

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde, Campus Virchow-Klinikum der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Rolle der Positronen-Emissions-Tomographie mit 2-deoxy-
2[¹⁸F]Fluoro-D-Glukose bei Kindern und Jugendlichen mit
malignen Sarkomen und Wilms-Tumoren (PET2003-Studie)

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Daniel Misch

aus Berlin

Gutachter:

1. Prof Dr. med. H. Amthauer

2. Prof. Dr. med. W. Brenner

3. Prof. Dr. med. I. Brink

Datum der Promotion: 30.11.2012

Inhaltsverzeichnis

Abstract	2
Einleitung und Zielstellung.....	4
Methodik, Ergebnisse, Diskussion	5
Literaturverzeichnis	18
Anhang	28
Originalarbeiten und Erklärung über den Anteil an den Publikationen.....	32
Publikationen / Übersichtsarbeiten / Abstracts / Vorträge / Poster	34
Eidesstattliche Erklärung	37
Danksagung	38

Abstract

Ziel der Arbeit: Evaluation der Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit 2-deoxy-2[¹⁸F]Fluoro-D-Glukose (FDG) für das Staging bei Kindern und Jugendlichen mit malignen Sarkomen (Ewing-Sarkom [EWS], Osteosarkom [OS], Weichteilsarkom [RMS]) und Wilms-Tumoren (WT). In einem weiteren Schritt wurden als sekundäre Studienziele der Stellenwert für das Therapiemonitoring und die Rezidivdiagnostik analysiert.

Methoden: Es wurden 46 Patienten (weiblich: n=22; männlich: n=24; mittleres Alter: 12,9 (± 4,2) Jahre; Altersspanne: 1-18 Jahre) mit Sarkomen (EWS: n=23; OS: n=11; RMS: n=12) und 12 Patienten mit WT (weiblich: n=5; männlich: n=7; mittleres Alter: 5,9 Jahre; Altersspanne: 1-19 Jahre; primärer WT: n=9; Rezidiv: n=3) aus 4 Institutionen in die prospektive Multizenterstudie „PET2003“ eingeschlossen. Zusätzlich zur protokollgemäß durchgeführten konventionellen Diagnostik (CIM) wurde eine Ganzkörper-FDG-PET im Rahmen des Stagings sowie zum Therapiemonitoring nach neoadjuvanter Chemotherapie und nach Abschluss der Therapie durchgeführt. Die Ergebnisse der beiden Modalitäten wurden verglichen und der Einfluss der FDG-PET auf das jeweilige Therapieregime ermittelt. Als Referenzstandard diente der Entscheid eines interdisziplinären Truth Panels, welchem alle klinischen Daten inklusive der Histologie sowie die Ergebnisse aller bildgebenden Verfahren zur Verfügung standen.

Ergebnisse: Im Initialstaging (n=46) der Sarkome konnten CIM und FDG-PET alle Primärtumoren konkordant nachweisen. Bei den Lymphknotenmetastasen zeigte sich eine Überlegenheit der FDG-PET (Sensitivität 95% vs. 25%), welche sich am deutlichsten in der Gruppe der RMS manifestierte (Sensitivität 93% vs. 36%). Unabhängig von der Tumorentität zeigte sich eine Unterlegenheit bei der Detektion von Lungenmetastasen (Sensitivität 25% vs. 100%). Für den Nachweis ossärer Filiae ergab sich eine signifikant höhere Sensitivität (88% vs. 37%; p=<0,01) der FDG-PET bei den EWS, während sich bei den OS kein signifikanter Unterschied zeigte (90% vs. 81%). Die PET bewirkte eine Therapieänderung in 30% der Fälle (EWS: n=7; OS: n=1, RMS: n=2). Für das Ansprechen auf die Therapie (n=27) konnte die FDG-PET

bei den OS Responder und Non-Responder mittels SUVmax-Reduktion (AUC=0,967; p=0,009) bei einem cut-off von 62% (Sensitivität 100%; Spezifität, 83%; Korrektheit, 91%) signifikant voneinander trennen und war dem Parameter MRT-Tumolvolumenreduktion überlegen (AUC=0,5; p=1; Sensitivität, 40%; Spezifität, 100%; Korrektheit, 73%). Bei den EWS konnten beide Modalitäten keine signifikante Trennung der Patientengruppen erreichen (PET: AUC=0,614; p=0,571; CIM: AUC=0,479; p=0,953). Bei den WT zeigten CIM und FDG-PET die gleiche Korrektheit (9/9) für das Initialstaging der primären WT. Ferner zeigte sich ein Vorteil bei der Rezidiverfassung (1/3), für das nichtinvasive Grading (1/9 Patienten mit anaplastischer Histologie) sowie für die kombinierte Analyse von FDG-PET und CIM (Side-by-Side-Analyse) bei der Abschlussuntersuchung (3/5).

Schlussfolgerung: Bei den EWS und den RMS hat die FDG-PET durch zusätzliche Detektion von Knochen- und Lymphknotenmetastasen einen relevanten Einfluss auf das Therapieregime. Für die Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie ist die FDG-PET der lokalen MRT bei den OS überlegen, wohingegen bei den EWS beide Verfahren eine eingeschränkte Wertigkeit aufweisen. Bei den WT ergeben sich mögliche Vorteile zur Ausbreitungsdiagnostik in der Rezidivsituation und zum non-invasiven Grading.

Einleitung und Zielstellung

Im Rahmen der internationalen Therapieoptimierungsstudien (TOP; aktuell COSS'96/EURAMOS'01, EURO-E.W.I.N.G.99, SIOP2001) wurden die Überlebensraten bei Kindern- und Jugendlichen mit malignen Sarkomen (Ewing-Sarkom [EWS], Osteosarkom [OS], Weichteilsarkom [RMS]) und Wilms-Tumoren (WT) sukzessive verbessert.¹⁻¹⁰ Die Gründe hierfür liegen in der Etablierung und Optimierung einer individuellen, risikoadaptierten und multimodalen Therapie bestehend aus (neoadjuvanter) Chemotherapie, Strahlentherapie und Operation.¹¹⁻¹⁷ Trotz dieser Fortschritte sind weitere Verbesserungen erforderlich. Von den TOP wird v. a. bei den Sarkomen eine Lokalthherapie aller vorhandenen Tumormanifestationen gefordert, da lokal nicht therapierte Metastasen die Prognose verschlechtern.^{2,11-20} Daher liegt ein möglicher Ansatz einer optimierten Therapie in der Verbesserung des initialen Stagings. Aufgrund der hohen Rate an Zweitmalignomen muss jedoch auch an eine Senkung der Therapietoxizität gedacht werden.^{21,22} Daher kommt dem Therapiemonitoring mittels bildgebender Verfahren eine entscheidende Rolle zu, um in Zukunft sowohl die Chemotherapie als auch die Lokalthherapie (Operation, Bestrahlung) risikoadaptiert und nach dem individuellen Ansprechen zu steuern.^{3,10,11,23-25} Ferner bleibt die Therapie in der Rezidivsituation eine Herausforderung mit deutlich schlechteren Überlebensraten, was die Anwendung akkurater bildgebender Methoden zur Detektion und Ausdehnung der Erkrankung erfordert.²⁶⁻³¹

Erste Studien bei Kindern- und Jugendlichen mit Sarkomen, WT und malignen Lymphomen implizieren, dass die FDG-PET in der Lage ist, durch zusätzliche Informationen über die metabolische Aktivität von Tumorzellen eine Therapieoptimierung erreichen zu können.³²⁻⁴⁷ Maligne transformierte Zellen verstoffwechseln, ihrer erhöhten Proliferation Rechnung tragend, verstärkt Glukose, was durch eine Überexpression der Glukosetransporter 1 und 3 sowie glykolytischer Schlüsselenzyme bedingt wird.^{48,49} Ziel dieser Studie ist es, den Stellenwert der FDG-PET im Vergleich zur konventionell bildgebenden Diagnostik für das initiale Staging bei Kindern und Jugendlichen mit malignen Sarkomen und Wilms-Tumoren zu evaluieren. Die sekundären Studienziele umfassten die Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie sowie die Rezidivdiagnostik.

