

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

DISSERTATION

Entwicklung eines neuen Algorithmus bei Kindern mit malignen
Lymphomen. Die Rolle der Positronen-Emissions-Tomographie
mit 2-deoxy-2[¹⁸F]Fluoro-D-Glukose (PET2003-Studie)

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christian Furth

aus Prenzlau

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. H. Amthauer
2. Prof. Dr. J. Hierholzer
3. Prof. Dr. W. Brenner

Datum der Promotion: 18.09.2009

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
1 Abstract	4
2 Einleitung, Zielstellung	6
3 Methodik, Ergebnisse, Diskussion	7
4 Referenzen	19
5 Appendix	27
6 Erklärung geleisteter Anteil	38
7 Lebenslauf	39
8 Publikationsverzeichnis	40
9 Danksagung	41
10 Originalarbeiten	46

Zusammenfassung

1 Abstract

Ziel der Arbeit: Prospektive und multizentrische Evaluation der Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) unter Verwendung des Tracers 2-deoxy-2[¹⁸F]Fluoro-D-Glukose (FDG) für das Staging, Therapie-Monitoring und die Rezidivvorhersage bei Kindern und Jugendlichen mit Erkrankung an einem Hodgkin- (HL) oder Non-Hodgkin-Lymphom (NHL).

Methoden: 60 Patienten >1 Jahr und <18 Jahren mit einem HL (n=40, 20 weiblich, 20 männlich; Durchschnittsalter 15,4 Jahre; Spannweite 4,0 - 17,9 Jahre) oder NHL (20, 6 weiblich, 14 männlich; Durchschnittsalter 12,1 Jahre; Spannweite 2,8 - 17,6 Jahre) wurden eingeschlossen. Die Patienten erhielten additiv zur protokollgemäß vorgesehenen konventionellen Bildgebung (conventional imaging methods [CIM]) eine FDG-PET für das initiale Staging (PET-1) und eine frühe PET (PET-2) nach Abschluss von 2 Zyklen Chemotherapie (CTx). Patienten mit einem intermediären und höheren Stadium (HL, NHL >IA/B/IIA) erhielten zusätzlich eine späte PET (PET-3) nach Abschluss der gesamten CTx vor Radiatio (RTx). Die PET-Auswertung erfolgte visuell sowie für Teile des untersuchten Kollektivs semi-quantitativ mittels Analyse des „maximal standardized uptake values“ (SUVmax). Für jeden Patienten wurden 21 nodale und 6 extranodale Regionen zu jedem Untersuchungszeitpunkt ausgewertet, dokumentiert und mit den Ergebnissen der CIM verglichen. Der „standard of reference“ (SOR) umfasste die histologische Sicherung sowie alle zur Verfügung stehenden klinischen und bildgebenden Daten im Verlauf.

Ergebnisse: In der Gruppe der NHL Patienten ergab das Initialstaging mittels PET ein Up-Staging bei 3 Pat. mit einhergehender Änderung der Risikostratifizierung und Intensivierung der geplanten CTx in 2 Fällen. Bei keinem Patienten mit negativer PET-2 Untersuchung trat in der Folge ein Rezidiv auf. Patienten mit positivem PET-2 und besonders PET-3 haben ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv (n=1) oder eine Progression (n=2).

Für Kinder mit HL erreichten PET und CIM für die initiale Stadien- und Therapiegruppeneinteilung eine annähernd gleiche Korrektheit von 90% für CIM resp. 92% für die PET. Durch die korrelative Befundung (side-by-side Analyse [SBS]) der CIM und

PET Bilddaten konnte die Korrektheit von 92% auf 96% verbessert werden. Durch die retrospektive Bildfusion (image fusion [IF]) wurde eine Korrektheit von 98% erzielt und eine signifikante Verbesserung der Befundungssicherheit ($p < 0,001$) erreicht.

Keiner der HL-Patienten mit einem negativen PET-2 und/oder PET-3 erkrankte an einem Rezidiv (Sensitivität 100%, negativ prädiktiver Wert [NPV] 100%). Bei 2 Patienten trat ein Rezidiv auf (PET-2 und -3 positiv). Nur ein Patient konnte richtig positiv durch die CIM (CIM-2) erfasst werden. Schlussfolgernd waren PET-2/-3 der CIM-2/-3 überlegen (Spezifität 68% vs. 3% bzw. 78% vs. 11%; $p < 0,001$). Durch die additive Analyse der SUVmax-Reduktion von PET-1 zu PET-2 konnte die Spezifität für die PET-2 auf 97% verbessert werden, wobei ein cut-off von 58% SUVmax-Reduktion berechnet wurde (Sensitivität 100%; Spezifität 97%; AUC 0,987; $p < 0,024$).

Schlussfolgerung:

Mittels PET wird die initiale Stadien- und Therapiegruppenzuordnung in beiden Lymphomentitäten verbessert. Für das Therapie-Monitoring ist die PET dem bisher angewandten diagnostischen Algorithmus überlegen. Patienten mit einem negativen PET im Verlauf haben eine exzellente Prognose. Patienten mit positiven PET Untersuchungen während und nach Abschluss der Chemotherapie zeigen ein höheres Risiko für ein Rezidiv der Grunderkrankung.

2 Einleitung und Zielstellung

Durch die aktuell gültigen Therapieoptimierungsprotokolle (TOP) der pädiatrischen Onkologie werden teils exzellente Heilungsraten erzielt. Insbesondere für Kinder, die an einem Hodgkin- (HL) oder Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) erkranken, werden Heilungsraten zwischen 80 - 94% erreicht [1-5]. Ursächlich ist hierfür die Einführung und Etablierung individualisierter, risikoadaptierter Kombinationsprotokolle aus Radio- und Chemotherapie (RCTx) unter dem Dach der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Angesichts der hohen Heilungsraten stehen zunehmend zwei Fragen im Mittelpunkt der diagnostisch – Bild gebenden Rationale. Zum Einen ist zu klären, inwieweit die in der Literatur beschriebenen diskordanten Befunde (7 - 8%) der konventionellen Bildgebung (CIM) im Vergleich zur Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eine weitere Verbesserung des initialen Staging bewirken [6, 7]. Zum Zweiten rückt zunehmend die Frage der Therapietoxizitätsminderung bei gleichzeitiger Verbesserung des Event-Free-Survival (EFS) in den Fokus wissenschaftlicher Studien, da insbesondere für Kinder und Jugendliche nicht allein das Überleben, sondern auch die Begrenzung von Nebenwirkungen und therapieassoziierten Zweitmalignomen entscheidend ist. Ein pädiatrisch-onkologisches Behandlungskonzept, das dieser Tatsache Rechnung trägt, sollte das Ansprechen auf die Therapie berücksichtigen.

Das Spektrum diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten ist durch die rasche Entwicklung neuer Techniken und Verfahren sehr vielfältig geworden. Daher ist es von entscheidender Bedeutung, diejenigen Methoden herauszufiltern, die einen tatsächlichen diagnostischen und therapeutischen Zugewinn für die betroffenen Kinder ermöglichen und somit entsprechend neue Algorithmen für die Implementierung dieser Verfahren zu etablieren [8]. Hier bietet die PET als funktionale Ganzkörperuntersuchung mit dem Tracer 2-deoxy-2-[¹⁸F]Fluoro-D-Glukose einen möglichen Ansatzpunkt [8-16]. Maligne transformierte Zellen verstoffwechseln verstärkt Glukose, was durch eine Überexpression der Glukosetransporter 1 und 3 sowie glykolytischer Schlüsselenzyme zu erklären ist [17, 18]. Hieraus ableitend ist es Ziel dieser Studie, den Stellenwert der FDG-PET für das initiale Staging und die Therapiekontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit malignem Lymphom zu evaluieren, um eine diagnostische Grundlage für eine weitere Individualisierung der Risikostratifizierung und Therapieoptionen zu schaffen.

3 Methodik, Ergebnisse, Diskussion

Patienten und Methodik

Der Durchführung der klinischen Studie „PET2003“ wurde nach Antrag zur Beurteilung eines medizinischen Forschungsvorhabens im Fachbereich Humanmedizin durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin, Charité – Universitätsmedizin Berlin zugestimmt. Weiterhin wurde die Genehmigung der Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen in der medizinischen Forschung gemäß §§ 23 und 24 Strahlenschutzverordnung beim Bundesamt für Strahlenschutz (BFS, Salzgitter) eingeholt sowie die Untersuchungen bei der zuständigen Landesbehörde, dem Landesamt für Arbeitsschutz, Gesundheitsschutz und Technische Sicherheit (LAGetSi, Berlin) angezeigt. Die Förderung des Studienvorhabens erfolgte durch die Deutsche Krebshilfe e.V. (Fördernummer 50-2714-He 1).

Im Zeitraum Dezember 2003 bis September 2006 wurden insgesamt 60 Kinder und Jugendliche, die an einem HL oder NHL erkrankt waren, eingeschlossen (Patientencharakteristika siehe Anhang 1 - 3) und in sich überschneidenden Kollektiven in den dieser Dissertation zu Grunde liegenden Arbeiten ausgewertet. Bei allen Patienten erfolgte eine histologische Diagnosesicherung vor Applikation jedweder Therapie. Ferner erfolgte eine mündliche und schriftliche Aufklärung über Studienhintergrund und –ziel, gefolgt von einer schriftlichen Einwilligung der erziehungsberechtigten Eltern. Die Ein- und Ausschlusskriterien finden sich im Anhang 5.

