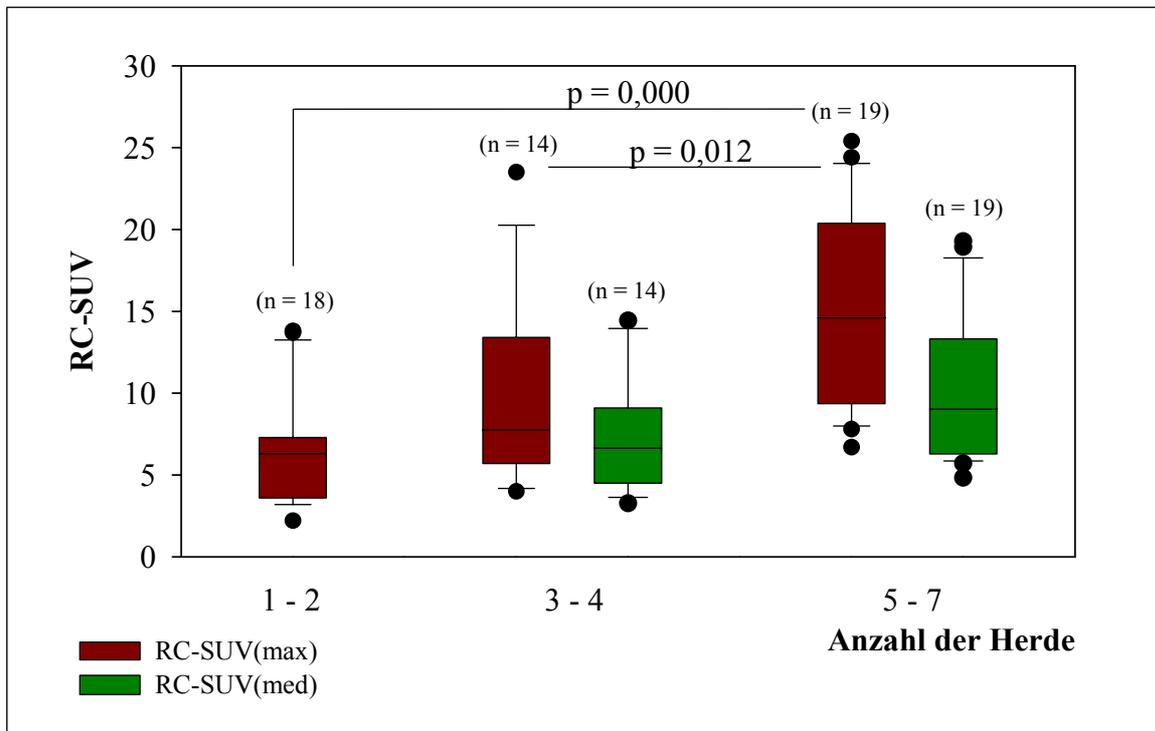


Abb. 3.2: Vergleich der RC-SUV(max) und RC-SUV(med) in Abhängigkeit von der Herdzahl. Der RC-SUV(max) der Patienten-Gruppe mit 5 bis 7 Herden war signifikant größer als der RC-SUV(max) der Patienten-Gruppen mit 1 bis 2 oder 3 bis 4 Herden.

3.4 Der RC-SUV in Abhängigkeit vom Herd-Durchmesser

Wie in den Abb. 3.3 - 3.6 ersichtlich wird, war für MM-Patienten eine Korrelation des SUV(max) bzw. RC-SUV(max) mit dem Durchmesser aus der PET mit einem Koeffizienten von 0,535 ($p = 0,003$) bzw. 0,437 ($p = 0,018$) bei allerdings breiter Streuung nachweisbar. Im Gegensatz hierzu war für ML-Patienten bei Korrelationskoeffizienten von 0,316 ($p = 0,152$) bzw. -0,066 ($p = 0,769$) kein Zusammenhang nachweisbar.

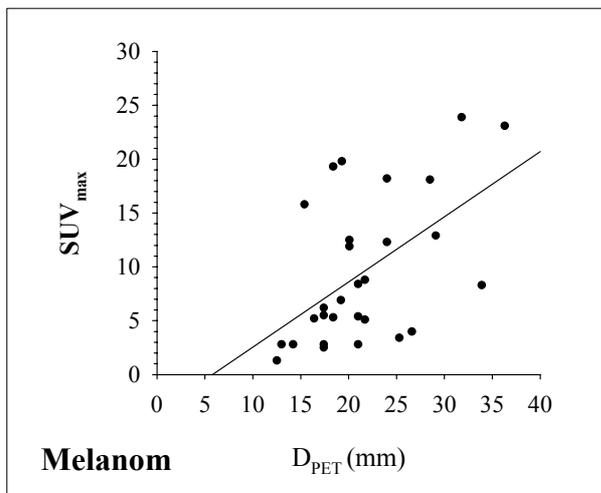


Abb. 3.3: Korrelation des höchsten SUV aus der Erstuntersuchung eines Melanom-Patienten und D_{PET} mit einem Koeffizient von 0,535 ($p = 0,003$).

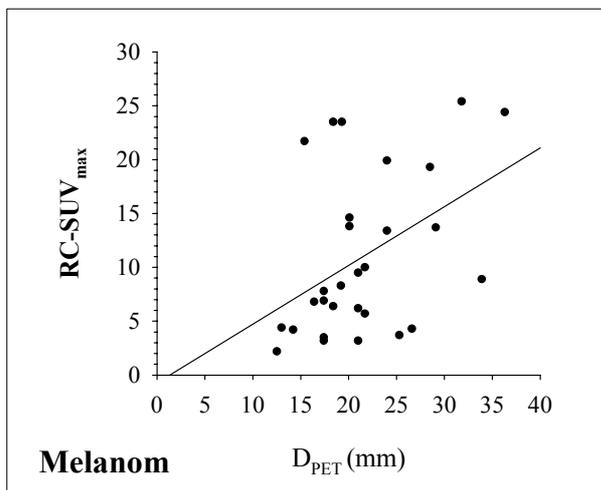


Abb. 3.4: Korrelation des höchsten RC-SUV aus der Erstuntersuchung eines Melanom-Patienten und D_{PET} mit einem Koeffizient von 0,437 ($p = 0,018$).

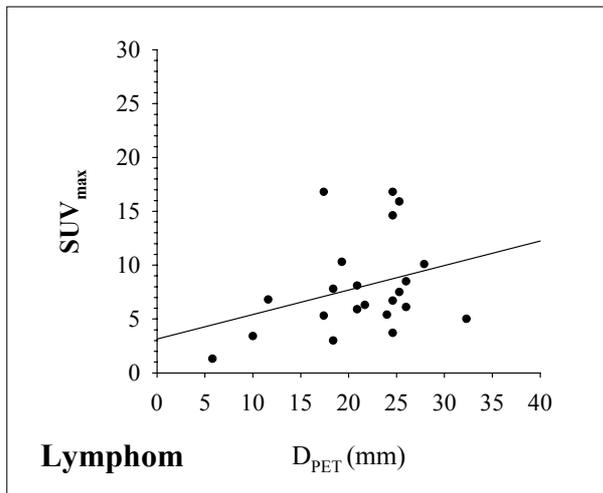


Abb. 3.5: Keine nachweisbare Korrelation des höchsten SUV aus der Erstuntersuchung eines Lymphom-Patienten und D_{PET} bei einem Koeffizient von 0,316 ($p = 0,152$).

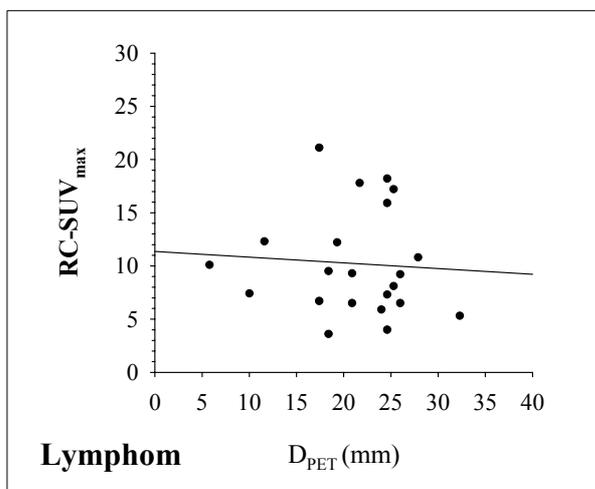


Abb. 3.6: Keine nachweisbare Korrelation des höchsten RC-SUV aus der Erstuntersuchung eines Lymphom-Patienten und D_{PET} bei einem Koeffizient von -0,066 ($p = 0,769$).

Zusätzlich zur Untersuchung der einzelnen Herde wurden die Durchmesser aller pathologischen Herde der 51 MM- und ML-Patienten in 5 Gruppen unterteilt: 10 – 15 mm, 15 – 20 mm, 20 – 25 mm, 25 – 30 mm und 30 – 40 mm. Wies ein Patient Herde unterschiedlicher Größe auf, wurde für jede D-Gruppe ein RC-SUV(max) des Patienten bestimmt.

Bei der Betrachtung einzelner Herdgrößengruppen (s. Tab 3.5) erkennt man auch einen Anstieg des RC-SUV(max) beim MM mit zunehmendem Durchmesser, wogegen die Werte beim ML in allen Gruppen im ähnlichen Bereich liegen. Wie in Tab. 3.5 und Abb. 3.7 ersichtlich, kam es innerhalb der D-Gruppen von 10 – 15 mm, 15 – 20 mm, 20 – 25 mm bzw. 25 – 30 mm zwischen den RC-SUVs(max) der MM und ML bei Irrtumswahrscheinlichkeiten von $p = 0,476$, $p = 0,563$, $p = 0,874$ bzw. $p = 0,187$ zu keinen signifikanten Unterschieden.

Der RC-SUV(max) des MM erwies sich für D von 30 - 40 mm bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p = 0,024$ als statistisch signifikant größer als der RC-SUV(max) des ML. Allerdings wurden in dieser Gruppe lediglich 4 Herde ausgewertet.

Tab. 3.5: Vergleich der RC-SUVs(max) für verschiedene D bei MM- und ML-Patienten.