Methodik, Ergebnisse, Diskussion

Patienten und Methodik

Im Zeitraum zwischen Dezember 2003 bis September 2006 wurden im Rahmen der klinischen Studie „PET2003“ insgesamt 46 Patienten (weiblich: n=22; männlich: n=24; mittleres Alter: 12,9 (\pm 4,2) Jahre; Altersspanne: 1-18 Jahre) mit histologisch gesicherten Sarkomen (EWS: n=23; OS: n=11; RMS: n=12) sowie 12 Patienten mit WT (weiblich: n=5; männlich: n=7; mittleres Alter: 5,91 Jahre; Altersspanne: 1-19 Jahre; Primärer WT: n=9; Rezidiv: n=3) aus 4 Institutionen untersucht und im Rahmen dieser Dissertation ausgewertet. Das Patientenkollektiv der Wilms-Tumoren enthält 6 Patienten aus der Vorphase der Studie. Bei der Studie „PET2003“ handelt es sich um eine prospektive, multizentrische Studie zum Einsatz der Ganzkörper-FDG-PET bei Kindern- und Jugendlichen mit malignen soliden Tumoren und Lymphomen. Die Durchführung der klinischen Studie „PET2003“ wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin, Charité – Universitätsmedizin Berlin befürwortet und die Genehmigung gemäß §§ 23 und 24 der Strahlenschutzverordnung beim Bundesamt für Strahlenschutz (BfS, Salzgitter) eingeholt. Ferner wurden die Untersuchungen bei der zuständigen Landesbehörde (LAGetSi, Berlin) angezeigt und das Studienvorhaben durch die Deutsche Krebshilfe e. V. (Fördernummer 50-2714-He 1) gefördert. Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien befindet sich im Anhang (Anhang 1).

Alle Patienten wurden im Rahmen des jeweiligen TOP therapiert. Dementsprechend richtete sich auch die radiologische Diagnostik mittels konventionell radiologischer Verfahren (CIM) nach den gültigen Empfehlungen des TOP. Zusätzlich dazu wurden die Patienten im Rahmen des initialen Stagings, nach neoadjuvanter Chemotherapie sowie nach Abschluss des gesamten Therapieregimes, jeweils in enger zeitlicher Korrelation zu den konventionellen Untersuchungen, mit der FDG-PET untersucht. Gegenstand dieser Dissertation sind die Ergebnisse des Initialstagings der Sarkome (EWS, OS, RMS), die Ergebnisse zum Therapiemonitoring bei den EWS und OS sowie die Ergebnisse für alle drei Indikationen bei den WT.

CIM, Bildakquisition und –analyse

Nach dem jeweiligen TOP bestand die CIM für das Initialstaging bei den Sarkomen aus einer konventionellen Röntgenaufnahme und einer Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) des Primärtumors, einer konventionellen Röntgenaufnahme sowie einer Computer-Tomographie (CT) des Thorax, einem abdominellen Ultraschall und einer Skelettszintigraphie. Bei den WT erfolgte die CT des Thorax sowie die Skelettszintigraphie nur bei klinischem Verdacht auf eine Metastasierung. Nach neoadjuvanter Chemotherapie sowie nach Abschluss der Therapie wurde die lokale MRT der Primärtumorregion wiederholt und durch die weiteren Untersuchungen, welche sich an dem initialen Ausbreitungsmuster orientierten, ergänzt.

Die Auswertung wurde von zwei Radiologen (B.S., T.D.) zentral (Workstation Advantage Windows 4.1. GE Medical Systems, Milwaukee, Illinois) im Konsensusverfahren ohne Kenntnisse über andere Untersuchungsergebnisse oder klinische Daten durchgeführt. Bilder aus anderen Zentren wurden als digitaler DICOM-Bilddatensatz (Digital Imaging and Communication in Medicine) an die Studienzentrale versandt und hier registriert sowie in einer zentralen Studiendatenbank archiviert.

Initial wurde jede suspekte Läsion dokumentiert und anhand des jeweiligen Tumorausbreitungsmusters eine Therapieentscheidung gemäß des jeweiligen TOP festgelegt; ferner erfolgte bei allen Entitäten eine exakte Tumorummetrie unter Zuhilfenahme der Standardformeln (Anhang 2). Im Verlauf erfolgte zur Evaluierung des Ansprechens der neoadjuvanter Chemotherapie die erneute Tumorummetrie bei allen Entitäten, wobei die relative Tumorummetrienreduktion (ΔVol) berechnet wurde. Bei den EWS und OS wurde das lokale Ansprechen zusätzlich mittels der Parameter Weichteilanteilreduktion sowie Veränderung des T2-Signals und der Kontrastmittelanreicherung bewertet (Anhang 3). Nach Abschluss der Therapie wurde erneut jede suspekte Läsion dokumentiert und bezüglich des Vorliegens vitalen Tumorgewebes bewertet.

FDG-PET-Untersuchungen, Bildakquisition und -analyse

Die FDG-PET-Untersuchungen wurden an dedizierten PET-Vollringscannern gemäß PET-Untersuchungsprotokoll erstellt (Anhang 4).

Analog zu den CIM wurden die PET-Datensätze zentral (Workstation e.soft 4.0, Leonardo Workstation, Siemens Medical Solutions, Erlangen) von zwei Nuklearmedizinern (H.A., J.R.) ohne Kenntnisse über die anderen Untersuchungsergebnisse oder klinische Daten im Konsensusverfahren bewertet.

Unabhängig vom Untersuchungszeitpunkt wurden alle Läsionen mit erhöhtem Tracer-Uptake visuell erfasst und semi-quantitativ mittels SUVmax-Analyse ausgewertet (Anhang 5). Initial wurde anhand des Ausbreitungsmusters analog zur CIM eine Therapieentscheidung festgelegt. Für die Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie diente neben der visuellen Auswertung (VI) die relative SUVmax-Reduktion (Δ SUV) und der absolute Wert des SUVmax der Verlaufsuntersuchung (SUV2). Nach Abschluss der Therapie wurde jede suspekte Anreicherung dokumentiert.

Side-by-side-Analyse (SBS)

Im Rahmen der SBS-Analyse wurden die Datensätze der CIM sowie der FDG-PET zusammengeführt und von zwei Befundern (H.A., T.D.) im Konsensus bewertet. Jede Läsion, welche in einer der beiden Modalitäten detektiert wurde, wurde im Rahmen der SBS-Analyse bewertet. Dazu erfolgte zunächst eine Zusammenschau der Bilder aus FDG-PET und CIM und im Anschluss eine definitive Einschätzung der Dignität der betreffenden Läsion unter Berücksichtigung beider Modalitäten. Eine Therapieentscheidung nach SBS-Analyse wurde analog der Entscheidung nach CIM und FDG-PET festgelegt.

Referenzstandard

Im Rahmen des Initialstaging und nach Abschluss des Therapieregimes dienten als Referenzstandard die Entscheidungen eines interdisziplinären Truth Panel, bestehend aus (Kinder-) Radiologen, Kinderonkologen, Nuklearmedizinern, Pathologen und Strahlentherapeuten. Hier wurde die Dignität jeder in einer der

Modalitäten detektierten Läsion anhand aller klinischer Daten sowie bildgebenden Verfahren abschließend bewertet. Hinsichtlich der Dignität nicht einzustufende Befunde wurden, wenn therapeutisch relevant und klinisch vertretbar, histologisch gesichert oder durch radiologische Zusatzuntersuchungen verifiziert. Ferner wurde der gesamte klinische sowie radiologische Verlauf als Referenz herangezogen. Für die Beurteilung des Ansprechens der Sarkome auf die neoadjuvante Chemotherapie diente die histologische Regression nach Salzer-Kuntschik als Referenzstandard.²⁵

Fallzahlschätzung

Primäres Studienziel war der Vergleich der Sensitivitäten von FDG-PET und CIM für das initiale Staging. Unter Annahme eines zweiseitigen McNemar-Test, einer Differenz der Sensitivitäten (CIM, 71 %; PET, 90 %) von 19 %, einer Power von 80 % und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 2,5 % wurde eine Fallzahl von n=92 berechnet. Unter Berücksichtigung einer drop-out-Rate von 10 % wurde eine Fallzahl von n=101 festgelegt. Sekundäre Fragestellungen waren der Einfluss der PET auf die Therapieänderungsrate sowie der Vergleich der Sensitivitäten und Spezifitäten für das Ansprechen auf die Therapie und die Rezidivdiagnostik. Die angestrebte Fallzahl konnte im finanzierten Zeitraum nicht vollständig erreicht werden.

Statistische Analyse

Die SPSS 13.0 Software (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) und die R-Software (Version 2.8.1, The R Foundation for Statistical Computing) wurden für die Statistik benutzt. Die deskriptiven Parameter wurden in Abhängigkeit von ihrer Verteilung (Normalverteilung oder nicht-parametrische Verteilung) entweder als Median mit Interquartilenabstand oder als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Bei nicht-parametrischer Verteilung und nicht verbundenen Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Für die Berechnung der diagnostischen Parameter (Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert, negativ prädiktiver Wert, Korrektheit) wurden die Standardformeln benutzt. Der Vergleich von Sensitivität und Spezifität erfolgte mit Hilfe des McNemar-Tests. Intraindividuelle Änderungen des SUV über die Zeit wurden mit Hilfe des gepaarten Wilcoxon-Test für nicht-parametrische Daten

ausgewertet. Die relative SUV-Reduktion (%) wurde mit Hilfe der Formel " $(SUV1 - SUV2) / SUV1 * 100$ " berechnet. Die korrespondierende Formel wurde für die Volumen-Reduktion angewandt. Mittels „Receiver Operating Characteristic“ (ROC)-Analyse erfolgte der Vergleich der Trennschärfen von ΔSUV , SUV2 sowie ΔVol bezüglich der histologischen Response. Der optimale Grenzwert wurde definiert als der Punkt mit der minimalen Distanz zum Punkt mit 100% Sensitivität und 100% Spezifität. Alle Tests waren zweiseitig und ein p-Wert < 0,05 wurde als "statistisch signifikant" betrachtet.