Alle eingeschlossen Patienten wurden standard- und protokollgemäß nach dem jeweilig gültigen TOP diagnostiziert sowie therapiert. Ferner erfolgte wie in den TOP vorgesehen eine Re-Evaluation des Krankheitsstatus mittels CIM zum frühen Zeitpunkt nach 2 Zyklen CTx sowie für Patienten mit Stadien >IA/BA/IIA ebenfalls nach Abschluss der CTx und unmittelbar vor Beginn der RTx.

Entsprechend diesem Algorithmus erhielten diese Patienten eine additive initiale (PET-1) sowie frühe PET nach Abschluss von 2 Zyklen CTx (PET-2). Gleichfalls erfolgte eine zusätzliche späte PET nach Abschluss der CTx unmittelbar vor Beginn der Radiatio (PET-3) für Patienten der intermediären und höheren Stadien- bzw. Therapiegruppen (>Stadium IA/B/IIA, >TG-1 oder >SR) (siehe Anhänge 6, 8).

Alle generierten Datensätze wurden hinsichtlich eines möglichen Lymphombefalls in 21 nodalen und 6 extranodalen Regionen bewertet (Anhang 7). Basierend auf den Ergebnissen der CIM wurden die Patienten mit einem HL gemäß Ann-Arbor-Klassifikation der International Union Against Cancer (UICC) [19] dem jeweiligen Stadium und der daraus resultierenden Therapiegruppe zugeordnet. Patienten mit Befall durch ein NHL wurden mittels REAL-Klassifikation [20] ihrem initialen Stadium zugeordnet, während die Risikostratifizierung anhand der St. Jude Klassifikation [21] vorgenommen wurde.

CIM, Bildakquisition und –analyse

CIM sowie deren methodische Verfahrensweisen bestanden, wie in den TOP definiert, aus einem kontrastmittelgestützten Computer-Tomogramm (CT) des Thorax sowie aus einem nativen und ebenfalls kontrastmittelgestützten Magnet-Resonanz-Tomogramm (MRT) des Halses, des Abdomens sowie des Beckens. Für Patienten mit Befall durch eine NHL wurde gemäß TOP zusätzlich ein MRT des Neurokraniums angefertigt und additiv, wenn notwendig, von klinisch auffälligen Anteilen des Körpers. Die CIM-Daten wurden in jeder Studienklinik digital generiert und archiviert. Die Auswertung erfolgte zentral (Workstation AdvantageWindows 4.1. GE Medical Systems, Milwaukee, Illinois) im Konsensusverfahren von zwei unabhängigen Radiologen (B.S., T.D.) ohne Kenntnis über die übrigen Untersuchungsergebnisse bzw. klinischen Daten. Externe Bilddaten wurden durch die jeweils bildbereitstellende Studienklinik anonymisiert und als digitaler DICOM-Bilddatensatz (Digital Imaging and Communication in Medicine) mittels Speicherung auf einer Compact bzw. Digital Versatile Disk (C-/DV-/D) an die Studienzentrale versandt. Hier erfolgte die Überprüfung, Registrierung und Vergabe der Studiennummer durch den zuständigen Prüfarzt und anschließend die Erfassung und Archivierung in der zentralen Studiendatenbank.

FDG-PET-Untersuchungen, Bildakquisition und -analyse

Die FDG-PET-Untersuchungen wurden an dedizierten PET-Vollringscannern gemäß PET-Untersuchungsprotokoll erstellt (Anhang 8).

Die digital generierten PET-Datensätze wurden ebenfalls zentral (Workstation e.soft 4.0, Leonardo Workstation, Siemens Medical Solutions, Erlangen) von zwei unabhängigen

Nuklearmedizinern (H.A., J.R.) im Konsensusverfahren ausgewertet ohne Kenntnis über Ergebnisse anderer bildgebender Verfahren sowie der klinischen Daten des jeweiligen Patienten.

Alle Läsionen mit erhöhtem Tracer-Uptake wurden visuell und semi-quantitativ mittels SUVmax-Analyse ausgewertet (Anhang 7). Jeder Fokus mit einem erhöhten Tracer-Uptake oberhalb des physiologischen Uptakes des Bloodpools im Bereich des Mediastinum wurde in der PET-1 sowie in der PET-2 und, wenn initial ein intermediäres oder fortgeschrittenes Stadium festgelegt wurde, auch in der späten PET-3 Untersuchung dokumentiert. Für die Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie anhand der SUVmax-Reduktion wurde der höchste SUVmax in der PET-2/-3 mit dem zugehörigen Fokus aus der Initialuntersuchung korreliert.

Side-by-side Analyse (SBS) und retrospektive Bildfusion

In Abhängigkeit von der jeweiligen Studienauswertung wurden die Bilddatensätze der CIM- sowie PET-Untersuchungen, der „side-by-side“ (SBS) Analyse und der retrospektiven Bildfusion (IF) zugeführt und von zwei erfahrenen Betrachtern (B.S., H.A., T.D., J.R.) im Konsensus befundet. Die Läsionen und deren Lokalisation wurden dokumentiert. Zusätzlich wurde der Einfluss der IF auf die Befundungssicherheit (5-stufige Bewertungsskala; 1=sicher befallen, 2=wahrscheinlich befallen, 3=nicht eindeutig, 4=wahrscheinlich nicht befallen, 5=sicher nicht befallen) dokumentiert.

Auswertung der Daten und Referenzstandard

Die Ergebnisse der PET-Untersuchung wurden mit denen der protokollgemäßen radiologischen Verfahren verglichen und anhand des histologischen Untersuchungsergebnisses verifiziert. Als Referenzstandard bzw. SOR dienen das histologische Korrelat und alle zur Verfügung stehenden klinischen und bildgebenden Daten. Hierbei ist anzumerken, dass im Falle einer Therapieänderung – bedingt durch diskordante Befunde – eine zusätzliche histologische Sicherung erfolgte. War die histologische Überprüfung pathologischer Befunde nicht möglich, wurden weitere radiologische Verlaufskontrollen angeschlossen, ansonsten galten alle prospektiv erhobenen klinischen und bildgebenden Daten als Referenz.

Statistische Analyse

SPSS Software (Version 11.01, SPSS Inc., Chicago, Illinois) und R (Version 2.6.0, The R Foundation for Statistical Computing, <http://www.r-project.org/foundation/main.html>) wurden für die statistische Analyse benutzt. Alle quantitativen Daten wurden als Median und Spannweite (min - max) berechnet. Entsprechend der Histogramme und des Tests auf Normalverteilung wurde eine nicht parametrische Normalverteilung angenommen. Unterschiedliche SUVmax-Werte zwischen "Respondern" und "Non-Respondern" wurden mit dem nicht-parametrischen, exakten Mann-Whitney-U Test berechnet. Für den intraindividuellen Vergleich der SUVmax-Werte vor, während und nach chemotherapeutischer Behandlung wurde der exakte, gepaarte „Wilcoxon signed rank“-Test angewandt. Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert, negativ prädiktiver Wert und Treffsicherheit wurden anhand von Standardformeln berechnet. Eine Testung der Unterschiede zwischen den vorgenannten diagnostischen Parametern erfolgte gemäß der Methode nach Benett [22]. Die Interaktion von Sensitivität, Spezifität und SUVmax-Abfall wurde durch die „Receiver Operating Characteristic“ (ROC) Kurve dargestellt. Der optimale Schwellenwert der SUVmax-Reduktion wurde als minimale Distanz zwischen 0% falsch positiv und 100% richtig positiv definiert. Alle Tests waren zweiseitig und ein p-Wert < 0,05 wurde als "statistisch signifikant" betrachtet.

Ergebnisse

Non-Hodgkin-Lymphome

Die Analyse von 20 Patienten (10 Patienten aus der Studie „PET 2003“ sowie 10 Patienten aus der Vorphase der Studie, Anhang 1) [23] ergab beim initialen Staging der NHL eine hohe Übereinstimmung der Befunde im Vergleich zu den protokollgemäßen CIM. Zu den in beiden Methoden nachgewiesenen 27 nodalen und 16 extranodalen Manifestationen konnte durch die PET in der untersuchten Patientengruppe bei 2 von 15 Patienten zusätzlich eine infradiaphragmale und eine intraossäre Lymphommanifestation nachgewiesen werden. Daraus resultierte eine Änderung der Stadienzuordnung dieser Patienten und somit eine Änderung der Risikostratifizierung mit einhergehender Intensivierung der Therapie. Die Auswertung der Verlaufsuntersuchung zeigte bei 4 von 12 Patienten einen persistierend erhöhten Glukosemetabolismus nach Abschluss der ersten

beiden Blöcke CTx. Von diesen erlitt ein Patient trotz des guten Ansprechens in der MRT eine Progression seiner Erkrankung. Die Patienten ohne erhöhten Glukosemetabolismus bei noch bestehender residueller Raumforderung (n=8) blieben bei weiteren klinischen Verlaufskontrollen (>64 Monate) rezidivfrei. Nur bei 2/12 der untersuchten NHL Patienten war nach dem Ende der Therapie ein PET positiver Befund nachweisbar. Einer dieser Patienten erlitt ein Rezidiv, der zweite verstarb 2,5 Monate nach erfolgter Bildgebung an seiner Grundkrankheit. Aufgrund der heterogenen Untersuchungsfolge sowie der kleinen Fallzahl wurde auf eine statistische Analyse verzichtet.