D (mm)	RC-SUV(max) für MM			RC-SUV(max) für ML		
	n	Mittelwert ± SD	Median	n	Mittelwert ± SD	Median
10 – 15	5	5,8 ± 3,5	4,4	9	7,9 ± 5,4	5,7
15 – 20	14	9,7 ± 7,1	6,9	16	8,4 ± 4,8	6,7
20 – 25	17	10,0 ± 5,3	9,5	17	9,7 ± 5,0	8,1
25 – 30	10	11,0 ± 6,2	10,2	10	7,6 ± 3,9	6,8
30 – 40	7	18,3 ± 6,4	20,4	4	6,9 ± 3,2	5,3

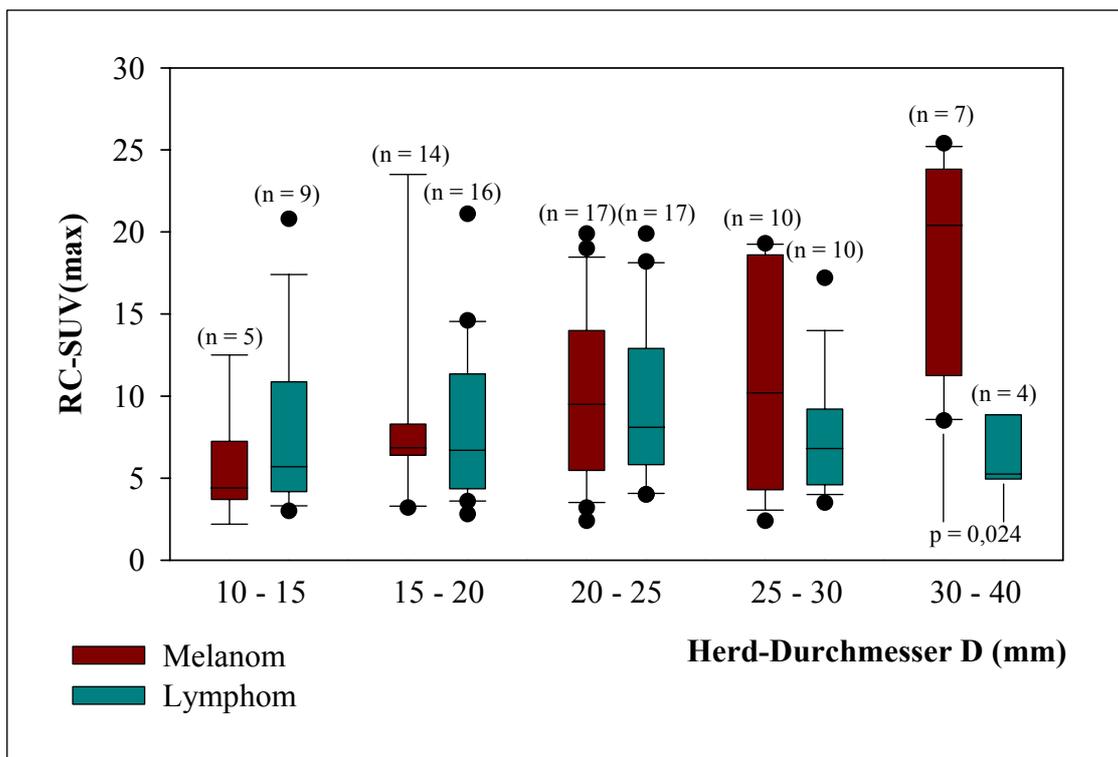


Abb. 3.7: Vergleich der RC-SUV(max) für verschiedene D bei MM- und ML-Patienten. Für die Herdgröße von 30 – 40 mm waren die RC-SUV(max) des MM signifikant größer als die des ML.

3.5 RC-SUV maligner und benigner Herde

Es wurden die RC-SUVs(max) der 13 MM- und ML-Patienten mit benignen Herden mit den RC-SUVs(min) der 51 MM- und ML-Patienten mit malignen Herde-Befunden verglichen. Hierdurch sollte der sensible Bereich erfasst werden, um zu prüfen, ob mittels RC-SUV bei fraglichem PET-Befund eine verbesserte Differenzierung von maligne und benigne möglich

ist. Die RC-SUVs der histologisch untersuchten Herde der MM-Patienten ($RC-SUV_{\text{histol}}$) wurden nach benigne und maligne getrennt und gesondert dargestellt.

Wie die Ergebnisse in Tab. 3.6 und Abb. 3.8 zeigen, ließ sich zwischen dem $RC-SUV(\text{max})$ der benignen Herde und den $RC-SUVs(\text{min})$ der MM bzw. ML bei Irrtumswahrscheinlichkeiten von $p = 0,872$ bzw. $p = 0,113$ kein signifikanter Unterschied finden. Der größte $RC-SUV(\text{max})$ der benignen Herde betrug 8,2. Der kleinste $RC-SUV(\text{min})$ für MM betrug 2,2 und für ML 2,8. Damit hatten maligne Herde in der PET keinen geringeren $RC-SUV(\text{min})$ als 2,0. 19 von insgesamt 21 ausgewerteten benignen Herden der Erstuntersuchungen (90 %) wiesen einen $RC-SUV$ von $> 2,0$ auf, ein $RC-SUV$ von 5,0 wurde von 35 % überschritten.

Wie in Tab. 3.6 und in Abb. 3.9 dargestellt, ist zwischen dem $RC-SUV_{\text{histol}}$ der nach der PET histologisch gesicherten benignen Herden und MM bei $p = 0,876$ kein signifikanter Unterschied zu finden. Die Ergebnisse unterstreichen die weiten Überlappungsbereiche zwischen der Anreicherung von benignen und malignen Herden.

Tab. 3.6: Vergleich der $RC-SUVs$ und $RC-SUV_{\text{histol}}$ von benignen Herden, MM und ML.

	Benigne Herde			MM			ML		
	n	Mittelwert \pm SD	Median	n	Mittelwert \pm SD	Median	n	Mittelwert \pm SD	Median
$RC-SUV(\text{max})$	13	4,1 \pm 1,8	3,5	29	5,2 \pm 2,9	4,3	22	5,5 \pm 2,3	4,6
$RC-SUV(\text{min})$									
$RC-SUV_{\text{histol}}$	5	4,3 \pm 2,6	4,4	7	3,7 \pm 1,2	3,5	-	-	-

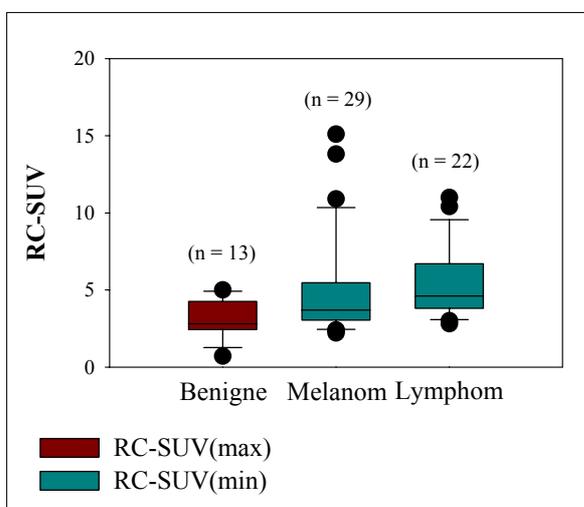


Abb. 3.8: Vergleich von $RC-SUV(\text{max})$ der benignen Herde und $RC-SUV(\text{min})$ der

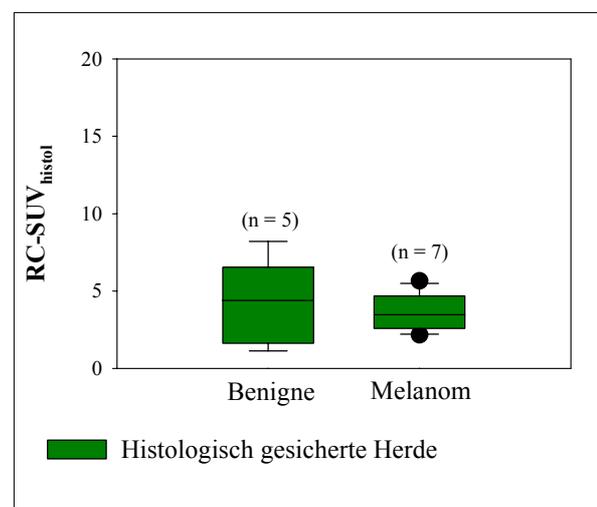


Abb. 3.9: Vergleich der $RC-SUV_{\text{histol}}$ histologisch gesicherter benigner Herde und MM.

3.6 Der RC-SUV in Abhängigkeit von Tumorentitäten

3.6.1 Malignes Melanom und Lymphom

In Tab. 3.7 und Abb. 3.10 wird deutlich, dass für RC-SUVs(max), RC-SUVs(min) bzw. RC-SUVs(med) bei Irrtumswahrscheinlichkeiten von $p = 0,812$, $p = 0,102$ bzw. $p = 0,157$ kein signifikanter Unterschied zwischen MM und ML gefunden werden konnte. Für MM ergab sich bei tendenziell höheren RC-SUVs(max) und niedrigeren RC-SUVs(min) gegenüber ML eine größere Streubreite der RC-SUVs. Ein RC-SUV(med) ergab sich, wenn mindestens 3 Herde pro PET nachgewiesen wurden, was zu kleineren Fallzahlen führte.

Tab. 3.7: Vergleich der RC-SUVs von MM- und ML-Patienten.

	MM			ML		
	n	Mittelwert \pm SD	Median	n	Mittelwert \pm SD	Median
RC-SUV(max)	29	10,6 \pm 6,4	8,3	22	10,1 \pm 4,9	8,7
RC-SUV(min)	29	5,2 \pm 2,9	4,3	22	5,5 \pm 2,3	4,6
RC-SUV(med)	16	10,4 \pm 4,8	9,4	17	8,0 \pm 3,5	6,7

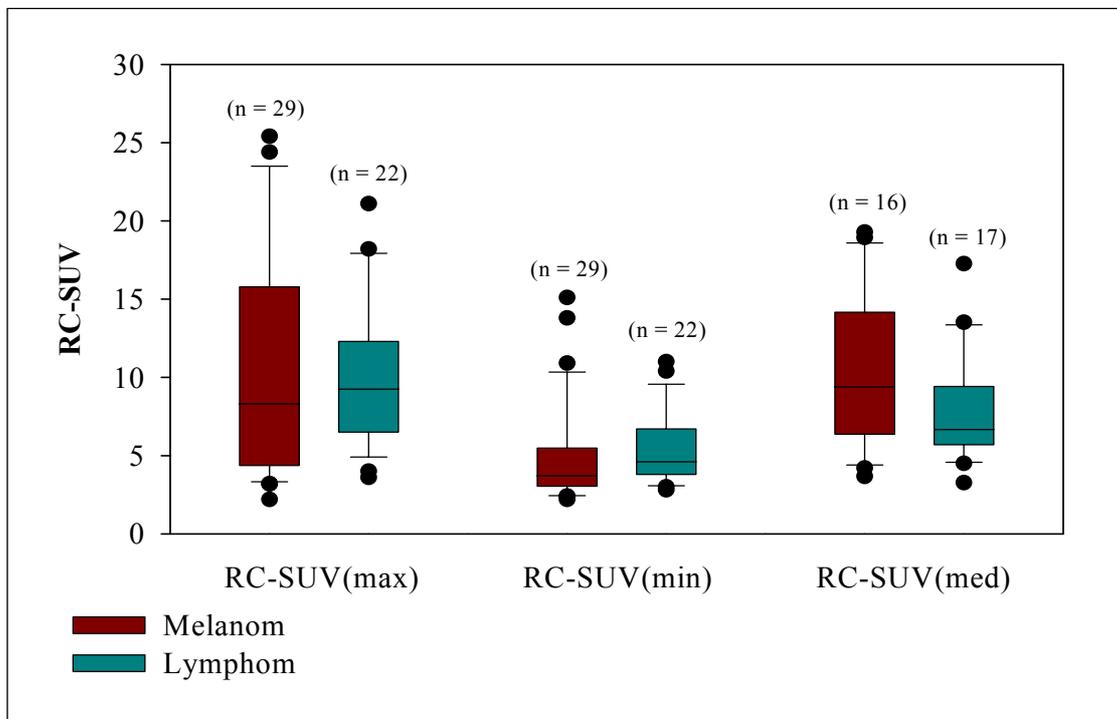


Abb. 3.10: Vergleich der RC-SUVs von MM- und ML-Patienten.