Ergebnisse

Sarkome

Im Initialstaging konnten CIM und PET alle 46 Primärtumoren korrekt nachweisen. Der mittlere SUVmax der Primärtumoren war bei den OS [13,3 (\pm 5,5)] signifikant höher als bei den EWS [9,0 (\pm 3,9); p=0,030] und den RMS [7,0 (\pm 3,4); p=0,001]. Zwischen den SUVmax-Werten der EWS und der RMS bestand kein signifikanter Unterschied (p=0,110).

Bei den Lymphknotenmetastasen (n=20) ergab sich in der läsions-basierten Auswertung eine höhere Sensitivität der PET (95 %; 19/20) gegenüber der CIM (25 %; 5/20). Diese Überlegenheit (Sensitivität 93 % vs. 36 %) manifestierte sich am deutlichsten in der Gruppe der RMS, welche mit 14/20 Läsionen die meisten Lymphknotenmetastasen aufwies. Die SBS-Analyse von CIM und PET erhöhte die Sensitivität auf 100%. Auch in der patienten-bezogenen Auswertung zeigte sich bezüglich der Sensitivität eine Überlegenheit der PET (88 % vs. 62 %).

Pulmonale Metastasen (n=28) lagen initial bei 9 Patienten (EWS: n=3; OS: n=3; RMS: n=3) vor. Mittels CIM waren alle 28 Läsionen korrekt nachweisbar (Sensitivität 100 %), wohingegen die PET nur 7 der 28 Metastasen korrekt identifizierte (Sensitivität 25 %). Der Durchmesser aller PET-negativen Lungenmetastasen lag unter 7 mm und der von PET-positiven bei mindestens 8 mm. CIM detektierte eine falsch positive Lungenmetastase (in der PET richtig negativ), welche sich im Verlauf als pneumonisches Infiltrat herausstellte. In der patientenbezogenen Analyse

bestätigte sich die überlegene Sensitivität der CIM (100 %) für den Nachweis von Lungenmetastasen gegenüber der PET (56 %), wobei sich bezüglich der einzelnen Tumorentitäten keine Unterschiede zeigten.

Bei den Knochenmetastasen (89 Läsionen in 15/46 Patienten) erreichte die PET insgesamt eine Sensitivität von 90 %, welche durch Hinzunahme der CIM im Rahmen der SBS-Analyse auf 96 % gesteigert werden konnte. Im Kollektiv der Patienten, welche mit der Skelettszintigraphie untersucht wurden, fanden sich insgesamt 80 (EWS: n=49; OS: n=31) ossäre Metastasen bei 10 Patienten (EWS: n=6; OS: n=4). Hier zeigte sich die Sensitivität der PET (89 %) gegenüber der CIM (57 %) insgesamt überlegen. Stratifiziert nach Tumorentitäten hingegen zeigt sich diese Überlegenheit nur in der Gruppe der EWS (Sensitivität 88 % vs. 37 %; $p < 0,01$) signifikant, wohingegen bei den OS kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen war (Sensitivität 90 % vs. 81 %). In der patientenbezogenen Auswertung konnte die PET alle 10 Patienten mit ossärer Metastasierung identifizieren, wobei mittels CIM 3 Fälle (alle EWS) falsch negativ eingestuft wurden.

Bezüglich der Therapieentscheidungen wurden nur Patienten ausgewertet, welche mit der Skelettszintigraphie untersucht wurden (n=33). Bei insgesamt 10 Patienten (30 %; EWS: n=7; OS: n=1; RMS: n=2) kam es aufgrund der Ergebnisse der PET zu einer Änderung des therapeutischen Regimes, wobei es in allen Fällen zu einer Änderung der Lokaltherapie und in 4 Fällen zusätzlich zu einer Änderung der systemischen Therapie durch Zuordnung zu einem anderen Risikozweig kam. In diesen 4 Fällen handelte es sich jeweils um Patienten mit EWS. Die Festlegung des kompletten Therapieplans inklusive Risikozweiguordnung und Definition von Zielläsionen für die Lokaltherapie durch die CIM war in 67 % (22/33) und durch die PET in 76 % (25/33) der Fälle korrekt ($p=0,505$). Eine signifikante ($p=0,013$) Änderung der Therapieplanung ergab sich durch die SBS-Analyse von CIM und PET (91 %; 30/33).

In der Analyse von CIM und PET im Vergleich mit der histopathologischen Regression nach neoadjuvanter Chemotherapie wurden 27 Patienten (EWS: n=16; OS: n=11) ausgewertet. 17 Patienten (EWS: n=12; OS: n=5) zeigten hierbei ein

gutes (SK I-III) und 10 Patienten (EWS: n=4; OS: n=6) ein schlechtes (SK IV-VI) Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie.

Die SUV-Reduktion ermöglichte in der ROC-Analyse für das Gesamtkollektiv eine signifikante Trennung zwischen Respondern und Non-Respondern (AUC=0,825; p=0,005) bei einem optimalen cut-off-Wert von 70 % (Sensitivität, 88 %; Spezifität 80 %; Korrektheit 85 %). In der Subgruppenanalyse hingegen bestätigten sich diese Ergebnisse nur für die OS (AUC=0,967; p=0,009) bei einem cut-off von 62 % (Sensitivität, 100 %; Spezifität, 83 %; Korrektheit, 91 %). Bei den EWS hingegen konnte keine signifikante Trennung der Patienten nach ihrem Ansprechen erzielt werden. Die ROC-Analyse des SUV2 zeigte nahezu identische Ergebnisse im Vergleich mit der SUV-Reduktion (Anhang 6).

Die mittels MRT/CT ermittelte Tumolvolumenreduktion nach neoadjuvanter Chemotherapie zeigte weder in der Gesamtpopulation noch in den beiden Subgruppen (EWS, OS) mittels ROC-Analyse eine statistisch signifikante Trennung zwischen Respondern und Non-Respondern (EWS: AUC=0,479; p=0,953; OS: AUC=0,5; p=1). Die übrigen untersuchten MRT-Parameter zeigten Korrektheiten von 67 % (T2-Signal) im Gesamtkollektiv sowie 77 % (T2-Signal) in der Gruppe der EWS bzw. 82 % (KM-Anreicherung) in der Gruppe der OS (Anhang 6).

Wilms-Tumoren

Im Initialstaging der Patienten mit Primärerkrankung konnten sowohl die CIM als auch die FDG-PET alle 9 Primärtumoren sowie alle Metastasen korrekt visualisieren. Bei 1 von 9 Patienten wurde ein deutlich höherer SUV-Wert (12,3; > Mittelwert + 2fache Standardabweichung) im Vergleich zum Gesamtkollektiv [(Mittelwert 6,1(±1,4); Spannweite 4,2-7,5)] gemessen. Dieser Patient war der einzige mit diffus anaplastischem WT und erlitt nach Abschluss der Therapie ein frühes Rezidiv. Die 8 anderen Patienten hingegen wiesen alle einen WT mit intermediärer Histologie auf und nur 2 von 8 entwickelten ein Rezidiv. Bei den 3 Patienten mit Rezidiv eines WT konnte die FDG-PET in einem Fall zusätzliche Lymphknotenmetastasen sowie eine

peritoneale Aussaat detektieren, was das therapeutische Vorgehen durch eine zusätzliche Operation sowie Erweiterung des Strahlenfeldes beeinflusste.

Bezüglich des Therapiemonitorings nach neoadjuvanter Chemotherapie konnte weder mit der FDG-PET noch mittels Volumenreduktion in der MRT eine Vorhersage der histopathologischen Regression erzielt werden. Im Rahmen der Abschlussuntersuchung (n=5) wurde in einem Fall eine neu aufgetretene Lungenmetastase mittels CIM und FDG-PET detektiert, wobei die FDG-PET zusätzliche Tumormanifestationen im Retroperitoneum und im Bereich des Halses detektierte. In den 2 verbleibenden Fällen zeigte die FDG-PET jeweils suspekt Anreicherungen in der Nierenloge nach Tumornephrektomie. Im ersten Fall erwies sich diese als ein postoperatives Hämatom, wohingegen im 2. Fall im Verlauf ein lokales Rezidiv gesichert werden konnte, was zu dem Zeitpunkt der Abschlussuntersuchungen mittels CIM (MRT, Ultraschall) nicht zu detektieren war.