Hodgkin-Lymphome

40 Kinder mit einem neu diagnostizierten M. Hodgkin wurden prospektiv untersucht. Von 33 dieser Kinder sind Studienergebnisse zum Initialstaging publiziert [16] (Anhang 2). Hierbei wurde die alleinige Auswertung der CIM- und PET-Datensätze im Vergleich zur SBS und IF im Hinblick auf die initiale Stadien- und Therapiegruppenzuordnung analysiert. Ferner wurde der Einfluss der SBS und IF auf die Befundungssicherheit des jeweilig Auswertenden untersucht. Aufgrund eines deutlich gesteigerten, jedoch symmetrischen Tracer-Uptakes innerhalb des zervikalen, braunen Fettgewebes musste ein PET-Datensatz der betroffenen Regionen (6 nodale Regionen) von weiteren Analysen ausgeschlossen werden. Bei 33 Patienten wurden somit in der regionenbezogenen Analyse 858 nodale und extranodale Regionen in der CIM und 852 Regionen in der PET hinsichtlich einer möglichen Lymphommanifestation ausgewertet. Konkordant negative und positive Befunde wurden in 737/852 Regionen (86,5%) nachgewiesen. Diskordante Befunde traten in 115/852 Regionen auf. Dabei handelte es sich um 8,5% PET positive und in 5% um CIM positive Befunde. Verglichen mit dem Referenzstandard erzielten beide Methoden eine Treffsicherheit von 90% (CIM) bzw. 92% (PET). Durch die SBS bzw. IF konnte die Treffsicherheit auf 96 bzw. 98% gesteigert werden, wobei mittels IF eine signifikante Verbesserung der Befundungssicherheit ($p < 0,001$) erreicht werden konnte. Patientenbezogen wurde für die initiale Stadieneinteilung eine Verbesserung um 15% für die SBS-Analyse ($p = 0,104$) bzw. 18% für die IF ($p = 0,011$) im Vergleich zur alleinigen CIM Auswertung nachgewiesen. Resultierend ergab sich eine Berichtigung der Therapiegruppenzuordnung für 12% der Patienten durch die SBS ($p = 0,107$) und 15% der Patienten durch die IF ($p = 0,053$).

Des Weiteren erfolgte eine Verlaufsauswertung von 40 Patienten zur Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie in Abhängigkeit der initialen Therapiegruppenzuordnung [24] (Patientencharakterisierung Anhang 3, Untersuchungszeitpunkte Anhang 6). Hierbei wurden in der CIM-2 nach Abschluss der ersten beiden Blöcke CTx bei 39 von 40 eingeschlossenen Kindern residuelle Läsionen detektiert. In der PET-2 wurden lediglich 14 von 40 Patienten als positiv bewertet (Anhang 4). Der Anteil PET-2 negativer Patienten war somit signifikant höher als der Anteil CIM-2 negativer Patienten (PET-2 26/40 vs. CIM-2 1/40; $p < 0,001$). Kein Patient der TG1 zeigte einen pathologisch erhöhten FDG-Uptake im PET-2, während residuelle Lymphommanifestationen bei 10 von 11 Patienten dieser TG durch die CIM-2 nachzuweisen waren. Keiner dieser Patienten entwickelte ein Rezidiv im weiteren Verlauf (durchschnittliches Follow-up 42 Monate, Spannweite 26 - 63 Monate). 2/14 PET-2 positiven Patienten rezidierten im klinischen Verlauf (10 bzw. 22 Monate). Die verbleibenden 12 PET-2 positiven Patienten sind (Stichtag 30. November 2008) gesund und rezidivfrei (durchschnittliches Follow-up 49 Monate, Spannweite 36 - 61 Monate).

CIM-2 und PET-2 waren in 14 Patienten konkordant positiv, jedoch wurde CIM-2 in 25 der 26 PET-2 negativen Patienten positiv bewertet. Keiner der PET-2 negativen Patienten entwickelte im weiteren klinischen Verlauf ein Rezidiv (durchschnittliches Follow-up 45 Monate, Spannweite 26 - 64 Monate).

Hieraus ergab sich eine Sensitivität sowie Spezifität der PET-2 von 100% bzw. 68% (positiv prädiktiver Wert [PPV] 14%, negativ prädiktiver Wert [NPV] 100%, Korrektheit 70%). Hinsichtlich der Spezifität war die PET-2 der CIM-2 signifikant überlegen ($p < 0,001$).

Alle Patienten der TG2 und TG3 ($n=29$) wurden mittels PET-3 evaluiert. Die CIM-3 wurde dabei in 25/29 Patienten positiv bewertet, während nur 8 der 29 Patienten in der PET-3 als noch positiv bewertet wurden. Der Anteil PET negativer Patienten war im Vergleich zur CIM-3 (PET-3 21/29 vs. CIM-3 4/29; $p < 0,001$) signifikant höher. Suspekte residuelle Raumforderungen wurden durch die CIM-3 in 18 der 21 PET-3 negativen Patienten gesehen. Keiner dieser Patienten entwickelte ein Rezidiv (durchschnittliches Follow-up 48 Monate, Spannweite 30 - 64 Monate).

In 8/29 Patienten zeigte PET-3 einen persistierend erhöhten FDG-Uptake. 7 dieser Patienten waren

konkordant positiv im Vergleich zur CIM-3. 2 dieser 8 PET-3 positiven Patienten entwickelten ein Rezidiv (10 bzw. 22 Monate nach Erstdiagnose). Bei einem dieser Patienten war CIM-3 negativ.

Die verbleibenden 6 PET-3 positiven Patienten waren bis zu o.g. Stichtag gesund und rezidivfrei (durchschnittliches Follow-up 47 Monate, Spannweite 36 - 61 Monate).

Sensitivität und Spezifität für PET-3 waren 100 bzw. 78% (PPV 25%, NPV 100%, Korrektheit 79%). Die Spezifität für die Vorhersage der Rezidivwahrscheinlichkeit für PET-3 war, verglichen zu CIM-3, signifikant höher ($p < 0,001$).

Die semi-quantitative Analyse, basierend auf der SUVmax-Bestimmung der involvierten Läsionen zum initialen Zeitpunkt, zeigte einen medianen SUVmax von 11,1 (Spannweite 2,9 - 61,1). Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen TG oder später nicht-rezidivierenden bzw. später rezidivierenden Patienten zu diesem Zeitpunkt nachgewiesen werden (TG1 Durchschnitt 9,3 [Spannweite 5,7 - 16,7] vs. TG2/3 11,6 [Spannweite 2,9 - 61,1]; $p = 0,10$; Nicht-Rezidiv Durchschnitt 11,1 [Spannweite 2,9 - 61,1] vs. Rezidiv 15,4 [10,8/19,9]; $p = 0,46$).

Nach 2 Zyklen CTx konnte ein relativer SUVmax-Abfall von durchschnittlich 80,8% (Spannweite 19,4% - 94,9%) zu einem Median von 2,1 (Spannweite 1,0 - 8,7) nachgewiesen werden (Anhang 9). Die SUVmax-Reduktion für rezidivierende Patienten war signifikant geringer verglichen zur Gruppe der rezidivfreien Patienten (38,6% [19,4%/57,7%] vs. 81,3% [Spannweite 48,3% - 94,9%]; $p = 0,006$).

Die ROC-Analyse ergab einen Schwellwert von 58% SUVmax-Reduktion von PET-1 zu PET-2 für die sichere Trennung und korrekte Vorhersage von Respondern und Non-Respondern (Sensitivität 100%, Spezifität 97%, PPV 67%, NPV 100%, Korrektheit 97%).

Für die SUVmax-Reduktion in Bezug auf den Zeitpunkt PET-3 und die Diskriminierung von Non-Respondern und Respondern konnte kein zusätzlicher Informationsgewinn aufgezeigt werden (84,0% [81,0%/87,0%] vs. 84,7% [Spannweite 63,3% - 95,4%]; $p = 0,96$) (Anhang 10).

Diskussion

Non-Hodgkin-Lymphome

Ein exaktes Initialstaging und eine frühe Evaluation des Ansprechens auf die Therapie bzw. die Früherkennung eines Rezidivs sind entscheidend für die Prognose und die Therapieplanung beim NHL des Kindes- und Jugendalters. Für den Einsatz der PET beim NHL im Kindes- und Jugendalter liegen bislang nur wenige retrospektive Studien mit kleinen Fallzahlen mit zum Großteil heterogenen Histologien und Malignitätsgraden vor [15, 25, 26].

In der untersuchten Patientengruppe konnten mittels FDG-PET neben den durch CIM evaluierten und als befallen gewerteten Regionen zwei weitere Lymphommanifestationen in zwei Patienten detektiert werden. Beide Läsionen wirkten sich unmittelbar auf das Staging der Patienten aus und resultierten in einer Änderung der Risikostratifizierung mit einhergehender Intensivierung der geplanten Therapie.

Voraussetzung für ein krankheitsfreies Überleben bei der Behandlung des NHL ist das Erreichen einer kompletten Remission. Wird nur eine partielle Remission erreicht, so ist die Prognose in der Regel ungünstig [27]. Für die Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie bietet die PET über die Darstellung des Glukosestoffwechsels die Möglichkeit, die Vitalität residueller Raumforderungen zu beurteilen bzw. eine zu quantifizierende Änderung des Glukosemetabolismus´ während der Therapie als Parameter für das Ansprechen auf die verabreichte Therapie zu messen [28-30]. Weiterhin haben Mikhaeel et al. [29] den Einsatz der PET als möglichen Prognosefaktor des rezidivfreien Überlebens mit der konventionell durchgeführten CT bei adulten Lymphompatienten verglichen. Die PET hatte dabei eine höhere Treffsicherheit im Vergleich zur CT. Die Rezidivrate betrug 100% für Patienten mit erhöhter Glukosespeicherung nach Therapie und nur 17% bei negativer PET, verglichen mit 41% und 25% für Non-Responder und Responder in der CT. In unserer Untersuchung wiesen 4 von 12 Patienten einen persistierend erhöhten Glukosemetabolismus unter chemotherapeutischer Behandlung auf. Von diesen erlitt ein Patient trotz des scheinbar guten Ansprechens in der MRT einen Progress seiner Erkrankung. Die Patienten ohne erhöhten Glukosestoffwechsel innerhalb der durch die

CIM detektierten residuellen Raumforderungen (n=8) blieben im weiteren klinischen Verlauf rezidivfrei.