3.6.2 Superfiziell-spreitendes und noduläres Melanom

Wie in Tab. 3.8 und Abb. 3.11 dargestellt, ließen sich bei großen Streubreiten und kleinen Fallzahlen zwischen den RC-SUVs(max), RC-SUV(min) bzw. RC-SUVs(med) von SSM- und NMM-Patienten kein signifikanter Unterschied bei Irrtumswahrscheinlichkeiten von $p = 0,521$, $p = 0,953$ bzw. $p = 0,262$ finden, wobei die RC-SUVs der NMM tendenziell höher waren. Ein Medianwert ergab sich, wenn mindestens 3 Herde pro PET nachgewiesen wurden. Daher kam es zu den kleineren Fallzahlen für RC-SUVs(med).

Tab. 3.8: Vergleich der RC-SUVs von SSM- und NMM-Patienten.

	SSM			NMM		
	n	Mittelwert \pm SD	Median	n	Mittelwert \pm SD	Median
RC-SUV(max)	12	9,0 \pm 6,0	8,4	4	14,5 \pm 9,0	15,2
RC-SUV(min)	12	4,9 \pm 3,2	3,5	4	4,4 \pm 1,6	4,2
RC-SUV(med)	6	9,1 \pm 5,0	7,6	3	8,9 \pm 3,2	9,4

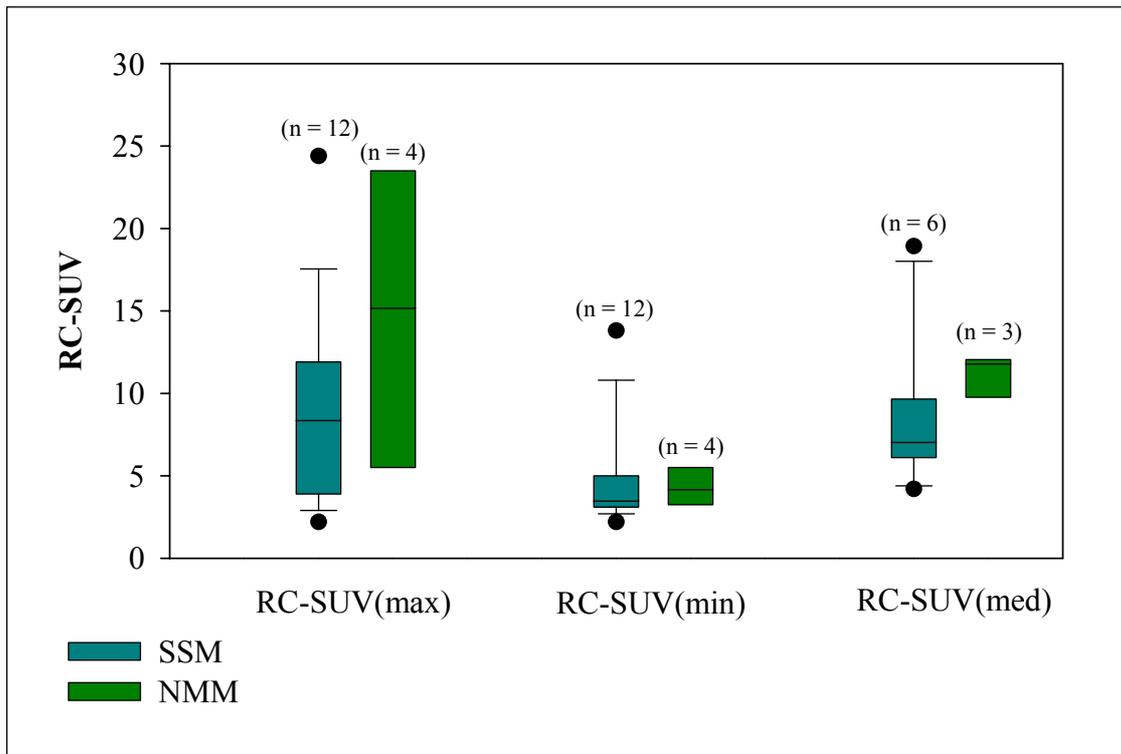


Abb. 3.11: Vergleich der RC-SUVs von SSM- und NMM-Patienten.

3.6.3 Der RC-SUV in Abhängigkeit vom Breslow-Index des MM

Es wurde untersucht, ob zwischen dem RC-SUV(max) von Melanom-Herden außerhalb des Primärtumors und dessen ursprünglichen Breslow-Index (BI) ein Zusammenhang besteht. Aus 18 MM-Patienten konnten eine Gruppe von 6 MM-Patienten gebildet werden, deren Breslow-Index kleiner als 1,5 mm war. Die zweite Gruppe bestand aus 12 MM-Patienten, deren Breslow-Index größer als 1,5 mm war.

Die Ergebnisse in Tab. 3.9 und Abb. 3.12 zeigten bei einem weiten Überlappungsbereich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,967$ keinen signifikanten Unterschied zwischen den RC-SUVs(max) beider Gruppen.

Tab. 3.9: Vergleich der RC-SUVs(max) von MM-Herden außerhalb des Primärtumors in Bezug auf dessen ursprünglichen Breslow-Index.

BI	n	Mittelwert \pm SD	Median
< 1,5 mm	6	10,5 \pm 7,1	10,0
> 1,5 mm	12	10,2 \pm 7,5	8,0

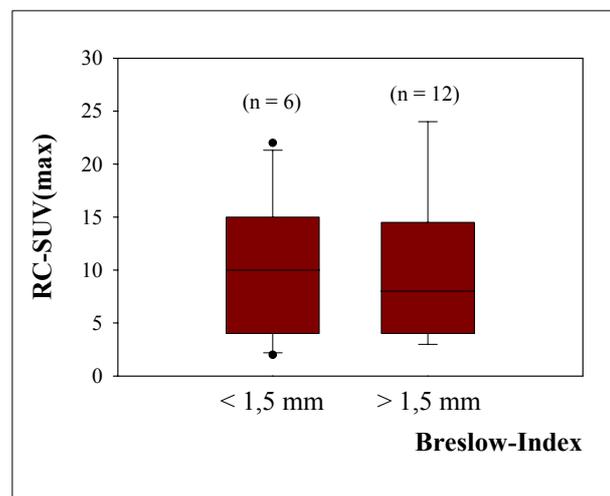


Abb. 3.12: Vergleich der RC-SUVs(max) von MM-Herden außerhalb des Primärtumors in Bezug auf dessen ursprünglichen Breslow-Index.

3.6.4 Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphom

Wie in Tab. 3.10 und Abb. 3.13 dargestellt, waren zwischen den MH und NHL für RC-SUV(max) bzw. RC-SUV(min) bei Irrtumswahrscheinlichkeiten von $p = 0,095$ bzw. $p = 0,11$ signifikante Unterschiede nicht nachweisbar. RC-SUVs(max) und RC-SUVs(min) der MH nahmen gegenüber den NHL tendenziell größere Werte ein.

Ein Medianwert ergab sich, wenn mindestens 3 Herde pro PET nachgewiesen wurden. Daher kam es zu den kleineren Fallzahlen für RC-SUVs(med). Der RC-SUV(med) von MH war bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,037$ statistisch signifikant größer als der RC-SUV(med) des NHL.

Tab. 3.10: Vergleich der RC-SUVs von MH- und NHL-Patienten.

	MH			NHL		
	n	Mittelwert \pm SD	Median	n	Mittelwert \pm SD	Median
RC-SUV(max)	8	12,8 \pm 5,8	14,1	14	8,6 \pm 3,4	7,8
RC-SUV(min)	8	6,6 \pm 2,7	5,7	14	4,9 \pm 1,8	4,2
RC-SUV(med)	6	9,7 \pm 3,7	8,7	11	6,7 \pm 2,6	5,8

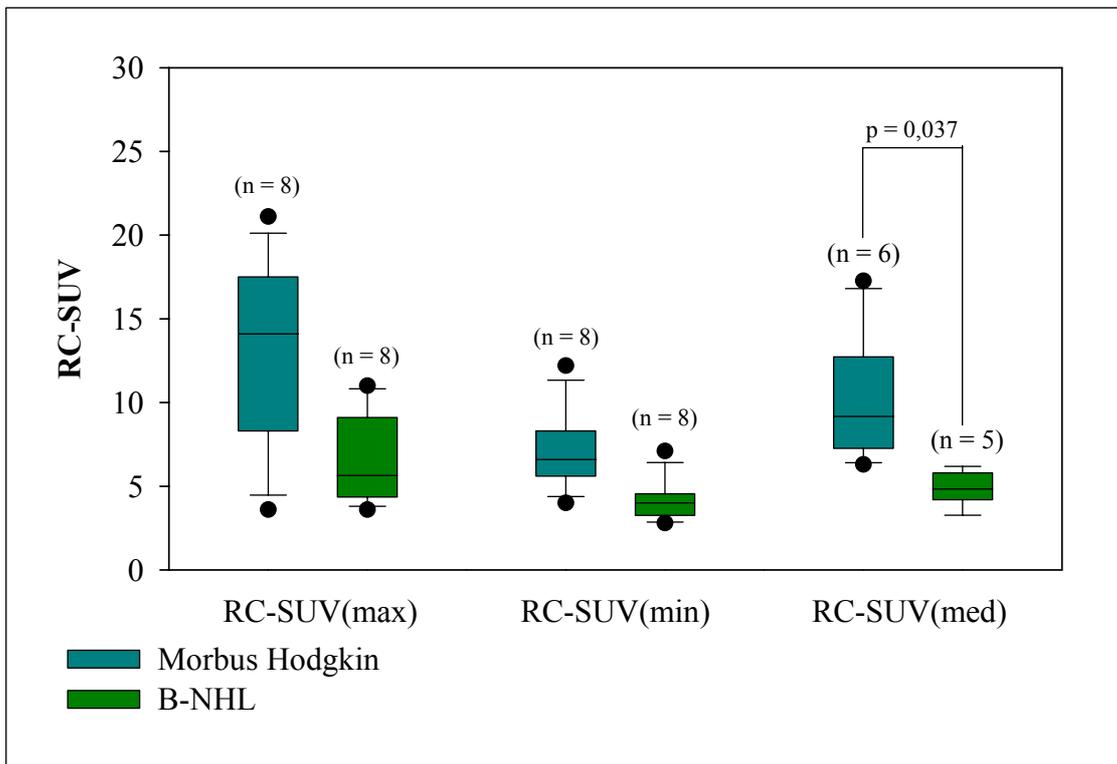


Abb. 3.13: Vergleich der RC-SUVs von MH- und NHL-Patienten. Der RC-SUV(med) des MH war signifikant größer als der RC-SUV(med) des NHL.