Diskussion

Sarkome - Staging

Dem Initialstaging bei Kindern und Jugendlichen mit malignen Sarkomen kommt eine entscheidende Rolle zu, da in den Studienprotokollen neben der Lokalthherapie des Primärtumors auch die Lokalthherapie von metastatischen Läsionen verankert ist. Lokal nicht ausreichend therapierte Läsionen besitzen eine hohe Rezidivneigung und sind mit schlechteren Überlebensraten assoziiert.^{11-13,19,20} In der Gruppe der pädiatrischen Sarkome existieren bereits retrospektive Auswertungen, welche insbesondere für die Detektion von zusätzlichen Knochen- und Lymphknotenmetastasen den diagnostischen Stellenwert der FDG-PET belegen.^{32,33,35,36}

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine signifikante Überlegenheit für die FDG-PET bei der Detektion von Knochenmetastasen gegenüber der Skelettszintigraphie. Stratifiziert nach Tumorentitäten bestätigt sich dies lediglich in der Gruppe der EWS. Bei den OS hingegen liegt eine vergleichbare Sensitivität vor, was sich mit den Ergebnissen von Franzius et al. und Gyorke et al. deckt.^{32,35} Der Grund hierfür

könnte die Tatsache sein, dass OS Osteoid produzieren und damit osteoblastische Aktivität aufweisen. Dagegen ist von EWS bekannt, dass vornehmlich eine Knochenmarksmetastasierung mit osteoklastischer Aktivität vorliegt.^{32,37,50}

Auch bei den Lymphknotenmetastasen zeigte sich eine Überlegenheit gegenüber der CIM, wobei dies aufgrund der niedrigen Prävalenz einer lymphogenen Metastasierung bei den Knochensarkomen insbesondere bei den RMS ins Gewicht fällt. Auch dies deckt sich mit einer retrospektiven Studie von Klem et al. an 24 Patienten mit RMS.³⁶ Erklärung hierfür sind Läsionen, die teilweise außerhalb des routinemäßigen Untersuchungsbereichs liegen und die bekannten Schwierigkeiten der rein morphologischen Beurteilung suspekter Lymphknoten nach Größenkriterien.^{51,52}

Die Unterlegenheit der FDG-PET zur Detektion von Lungenmetastasen ist ebenfalls beschrieben und beruht vermutlich auf dem geringeren Auflösungsvermögen der metabolischen Untersuchung sowie der Artefaktbildung bedingt durch Atemverschieblichkeit des Thorax.³³ Dies erklärt auch, warum die Nachweisbarkeit mit der FDG-PET streng mit der Größe der Herde korreliert.

Als grundlegende Limitation dieser Studie zum Initialstaging muss erwähnt werden, dass der Goldstandard in der Mehrzahl der Fälle durch ein zusätzliches morphologisches bildgebendes Verfahren oder den klinischen Verlauf definiert wurde, während die histologische Sicherung von suspekten metastatischen Läsionen nur in wenigen Fällen klinisch vertretbar war. Eine weitere Einschränkung dieser Studie besteht darin, dass das vor allem bei den RMS empfohlene lokale Lymphknoten-Sampling nur bei 4 Patienten durchgeführt wurde. Außerdem ist der Vergleich von FDG-PET und Skelettszintigraphie für die Beurteilung der ossären Metastasen limitiert, da die Skelettszintigraphie nur in 33 Fällen durchgeführt wurde.

Bei insgesamt 10/33 Patienten kam es durch den Einsatz der FDG-PET zu einer Änderung des Therapieregimes. Der stärkste Einfluss zeigte sich in der Gruppe der EWS (7/17) und der RMS (2/4), während sich die Ergebnisse der PET bei den OS nur in geringem Maße (1/12) auf die Therapie auswirkten. Die hohe Korrektheit der

SBS-Analyse bezüglich der Therapiesteuerung belegt den komplementären Charakter von FDG-PET und CIM, was in Zukunft durch die Anwendung der integrierten PET/CT berücksichtigt wird. Erste Studien zum Einsatz der PET/CT bei Sarkomen im Kindes- und Jugendalter belegen eine überlegene Sensitivität zur Detektion von Fernmetastasen im Vergleich zur FDG-PET und CIM allein.⁵³ Insbesondere wegen der erhöhten Sensitivität bei der Detektion von Lungenmetastasen, kombiniert mit der Überlegenheit bei der Erfassung von Knochen- und Lymphknotenmetastasen, wird die integrierte PET/CT-Diagnostik daher mittlerweile von mehreren Autoren für das initiale Staging der Sarkome im Kindes- und Jugendalter empfohlen.⁵³⁻⁵⁶

Sarkome - Therapiemonitoring

Das histologische Ansprechen der Erkrankung auf die neoadjuvante Chemotherapie nach Salzer-Kuntschik ist ein wesentlicher Prognosemarker, der bei den pädiatrischen Sarkomen allerdings erst nach erfolgter Lokalthherapie zur Verfügung steht.^{3,11,25} Durch eine zuverlässige non-invasive Beurteilung des Ansprechens auf die neoadjuvante Chemotherapie könnte in Zukunft bereits vor operativer Lokalthherapie eine individuelle Anpassung der systemischen Therapie sowie eine risikoadaptierte Wahl des operativen Verfahrens (radikal vs. extremitätenerhaltend) gewählt werden. Aktuell wird das Ansprechen mittels Evaluierung der Tumolvolumenreduktion in der lokalen MRT-Untersuchung beurteilt. Mehrere Studien belegen jedoch, dass sowohl dieser, als auch weitere MRT-Parameter (T2-Signal, KM, Weichteilanteil) zum Zeitpunkt der Untersuchung, also nach neoadjuvanter Chemotherapie, nur unzureichend mit der histopathologischen Regression korrelieren.⁵⁷⁻⁶⁹ Für die FDG-PET gibt es bei den pädiatrischen Knochensarkomen präklinische sowie klinische Studien, welche auf eine hohe Wertigkeit für die Vorhersage der histopathologischen Regression hinweisen.^{34,43-47,70}

In der vorliegenden Studie ermöglichte die FDG-PET die signifikante Trennung von histologischen Respondern und Non-Respondern in der Gruppe der OS sowohl mittels alleiniger visueller Auswertung als auch unter Verwendung semiquantitativer Parameter (Δ SUV, SUV2). Diese Ergebnisse decken sich mit Daten bisher publizierter Studien.^{34,43,44,46,47} Demgegenüber zeigte die FDG-PET in der Gruppe der

EWS keine signifikante Trennung von Respondern und Non-Respondern. Hawkins et al. konnten 2002 zwar eine signifikante Trennung von Respondern und Non-Respondern in einem gemischten Kollektiv aus Patienten mit EWS und OS ableiten, allerdings erfolgte im Rahmen dieser Studie keine Subgruppenanalyse.⁴⁴ In einer späteren Auswertung dieser Arbeitsgruppe wurden die EWS separat untersucht. Hier zeigte sich eine Übereinstimmung der SUV-Reduktion und des SUV2 mit der histopathologischen Regression in 69 % bzw. 68 % der Fälle. Eine ROC-Analyse wurde nicht durchgeführt.⁴⁵

Demgegenüber erbrachte die Auswertung der Daten zur MRT-Diagnostik in der vorliegenden Studie für keinen der untersuchten Parameter (Volumenreduktion, T2-Signal, KM-Anreicherung) eine signifikante Trennung von Respondern und Non-Respondern.

Es muss darauf hingewiesen werden, dass das Therapiemonitoring im Rahmen einer sekundären Fragestellung ohne entsprechende Power-Analyse ausgewertet wurde. Des Weiteren ist durch die Aufteilung in die verschiedenen Tumorentitäten die geringe Fallzahl als Limitation für diese Fragestellung zu nennen. Ferner muss auch der optimale Untersuchungszeitpunkt für das Therapiemonitoring diskutiert werden. In der vorliegenden Studie wurden die konventionellen Untersuchungen zu den im jeweiligen Studienprotokoll definierten Zeitpunkten durchgeführt. Die FDG-PET-Untersuchungen erfolgten in engem zeitlichem Abstand zu den konventionellen Untersuchungen. Inwieweit sich jedoch der optimale Untersuchungszeitpunkt methodenspezifisch (PET, MRT) unterscheidet, sollte für das Kollektiv der pädiatrischen Sarkome in weiteren prospektiven Studien untersucht werden. Große Bedeutung käme hier einem möglichst frühen Untersuchungszeitpunkt nach Therapiebeginn zu. Hierfür wären die diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung bzw. die integrierte MR-PET-Diagnostik von großem Interesse, welche zum Zeitpunkt der vorliegenden Studie noch nicht multizentrisch verfügbar waren.