Bei ca. 50% der erwachsenen Patienten mit einem aggressiven NHL bestand nach dem Abschluss der Therapie ein deutlicher Restbefund innerhalb der konventionellen bildgebenden Verfahren. Bei 25% der Patienten trat dann im weiteren Verlauf ein Rezidiv auf [31]. Hier konnte ein hoher Stellenwert der PET für die Beurteilung der Vitalität der Grunderkrankung nach dem Abschluss der Therapie und bildmorphologischem Nachweis residueller Lymphommanifestationen bestätigt werden. Die Sensitivität lag in mehreren Studien zwischen 84% und 100% [32-35]. In unserem Patientenkollektiv wurde bei 2/12 Patienten ein persistierend erhöhter und als pathologisch erhöht zu wertender Glukosemetabolismus in initial involvierten Läsionen gemessen. Die Arbeitsgruppen von Jerusalem [28] und Becherer [36] geben bei positivem PET Befund eine 1-Jahresüberlebensrate von lediglich 50 - 55% an. In Konkordanz zu den Erfahrungen der vorgenannten Arbeitsgruppen zeigten die PET positiven Patienten unserer Studie nach Abschluss der Therapie die Entwicklung eines Rezidivs bzw. verstarben infolge der Grunderkrankung.

Hodgkin-Lymphome

Der bisherige in die Studienprotokolle implementierte diagnostische Algorithmus der konventionellen bildgebenden Verfahren zur Stadien- und Therapiegruppeneinteilung ist ausreichend, um Heilungsraten über 90% zu erzielen [9]. Ungeklärt bis dato ist, welchen Einfluss die in der Literatur beschriebenen 7 – 8% diskordanten Befunde der CIM im Vergleich zur PET auf das initiale Staging haben [6, 7]. Die Analyse der prospektiven PET2003-Studie zeigte 13,5% diskrepante Befunde hinsichtlich aller untersuchten Lymphknoten- und Organmanifestationen. Dabei handelte es sich in 8,5% der Fälle um PET-positive und in 5% der Fälle um CIM-positive Befunde. Beide Methoden erzielten eine annähernd gleiche Korrektheit von 90% (CIM) und 92% (PET). Bemerkenswert ist jedoch eine geringe Sensitivität beider Methoden für den Nachweis von infradiaphragmalen Lymphommanifestationen (65%). Für die Detektion eines Organbefalls wurde eine maximale Sensitivität von 80% erreicht. Als mögliche Ursachen hierfür sind Fehlinterpretationen des FDG-Uptakes und die unzureichende bzw. nicht korrekte

Korrelation von fokalem FDG-Uptake zu morphologischen Strukturen (z.B. LK, Darm, Ureter) in der CT resp. MRT zu nennen. Hier können sowohl falsch positive Befunde (Anreicherungen in reaktiven Lymphknoten, „braunem Fettgewebe“, Thymus, Ovarien während der Menstruation sowie physiologische Darm- und Ureteranreicherungen), als auch falsch negative Befunde (Partialvolumeneffekt kleiner Läsionen, Atemverschieblichkeit der Organe, fehlende Korrelation mit anatomischen Landmarken, etc.) auftreten [37-39]. Vorteile von CT und MRT sind hingegen die exaktere anatomische Darstellung, die dem Untersucher erlaubt, nicht nur den eigentlichen Focus, sondern auch Wechselwirkungen zum umgebenden Gewebe, wie z.B. Infiltration, Imbibierung oder Erguss, nachzuvollziehen und sicher zu erfassen. Liegen jedoch keine morphologischen Veränderungen vor (z.B. nicht vergrößerte Lymphknoten), kann ein Krankheitsnachweis nur mit Hilfe von funktionellen bildgebenden Verfahren erfolgen [9]. Um die Vorteile beider Methoden zu nutzen und das Problem der diskordanten Befunde zu verringern, ist eine direkte Bildkorrelation erforderlich. In unserer Studie konnte eine Verbesserung der Korrektheit des Initialstaging durch die korrelative Befundung von 92% auf 96% erreicht werden - dies gelang vorrangig über eine Verbesserung der Sensitivität. Neben der vergleichenden Bildbetrachtung wurde auch der Einsatz einer retrospektiven, softwaregestützten Bildfusion getestet. Hier zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Befundungssicherheit ($p < 0.001$) [16]. Bemerkenswert war, dass bei einem Großteil der untersuchten Patienten diskrepante Befunde vorlagen, die die Stadieneinteilung letztendlich bei 12 von 33 Patienten beeinflusste. Die Verbesserung durch die korrelative Bildbetrachtung unterstreicht nochmals den komplementären Charakter von PET und morphologischen Verfahren sowie die potentiellen Synergien im Falle einer Bildfusion. Dies spiegelte sich auch bei der Therapiegruppenzuordnung der Patienten wider. Die alleinige Betrachtung von CIM oder PET führte zu einer inkorrekten Therapiegruppenzuordnung bei jeweils 15% der Patienten. Durch die korrelative Befundung konnten hingegen 97% korrekt stratifiziert werden. Angesichts dieser Daten ist eine Untersuchung mittels funktionaler PET und einem morphologischen Verfahren sowie deren korrelative Befundung unabdingbar. Sowohl die Stadienzuordnung, als auch die Therapiegruppeneinteilung wurden verbessert. Neben dem initialen Staging wurde auch der Stellenwert der PET Methode zur Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit dem Befall durch ein

HL oder NHL evaluiert [15, 16, 25]. Ziel war es, eine frühest mögliche Responsevorhersage zu treffen, um Hochrisiko-Patienten für die Entwicklung eines Rezidivs bereits während der Therapie zu erfassen. Im Umkehrschluss sollten diejenigen Patienten erkannt werden, die von einer möglichen Reduzierung der Therapieintensität und somit –toxizität und der damit verbundenen kurz- sowie langfristigen Nebenwirkungen profitieren könnten (z.B. Entstehung therapieassoziiertes Zweitmalignoms [Mammakarzinome innerhalb der Bestrahlungsfelder]) [8, 9].

Mit der visuellen und semi-quantitativen Analyse des Glukosemetabolismus´ und dessen Verlauf unter Therapie kann eine Vorhersage des Ansprechens auf die Therapie getroffen werden [40, 41]. Hutchings et al. [10] veröffentlichten prospektive Daten für den prognostischen Wert der PET bei adulten HL (n=77) nach 2 Zyklen CTx, konkordant zu unserem Studienkonzept bei Kindern und Jugendlichen. Elf von 16 PET positiven Patienten zeigten einen Progress und 2 verstarben. Im Gegensatz dazu zeigten nur 3/61 PET negativen Patienten eine Progression der Grunderkrankung. Die gleiche Arbeitsgruppe konnte hohe negativ sowie positiv prädiktive Werte unabhängig von anderen prognostischen Faktoren für Patienten mit frühen Stadien (<IIB) nachweisen [42]. Darauf aufbauend zeigten Gallamini et al. [11], dass die Informationen der frühen PET nach Abschluss der ersten beiden Blöcke CTx dem “International Prognostic Score” (IPS) signifikant überlegen waren. Resultierend ergibt sich, dass die frühe PET das wichtigste Planungswerkzeug sowie Risikovorhersagemodell für HL-Patienten des Erwachsenenalters ist. Angesichts dieser Daten war eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf ein pädiatrisches Patientenkollektiv zu hinterfragen. Einige retrospektive Auswertungen pädiatrischer Patientenkollektive zeigten jedoch niedrigere positiv prädiktive Werte für die PET nach Abschluss der Therapie [13, 14, 43]. In unserer Studie zeigen die Daten der frühen PET eine Sensitivität und einen negativ prädiktiven Wert von 100% für den Ausschluss einer lymphoproliferativen Restaktivität bei residueller Raumforderung. Bei keinem der untersuchten Patienten (TG 1 - 3) mit einem negativen FDG-PET zum frühen Zeitpunkt trat ein Rezidiv auf, was die Ergebnisse zahlreicher Studien im Erwachsenenalter belegen [10-12, 42, 44-46]. Im Gegensatz zur den verfügbaren Studienergebnissen für adulte Patientenkollektive fanden wir nur eine geringe Spezifität (68%) und einen sehr geringen PPV (14%) für die PET-2. Als Ursache zu diskutieren sind hier zum Einen vitale

Tumorzellen in initial ausgedehnten Bulkformationen mediastinal, fokal entzündliche Begleitreaktionen, makrophagozytäre Abräumreaktionen sowie nachgeordnet ein gesteigerter Tracer-Uptake des Thymus nach erfolgter Initialtherapie sowie die teils zu beobachtende Aktivierung des adrenergen Fettgewebes durch die applizierte CTx [16, 26, 47, 48]. Die Ergebnisse für die späte PET vor RTx zeigten wiederum einen hohen negativ prädiktiven Wert sowie eine hohe Sensitivität (jeweils 100%) bei gleichzeitig nur marginaler Verbesserung der Spezifität auf 78%. Der positiv prädiktive Wert liegt mit 25% unter den Daten der bekannten Literatur [32, 49, 50].