3.7 Der RC-SUV in verschiedenen Organen

Wenn bei den 51 Patienten in ihrer PET pathologische Herde in verschiedenen Organen auftraten, wurde für jedes dieser Organe pro Patient ein RC-SUV(max) ermittelt. Wie die Ergebnisse in Tab. 3.11 und Abb. 3.14 zeigen, ließ sich bei großen Schwankungsbreiten der RC-SUVs(max) zwischen Herden des MM und ML kein Unterschied für Leber-, Lungen- und Knochenmetastasen finden, wobei ein statistischer Vergleich aufgrund geringer Fallzahlen nicht möglich war. Lediglich für periphere Lymphknoten konnte dieser geführt werden.

Hierbei ließ sich zwischen MM und ML mit $p = 0,922$ kein statistisch signifikanter Unterschied der RC-SUVs(max) nachweisen.

Auch innerhalb einer Tumorgruppe zeigten die RC-SUVs(max) verschiedener Organe keinen Hinweis auf signifikante Unterschiede. Aufgrund ausreichender Fallzahlen konnte für ML zwischen den RC-SUV(max) von peripheren und mediastinalen Lymphknoten mit einem p-Wert von 0,307 bzw. für MM zwischen den RC-SUV(max) von Leber- und Lungenmetastasen mit $p = 0,541$ auch statistisch kein Unterschied nachgewiesen werden.

Der Vergleich der RC-SUVs(max) hinsichtlich ihrer Lokalisation in verschiedenen Organen wurde darüber hinaus für die histologischen Subtypen von MM und ML durchgeführt. Die Anzahl der vergleichbaren Herde beider Krankheitsgruppen war zum Teil so gering, dass ein statistischer Vergleich nicht sinnvoll war.

Tab. 3.11: Vergleich der RC-SUVs(max) verschiedener Organe für MM- und ML.

Organ	RC-SUV(max) für MM			RC-SUV(max) für ML		
	n	Mittelwert \pm SD	Median	n	Mittelwert \pm SD	Median
Periphere Lymphknoten	21	10,8 \pm 7,2	8,9	18	9,7 \pm 4,6	9,1
Mediastinum	4	12,6 \pm 4,9	13,6	15	8,6 \pm 5,2	6,1
Leber	8	8,6 \pm 5,0	5,6	3	9,4 \pm 1,1	9,0
Lunge	9	8,7 \pm 7,2	4,8	2	5,5 \pm 1,1	5,5
Knochenmark	4	15,1 \pm 7,1	14,5	5	10,7 \pm 5,2	9,2

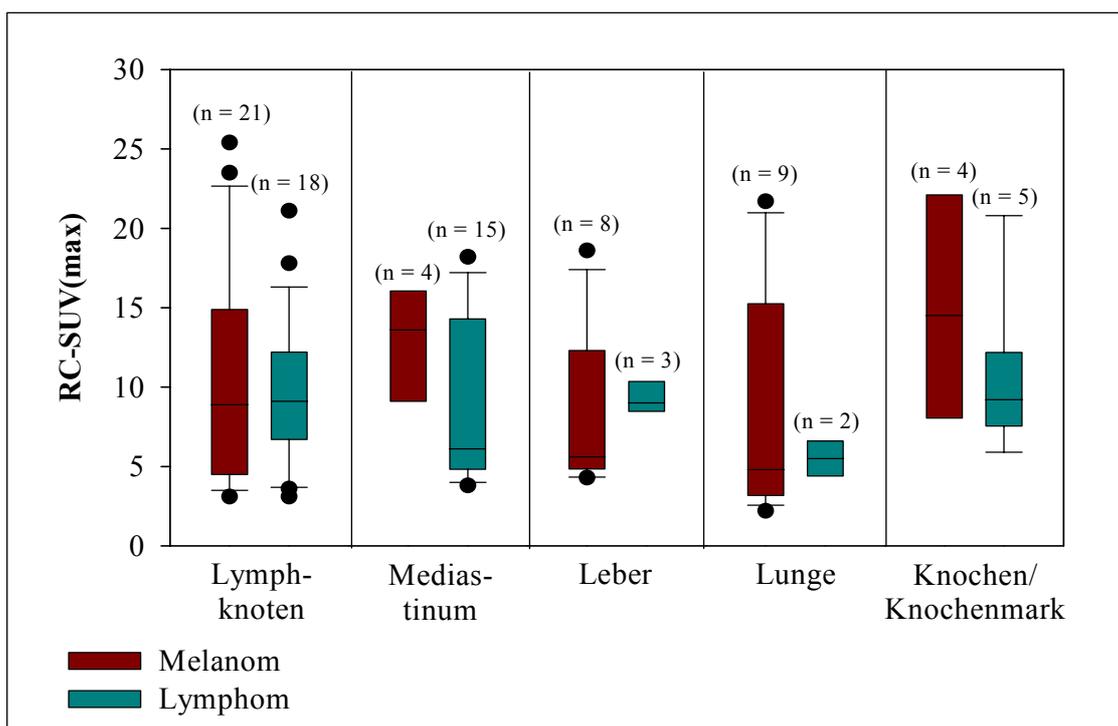


Abb. 3.14: Vergleich der RC-SUV(max) verschiedener Organe für MM und ML.

4. Diskussion

Die Bestimmung eines reproduzierbaren RC-SUV erscheint zunächst einfach, ist jedoch nur schwer standardisierbar, da viele Faktoren den Wert beeinflussen und es vieler Korrekturverfahren bedarf [24, 30]. So reduziert die Verwendung der RC-Korrektur den PVE, gleicht diesen aber nicht vollständig aus. Da die Formel zur RC-Korrektur anhand von Phantommessungen mit Hohlkugeln bei homogener Radioaktivitätsverteilung ermittelt wurde, maligne Herde jedoch häufig nicht kugelförmig sind und ihr Glukosemetabolismus eher heterogen ist, ist trotz einer RC-Korrektur keine physikalisch-exakte RC-SUV-Bestimmung möglich.

In der vorliegenden Arbeit standen die PET-Untersuchungen von Melanom- und Lymphom-Patienten zur Nachuntersuchung zur Verfügung. Darüber hinaus wurden Daten aus stationären und ambulanten Akten dieser Patienten erhoben, die Aufschluss über Histologie, morphologische Herdgröße oder Stand der Therapie lieferten. Die Nachteile einer solchen retrospektiven Studie waren u. a. unvollständige Datensätze, individuelle Therapie-Schemata, variable Zeitabstände zwischen Therapie, CT/ MRT- und der PET-Untersuchung, lückenhafte histologische Sicherungen bzw. Verlaufskontrollen der Herdbefunde. Daher konnten nur zwei Tumorgruppen mit einem inhomogenen Patientenkollektiv und unterschiedlichen Erkrankungsstadien ausgewertet werden. Wie im Fall des nodulär-malignen Melanoms waren teilweise die Fallzahlen zu gering, um als repräsentative Stichprobe eines Tumor-Subtypen gelten zu können. Darüber hinaus bleibt kritisch zu prüfen, inwieweit ein in der PET bestimmter Herd-Durchmesser als Äquivalent eines im CT oder MRT bestimmten morphologischen Durchmessers zur Berechnung der RC-Korrektur verwendet werden kann, auch wenn eine gute Korrelation zwischen beiden nachgewiesen wurde.

4.1 SUV und RC-SUV

Vorraussetzung für die Anwendung des RC-SUV anstelle des SUV ist die Bestimmung des Herd-Durchmessers. In den vorliegenden Untersuchungen wurde dieser aus der F-18 FDG-PET (D_{PET}) gewonnen. Hierbei wurden keine morphologischen Strukturen sondern die Größe der vitalen Anteile eines Tumorherdes und die Höhe ihrer Glukosestoffwechselaktivität berücksichtigt. Es zeigte sich eine gute Korrelation ($r = 0,851$) von D_{PET} und dem aus einer CT- oder MRT-Untersuchung bestimmten, morphologischen Durchmesser (D_{CT}).

Schad et al. [42] hatten in ihrer Studie ein dem der vorliegenden Arbeit vergleichbares Vorgehen angewandt und bei der Einzeichnung der ROI die untere Schwelle bei 70 % des maximalen F-18 FDG-Uptake als das Optimum für die Berechnung des Durchmessers postuliert. Hier hatte sich zwischen D_{PET} und einer histologischen Größenbestimmung der Herde eine Korrelation von $r = 0,89$ für Mama- und $0,84$ für Lungentumore finden lassen. Allerdings hatten Thill et al. [51] gezeigt, dass in der F-18 FDG-PET der morphologische Durchmesser um durchschnittlich 38 % unterschätzt wird. In der vorliegenden Arbeit wurde dieser dagegen nur um durchschnittlich 14,8 % unterschätzt.

Daher bietet sich die Anwendung eines kombinierten PET-CT-Gerätes und die Bestimmung des D_{CT} zur Berechnung des RC an. Die eindeutige Zuordnung des morphologischen Durchmessers aus der CT zu einem fokal-hypermetabolen Herd in der PET wird hierbei erleichtert, da beide Untersuchungen an einem Gerät in gleicher Lagerung erfolgen. Zum Zeitpunkt der Untersuchungen zu vorliegender Studie waren diese Bedingungen noch nicht gegeben.