Wilms-Tumore

Die Prognose von Kindern- und Jugendlichen mit WT hat sich durch die internationalen Therapieoptimierungsstudien in den letzten Jahren soweit verbessert, dass heute 90 % der Patienten langfristig geheilt werden können.² Dennoch gibt es Patientengruppen, deren Prognose auch weiterhin eingeschränkt bleibt, wie z. B. Patienten mit metastasierter Erkrankung, anaplastischer Histologie oder Rezidiv nach Erstlinientherapie.^{23,27} Dies erfordert adäquate bildgebende Verfahren, um diese Patienten frühzeitig zu identifizieren und einer entsprechend intensivierten Therapie, wie von den TOP gefordert, zuzuführen.^{2,18,71}

Zum Einsatz der FDG-PET bei den WT gibt es zum jetzigen Zeitpunkt zwei retrospektive Auswertungen, die belegen, dass WT mit der FDG-PET darstellbar und von der physiologischen Aktivität der Nieren gut zu trennen sind.^{42,72} Auch in unserer Auswertung konnten alle Primärtumoren mit der PET identifiziert werden. Beim Initialstaging zeigte sich keine Überlegenheit der FDG-PET gegenüber den CIM, wobei keiner der 9 Patienten Fernmetastasen aufwies. Diese sind bei den WT jedoch häufig in der Lunge zu finden, wo Hossain et al. analog zu den Sarkomen eine eingeschränkte Sensitivität bei Läsionen unter 10 mm beschreiben.⁷² Daher scheint der primäre Nutzen der FDG-PET für das Staging bei den WT limitiert zu sein. Ein interessanter Aspekt hingegen könnte die Höhe des SUVmax zur Abschätzung der Malignität suspekter renaler Raumforderungen sein. In unserer Population zeigten alle WT einen moderat erhöhten SUVmax, wobei der einzige Patient mit anaplastischer Histologie einen deutlich höheren Wert aufwies. Da WT bei Operation oder Biopsie zu einer gefährlichen Ruptur neigen, erfolgt in Europa eine klinische Diagnose ohne invasive Diagnostik, was in ca. 1,8 % der Fälle zu einer Chemotherapie bei benignen Läsionen führt.^{23,73-75} Dies könnte durch den Einsatz der FDG-PET optimiert werden. Ferner könnte eine Abschätzung der Malignität eines WT (intermediär vs. anaplastisch) erfolgen und bereits die neoadjuvante Chemotherapie risikoadaptiert gesteuert werden, wie es bei der postoperativen Chemotherapie der Fall ist.

Dem Staging in der Rezidivsituation kommt eine besondere Rolle zu, da hier die komplette chirurgische Resektion aller bekannten Tumormanifestationen entscheidend und das Risiko für das Vorliegen okkulter Fernmetastasen erhöht ist.²⁷ In unserer Analyse konnten in einem der 3 Fälle zusätzliche Tumormanifestationen detektiert werden, was einen möglichen Stellenwert der FDG-PET für diese Indikation impliziert. Unterstützt wird dies durch die Daten von Hossain et al., welche für diese Indikation ebenfalls eine hohe Sensitivität für die Detektion eines Rezidivs zeigen konnten.⁷² Bezüglich der Beurteilung des Ansprechens auf die neoadjuvante Therapie zeigten weder die FDG-PET noch die CIM einen erkennbaren Zusammenhang mit der histologischen Regression. Weirich et al. haben hingegen für die Tumolvolumenreduktion einen cut-off von 40 % angegeben, so dass diesbezüglich Studien mit größerer Fallzahl notwendig erscheinen.

In der Abschlussuntersuchung nach Vollendung des gesamten Therapieregimes ergaben sich in unserem Kollektiv in 3 von 5 Fällen diskordante Befunde von CIM und FDG-PET. Während die FDG-PET in 2 Fällen zusätzliche Tumormanifestationen detektieren konnte, zeigte sich in einem Fall ein falsch positiver Befund. In der Analyse von Hossain et al. kam es ebenfalls in 3 Fällen zu teilweise diskordanten Befunden zwischen FDG-PET und CIM, wobei die PET in diesen Fällen wichtige Zusatzinformationen für die Therapiesteuerung lieferte.⁷²

Als Limitation muss auf die geringe Fallzahl hingewiesen werden. Daher konnte für die WT nur eine explorative Auswertung erfolgen. Während die FDG-PET sowohl für das Staging als auch für die Beurteilung der Response vor geplanter Operation keine zusätzlichen Informationen zu liefern scheint, könnten die Rezidiverkennung und das noninvasive Grading mögliche Indikationen für die FDG-PET darstellen.

Literaturverzeichnis

1. Lemerle J, Voûte PA, Tournade MF, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy, single versus multiple courses of Actinomycin D, in the treatment of Wilms tumor. Preliminary results of a controlled clinical trial conducted by the International Society of Pediatric Oncology (SIOP). *Cancer* 38:647-654,1976
2. Weirich A, Ludwig R, Graf N, et al. Survival in nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH with respect to relapse and morbidity. *Ann Oncol* 15:808-820, 2004
3. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 20:776-90, 2002
4. Cangir A, Vietti TJ, Gehan EA, et al. Ewing's sarcoma metastatic at diagnosis. Results and comparisons of two intergroup Ewing's sarcoma studies. *Cancer* 66:887-93, 1990
5. Paulussen M, Ahrens S, Burdach S, et al. Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor: survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Studies. *Ann Oncol* 9:275-81, 1998
6. Koscielniak E, Harms D, Henze G, et al. Results of treatment for soft tissue sarcoma in childhood and adolescence: a final report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study CWS-86. *J Clin Oncol* 17:3706-19, 1999
7. Winkler K, Beron G, Delling G, et al. Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized cooperative trial (COSS-82) with

salvage chemotherapy based on histological tumor response. J Clin Oncol 6:329-337, 1988

8. Fuchs N, Bielack SS, Epler D, et al. Long-term results of the co-operative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. Ann Oncol 9:893-899, 1998
9. Koscielniak E, Jurgens H, Winkler K, et al. Treatment of soft tissue sarcoma in childhood and adolescence. A report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study. Cancer 70:2557-2567, 1992
10. Paulussen M, Craft AW, Lewis I, et al. European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study-92. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment--cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. J Clin Oncol 26:4385-4393, 2008
11. Paulussen M, Fröhlich B, Jürgens H. Ewing tumour: incidence, prognosis and treatment options. Paediatr Drugs 3:899-913, 2001
12. Koscielniak E, Morgan M, Treuner J. Soft tissue sarcoma in children: prognosis and management. Paediatr Drugs 4:21-28, 2002
13. Winkler K, Bielack SS, Delling G, et al. Treatment of osteosarcoma: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). Cancer Treat Res 62:269-277, 1993
14. EURO-E.W.I.N.G. Studienprotokoll, protocol version Dec-1999, 2nd edition Nov-2001

15. EURAMOS Studienprotokoll; EURAMOS 1 Protocol, Version 1.0, 30 September 2004
16. CWS-2002P Studienprotokoll, Fassung Januar 2003
17. Studienprotokoll SIOP 2001/GPOH, Version 2.0, Januar 2003
18. De Kraker J, Lemerle J, Voute PA, et al. Wilm's tumor with pulmonary metastases at diagnosis: the significance of primary chemotherapy. International Society of Pediatric Oncology Nephroblastoma Trial and Study Committee. *J Clin Oncol* 8:1187-1190, 1990
19. Schleiermacher G, Peter M, Oberlin O, et al. Increased risk of systemic relapses associated with bone marrow micrometastasis and circulating tumor cells in localized ewing tumor. *J Clin Oncol* 21:85-91, 2003
20. Longhi A, Errani C, De Paolis M, et al. Primary bone osteosarcoma in the pediatric age: state of the art. *Cancer Treat Rev* 32:423-36, 2006
21. Fuchs B, Valenzuela RG, Petersen IA, et al. Ewing's sarcoma and the development of secondary malignancies. *Clin Orthop Relat Res* 415:82-9, 2003
22. Paulino AC. Malignant neoplasms after treatment for metachronous bilateral Wilms' tumor: a literature review. *Pediatr Hematol Oncol* 16:533-8, 1999
23. Weirich A, Leuschner I, Harms D, et al. Clinical impact of histologic subtypes in localized non-anaplastic nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP 9/GPOH. *Ann Oncol* 12:311-319, 2001
24. Ora I, van Tinteren H, Bergeron C, et al. SIOP Nephroblastoma Study Committee. Progression of localised Wilms' tumour during preoperative

chemotherapy is an independent prognostic factor: a report from the SIOP 93-01 nephroblastoma trial and study. *Eur J Cancer* 43:131-136, 2007

25. Salzer-Kuntschik M, Brand G, Delling G. Determination of the degree of morphological regression following chemotherapy in malignant bone tumors. *Pathologie* 4:135-141, 1983
26. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Branscheid D, et al. Second and subsequent recurrences of osteosarcoma: presentation, treatment, and outcomes of 249 consecutive cooperative osteosarcoma study group patients. *J Clin Oncol* 27:557-65, 2009
27. Dome JS, Liu T, Krasin M, et al. Improved survival for patients with recurrent Wilms tumor: the experience at St. Jude Children's Research Hospital. *J Pediatr Hematol Oncol* 24:192-198, 2002
28. Grundy P, Breslow N, Green DM, et al. Prognostic factors for children with recurrent Wilms' tumor: results from the Second and Third National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 7:638-647, 1989
29. Miser JS, Tournade MF. The management of relapsed Wilms tumor. *Hematol Oncol Clin North Am* 9:1287-1302, 1995
30. Fröhlich B, Ahrens S, Burdach S, et al. High-dosage chemotherapy in primary metastasized and relapsed Ewing's sarcoma. *(E)CESS Klin Padiatr* 211:284-90, 1999
31. Bacci G, Briccoli A, Longhi A, et al. Treatment and outcome of recurrent osteosarcoma: experience at Rizzoli in 235 patients initially treated with neoadjuvant chemotherapy. *Acta Oncol* 44:748-55, 2005