Verschiedene Autoren sowie die kürzlich publizierten "Guidelines for Response Assessment of Lymphoma in Adults" der Arbeitsgemeinschaft „International Harmonization Projects on Lymphoma“ (IHP) [51, 52] sehen eine rein auf der visuellen Betrachtung basierende Auswertung der PET Untersuchungen für die Differenzierung von Respondern und Non-Respondern im Verlauf einer antineoplastischen Therapie als ausreichend an [10, 46, 51-53]. Gegenteilig konnte in unserer pädiatrischen Studienpopulation gezeigt werden, dass eine Kombination aus visueller Auswertung mit semi-quantitativer Bestimmung der SUVmax-Reduktion von initialer Untersuchung zu PET-2 die Vorhersage des Ansprechens auf die Therapie verbesserte. Mit einem berechneten Schwellenwert von 58% der SUVmax-Reduktion von PET-1 zu PET-2 konnte eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 97% erreicht werden. Torizuka et al. [41] berechneten in einer Studie bei Patienten mit NHL und HL einen ähnlichen Schwellenwert von 60% für die korrekte Differenzierung von Respondern und Non-Respondern. Gallamini et al. [11] zeigten in ihrem Studienkollektiv einen Schwellenwert von 39% für erwachsene HL Patienten (nur fortgeschrittene Stadien). Für Kinder und Jugendliche wurden bislang keine Schwellenwerte bzw. Empfehlungen publiziert. Ableitend aus unseren Daten ist jedoch die additive Analyse der SUVmax-Reduktion hilfreich, um Risikopatienten für die Entwicklung eines Rezidivs frühzeitig und bereits innerhalb der ersten Therapiezyklen zu erkennen. Bei alleiniger visueller Betrachtung konnte anhand des niedrigen PPV keine sichere Differenzierung zwischen Non-Respondern und Respondern getroffen werden. Beachtenswert hierbei ist, dass der erreichte NPV hierdurch nicht beeinträchtigt wird. Daraus ableitend erscheint in einem pädiatrischen HL-Kollektiv die kombinierte Analyse

von visuellem und semi-quantitativem Befund besser geeignet als die empfohlene Auswertung nach den Richtlinien des IHP [52].

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation zeigen die Gleichwertigkeit der PET für das initiale Staging von Kindern und Jugendlichen mit Befall durch ein HL oder NHL im Vergleich zu den protokollgemäß angewandten konventionellen bildgebenden Verfahren. Durch den additiv-komplementären Gebrauch der PET konnte die initiale Stadien- und Therapiegruppenzuordnung für beide Lymphom-Subentitäten verbessert werden. Die Verlaufsauswertung zeigte die Überlegenheit der PET zur Beurteilung des Ansprechens auf die applizierte chemotherapeutische Behandlung mit deutlichem Schwerpunkt auf die frühe Re-Evaluation nach 2 Zyklen Chemotherapie. Durch die kombinierte Analyse aus visuellem Befund und der SUVmax-Reduktion von PET-1 zu PET-2 konnte bereits früh eine signifikante Unterscheidung von rezidivierenden gegen ereignisfrei bleibenden Patienten nach Abschluss der gesamten Therapie getroffen werden. Patienten mit einem negativen PET im Verlauf haben eine exzellente Prognose. Patienten mit positiven PET Untersuchungen während und nach Abschluss der Chemotherapie zeigen ein höheres Risiko für ein Rezidiv der Grunderkrankung. Die PET bietet damit die diagnostische Grundlage für eine weitere Individualisierung der Risikostratifizierungen sowie der etablierten Therapieregime, um dem Anspruch gerecht zu werden: so viel Therapie wie nötig, so wenig Toxizität wie möglich.

Literaturverzeichnis

1. Dörffel W, Albrecht M, Lüders H et al. [Multi-national therapy study for Hodgkin's disease in children and adolescents GPOH-DH 95. Interim report after 2 1/2 years]. *Klin Padiatr.* 1998; 210:212-219.
2. Rühl U, Albrecht M, Dieckmann K et al. Response-adapted radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin's disease: an interim report at 5 years of the German GPOH-HD 95 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 51:1209-1218.
3. Dörffel W, Lüders H, Rühl U et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klin Padiatr.* 2003; 215:139-145.
4. Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R et al. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence: results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage--a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group. *J Clin Oncol.* 1995; 13:359-372.
5. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood.* 1999; 94:3294-3306.
6. Wickmann L, Lüders H, Dörffel W. [18-FDG-PET-findings in children and adolescents with Hodgkin's disease: retrospective evaluation of the correlation to other imaging procedures in initial staging and to the predictive value of follow up examinations]. *Klin Padiatr.* 2003; 215:146-150.
7. Hermann S, Wormanns D, Pixberg M et al. Staging in childhood lymphoma: differences between FDG-PET and CT. *Nuklearmedizin.* 2005; 44:1-7.

8. Körholz D, Claviez A, Hasenclever D et al. The concept of the GPOH-HD 2003 therapy study for pediatric Hodgkin's disease: evolution in the tradition of the DAL/GPOH studies. *Klin Padiatr.* 2004; 216:150-156.
9. 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.* 2003; 26:489-493.
10. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2006; 107:52-59.
11. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol.* 2007; 25:3746-3752.
12. Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP et al. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. *Cancer.* 2006; 107:2678-2687.
13. Levine JM, Weiner M, Kelly KM. Routine use of PET scans after completion of therapy in pediatric Hodgkin disease results in a high false positive rate. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006; 28:711-714.
14. Meany HJ, Gidvani VK, Minniti CP. Utility of PET scans to predict disease relapse in pediatric patients with Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48:399-402.
15. Montravers F, McNamara D, Landman-Parker J et al. [¹⁸F]FDG in childhood lymphoma: clinical utility and impact on management. *Eur J Nucl Med Mol*

- Imaging. 2002; 29:1155-1165.
16. 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.* 2006; 28:501-512.
 17. Schek N, Hall BL, Finn OJ. Increased glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase gene expression in human pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res.* 1988; 48:6354-6359.
 18. Banning U, Barthel H, Mauz-Körholz C, Kluge R, Körholz D, Sabri O. Effect of drug-induced cytotoxicity on glucose uptake in Hodgkin's lymphoma cells. *Eur J Haematol.* 2006; 77:102-108.
 19. Sobin LH and Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours.* New Jersey: John Wiley & Sons; 2002.
 20. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 1994; 84:1361-1392.
 21. Murphy SB, Hustu HO, Rivera G, Berard CW. End results of treating children with localized Non-Hodgkin's lymphomas with a combined modality approach of lessened intensity. *J Clin Oncol.* 1983; 1:326-330.
 22. Bennett BM: On comparisons of sensitivity, specificity and predictive value of a number of diagnostic procedures. *Biometrics.* 1972; 28:793-800.
 23. 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.* 2005; 217:327-333.

24. Furth C, Steffen I, Ruf J et al. "Early and late therapy response assessment with FDG-PET in pediatric Hodgkin Lymphoma: analysis of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol*. 2009 (in press).
25. Hernandez-Pampaloni M, Takalkar A, Yu JQ, Zhuang H, Alavi A. F-18 FDG-PET imaging and correlation with CT in staging and follow-up of pediatric lymphomas. *Pediatr Radiol*. 2006; 36:524-531.
26. Rhodes MM, Delbeke D, Whitlock JA et al. Utility of FDG-PET/CT in follow-up of children treated for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006; 28:300-306.
27. Coiffier B. How to interpret the radiological abnormalities that persist after treatment in non-Hodgkin's lymphoma patients? *Ann Oncol*. 1999; 10:1141-1143.
28. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-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.
29. Mikhaeel NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, Hain S, Maisey MN. 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma-comparison with CT. *Leuk Lymphoma*. 2000; 39:543-553.
30. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P et al. Early restaging positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2002; 13:1356-1363.
31. Reske SN. PET and restaging of malignant lymphoma including residual masses and relapse. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003; 30:89-96.

32. de Wit M, Bumann D, Beyer W, Herbst K, Clausen M, Hossfeld DK. Whole-body positron emission tomography (PET) for diagnosis of residual mass in patients with lymphoma. *Ann Oncol.* 1997; 8:57-60.
33. Cremerius U, Fabry U, Neuerburg J, Zimny M, Osieka R, Buell U. Positron emission tomography with 18F-FDG to detect residual disease after therapy for malignant lymphoma. *Nucl Med Commun.* 1998; 19:1055-1063.
34. Cremerius U, Fabry U, Kröll U et al. [Clinical value of FDG PET for therapy monitoring of malignant lymphoma--results of a retrospective study in 72 patients]. *Nuklearmedizin.* 1999; 38:24-30.
35. Bangerter M, Kotzerke J, Griesshammer M, Elsner K, Reske SN, Bergmann L. Positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose in the staging and follow-up of lymphoma in the chest. *Acta Oncol.* 1999; 38:799-804.
36. Becherer A, Mitterbauer M, Jaeger U et al. Positron emission tomography with [18F]2-fluoro-D-2-deoxyglucose (FDG-PET) predicts relapse of malignant lymphoma after high-dose therapy with stem cell transplantation. *Leukemia.* 2002; 16:260-267.
37. Menzel C, Döbert N, Mitrou P et al. Positron emission tomography for the staging of Hodgkin's lymphoma--increasing the body of evidence in favor of the method. *Acta Oncol.* 2002; 41:430-436.
38. Barrington SF, O'Doherty MJ. Limitations of PET for imaging lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003; 30:117-127.
39. Döbert N, Menzel C, Hamscho N, Wördehoff W, Kranert WT, Grünwald F. Atypical thoracic and supraclavicular FDG-uptake in patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2004; 48:33-38.

40. Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, Kuji I, Zoe H, Goldsmith SJ. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med.* 2002; 43:1018-1027.
41. 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; 31:22-28.
42. Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2005; 16:1160-1168.
43. Miller E, Metser U, Avrahami G et al. Role of 18F-FDG PET/CT in staging and follow-up of lymphoma in pediatric and young adult patients. *J Comput Assist Tomogr.* 2006; 30:689-694.
44. Zinzani PL, Tani M, Fanti S et al. Early positron emission tomography (PET) restaging: a predictive final response in Hodgkin's disease patients. *Ann Oncol.* 2006; 17:1296-1300.
45. Castellucci P, Zinzani P, Pourdehnad M et al. 18F-FDG PET in malignant lymphoma: significance of positive findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005; 32:749-756.
46. Haioun C, Itti E, Rahmouni A et al. [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood.* 2005; 106:1376-1381.
47. Juweid ME. Utility of positron emission tomography (PET) scanning in managing patients with Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006; 259-265, 510-511.

48. Cohade C, Mourtzikos KA, Wahl RL. "USA-Fat": prevalence is related to ambient outdoor temperature-evaluation with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2003; 44:1267-1270.
49. Spaepen K, Stroobants 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; 115:272-278.
50. Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K et al. Thoracic positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. *Blood.* 2001; 98:2930-2934.
51. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS et al. Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25:571-578.
52. Cheson BD. The International Harmonization Project for response criteria in lymphoma clinical trials. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007; 21:841-854.
53. Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, O'Doherty MJ, Timothy AR. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2005; 16:1514-1523.

Appendix

Anhang 1

Patientencharakterisierung NHL

Charakterisierung		Patienten (n=20)
Geschlecht	weiblich	6
	männlich	14
Alter	Median	12,1
	Spannweite	2,8 - 17,6
Stadium nach St. Jude	I	2
	II	4
	III	9
	IV	5
Histologie nach REAL- Klassifikation	T-Zell-Vorläufer	3
	DLBCL	9
	Burkitt/Burkitt-like	6
	ALCL	2

Anhang 2

Patientencharakterisierung HL, Initialauswertung

Charakterisierung		Patienten (n=33)
Geschlecht	weiblich	17
	männlich	16
Alter	Median	14,4
	Spannweite	9,5 - 17,9
Stadium nach Ann-Arbor- Klassifikation	I	3
	II	14
	III	6
	IV	10
Histologie	gemischtzellig	8
	noduläre Sklerose	24
	lymphozytenreich	1

Anhang 3

Patientencharakterisierung HL, Verlaufsauswertung

Charakteristik	Patienten (n=40)
Geschlecht	männlich 20
	weiblich 20
Alter [Jahre]	Durchschnitt 15,4
	Spannweite 9,5 – 17,9
Histologie (n)	gemischtzellig 8
	noduläre Sklerose 30
	lymphozytenreich 2
extranodaler Befall (n)	12
Knochenmarkbeteiligung (n)	6
Stadium (n)	I/II 21
	III/IV 19
Risikostratifizierung (n)	TG1 11
	TG2 11
	TG3 18
Follow-up [Monate]	Durchschnitt 46
	Spannweite 26 – 72

Anhang 4

Response-Beurteilung der HL-Patienten für CIM und PET im Vergleich zum Follow-up

Patienten (n)	TG	frühe Kontrolle		späte Kontrolle		SUVmax-Reduktion		Follow-up/Zeit bis zum Rezidiv [Monate]	Status
		CIM-2	PET-2	CIM-3	PET-3	PET-1/2	PET-1/3		
1	1	CRu	-	NA	NA	89.2	NA	63	CR
2	1	CR	-	NA	NA	69.6	NA	57	CR
3	1	CRu	-	NA	NA	74.4	NA	55	CR
4	1	PR	-	NA	NA	82.3	NA	49	CR
5	1	CRu	-	NA	NA	71.0	NA	37	CR
6	1	CRu	-	NA	NA	89.2	NA	32	CR
7	1	CRu	-	NA	NA	81.7	NA	33	CR
8	1	CRu	-	NA	NA	*	NA	39	CR
9	1	CRu	-	NA	NA	88.1	NA	34	CR
10	1	PR	-	NA	NA	78.2	NA	33	CR
11	1	CRu	-	NA	NA	75.2	NA	26	CR
12	2	CRu	+	CRu	-	83.5	95.2	57	CR
13	2	CRu	+	CRu	-	90.4	95.4	60	CR
14	2	CRu	-	CRu	-	92.4	92.4	59	CR
15	2	CRu	-	CRu	-	69.0	67.6	56	CR
16	2	CRu	+	CR	-	48.3	64.8	48	CR
17	2	CRu	-	CR	-	90.3	92.9	48	CR
18	2	CRu	+	CRu	-	87.0	87.0	40	CR
19	2	PR	-	CRu	-	78.9	78.9	32	CR
20	2	CRu	-	CR	-	84.2	79.6	30	CR
21	2	CRu	+	CR	+	57.7	87.0	43/10	REZ
22	2	CRu	-	CRu	-	80.9	84.8	33	CR
23	3	CRu	-	CRu	-	77.1	*	64	CR
24	3	CRu	-	CRu	-	86.0	79.1	59	CR
25	3	CRu	+	CRu	-	73.3	84.2	54	CR
26	3	CRu	-	CRu	+	94.9	94.3	51	CR
27	3	CRu	+	CRu	+	74.4	81.0	52	CR
28	3	CRu	-	CRu	-	84.2	*	53	CR
29	3	CRu	+	CRu	+	86.5	89.2	40	CR
30	3	CRu	-	CRu	-	78.0	77.8	40	CR
31	3	CRu	+	CRu	+	93.4	84.6	36	CR
32	3	PR	-	CRu	-	61.4	87.1	33	CR
33	3	CRu	+	CRu	+	19.4	81.0	72/22	REZ
34	3	PR	+	PR	+	66.1	69.6	61	CR
35	3	CRu	+	CRu	-	90.0	92.1	58	CR
36	3	CRu	-	CRu	-	NA	NA	54	CR
37	3	CRu	+	CRu	-	59.4	85.4	39	CR
38	3	CRu	+	CRu	-	80.6	87.0	45	CR
39	3	CRu	-	CRu	+	85.4	79.3	39	CR
40	3	CRu	-	CRu	-	75.2	63.3	37	CR

n, Nummer; TG, Therapiegruppe; "+", positiv; "-", negativ; REZ, Rezidiv; NA, nicht analysiert; "**", "braunes Fett"; CR, complete remission; CRu, complete remission unconfirmed; PR, partial remission.

Anhang 5

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

Eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche mit der Ersterkrankung oder dem Rezidiv eines malignen Lymphoms (HL und NHL), die nach den zurzeit existierenden Therapieoptimierungsprotokollen (TOP) (GPOH-HD2002P, GPOH-HD2003, NHL-BFM04, NHL-BFM04+Rituximab) bzw. deren Nachfolgestudien der GPOH behandelt wurden.

Ausschlusskriterien:

1. Kinder vor Vollendung des 1. Lebensjahres
2. Jugendliche jenseits des 18. Lebensjahres bei Erstdiagnose
3. Chemotherapeutische Behandlung vor initialer Untersuchung
4. Manifeste Diabetes mellitus Typ I
5. Schwangerschaft, stillende Mütter
6. Patienten nach § 88 StrhISchV (Verwahrung und Heimunterbringung)
7. Kontrastmittelunverträglichkeiten oder –allergien
8. Patienten mit Herzschrittmacher
9. an anderen Bild gebenden, nuklearmedizinischen Studien teilnehmende Patienten

Anhang 6

Zeitpunkte der Bild gebenden Untersuchungen HL und NHL

Morbus Hodgkin, TG-1

(in Anlehnung an das Studienprotokoll GPOH-HD2002P, GPOH-HD2003 sowie EuroNet-PHL-C1)

Initialstaging: vor jeglicher chemotherapeutischer Behandlung im Rahmen der Initialdiagnostik

Therapiekontrolle: entspricht gleichzeitig dem Zeitpunkt Therapiekontrolle, bis max. Tag 14 nach dem 2. OEPA-/OPPA-Block, wobei die

Schnittbilddiagnostik (CIM) bis Tag 10, die metabolischen Untersuchungen (FDG-PET) jedoch erst in der darauf folgenden Woche bis max. Tag 17 durchzuführen sind

Abschlussstaging: entfällt

Morbus Hodgkin, TG-2 und –3

(in Anlehnung an das Studienprotokoll GPOH-HD2002P, GPOH-HD2003 sowie EuroNet-PHL-C1)

Initialstaging: vor jeglicher chemotherapeutischer Behandlung im Rahmen der Initialdiagnostik

Therapiekontrolle: bis Tag 14 nach Ende des 2. OEPA/OPPA-Block, wobei die Schnittbilddiagnostik (CIM) bis Tag 10, die metabolischen Untersuchungen (FDG-PET) jedoch erst in der darauf folgenden Woche bis max. Tag 17 vor dem 3. Chemotherapieblock (COPDIC/COPP) durchzuführen sind

Abschlussstaging: 3 Wochen nach Abschluss der Chemotherapie

B-NHL, TG-2, Zweig R2

(in Anlehnung an das Studienprotokoll NHL-BFM 04, NHL-BFM04+Rituximab)