In der vorliegenden Arbeit unterschied sich der unter Verwendung des D aus der PET gewonnene RC-SUV aller Herde signifikant vom unkorrigierten SUV. Er war somit, wie bereits am Kugelmodell gezeigt [15], auch in vivo höher. Bei der Betrachtung der PET-Erstuntersuchungen war nur der minimale RC-SUV signifikant höher als der zugehörige SUV, nicht jedoch der RC-SUV(max) gegenüber dem SUV(max).

Da für alle malignen Herde betrachtet diese Differenz von SUV und RC-SUV mit noch höherem Signifikanz-Niveau nachgewiesen werden konnte, ist die fehlende Signifikanz der Differenz von RC-SUV(max) und SUV(max) am ehesten auf die im Vergleich zu SUVs(min) erhöhte Streubreite ihrer Ausgangswerte zurückzuführen (s. Tab. 3.2). Dennoch lassen die Ergebnisse die Schlussfolgerung zu, dass kleinere, aufgrund der PET-Auflösung scheinbar weniger intensiv anreichernde Herde ohne RC-Korrektur unterschätzt werden. Ihre

SUVs(min) hätten teilweise im Bereich der SUVs gesunder Organe gelegen. Diese Feststellung lässt die Annahme zu, dass die RC-Korrektur in der F-18 FDG-PET ermöglicht, kleine Herde eher als pathologisch zu detektieren, wodurch die PET sensitiver wird.

Im Durchschnitt waren die RC-SUVs um 22 ± 18 % größer als ihre SUVs. Zu einem vergleichbaren Wert kamen Zimny et al. [63]. In ihren Untersuchungen an Mammakarzinom-Patienten lagen die SUV durch die RC-Korrektur um durchschnittlich 21 % höher. In den Untersuchungen von Thill et al. erhöhte die RC-Korrektur den SUV im Mittel sogar um 55 % [51].

4.2 Die Abhängigkeit des RC-SUV von Herdzahl und Herddurchmesser

Die vorliegenden Ergebnisse zeigten bei Patienten mit fünf bis sieben Herden gegenüber Patienten mit ein bis zwei oder drei bis vier Herden signifikant höhere RC-SUVs(max), möglicher Weise als Ausdruck gesteigerten Glukosestoffwechsels, und Herdzahl eines Patienten.

Dieser Zusammenhang ließe sich durch eine vermehrte Anzahl sich replizierender Zellen erklären, die mit der erhöhten Wahrscheinlichkeit einer fortgeschrittenen Metastasierung korreliert. Dies wird durch die Ergebnisse von Lapela et al. [28] indirekt bestätigt, die an 22 unbehandelten NHL-Patienten eine Abhängigkeit zwischen dem SUV und Parametern erhöhter Proliferationsaktivität nachgewiesen hatten. Ihre Ergebnisse galten auch unter Einschluss niedrig-maligner NHL und waren damit unabhängig vom histologischen Subtyp. Gleiches wird durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstrichen, in der keine signifikanten Unterschiede zwischen den RC-SUVs von Melanom- und Lymphom-Herden bzw. deren histologischen Subtypen gefunden wurden. Die Aggressivität des einzelnen Tumors wäre damit für die Höhe des RC-SUV von größerer Bedeutung als seine histologische Zuordnung.

Vesselle et al. [56] wiesen an 39 NSCLC-Patienten eine signifikante Korrelation von D_{CT} mit SUV(max) nach ($p = 0,0006$), die aber bei Anwendung der RC verschwand. In der vorliegenden Arbeit konnte bei Melanom-Patienten, im Gegensatz zu Lymphom-Patienten, eine Korrelation von SUV(max) bzw. RC-SUV(max) und Herd-Durchmesser nachgewiesen

werden. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz könnte in den wenig wirksamen Therapieansätzen für das maligne Melanom liegen, was ungehindertes Wachstum, Metastasierung und entsprechend erhöhter Glukosestoffwechsel in den Herden zur Folge hat. Für Lymphom-Patienten hingegen existieren wirksamere Therapien. Ein Teil der in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Patienten waren unter oder nach einer solchen Therapie mithilfe der PET untersucht worden. Infolgedessen könnte der D_{PET} gegenüber der Intensität funktioneller Anreicherung hinsichtlich der Einschätzung der Tumoraktivität an Bedeutung verlieren.

4.3 Der RC-SUV benigner und maligner Herde

Die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Herden stellt eine Herausforderung für die Auswertung auch der PET dar. In der vorliegenden Arbeit wurden daher die RC-SUVs(max) der benignen Herde mit den RC-SUVs(min) der Melanome und Lymphome verglichen, um insbesondere den Grenzbereich der Differenzierung zwischen benignem Herd und Malignom zu erfassen. Es ließ sich jedoch kein RC-SUV finden, der im Sinne eines Trennwertes eine Unterscheidung zwischen benignen und malignen Herden ermöglichte oder ermöglichen könnte. Auch im Vergleich der RC-SUVs von suspekt pathologischen Herden, die nach der PET histologisch gesichert wurden, unterschieden sich die Werte, bei einem großen Überlappungsbereich, von benignen Herden und malignem Melanom nicht.

Bezüglich eines solchen Trennwertes ist die Studienlage uneindeutig. So konnten Zimny et al. [64] zwar keine Differenzierung zwischen den SUVs von Borderline-Tumoren (niedrig-malignen Ovarialkarzinomen) und benignen Herden feststellen, allerdings wurde zwischen den SUVs von Ovarialkarzinome ($6,8 \pm 2,3$ SD, $n = 16$) und benignen Herden ($2,6 \pm 1,2$ SD, $n = 6$) ein signifikanter Unterschied nachgewiesen. In einer Follow-up-Studie von Kang et al. [23] an 70 Patienten, mit einem außerhalb des Thorax liegenden Primärtumor, wurde der F-18 FDG-Uptake mediastinaler Metastasen mit dem benignen Herde verglichen. Zwischen den maximalen SUVs beider Gruppen konnte ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) (maligne: $4,9 \pm 1,8$ SD und benigne: $2,5 \pm 0,9$ SD) nachgewiesen werden. Dabei wurde ein SUV von 3,4 als Trennwert postuliert, für den die Sensitivität 86 % und die Spezifität 87 % betrug.

Die Ergebnisse beider Studien konnten in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Eine Erklärung hierfür bieten unterschiedliche Technik und Vorgehensweisen bei der PET-

Untersuchung, sowie die gezielte Auswahl von RC-SUVs(min) maligner und RC-SUVs(max) benigner Herde für diesen Vergleich. Aus der Literatur geht hervor, dass ein erhöhter Glukosestoffwechsel in benignen Herden und Entzündungen gefunden wird [50]. Dies erklärt, dass, wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt wurde, ein RC-SUV von 5,0 von 35 %, ein RC-SUV von 2,0 von 90 % aller benignen Herde überschritten werden kann.

Es stellt sich die Frage, inwieweit überhaupt mit der Existenz eines Trennwertes gerechnet werden kann. So sind z. B. bei Lymphomen bis zu 29 % des intratumoralen Glukoseverbrauchs auf reaktive Begleitzellen wie Lymphozyten, Histiozyten und Fibroblasten (nicht-malignes Granulationsgewebe) zurückzuführen [31]. Diese sind wie z. B. in Lymphadenopathien ebenfalls vorhanden. Toaff et al. [52] wiesen mit autoradiographischen Untersuchungen in Entzündungen einen höheren F-18 FDG-Uptake als in malignen Tumoren nach. Diese Zusammenhänge legen nahe, dass mit der F-18 FDG-PET keine eindeutige Abgrenzung zwischen malignen und benignen Prozessen über die RC-SUV-Bestimmung möglich und demzufolge die Anwendung von RC-SUV-Trennwerten nicht sinnvoll ist.

Als Alternative wurde von Zhuang et al. [64] die zweizeitige PET-Aufnahme (nach 45 und 90 Minuten) vorgeschlagen. Sowohl im Ratten- als auch Humanmodell sanken die SUVs entzündlicher Prozesse bzw. benigner Lungentumore um 17 % bzw. 6 % gegenüber ihrem Ausgangswert ab. Im Gegensatz dazu stieg der SUV maligner Herde um 19 % an. Trotz des Mehraufwandes sollte in prospektiven Studien geprüft werden, ob und in welchem Umfang dieses Vorgehen die Diagnostik im Rahmen der klinischen Routine verbessert.

Eine weitere Möglichkeit zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Herden ist die Verwendung spezifischer PET-Radiopharmaka, z. B. F-18-Thymidin (F-18-FLT). So hatten Van Waarde et al. [55] am Tiermodell gezeigt, dass F-18-FLT eine höhere Spezifität für verschiedene Tumore aufwies und Entzündungsprozesse nicht abgebildet wurden. Dieses Radiopharmakon markiert die DNA und hat damit eine hohe Spezifität für proliferierende Zellen [20, 46]. Bezüglich der Abbildung des Effekts einer Chemotherapie konnten Shields et al. [47] an SCLC- und Sarkoma-Patienten bei eingetretener Wirkung einen, im Vergleich zum F-18 FDG-Uptake, stärkeren Abfall des Thymidin-Uptakes nachweisen. Wie Hustinx et al. [18] allerdings an ML- und NSCLC-Patienten zeigten, wurden von 54 malignen Herden nur 36 (67 %) durch F-18-FLT dargestellt. Damit ist F-18-FLT, das Tumore relativ spezifisch darstellt, gegenüber F-18 FDG-PET hinsichtlich der Sensitivität in der Diagnostik allerdings nicht überlegen.

In einer Follow-up-Studie wurde die Bedeutung eines kombinierten PET-CT-Gerätes gegenüber alleiniger PET für die klinische Diagnostik evaluiert. Hierbei wurde deutlich, dass dessen Anwendung das Auftreten falsch-positiver Befunde um 53 % senkte und damit die Spezifität erhöhte. Gleichzeitig wurde die Sensitivität von 90 % auf 96 % gesteigert [45]. Die zusätzlichen Informationen zur Morphologie helfen bei der Beurteilung und Unterscheidung zwischen benignen und malignen Tumoren. Damit empfiehlt sich auch hier das kombinierte PET-CT-Gerät als diagnostisches Verfahren für die klinische Routine.