32. Franzius C, Sciuk J, Daldrup-Link HE, et al. FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumours: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 27:1305-1311, 2000
33. Franzius C, Daldrup-Link HE, Sciuk J, et al. FDG-PET for detection of pulmonary metastases from malignant primary bone tumors: comparison with spiral CT. *Ann Oncol* 12:479-486, 2001
34. Franzius C, Sciuk J, Brinkschmidt C, et al. Evaluation of chemotherapy response in primary bone tumors with F-18 FDG positron emission tomography compared with histologically assessed tumor necrosis. *Clin Nucl Med. J Pediatr Hematol Oncol* 29:9-14, 2000
35. Gyorke T, Zajic T, Lange A, et al. Impact of FDG PET for staging of Ewing sarcomas and primitive neuroectodermal tumours. *Nucl Med Commun* 27:17-24, 2006
36. Klem ML, Grewal RK, Wexler LH, et al. PET for staging in rhabdomyosarcoma: an evaluation of PET as an adjunct to current staging tools. *J Pediatr Hematol Oncol* 29:9-14, 2007
37. Furth C, Amthauer H, Denecke T, et al. Impact of whole-body MRI and FDG-PET on staging and assessment of therapy response in a patient with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 15;47:607-11, 2006
38. Furth C, Denecke T, Steffen I, et al. Correlative imaging strategies implementing CT, MRI, and PET for staging of childhood Hodgkin disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 28:501-12, 2006
39. Furth C, Steffen IG, Amthauer H, et al. Early and late therapy response assessment with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pediatric Hodgkin's lymphoma: analysis of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol* 27:4385-91, 2009

40. Amthauer H, Furth C, Denecke T, et al. FDG-PET in 10 children with non-Hodgkin's lymphoma: initial experience in staging and follow-up. *Klin Padiatr* 217:327-333, 2005
41. Körholz D, Kluge R, Wickmann L et al. Importance of F18-fluorodeoxy-D-2-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for staging and therapy control of Hodgkin's lymphoma in childhood and adolescence - consequences for the GPOH-HD 2003 protocol. *Onkologie* 26:489-493, 2003
42. Shulkin BL, Chang E, Strouse PJ, et al. PET FDG studies of Wilms tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* 19:334-338, 1997
43. Nair N, Ali A, Green AA, et al. Response of Osteosarcoma to Chemotherapy. Evaluation with F-18 FDG-PET Scans *Clin Positron Imaging* 3:79-83, 2000
44. Hawkins DS, Rajendran JG, Conrad EU 3rd, et al. Evaluation of chemotherapy response in pediatric bone sarcomas by [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography. *Cancer* 94:3277-3284, 2002
45. Hawkins DS, Schuetze SM, Butrynski JE, et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol* 23:8828-8834, 2005
46. Schulte M, Brecht-Krauss D, Werner M, et al. Evaluation of neoadjuvant therapy response of osteogenic sarcoma using FDG PET. *J Nucl Med* 40:1637-1643, 1999
47. Hamada K, Tomita Y, Inoue A, et al. Evaluation of chemotherapy response in osteosarcoma with FDG-PET. *Ann Nucl Med* 23:89-95, 2009

48. Schek N, Hall BL, Finn OJ. Increased glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase gene expression in human pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 48:6354-6359, 1988
49. Higashi T, Tamaki N, Honda T, et al. Expression of glucose transporters in human pancreatic tumors compared with increased FDG accumulation in PET study. *J Nucl Med* 38:1337-44, 1997
50. Reddick RL, Michelitch HJ, Levine AM, et al. Osteogenic sarcoma: a study of the ultrastructure. *Cancer* 45:64-71, 1980
51. Torabi M, Aquino SL, Harisinghani MG. Current concepts in lymph node imaging. *J Nucl Med* 45:1509-1518, 2004
52. Golder WA. Lymph node diagnosis in oncologic imaging: a dilemma still waiting to be solved. *Onkologie* 27:194-199, 2004
53. Kleis M, Daldrup-Link H, Matthay K, et al. Diagnostic value of PET/CT for the staging and restaging of pediatric tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36:23-36, 2009
54. Franzius C, Jürgens K, Vormoor J. PET/CT with Diagnostic CT in the Evaluation of Childhood Sarcoma. *AJR* 186:581-582, 2006
55. Franzius C, Juergens KU. PET/CT in paediatric oncology: indications and pitfalls. *Pediatr Radiol* 3:446-9, 2009
56. McCarville MB, Christie R, Daw NC, et al. PET/CT in the evaluation of childhood sarcomas. *AJR Am J Roentgenol.* 184:1293-304, 2005
57. Pan G, Raymond AK, Carrasco CH, et al. Osteosarcoma: MR imaging after preoperative chemotherapy. *Radiology* 174:517-526, 1990

- 58.Holscher HC, Bloem JL, Nooy MA, et al. The value of MR imaging in monitoring the effect of chemotherapy on bone sarcomas. *AJR Am J Roentgenol* 154:763-769, 1990
- 59.Holscher HC, Bloem JL, Vanel D, et al. Osteosarcoma: chemotherapy-induced changes at MR imaging. *Radiology* 182:839-844, 1992
- 60.MacVicar AD, Olliff JF, Pringle J, et al. Ewing sarcoma: MR imaging of chemotherapy-induced changes with histologic correlation. *Radiology* 184:859-864, 1992
- 61.Van der Woude HJ, Bloem JL, Holscher HC, et al. Monitoring the effect of chemotherapy in Ewing's sarcoma of bone with MR imaging. *Skeletal Radiol* 23:493-500, 1994
- 62.Van der Woude HJ, Bloem JL, Hogendoorn PC. Preoperative evaluation and monitoring chemotherapy in patients with high-grade osteogenic and Ewing's sarcoma: review of current imaging modalities. *Skeletal Radiol* 27:57-71, 1998
- 63.Uhl M, Saueressig U, Koehler G, et al. Evaluation of tumor necrosis during chemotherapy with diffusion-weighted MR imaging. Preliminary results in osteosarcomas. *Pediatr Radiol* 36:1306-1311, 2006
- 64.Brisse H, Ollivier L, Edeline V, et al. Imaging of malignant tumors of the long bones in children: monitoring response to neoadjuvant chemotherapy and preoperative assessment. *Pediatr Radiol* 34:595-605, 2004
- 65.Onikul E, Fletcher BD, Parham DM, et al. Accuracy of MR imaging for estimating intraosseous extent of osteosarcoma. *AJR Am J Roentgenol* 167:1211-1215, 1996

66. Erlemann R, Sciuk J, Bosse A, et al. Response of osteosarcoma and Ewing sarcoma to preoperative chemotherapy: assessment with dynamic and static MR imaging and skeletal scintigraphy. *Radiology* 175:791-796, 1990
67. Fletcher BD. Response of osteosarcoma and Ewing sarcoma to chemotherapy: imaging evaluation. *AJR Am J Roentgenol* 157:825-833, 1991
68. Verstraete KL, Dierick A, De Deene Y, et al. First-pass images of musculoskeletal lesions: a new and useful diagnostic application of dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Imaging* 12:687-702, 1994
69. Reddick WE, Wang S, Xiong X, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of regional contrast access as an additional prognostic factor in pediatric osteosarcoma. *Cancer* 91:2230-2237, 2001
70. Dutour A, Decouvelaere AV, Monteil J, et al. ¹⁸F-FDG PET SUVmax correlates with osteosarcoma histologic response to neoadjuvant chemotherapy: preclinical evaluation in an orthotopic rat model. *J Nucl Med* 50:1533-40, 2009
71. Reinhard H, Semler O, Burger D, et al. Results of the SIOP 93-01/GPOH trial and study for the treatment of patients with unilateral nonmetastatic Wilms Tumor. *Klin Padiatr* 216:132-140, 2004
72. Moinul Hossain AK, Shulkin BL, Gelfand M, et al. FDG positron emission tomography/computed tomography studies of Wilms' tumor. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010
73. Metzger ML, Dome JS. Current therapy for Wilms' tumor. *Oncologist* 10:815-826; 2007
74. Mitchell C, Pritchard-Jones K, Shannon R, et al. For the United Kingdom Cancer Study Group. Immediate nephrectomy versus preoperative

chemotherapy in the management of non-metastatic Wilms' tumour: results of a randomised trial (UKW3) by the UK Children's Cancer Study Group. *Eur J Cancer* 42:2554-2562, 2006

75. Boccon-Gibod L, Rey A, Sandstedt B, et al. Complete necrosis induced by preoperative chemotherapy in Wilms tumor as an indicator of low risk: report of the international society of paediatric oncology (SIOP) nephroblastoma trial and study 9. *Med Pediatr Oncol* 34:183-190, 2000

Anhang

Anhang 1

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

Kinder und Jugendliche mit histologisch gesicherten Ewing-Sarkomen (EWS), Osteosarkomen (OS), Weichteilsarkomen (RMS) und Wilms-Tumoren (WT), welche im Rahmen der jeweiligen Therapieoptimierungsstudien therapiert wurden.