Initialstaging: vor jeglicher chemotherapeutischer Behandlung im Rahmen der Initialdiagnostik

Therapiekontrolle: nach zwei Blöcken Chemotherapie (nach BLOCK B4), wobei die Schnittbilddiagnostik (CIM) in deren direktem Anschluss, die metabolischen Untersuchungen (FDG-PET) jedoch erst in der darauf folgenden Woche durchzuführen sind

Abschlussstaging: drei Wochen nach Abschluss der Chemotherapie

B-NHL und B-ALL, TG-2, Zweig R3, R4

(in Anlehnung an das Studienprotokoll NHL-BFM 04, NHL-BFM-04+Rituximab)

Initialstaging: vor jeglicher chemotherapeutischer Behandlung im Rahmen der Initialdiagnostik

Therapiekontrolle: nach zwei Blöcken Chemotherapie (nach BLOCK BB24), wobei die Schnittbilddiagnostik (CIM) in dessen direktem Anschluss, die metabolischen Untersuchungen (FDG-PET) jedoch möglichst erst in der darauf folgenden Woche durchzuführen sind

Abschlussstaging: drei Wochen nach Abschluss der Chemotherapie

Anaplastisches Großzelliges Lymphom (ALCL), LR/SR/HR

(in Anlehnung an das Studienprotokoll NHL-BFM-ALCL 99)

Initialstaging: vor jeglicher chemotherapeutischer Behandlung im Rahmen der Initialdiagnostik

Therapiekontrolle: low-risk: nach Block A, zeitgleich mit der MRD-Untersuchung

standard-risk: je nach Randomisierung nach Block A bzw. Block AM, zeitgleich mit der MRD-Untersuchung

high risk: je nach Randomisierung nach Block A

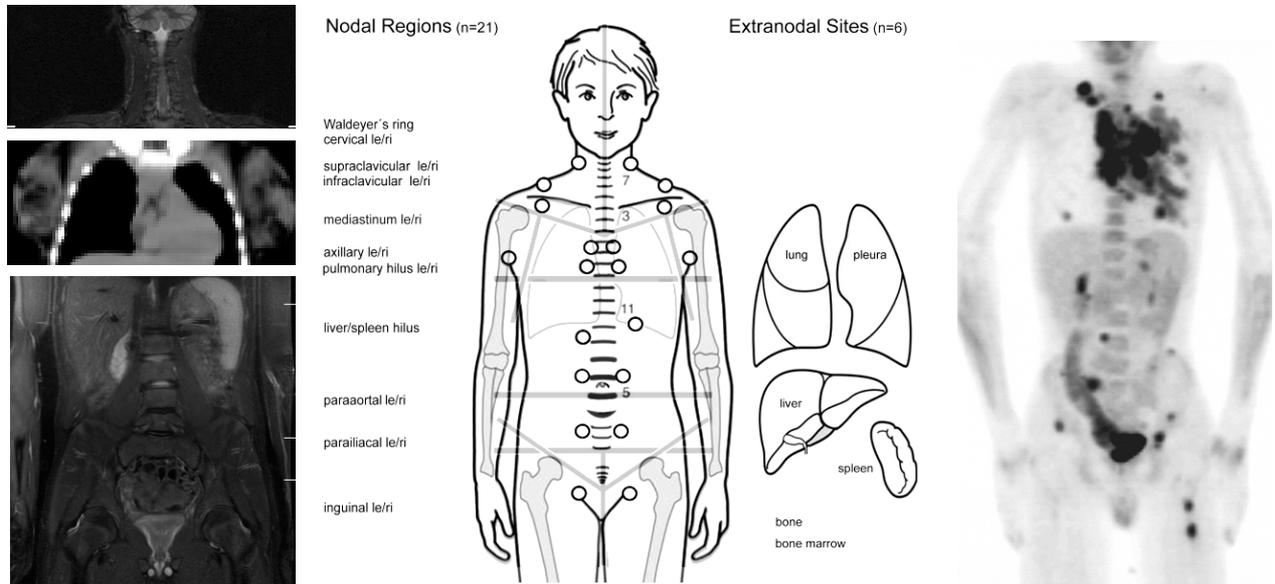
bzw. Block AM, zeitgleich mit der
MRD-Untersuchung

Abschlussstaging:

drei Wochen nach Abschluss der
Chemotherapie, jedoch vor Induktion der
oralen Dauertherapie

Anhang 7

Auswertungsprotokoll



Anhang 8

FDG-PET-Untersuchungsprotokoll

PET-Untersuchungsprotokoll

In Abhängigkeit von der gerätetechnischen Ausstattung der einzelnen Studienzentren war als Mindestanforderung für den Einschluss und die Untersuchung von Patienten ein dedizierter PET-Vollring-Scanner erforderlich. Für die FDG-PET Untersuchung wurden unruhige Kleinkinder entweder rektal oder oral sediert und währenddessen hinsichtlich der Atem- und Kreislauffunktion überwacht.

Alle FDG-PET-Untersuchungen wurden nach einer Fastenperiode von mindestens 6-8 Stunden und einer Kontrolle des Blutglukosespiegels durchgeführt, um sicher zu gehen, dass sich dieser innerhalb des Normbereiches befand (<110 mg/dl). Das FDG wurde intravenös, bei Bedarf auch unter der adäquaten Verwendung des zentralvenösen Zugangs (z.B. Broviackatheter) injiziert, wobei sich die Aktivität des verabreichten Tracers entsprechend an der Empfehlung der „Paediatric Task Group“ der „European Association

of Nuclear Medicine“ (EANM) (Übersicht 2) orientiert. Nach zehn Minuten erfolgte die zusätzliche Applikation von Furosemid (0,5mg/kg KG), um die renale Elimination des FDG zu beschleunigen und somit die Strahlenexposition zu reduzieren. Nach einer Uptakezeit von 60-90 Minuten wurden die Patienten zur Blasenentleerung angehalten.

FDG-Applikation im Kindes- und Jugendalter entsprechend Empfehlungen der Paediatric task Group der EANM:

Applizierte Aktivität bezogen auf das 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

FDG-PET-Untersuchung

Die FDG-PET Untersuchungen wurden mit einem Vollring-PET-Scanner in Abhängigkeit der partizipierenden Zentren im 2D- oder 3D-Modus als Ganzkörperuntersuchung durchgeführt, die definitionsgemäß eine Messung von der Schädelbasis bis zu den Oberschenkeln umfasst. Für jede Ganzkörperuntersuchung sind 5 bis 7 Bettpositionen mit einer Messzeit von je 12 Minuten notwendig. Diese setzt sich aus einer 8-minütigen Messung der emittierten Strahlung und einer 4-minütigen Transmissionsmessung zur Schwächungskorrektur zusammen. Die geforderte Schichtdicke beträgt <5 mm. Nach Abschluss der Untersuchung erfolgt eine iterative Rekonstruktion der Bilddaten nach dem OSEM-Algorithmus. Die gewonnenen Daten werden in koronarer, axialer und sagittaler Schnittführung rekonstruiert.

Auswertung der PET-Untersuchungen

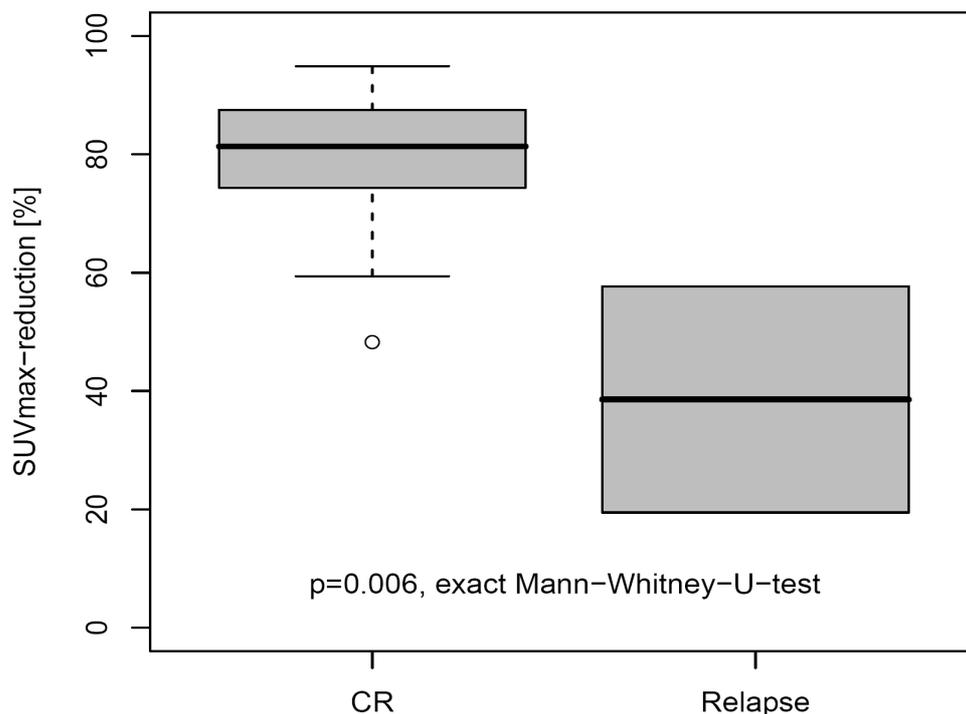
Die Auswertung der Untersuchungen erfolgt zunächst visuell, wobei der Glukosemetabolismus suspekter Regionen (ROI, Region of Interest) zusätzlich mit dem SUVmax (maximaler standardized uptake value) quantifiziert wird.