Beim Vergleich der beiden untersuchten Tumorgruppen wurde in der vorliegenden Arbeit festgestellt, dass sich mittleren, ebenso wie die maximalen und minimalen RC-SUVs (RC-SUVs(med), RC-SUVs(max), RC-SUVs(min)) und von Melanom- und Lymphom-Patienten trotz unterschiedlicher klinischer Verläufe nicht grundsätzlich unterscheiden und weite Streubreiten aufweisen. Gleiches galt für den Vergleich der Werte ihrer Subtypen, obwohl bei geringen Fallzahlen für NMM eine solche Aussage nur mit Vorsicht getroffen werden kann. Auch wenn sich die RC-SUVs(med) des Morbus Hodgkin größer als die des NHL darstellten, kann dies lediglich als Anhaltspunkt und Auftrag für weitere prospektive Studien verstanden werden. Die Therapieformen und Erkrankungs-Stadien der Patienten mit malignen Lymphomen waren zu vielfältig, um sie bei Einteilung in Untergruppen mit geringen Fallzahlen hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf den RC-SUV zu vergleichen bzw. ihren Effekt z. B. auf den Vergleich von MH und NHL zu kontrollieren.

Zwischen verschiedenen Tumorentitäten variablen histologischen Aufbaus ist unterschiedliches biologisches Wachstumsverhalten bekannt. Bereits Wahl et al. [57] hatten im Tierversuch an Xenografts menschlichen Tumorgewebes einen höheren F-18 FDG-Uptake von Melanom und Burkitt-Lymphom gegenüber dem Kolonkarzinom nachgewiesen. Generelle Unterschiede zwischen den SUVs verschiedener Tumorarten konnten, wie auch in der vorliegenden Arbeit, in vielen klinischen Studien aufgrund großer Schwankungsbreiten des SUV nicht gefunden werden [10, 27, 33, 49].

In Einzelfällen gelang es, Zusammenhänge zwischen F-18 FDG-Uptake, Proliferationsrate und Malignitätsgrad der Erkrankung nachzuweisen. Wie Lapela et al. [28] zeigten, besteht bei nicht-therapierten NHL ein signifikanter Unterschied ($p = 0,003$) zwischen den SUVs unterschiedlicher Malignitätsgrade (laut Kiel-Klassifikation). Nach der histologischen Prüfung unterschieden sie zwischen zystischen = niedrigmalignen und blastischen = hochmalignen NHL [48]. Gleichzeitig wurde eine Korrelation (mit einem Koeffizienten von

0,786, $p = 0,0002$) zwischen F-18 FDG-Anreicherung und Parametern der Proliferationsaktivität nachgewiesen. Ein Zusammenhang zwischen F-18 FDG-Anreicherung und Ann-Arbor-Klassifikation oder IPI (*International NHL Prognostic Index*) ließ sich in dieser Studie nicht nachweisen [28]. Erklärt werden könnte das dadurch, dass letztere zwar das Erkrankungsstadium, aber nicht die Histopathologie und damit potentielle Aggressivität eines Tumors abbildet.

Auch in der Studie von Vesselle et al. an 39 NSCLC-Patienten wurde eine enge Korrelation von RC-SUV(max) und Parametern der Proliferationsaktivität ($Rho, 0.73; P < 0.0001$) nachgewiesen [56]. Die Untersuchungen von Thill et al. [51] hatten auf diesen Zusammenhang bereits hingewiesen. Es konnte ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte des RC-SUV von hoch- ($19,0 \pm 8,3$ SD) und niedrig-malignen ($10,6 \pm 5,2$ SD) NHL nachgewiesen werden.

Hutchings et al. [19] konnten zwar eine signifikante Varianz zwischen den SUVs unbehandelter Subtypen des Morbus Hodgkin nachweisen (Histologische Klassifikation nach R.E.A.L.). Der Mittelwert SUV(max) der Herde des lymphozytenreichen Typs betrug 8,3 ($n = 12$), des nodulär-sklerosierenden Typs 11,2 ($n = 147$), des gemischt-zelligen Typs 14,6 und des unklassifizierten Typs (CHL-NOS, $n = 13$) 13,1 (ANOVA, $p = 0,002$). Die von den Autoren angegebenen signifikanten Unterschiede der SUVs bei Einzelvergleichen bleiben jedoch aufgrund diskrepanter Fallzahlen aus statistischen Gründen zu hinterfragen.

In der vorliegenden Arbeit war bei Patienten mit mindestens drei ausgewerteten Herden der Medianwert beim Morbus Hodgkin signifikant größer als der beim NHL. Thill et al. [51] hatten dagegen beim Vergleich der Mittelwerte der RC-SUVs von MH ($11,1 \pm 5,8$ SD) und NHL ($10,6 \pm 5,2$ SD) niedriger Malignität keine Unterschiede finden können. Allerdings hatten sie alle Herde mit verschiedenen Größen einbezogen, so dass bei 1 bis 10 ausgewerteten Herden je Patient eine unklare Vermengung hingenommen wurde, was eine angemessene statistische Auswertung erschwert. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit hatten Thill et al. jedoch keine Patienten eingeschlossen, deren letzte Therapie weniger als 12 Monate zurück lag. Damit wurde dem Fehler eines möglichen Einflusses therapeutischer Maßnahmen auf den RC-SUV begegnet, der u. a. von Römer et al. [39] an 11 Patienten mit High-grade-NHL untersucht wurde. Sie hatten vor Therapie SUV-Mittelwerte von $11,1 \pm 3,5$ SD ermittelt. Der F-18 FDG-Uptake verringerte sich bereits sieben Tage nach Therapiebeginn um 62 - 72 %. Nach 42 Tagen betrug der Abfall zum Ausgangswert vor Therapie 79 - 90 %. Bei einem SUV(max) von 2,5 am 42. Tag nach Beginn der Chemotherapie konnten Patienten

mit anhaltend kompletter Remission von denen, welche ein Rezidiv erlitten, mit hoher Sicherheit differenziert werden.

Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Torizuka et al. [53] in ihrer Studie an 20 Lymphom-Patienten. Sie verglichen die SUVs vor und nach 1 bis 2 Zyklen Chemotherapie. Die prozentuale Reduktion des SUV war bei den auf die Therapie Ansprechenden ($81,2 \% \pm 9,5 \% \text{ SD}$) gegenüber den auf die Therapie Nicht-Ansprechenden ($35,0 \% \pm 20 \% \text{ SD}$) signifikant höher. Die Reduktion des SUV um 60 % wurde als Trennwert zur Unterscheidung zwischen den auf die entsprechende Therapie an- und nicht-ansprechenden Patienten postuliert.

In der Studie von Gulec et al. führte die F-18 FDG-PET mit Hilfe der SUV-Bestimmung bei MM-Patienten in 49 % zu einer Therapieänderung [17]. Naumann et al. [32] konnten in ihrer Studie an ML-Patienten unabhängig vom Ausbreitungsstadium eine Korrelation zwischen erhöhtem prätherapeutischen F-18 FDG-Uptake und schlechter Prognose nachweisen. Bei einem SUV von > 3 betrug die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs 62,5 %, bei einem SUV von < 3 dagegen nur 4 %. Zuvor hatten schon Okada et al. [34] ein niedrigeres Gesamtüberleben bei Patienten mit einem SUV von > 8 nachweisen können.

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass der oben erwähnte Unterschied des RC-SUV(med) zwischen MH und NHL in prospektiven Studien unter Berücksichtigung der Auswirkung einer Therapie erneut untersucht werden sollte und bis dahin lediglich als Hinweis gewertet werden kann. Hierbei würden die Patienten zu gleichen Zeitpunkten (z. B. 1 Woche vor Beginn der Chemotherapie, nach dem ersten Chemotherapiezyklus und 6 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie) mit F-18 FDG-PET untersucht werden.

Zusätzlich müssten ausführliche histologische Untersuchungen der Herde vor Therapiebeginn klären, in welchem Umfang der F-18 FDG-Uptake durch maligne Zellen in Tumorherden bedingt ist. Mikroautoradiografischen Untersuchungen zufolge sind bis zu 29 % der intratumoralen Glukoseutilisation auf nicht-malignes Granulationsgewebe wie Granulozyten, Makrophagen und Fibroblasten bzw. andere tumorassoziierte Zellverbände insbesondere der Randzone des Tumors zurückzuführen [27]. Diese Heterogenität des Tumorgewebes stellt eine Erklärung dar, dass die Existenz von RC-SUV-Normwerten für Lymphome und deren histologische Subtypen kaum vorstellbar und die PET zur Differenzierung von Tumoren nicht geeignet ist.

Die Höhe des physiologischen SUV ist nicht nur von der Glukosekonzentration im Plasma sondern auch vom Gewebe des Organs abhängig [24]. Da maligne Zellen einen erhöhten

Glukosestoffwechsel haben, besitzen sie höhere RC-SUVs als normales Gewebe. Aus diesem Grund liegen die RC-SUVs(max) der in der vorliegenden Arbeit untersuchten malignen Melanom- bzw. Lymphomerkrankungen deutlich oberhalb der Werte gesunder Organe. Nach Zasadny und Wahl [62] betragen die Mittelwerte der RC-SUVs(max) im Vergleich zu physiologischen Anreicherungen das 3,4 bzw. 3,8fache bzgl. der Leber, das 17,4 bzw. 11,0fache bzgl. der Lunge, das 6,6 bzw. 4,5fache bzgl. des Mediastinums und das 15,1 bzw. 10,7fache bzgl. des Knochenmarks.

Erwartungsgemäß ließ sich in der vorliegenden Arbeit keine Abhängigkeit des RC-SUV(max) von der Organlokalisierung nachweisen. Auch in der Literatur wurde diesbezüglich bislang über keine Unterschiede berichtet. Ein gegenteiliges Ergebnis wäre eher überraschend gewesen, da der RC-SUV(max) im Zentrum des Tumors und damit fern des physiologischen Gewebes erhoben wird, so dass dessen nativer Glukoseverbrauch für die Höhe des Wertes kaum von Relevanz sein dürfte.

Auch zwischen den RC-SUVs(max) von Melanomen mit unterschiedlichem Breslow-Index der ursprünglichen Hautmanifestation ergaben sich keine Unterschiede, obwohl dieser Index als klinischer Parameter für die Prognose eines Melanom-Patienten von Bedeutung ist [4]. Bei einer Metastasierung, wie im Fall der untersuchten Patienten, sind trotz eines initial prognostisch günstigen BI von $< 1,5$ mm, Prognose und Malignität denen der Gruppe mit Breslow-Stadium II und III entsprechend. Damit ließen sich auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit erklären, wonach sich die Höhe der RC-SUVs dieser Patienten mit verschiedenen BIs ähnelte. In der Literatur ließen sich zu diesen Vergleichen keine Daten finden.