Ausschlusskriterien:

- Kinder < 1 Jahr
- Jugendliche > 18 Jahre (bei Erstdiagnose)
- Therapiebeginn vor initialer Untersuchung
- Diabetes mellitus
- Schwangerschaft oder stillende Mütter
- Patienten nach § 88 StrhISchV (Verwahrung und Heimunterbringung)
- Kontrastmittelunverträglichkeiten oder –allergien
- Patienten mit Herzschrittmacher
- an anderen bildgebenden, nuklearmedizinischen Studien teilnehmende Patienten

Anhang 2

Standardformeln zur Tumorummetrie

Bei allen Tumoren wurden anhand der lokalen MRT die längste Tumorausdehnung in allen 3 Dimensionen bestimmt und das Volumen dann anhand der Standardformeln (gemäß den Studienprotokollen) berechnet (s. u.). Als potentieller Marker für ein Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie diente die Reduktion des Tumorummens im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung.

Zylindrische Tumoren: $\text{Vol} = [A \times B \times C \times 0.75]$

Sphärische Tumoren: $\text{Vol} = [A \times B \times C \times 0.52]$

Anhang 3

Weitere Parameter der statischen MRT

Als weitere Parameter der statischen MRT wurden die Änderung des T2-Signals, die Abnahme der Kontrastmittelaufnahme sowie die Reduktion des Weichteilmantels (falls vorhanden) analysiert, wobei alle 3 Parameter anhand eines 5-Punkte-Scores bewertet wurden (s. u.). Für die Parameter Kontrastmittelanreicherung und Weichteilmantel erfolgte die Bewertung direkt aus dem 5-Punkt-Score, wobei der cut-off-Wert jeweils so gewählt wurde, dass die besten diagnostischen Parameter erzielt wurden (Kontrastmittelanreicherung: ≤ 3 ; Weichteilanteil: ≤ 2). Beim Parameter T2-Signal erfolgte anhand des Scores eine Umsetzung in einen binären Code (Änderung=Response; Keine Änderung=Non-Response), da sich das T2-Signal bei einer Response in beide Richtungen (Steigerung infolge eines Ödems, Reduktion als Folge von Narbengewebe) ändern kann.

	Weichteilanteil	Kontrastmittelanreicherung	T2-Signal-Intensität
1	Komplette Rückbildung	Komplette Reduktion	Hell wie Wasser
2	Deutliche Rückbildung (>50 %)	Deutliche Reduktion (>50 %)	Hell
3	Minimale Rückbildung (<50 %)	Minimale Reduktion (<50 %)	Isintens zu Muskulatur
4	Keine Änderung	Keine Änderung	Dunkler als Muskulatur
5	Zunahme	Zunahme	Dunkel (Verkalkung)

Anhang 4

FDG-PET-Untersuchungsprotokoll

Alle Untersuchungen wurden an einem PET-Vollring-Scanner durchgeführt. Kleinkinder wurden unter Überwachung sediert. Nach einer Fastenperiode von 6-8 Stunden und einer Kontrolle des Blutzuckerspiegels (Zielwert < 110 mg/dl) wurde der PET-Tracer F18-FDG intravenös injiziert. Die applizierte Aktivität richtete sich stets nach den Empfehlungen der „Paediatric Task Group“ der „European Association of Nuclear Medicine (EANM)“ (s. u.). Im Anschluss erfolgt nach ca. 10 Minuten die Gabe von Furosemid (0,5 mg/kg KG) zur Beschleunigung der renalen Eliminierung

des FDG und Reduzierung der Strahlenexposition. Nach 60-90 Minuten wurden alle Patienten zur Blasenentleerung aufgefordert. Im Anschluss erfolgte die Ganzkörperuntersuchung am jeweiligen Vollring-PET-Scanner. Diese schloss definitionsgemäß eine Messung von der Schädelbasis bis zu den proximalen Oberschenkeln ein, wofür im Schnitt 5 bis 7 Bettpositionen mit einer Messzeit von je 12 Minuten benötigt wurden. Die 12 Minuten wiederum bestanden aus einer 8-minütigen Phase der Emissionsmessung und einer 4-minütigen Transmissionsmessung zum Zwecke der Schwächungskorrektur. Die Schichtdicke betrug jeweils < 5 mm. Im Anschluss erfolgte die digitale Rekonstruktion der Daten, so dass Bilder in koronarer, axialer und sagittaler Schnittführung konstruiert wurden. Bei Kindern wird nach den Empfehlungen der Paediatric Task Group der EANM die anzuwendende Aktivität durch Multiplikation der für Erwachsene empfohlenen Dosis mit einem Korrekturfaktor errechnet:

Körpergewicht = Anteil an der Erwachsenenendosis.

3 kg = 0.10	22 kg = 0.50	42 kg = 0.78
4 kg = 0.14	24 kg = 0.53	44 kg = 0.80
6 kg = 0.19	26 kg = 0.56	46 kg = 0.82
8 kg = 0.23	28 kg = 0.58	48 kg = 0.85
10 kg = 0.27	30 kg = 0.62	50 kg = 0.88
12 kg = 0.32	32 kg = 0.65	52-54 kg = 0.90
14 kg = 0.36	34 kg = 0.68	56-58 kg = 0.92
16 kg = 0.40	36 kg = 0.71	60-62 kg = 0.96
18 kg = 0.44	38 kg = 0.73	64-66 kg = 0.98
20 kg = 0.46	40 kg = 0.76	68 kg = 0.99

Anhang 5

Berechnung des SUVmax

$$\text{SUVmax} = \frac{\text{zerfallskorrigierte Aktivität im Tumor [MBq x g}^{-1}\text{]}}{\text{applizierte Aktivität [MBq x kg Körpergewicht}^{-1}\text{]}}$$

Anhang 6

Übersicht über die diagnostischen Parameter für das Therapiemonitoring bei den Ewing-Sarkomen (EWS) und den Osteosarkomen (OS). (SUV: maximaler Standard-Uptake Value; Δ SUV: Reduktion des SUVmax nach neoadjuvanter Therapie; SUV2: SUVmax nach neoadjuvanter Therapie; VI: visuelle Auswertung; VOL: Volumen des Primärtumors; Δ VOL: Volumenreduktion des Primärtumors nach neoadjuvanter Therapie; WT: Weichteilanteil; KM: Kontrastmittelanreicherung; T2: T2-gewichtete Sequenzen; n: Anzahl der Patienten; PPV: positiv prädiktiver Wert; NPV: negativ prädiktiver Wert; N/A: keine Auswertung möglich)

	FDG-PET			MRT/CT			
	Δ SUV	SUV2	VI	Δ VOL	WT	KM	T2
Gesamt	n=26			n=27		n=24	
Sensitivität	88 %	88 %	100 %	82 %	N/A	56 %	69 %
Spezifität	80 %	80 %	70 %	60 %	N/A	88 %	62 %
PPV	88 %	88 %	84 %	78 %	N/A	90 %	79 %
NPV	80 %	80 %	100 %	67 %	N/A	50 %	50 %
Korrektheit	85 %	85 %	89 %	74 %	N/A	67 %	67 %
EWS	n=15			n=16		n=13	
Sensitivität	91 %	100 %	100 %	50 %	83 %	55 %	82 %
Spezifität	50 %	50 %	25 %	75 %	0 %	100 %	50 %
PPV	83 %	85 %	79 %	86 %	71 %	100 %	90 %
NPV	67 %	100 %	100 %	33 %	0 %	29 %	33 %
Korrektheit	80 %	87 %	80 %	56 %	63 %	62 %	77 %
OS	n=11			n=11		n=11	
Sensitivität	100 %	80 %	100 %	40 %	N/A	60 %	40 %
Spezifität	83 %	100 %	100 %	100 %	N/A	100 %	67 %
PPV	83 %	100 %	100 %	100 %	N/A	100 %	50 %
NPV	100 %	86 %	100 %	67 %	N/A	75 %	57 %
Korrektheit	91 %	91 %	100 %	73 %	N/A	82 %	55 %

Originalarbeiten und Erklärung über den Anteil an den Publikationen

Herr **Daniel Misch** hat unter meiner Betreuung eine Dissertation mit dem Thema:

„Die Rolle der Positronen-Emissions-Tomographie mit 2-deoxy-2[¹⁸F]Fluoro-D-Glukose bei Kindern und Jugendlichen mit malignen Sarkomen und Wilms-Tumoren (PET2003-Studie)“ angefertigt. Sein Anteil an den angefertigten Publikationen im Einzelnen beträgt:

Voelker T, Denecke T, Steffen I, **Misch D**, Schönberger S, Plotkin M, Ruf J, Furth C, Stöver B, Hautzel H, Henze G, Amthauer H. The use of Positron Emission Tomography for Staging of Pediatric Sarcoma Patients: Results of a Prospective Multicenter Trial. J Clin Oncol. 2007 Dec 1;25(34):5435-41.