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

Die Befundung erfolgt durch zwei erfahrene Nuklearmediziner und Radiologen ohne Kenntnis über andere Untersuchungsverfahren bzw. klinische Verlaufsdaten. Die Ergebnisse werden im Clinical Report Form (CRF) dokumentiert.

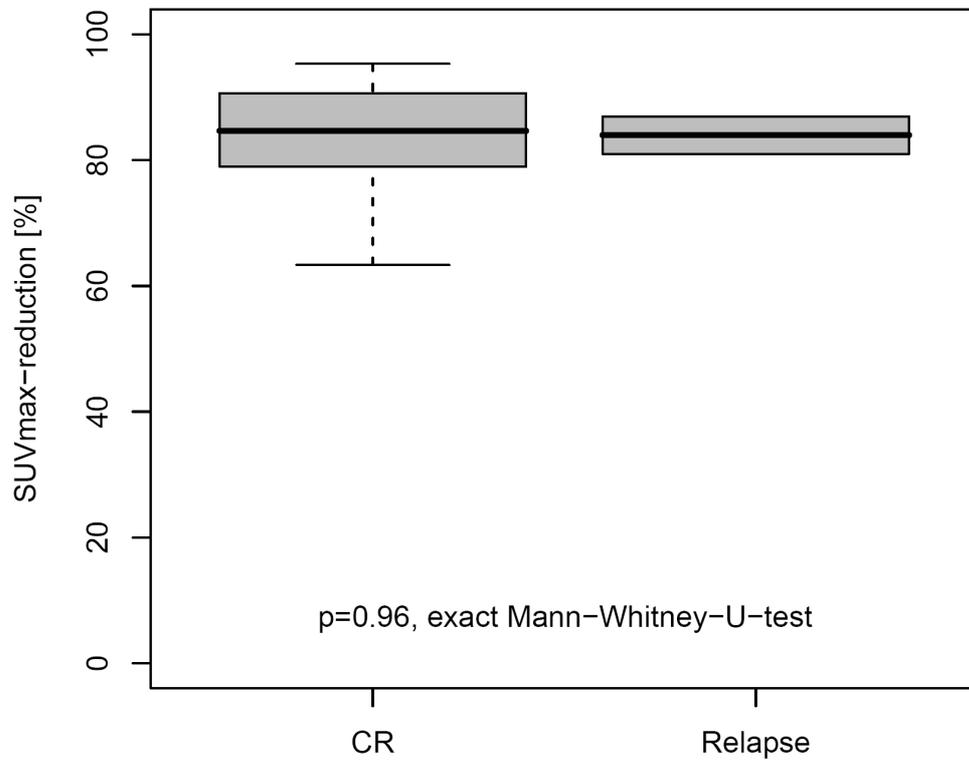
Anhang 9

Analyse der SUVmax-Reduktion von PET-1 zu PET-2 bei Patienten mit HL



Anhang 10

Analyse der SUVmax-Reduktion von PET-1 zu PET-3 bei Patienten mit HL



Originalarbeiten und Erklärung über den Anteil an den Publikationen

Herr **Christian Furth** hat unter meiner Betreuung eine Dissertation mit dem Thema: „Entwicklung eines neuen Algorithmus bei Kindern mit malignen Lymphomen. Die Rolle der Positronen Emissions Tomographie mit 2-deoxy-2[¹⁸F]Fluoro-D-Glukose (PET2003-Studie).“ angefertigt.

Sein Anteil an den angefertigten Publikationen im Einzelnen beträgt:

1. Amthauer H, **Furth C**, Denecke T, Hundsdoerfer P, Voelker T, Seeger K, Stöver B, Henze G. FDG-PET in 10 children with Non-Hodgkin's lymphoma: initial experience in staging and follow-up. *Klin Padiatr.* 2005; 217:327-333.

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

2. **Furth C***, Denecke T*, Steffen I, Ruf J, Voelker 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 disease. *J Pediat Hematol Oncol.* 2006; 28:501-512. *shared authorship

Studiendesign:	25	Literaturecherche:	80
Datenakquisition:	70	Datenprozessierung:	80
Statistische Auswertung:	20	Manuskripterstellung:	50

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

Studiendesign:	40	Literaturecherche:	100
Datenakquisition:	100	Datenprozessierung:	100
Statistische Auswertung:	20	Manuskripterstellung:	80

Magdeburg, 10.03.2009

Univ.-Professor Dr. med. Holger Amthauer

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

A Originalarbeiten

- 1 Amthauer H, **Furth C**, Denecke T, Hundsdorfer P, Volker T, Seeger K, Stöver B, Henze G. Evaluation of FDG-PET for initial staging and therapy monitoring in pediatric patients with Non-Hodgkin lymphoma. *Klin Padiatr.* 2005; 217:327-333.
 - 2 **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
 - 3 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.
 - 4 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.
 - 5 **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 (in press).
-

B 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.
-

C Fallberichte

- 1 **Furth C**, Amthauer H, Denecke T, Ruf J, Henze G, Gutberlet M. Impact of whole-body MRI and FDG-PET on staging and assessment of therapy response in a patient with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2005; 5:607-611.
-

D Abstracts

- 1 Voelker T, **Furth C**, Amthauer H, Plotkin M, Denecke T, Henze G, Felix R. Value of FDG-PET imaging for primary staging and follow-up of malignant sarcoma in childhood. *Eur J Nucl Med Mol Imag*. 2004; 31:280.
- 2 **Furth C**, Ruf J, Denecke T, Hundsdorfer P, Voelker T, Seeger K, Gutberlet M, Stoever B, Felix R, Henze G, Amthauer H. Evaluation of FDG-PET for initial staging and therapy monitoring in pediatric patients with Non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imag*. 2005; 32:S75.
- 3 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.

- 4 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.
 - 5 Stöver B, Amthauer H, **Furth C**, Voelker T, Henze G. Die Aussage der 18F-FDG-PET Untersuchung bei Kindern mit Non-Hodgkin Lymphomen. *Kind und Radiologie.* 2005; 4:S23.
 - 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**, Steffen I, Denecke T, Schönberger S, Misch D, Stöver B, Hautzel H, Henze G, Amthauer H. Prospektiver Vergleich der FDG-PET vs. konventioneller Diagnostikalgorithmus zur Beurteilung des Therapieansprechens bei Kindern mit Hodgkin-Lymphomen. *Kind und Radiologie.* 2008; 6:S44.
-

E Vorträge

- 1 **Furth C**, Denecke T, Hundsdoerfer P, Voelker T, Seeger K, Gutberlet M, Stoever B, Felix R, Henze G, Amthauer H. Evaluation of FDG-PET for Initial Staging and Therapy Monitoring in Paediatric Patients with Non-Hodgkin Lymphoma. *EANM Istanbul, 2005*

- 2 **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 Athens, 2006
 - 3 **Furth C**, Steffen I, Denecke T, Schönberger S, Misch D, Stöver B, Hautzel H, Henze G, Amthauer H. Prospektiver Vergleich der FDG-PET vs. konventioneller Diagnostikalgorithmus zur Beurteilung des Therapieansprechens bei Kindern mit Hodgkin-Lymphomen. GPR Kiel, 2007
 - 4 **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 Kopenhagen, 2007
-

F Poster

- 1 **Furth C**, Amthauer H, Denecke T, Hundsdoerfer P, Voelker T, Felix R, Henze G. FDG-PET beim Initialstaging und der Verlaufskontrolle von Non-Hodgkin Lymphomen im Kindes- und Jugendalter. DGN Basel, 2005
-

Magdeburg, den 10. März 2009

Christian Furth

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Christian Furth, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Entwicklung eines neuen Algorithmus bei Kindern mit malignen Lymphomen. Die Rolle der Positronen-Emissions-Tomographie mit 2-deoxy-2[¹⁸F]Fluoro-D-Glukose (PET2003-Studie)“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Magdeburg, 10. März 2009

Christian Furth

Danksagung

Meine besondere Dankbarkeit möchte ich an dieser Stelle meinem akademischen Lehrer Herrn Professor Dr. med. Holger Amthauer für die außerordentliche Unterstützung der vorliegenden Arbeit und die vorbildliche wissenschaftliche Betreuung aussprechen. Seine intensive, nachhaltige und umfassende Förderung sowie Fürsprache schufen die fachlichen, technischen und menschlichen Voraussetzungen, welche es mir gestatteten, die vorliegende Arbeit in dieser Art und Weise sowie Umfang durchzuführen.

Darüber hinaus gilt mein besonderer Dank den Herren Ingo Steffen, Dr. med. Patrick Hundsdörfer, Daniel Misch, Dr. med. Juri Ruf, Dr. med. Carsten Kobe, Dr. med. Timm Denecke, Professor Dr. med. Dr. h.c. Günter Henze und Frau Professor Dr. med. Brigitte Stöver für die akademische und wissenschaftliche Unterstützung sowie deren engagiertes Arbeiten bzw. deren gewinnbringende Diskussionen im Rahmen der durchgeführten PET2003-Studie.

Mein großer Dank geht an die Kolleginnen und Kollegen der angeschlossenen Studienzentren, stellvertretend seien hier Dr. med. Hubertus Hautzel und Dr. med. Stefan Schönberger genannt, die meine wissenschaftliche Arbeit unterstützt haben.

Herrn Universitäts-Professor Dr. med. Bernd Hamm danke ich für die Aufnahme in das Charité Centrum 6 für diagnostische und interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin Charité - Universitätsmedizin Berlin.

Da das Beste immer zum Schluss kommt – Danke an meine Familie.