5. Zusammenfassung

Die Positronenemissionstomographie (PET) liefert als bildgebendes Verfahren in der nuklearmedizinischen Diagnostik von Tumorerkrankungen funktionelle Informationen zur Aktivitätsanreicherung eines Herdes und mit Hilfe des Standardized Uptake Value (SUV) auch quantitative Ergebnisse. Um die Nachteile einer begrenzten Auflösung kleiner Herde auszugleichen, wird der SUV der RC-Korrektur unterzogen. Dies führt in Kugelmodellen zu einer linearen Abhängigkeit zwischen physikalisch messbarer und der aus dem PET-Bild ermittelten Anreicherung von Herden.

Die Ergebnisse der aktuellen Literatur zur Quantifizierung der F-18 FDG-Anreicherung bei onkologischen Fragestellungen verwenden im überwiegenden Teil den SUV. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, inwieweit die Quantifizierung von Tumorherden in der PET unter Verwendung der RC-Korrektur die Diagnostik beeinflusst.

Hierzu wurden retrospektiv die Ergebnisse der PET-Untersuchungen von Patienten ausgewertet, die entweder an einem malignen Lymphom (ML) oder einem malignem Melanom der Haut (MM) erkrankt waren und im Zeitraum von 1999 bis 2002 im PET-Zentrum der Charité - Universitätsmedizin Berlin im Rahmen der Rezidivdiagnostik und Verlaufskontrolle untersucht wurden.

Verwendet wurde das in der nuklearmedizinischen Diagnostik am häufigsten eingesetzte Radiopharmakon, die 2(F-18)-2-Fluor-2-desoxy-D-glucose (F-18 FDG). Die PET-Untersuchungen wurden an einem ECAT EXACT-922 im 2D-Ganzkörpermodus durchgeführt. Die Auswertung der Emissions- und Transmissionsaufnahmen erfolgte nach dreidimensionaler Rekonstruktion der Rohdaten.

Es wurden Herde mit gesteigertem Glukosestoffwechsel einbezogen, die eine fokale Mehranreicherung in der transversalen, koronaren und sagittalen Schicht und einen Durchmesser zwischen 10 mm und 40 mm aufwiesen. Die atypischen Befunde in der PET

wurden anhand histologischer Untersuchungen oder des klinischen Verlaufs in benigne oder maligne klassifiziert.

Zur Bestimmung der RC-SUVs wurde die erste ROI (region of interest) so gelegt, dass ihre Begrenzung bei der Schwelle von 50 % der maximalen Aktivitätsanreicherung eines Herdes lag. Anschließend wurde eine zweite ROI, entsprechend der Größe des Auflösungselements des Systems, so eingezeichnet, dass die Bereiche mit maximalen Aktivitätseinreicherungen des Herdes erfasst wurden. Die mittlere Anreicherung (SUV) dieser zweiten ROI wurde zusammen mit Patientendaten, weiteren Untersuchungsergebnissen und PET-spezifischen Parametern erfasst. Für die Anwendung der RC-Korrektur wurde der Durchmesser (D) aus der Fläche der ersten ROI zur Berechnung des RC-SUV aus dem SUV verwendet.

Die ermittelten Daten wurden in Tabellen zusammengefasst. Es wurden die Median- und die kleinsten und höchsten RC-SUV innerhalb der ersten PET eines Patienten statistisch ausgewertet. Mit Hilfe der explorativen Datenanalyse wurde versucht, Auffälligkeiten sowie statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich verschiedener klinischer Parameter zu finden.

Um den in der vorliegenden Arbeit zur RC-Korrektur verwendeten Durchmesser zu verifizieren, wurden die Größen von topographisch korrespondierenden Herden aus der PET und zeitnahen CT- bzw. MRT-Untersuchungen verglichen. Die Übereinstimmung der Durchmesser aus der funktionellen Untersuchung und den morphologischen Verfahren war ausreichend gut. Damit konnten alle RC-SUVs unter Anwendung des Durchmessers aus der gleichen PET berechnet werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass durch die RC-Korrektur der SUV kleiner Herde als höher erkannt wird. Weiterhin ließ sich beobachten, dass mit zunehmender Anzahl der je PET-Untersuchung ermittelten Herde ebenso der Wert des jeweils höchsten RC-SUV anstieg. Der maximale RC-SUV korrelierte auch mit der Größe von Melanom-Herden, während sich für Lymphom-Herde diesbezüglich kein Zusammenhang feststellen ließ.

Die Abhängigkeit dieses maximalen RC-SUV einer PET-Untersuchung von der Anzahl und Größe des Herdes (als möglicher Ausdruck der Proliferationsaktivität eines Tumors) dient als Hinweis, dass ein SUV(max) bzw. RC-SUV(max) als semi-quantitativer Parameter in der Therapieverlaufskontrolle unter Chemo- und Strahlentherapie für den intraindividuellen Verlauf eines Patienten in Kombination mit morphologisch-bildgebenden Verfahren etabliert werden sollte. Damit könnten frühzeitiger und exakter Ansprechen oder Versagen von

therapeutischen Maßnahmen beurteilt, sowie Entscheidungen zu Änderungen der Therapie getroffen werden, um Verlauf und Prognose von Tumorerkrankungen zu verbessern.

Die Differenzierung zwischen benignen und malignen Herden war mit Hilfe des RC-SUV im Sinne eines Trennwertes nicht möglich. Die Verwendung von Trennwerten zur Unterscheidung benignen und malignen Gewebes ist, den Ergebnissen zufolge, nicht zu empfehlen und auch zukünftig wahrscheinlich nicht möglich bzw. sinnvoll. Der Anteil maligner Zellen in Tumoren ist ausgesprochen variabel. Aufgrund dieser Heterogenität malignen Tumorgewebes ist die Existenz von (RC-)SUV-Normwerten für Tumorentitäten als unwahrscheinlich anzusehen und wurde in den vorliegenden Untersuchungen nicht nachgewiesen.

Es ließ sich auch keine Abhängigkeit des RC-SUV von der Lokalisation des Herdes oder bezüglich der Ausprägung des Primärtumors bei Melanomen, dargestellt durch den Breslow-Index, feststellen. Auch die RC-SUVs von Melanomen, Lymphomen oder ihren histologischen Subtypen unterschieden sich bis auf den Medianwert der RC-SUVs des Morbus Hodgkin, der signifikant größer war als der des Non-Hodgkin-Lymphoms, nicht.

Obwohl bei biologischen Prozessen, im Gegensatz zu physikalischen Modellen, eine physikalisch-exakte RC-SUV-Bestimmung nicht möglich ist, kann sie dennoch als zusätzliches Korrekturverfahren insbesondere kleinerer Speicherherde in der PET angewendet werden. Allerdings wird, wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt, der F-18 FDG-Uptake durch die RC-Korrektur insgesamt höher berechnet. Falls diesem Umstand bei der Auswertung nicht Rechnung getragen wird, kann dies zu Fehlinterpretationen fraglicher Anreicherungen führen. Die Folge wäre zwar eine erhöhte Sensitivität, jedoch auf Kosten der Spezifität, da die Anwendung des RC-SUV keine verbesserte Differenzierung benigner und maligner Herde ermöglicht.

Angesichts solcher Konsequenzen bietet ihre Verwendung des RC-SUV für die klinische Diagnostik keinen entscheidenden Vorteil. Zukünftige prospektive Studien an kombinierten PET-CT-Geräten, die eine eindeutige Zuordnung des morphologischen Durchmessers aus der CT zu einem fokal-hypermetabolen Herd in der PET erlauben, müssen dazu ergänzende Informationen beitragen.

6. *Literaturverzeichnis*

1. Avril N, Bense S, Ziegler SI, et al. Breast Imaging with Fluorine-18-FDG PET: Quantitative Image Analysis. *J Nucl Med* 1997;38:1186-1191.
2. Avril N, Menzel M, Dose J, et al. Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET: histologic and immunohistochemical analysis. *J Nucl Med* 2001;42:9-16.
3. Bell GI, Burant CF, Takeda J, Gould GW. Structure and function of mammalian facilitative sugar transporters. *J Biol Chem* 1993;268:19161-19164.
4. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172:902-908.
5. Buchmann I, Moog F, Schirrmeister H, Reske SN. Positron emission tomography for detection and staging of malignant lymphoma. *Recent Results Cancer Re.* 2000;156:78-89.
6. Castellino RA, Hoppe RT, Blank N, et al. Computed tomography, lymphography and staging laparotomy: Correlation in initial staging of Hodgkin's disease. *Amer J Rad* 1984;143:37.
7. Cremerius U, Fabry U, Wildberger JE, et al. Pre-transplant positron emission tomography (PET) using fluorine-18-fluoro-deoxyglucose (FDG) predicts outcome in patients treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for non-Hodkins's lymphoma. *Bone Marrow Transplant Npv* 2002;30(10):707.
8. Debelke D. Oncological Applications of FDG PET imaging: brain tumors, colorectal cancer, lymphoma and melanoma. *J Nucl Med* 1999;40:591-603.
9. Devaskar SU and Mueckler MM. The mammalian glucose transporters. *Pediatr Res* 1992;31(1):1-13.
10. Dewan NA, Reeb SD, Gupta NC, Gobar LS, Scott WJ. PET-FDG imaging and transthoracic needle lung aspiration biopsy in evaluation of pulmonary lesions. A comparative risk-benefit analysis. *Chest* 1995;108(2):441-6.

11. Dimitrakopoulo-Strauss A, Strauss LG, Goldschmidt H, et al. Positron emission tomography (PET) for diagnosis and therapy management of malignant lymphomas. *Der Radiologe* 1997;37:74-80.
12. Fishman EK, Kulmann JE, Jones RJ, et al. CT of lymphoma: Spectrum of disease. *Radiographics* 1991;11:647-669.
13. Filmont JE, Vranjesevic D, Quon A, et al. Conventional imaging and 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography for predicting the clinical outcome of previously treated non-Hodgkin's lymphoma. *Mol Imaging Biol* 2003;5(4):232-9.
14. Fuster D, Chiang S, Johnson G, Schuchter LM, Zhuang H, Alavi A. Is 18F-FDG PET more accurate than standard diagnostic procedures in the detection of suspected recurrent melanoma? *J Nucl Med* 2004;45(8):1323-7.
15. Geworski L, Knoop BO, de Cabrejas ML, et al. Recovery correction for quantitation in emission tomography: a feasibility study. *Eur J Nucl Med* 2000;27(2):161-9.
16. Graham MM, Spence AM, Muzi M, Abbott GL. Desoxyglucose kinetics in rat brain tumor. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989;9:315-322.
17. Gulec SA, Faries MB, Lee CC, et al. The Role of Fluorine-18 Deoxyglucose Positron Emission Tomography in the Management of Patients With Metastatic Melanoma: Impact on Surgical Decision Making. *Clin Nucl Med* 2003;28:961-965.
18. Hustinx R, Lemaire C, Jerusalem G, et al. Whole-body tumor imaging using PET and 2-18F-fluoro-L-tyrosine: preliminary evaluation and comparison with 18F-FDG. *J Nucl Med* 2003;44(4):533-9.
19. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Ralfkiaer E, Specht L. Different histopathological subtypes of Hodgkin lymphoma show significantly different levels of FDG-uptake. *Hematol Oncol*. 2006;24(3):146-50.
20. Issa W, Tochon-Danguy HJ, Lambert J, et al. Synthesis and evaluation of a thymidine analog for positron emission tomography study of tumor DNA proliferation in vivo. *Nucl Med Biol* 2004;31(7):839-49.
21. Jabour BA, Choi Y, Hoh C, et al. Extracranial head and neck: PET-imaging with 2-[F-18] fluoro-2-deoxy-glucose and MR imaging correlation. *Radiology* 1993;186: 27-35.
22. Jerusalem G, Benguin Y, Fassotte MF, et al. Whole-body positron emission tomography using 18-F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood* 1999;94:429-433.