Studiendesign:	10	Literaturecherche:	50
Datenakquisition:	20	Datenprozessierung:	40
Statistische Auswertung:	10	Manuskripterstellung:	40

Misch D, Steffen IG, Schönberger S, Voelker T, Furth C, Stöver B, Hautzel H, Henze G, Amthauer H, Denecke T. Evaluation of Positron Emission Tomography for Staging, Preoperative Response Assessment and Posttherapeutic Evaluation in Children with Wilms Tumor. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008 Sep;35(9):1642-50.

Studiendesign:	10	Literaturecherche:	80
Datenakquisition:	20	Datenprozessierung:	80
Statistische Auswertung:	10	Manuskripterstellung:	80

Denecke T, Hundsdörfer P, **Misch D**, Steffen IG, Schönberger S, Furth C, Plotkin M, Ruf J, Hautzel H, Stöver B, Kluge R, Bierbach U, Otto S, Beck JF, Franzius C, Henze G, Amthauer H. Assessment of histological response of paediatric bone sarcomas using FDG PET in comparison to morphological volume measurement and standardized MRI parameters. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010 Oct;37(10):1842-53

Studiendesign:	10	Literaturecherche:	80
Datenakquisition:	20	Datenprozessierung:	80
Statistische Auswertung:	10	Manuskripterstellung:	50

Berlin, 09.07.2012

Univ.-Prof. Dr. med. Holger Amthauer

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Originalarbeiten

- 1 Furth C*, Denecke T*, Ruf J, Steffen I, Volker T, **Misch D**, Vondran F, Plotkin M, Stöver B, Henze G, Lemke AJ, Amthauer H. Correlative imaging strategies implementing CT, MRI and PET for staging of childhood Hodgkin's disease. J Pediatr Hema Oncol. 2006; 28:501-512. *geteilte Erstautorenschaft

- 2 Völker T, Denecke T, Steffen I, **Misch D**, Schönberger S, Plotkin M, Ruf J, Furth C, Stöver B, Hautzel H, Henze G, Amthauer H. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. J Clin Oncol. 2007; 34:5435-5441.

- 3 **Misch D**, Steffen IG, Schönberger S, Voelker T, Furth C, Stöver B, Hautzel H, Henze G, Amthauer H, Denecke T. Use of positron emission tomography for staging, preoperative response assessment and posttherapeutic evaluation in children with Wilms tumour. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008; 35:1642-1650.

- 4 Furth C, Steffen IG, Amthauer H, Ruf J, **Misch D**, Schönberger S, Kobe C, Denecke T, Stöver B, Hautzel H, Henze G, Hundsdorfer P. Early and late therapy response assessment with FDG-PET in pediatric Hodgkin Lymphoma: analysis of a prospective multicenter trial. J Clin Oncol. 2009; 27(26):4385-91

- 5 Denecke T, Hundsdorfer P, **Misch D**, Steffen IG, Schönberger S, Furth C, Plotkin M, Ruf J, Hautzel H, Stöver B, Kluge R, Bierbach U, Otto S, Beck JF, Franzius C, Henze G, Amthauer H. Assessment of histological response of paediatric bone sarcomas using FDG PET in comparison to morphological volume measurement and standardized MRI parameters. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008; 37(10):1842-53

Übersichtsarbeiten

1 Furth C, Hundsdörfer P, Schönberger S, Steffen I, Ruf J, **Misch D**, Denecke T, Stöver B, Hautzel H, Henze G, Amthauer H. PET2003: Interim Analyse der diagnostischen Wertigkeit der FDG-PET für das Initialstaging von Kindern mit Hodgkin- und Non-Hodgkin Lymphomen. Kind und Radiologie. 2008; 2:25-33.

Abstracts/Poster/Vorträge

1 **Misch D**, Denecke T, Steffen I, Völker T, Stöver B, Schönberger S, Plotkin M, Henze G, Amthauer H. Ergebnisse einer prospektiven Multizenterstudie zum Einsatz der FDG-PET im Vergleich zur radiologischen Standarddiagnostik beim Initialstaging von malignen Sarkomen im Kindes- und Jugendalter. Deutscher Röntgenkongress 2007

2 **Misch D**, Völker T, Ruf J, Furth C, Stöver B, Henze G, Amthauer H. Einsatz der FDG-PET bei Kindern mit Nephro- und Neuroblastomen: Erste Ergebnisse einer prospektiven Pilotstudie. DGN 2006

3 Denecke T, **Misch D**, Steffen I, Voelker T, Schönberger S, Plotkin M, Ruf J, Stöver B, Hautzel H, Henze G, Amthauer H. Preoperative Prediction of Response to Neoadjuvant Treatment of Pediatric Bone Sarcomas by FDG-PET and MRI – Results of a Prospective Multicenter Trial. EANM 2007

4 Amthauer H, Furth C, Denecke T, Ruf J, **Misch D**, Völker T, Stoever B, Felix R, Henze G. FDG-PET and conventional imaging methods in staging childhood Hodgkin's disease: Additional value of image fusion? Eur J Nucl Med Mol Imag. 2005; 32:S75.

- 5 Voelker T, Sinha K, Steffen I, **Misch D**, Furth C, Hautzel H, Stoever B, Schuhmacher R, Henze G, Amthauer H. FDG-PET imaging for staging and follow-up of malignant pediatric sarcomas: preliminary results of a prospective multicenter study. Eur J Nucl Med Mol Imag. 2005; 32:S75.
- 6 Furth C, Voelker T, Ruf J, Denecke T, **Misch D**, Hautzel H, Beck JF, Stöver B, Henze G, Amthauer H. Paediatric Non-Hodgkin Lymphoma: Evaluation of FDG-PET for initial staging and therapy monitoring. Eur J Nucl Med Mol Imag. 2006; 33:S124.
- 7 Furth C, Steffen I, Denecke T, Schönberger S, **Misch D**, Stöver B, Hautzel H, Henze G, Amthauer H. PET with F18-FDG for prediction of response to therapy in pediatric Hodgkin lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imag. 2007; 34:S235.
- 8 Furth C, Voelker T, Ruf J, Denecke T, **Misch D**, Hautzel H, Beck JF, Stöver B, Henze G, Amthauer H. Paediatric Non-Hodgkin Lymphoma: Evaluation of FDG-PET for initial staging and therapy monitoring. EANM 2006
- 9 Furth C, Steffen I, Denecke T, Schönberger S, **Misch D**, Stöver B, Hautzel H, Henze G, Amthauer H. PET with F18-FDG for prediction of response to therapy in pediatric Hodgkin lymphoma. EANM 2007

Berlin, den 09.07.2012

Daniel Misch

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Daniel Misch, dass ich die Dissertation mit dem Titel „Die Rolle der Positronen-Emissions-Tomographie mit 2-deoxy-2[¹⁸F]Fluoro-D-Glukose bei Kindern und Jugendlichen mit malignen Sarkomen und Wilms-Tumoren (PET2003-Studie)“ eigenständig verfasst und neben den genannten Quellen keine weiteren Hilfsmittel benutzt habe. Die Arbeit wurde ohne die Hilfe Dritter verfasst und enthält auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten.

Berlin, den 09.07.2012

Daniel Misch

Danksagung

Der größte Dank gilt Herrn Prof. Dr. med Holger Amthauer für sein außerordentliches Engagement als Studienleiter der Studie „PET2003“ und als Mentor meiner Dissertation. Durch seine umfassende wissenschaftliche wie menschliche Betreuung war es mir möglich, diese Dissertation in diesem Umfang fertig zu stellen.

Ferner möchte ich mich bei allen Kollegen bedanken, welche an der unmittelbaren Durchführung der Studie „PET2003“ beteiligt waren. Insbesondere sind an dieser Stelle Dr. med. Timm Denecke, Ingo Steffen, Dr. med. Christian Furth, Dr. med. Thomas Voelker, Dr. med. Juri Ruf, Dr. med. Patrick Hundsdörfer, Professor Dr. med. Dr. h.c. Günter Henze und Frau Professor Dr. med. Brigitte Stöver zu nennen.

Ein großer Dank geht ebenfalls an alle Kollegen der weiteren Zentren für die stets gute Zusammenarbeit und vorbildliche Unterstützung.

Als letztes bedanke ich mich bei meiner Familie und all den Menschen, die mich auf diesem Wege unterstützt haben.