23. Kang WJ, Chung JK, So Y, Jeong JM, Lee DS, Lee MC. Differentiation of mediastinal FDG uptake observed in patients with non-thoracic tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(2):202-7.
24. Keyes JW. Standard Uptake or Silly Useles Value? *J Nucl Med* 1995;36:1836-39.
25. Koga H, Matsuo Y, Sasaki M, et al. Differential FDG accumulation associated with GLUT-1 expression in a patient with lymphoma. *Ann Nucl Med* 2003;17(4):327-3.
26. Knoop BC, Geworski L, Hofmann M, et al. Use of recovery coefficients as a test of system linearity of response in positron emission tomography (PET). *Phys Med Biol* 2002;47(8):1237-1254.
27. Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissue studied by microautoradiography. *J Nucl Med* 1992;33(11):1972-80.
28. Lapela M, Leskinen S, Minn H, et al. Increased glucose metabolism in untreated non-Hodgkin's-lymphoma: A study with positron emission tomography and fluorine-18-fluorodeoxyglucose. *Blood* 1995;9:3522-3527.
29. MacKie RM, Hole DJ. Incidence and thickness of primary tumours and survival of patients with cutaneous malignant melanoma in relation to socioeconomic status. *BMJ* 1996; 312: 1125-8.
30. Minn H, Zasadny KR, Quint LE, Wahl RL. Lung cancer: reproducibility of quantitative measurements for evaluating 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake at PET. *Radiology* 1995;196(1):167-73.
31. Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, Guhlmann A, Frickhofen N, Reske SN. 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *J Clin Oncol* 1998;16(2):603-9.
32. Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, Bredow J, et al. Prognostic value of positron tomography in the evaluation of post-treatment mass in patients with Hodgkin's disease an non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2001;115:793-800.
33. Nolop KB, Rhodes CG, Brudin LH, Beaney RP, Krausz T, Jones T, Hughes JM. Glucose utilization in vivo by human pulmonary neoplasms. *Cancer* 1987;60(11):2682-9.
34. Okada J, Oonishi H, Yoshikawa K, et al. FDG-PET for predicting the prognosis of malignant lymphoma. *Ann Nucl Med* 1994;8:187-191.

35. Rabkin C, Devesa SS, Zahm SH, Gail MH Increasing incidence of non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Hematol* 1993;30:286.
36. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001;11:1707-1723.
37. Rinne D, Baum RP, Hör G, Kaufmann R. Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole-body 18F-Fluorodesoxyglucose positron emission tomography: results of a prospective study of 100 patients. *Cancer* 1998;82:1664-1671.
38. Rodriguez M, Rehn S, Ahlström H, Sundström C, Glimelius B. Predicting malignancy grade with PET in non-Hodgkin's lymphoma. *J Nucl Med* 1995;36:1790-1796.
39. Römer W, Hanauske AR, Ziegler S, et al. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: Assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood* 1998;91:4464-4471.
40. Saepen K, Strootbants S, Dupont P, et al. Can positron emission tomography with [(18)F]-fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity? *Br J Haematol* 2001;115(2):272-8.
41. Schaadt M, Diehl V. Maligne Lymphome. Urban & Schwarzenberg 1993;153-151.
42. Schad D, Ziegler S, Weber W, et al. Quantitative Ermittlung der Aktivitätskonzentration von Tumor-PET-Datensätzen mittels nuklearmedizinischer Größenbestimmung und Partialvolumenkorrektur. *Nuklearmedizin* 1996;35: A89.
43. Schmitt G, Doeker R et Pape H. Onkologie systematisch. 1.Auflage, Bremen, UNI-MED, 1999.
44. Schöder H, Meta J, Ariannejad M et al. Whole-body 18-F FDG-PET imaging on clinical staging and management of patients with malignant lymphoma. *J Nucl Med* 2001;42:1139-1143.
45. Schöder H, Yeung HW, Gonen M et al. Head and neck cancer: clinical usefulness and accuracy of PET/CT image fusion. *Radiology* 2004;231(1):65-72.
46. Schwartz JL, Tamura Y, Jordan R, Grierson JR, Krohn KA. Monitoring tumor cell proliferation by targeting DNA synthetic processes with thymidine and thymidine analogs. *J Nucl Med* 2003;44(12):2027-32.

47. Shields et al. Carbon-11-thymidine and FDG to measure therapy response. *J Nucl Med* 1998;39(10):1757-62.
48. Stansfeld AG, Diebold J, Noel H, et al. Updated Kiel Classification. *Lancet* 1988;1(8580): 292-3.
49. Strauss LG and Conti PS. The applications of PET in clinical oncology. *J Nucl Med* 1991;32(4):623-48; discussion 649-50.
50. Taaleb K, Kaiser KP, Wieler H. Elevated uptake of F-18 FDG in PET scans in non-malignant disease. *Clin Nucl Med* 2000; 25(11):939-40.
51. Thill R, Neuerburg J, Fabry U, et al. Vergleich der Befunde von 18-FDG-PET und CT beim prätherapeutischen Staging maligner Lymphome. *Nuklearmedizin* 1997;36(7) 234-9.
52. Toaff JS, Metser U, Gottfried M, et al. Differentiation between malignant and benign pleural effusion in patients with extra-pleural primary malignancies: assessment with positron emission tomography-computed tomography. *Invest Radiol* 2005;40(4):204-9.
53. Torizuka T, Nakamura F, Kanno T, et al. Early therapy monitoring with FDG-PET in aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(1): 22-8.
54. Tyler DS, Onaitis M, Kherani A, et al. Positron emission tomography in malignant melanoma. 2000;*Cancer* 89:1019-1025
55. Van Waarde A, Cobben DC, Suurmeijer AJ, et al. Selectivity of (18)F-FLT and (18)F-FDG for Differentiating Tumor from Inflammation in a Rodent Model. *J Nucl Med* 2004;45(4):695-700.
56. Vesselle H, Schmidt RA, Pugsley JM, et al. Lung cancer proliferation correlates with [F-18]fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography. *Clin Cancer Res.* 2000;6(10):3837-44.
57. Wahl RL, Hutchins GD, Buchsbaum DJ, Liebert M, Grossmann HB, Fisher S. 18F-2-deoxy-fluoro-D-glucose uptake into human tumor xenografts: feasibility studies for cancer imaging with PET. *Cancer* 1991;76:1544-1550.
58. Warburg O. *The Metabolism of Tumors*. London, UK, Constable & Co 1930;2.
59. Weiss J, Herbst RA, Kapp A. Malignant melanoma of the skin. Pathogenesis, clinical aspects and prognosis. *Versicherungsmedizin* 2000; 52:7-12.

60. Wirth A, Seymour JF, Hicks RJ, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography, gallium-67 scintigraphy, and conventional staging for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 2002;112:262-268.
61. Zaidi H, Ruest T, Schoenahl F and Montandon ML. Comparative assessment of statistical brain MR image segmentation algorithms and their impact on partial volume correction in PET. *NeuroImage* 2006;32(4):1591-1607.
62. Zasadny KR, Wahl RL. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction. *Radiology* 1993;189(3):847-50.
63. Zimny M, Schroeder W, Wolters S, Cremerius U, Rath W, Büll U. 18F-fluorodeoxyglucose PET in ovarian carcinoma: methodology and preliminary results. *Nuklearmedizin*.1997;36(7):228-33.
64. Zhuang H, Pourdehnad M, Lambright ES, et al. Dual time point 18F-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory process. *J Nucl Med* 2001;42(9):1412-7.

7. Danksagung

Mein gilt Dank gilt

Herrn Universitäts-Professor Dr. med. D. L. Munz

für die Überlassung des Themas

und

Frau Universitäts-Professorin Dr. med. I. Reisinger

für die Unterstützung und Ratschläge bei der Erstellung der vorliegenden Dissertation.

Bedanken möchte ich mich ebenso bei Frau Dr. L. Geworski, Herrn Dr. Bellach, Herrn Dr. M. Richter und Herrn A. Zander. Ohne die fruchtbare Zusammenarbeit hätte ich viele Möglichkeiten verkannt und wäre einige Antworten schuldig geblieben.

Dank für ein gelungenes und produktives Miteinander während dieser Arbeit gilt auch allen anderen Mitarbeitern der Klinik für Nuklearmedizin der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin.

Mein größter Dank gilt jedoch meinen Eltern, Heike und Henrich Bielas, für die vielfältige Unterstützung zu allen Zeiten, ohne die weder mein Medizinstudium noch diese Arbeit möglich gewesen wären.

Mein besonderer Dank gilt Frau H. Christiansen, Herrn Dr. med. J. Däbritz und Dr. med. M. Grünewald für die Unterstützung bei der Fertigstellung der vorliegenden Dissertation.

8. *Eidesstattliche Erklärung*

Ich versichere, dass ich die von mir vorgelegte Dissertation selbstständig angefertigt, die verwendeten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit, die anderen Werken dem Wort oder Sinn nach entnommen sind, in jedem Fall als Entlehnung kenntlich gemacht habe; dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie – abgesehen von unten angegebenen Teilpublikationen – noch nicht veröffentlicht worden ist, sowie, dass ich eine solche Veröffentlichung nicht vor Abschluss dieses Promotionsverfahrens vornehmen werde.

9. *Teilpublikationen*

Posterbeitrag 41. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Essen 2003: M. Richter, L. Geworski, H. Bielas, S. Maza, A. Zander, V. Ivancevic, D.L. Munz: Subtile Analyse der Standardized Uptake Values (SUVs) bei der FDG-PET mittels Recovery-Korrektur

10. *Lebenslauf*

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Version einer Dissertation nicht mit veröffentlicht.