

2. Darstellung der eigenen Arbeiten

2. Darstellung der eigenen Arbeiten

2.1 Diagnostik von Hirntumoren: ^{123}I -IMT SPECT und ^{18}F -FET PET

2.1.1 Rezidivdiagnostik von Gliomen: ^{123}I -IMT SPECT vs. ^1H -MRS

Die ^1H -MRS ermöglicht eine Erkennung von tumorspezifischen Stoffwechselfvorgängen und ist, wie auch die nuklearmedizinische Bildgebung in der Lage, Tumorwachstum oder Rezidive von therapiebedingten Veränderungen zu differenzieren (144, 158, 174). Bei suspekten Befunden, kann die ^1H -MRS ohne Zeitverlust direkt im Anschluss an die MRT durchgeführt werden, ist mit keiner Strahlenexposition verbunden und wird häufig als ein kostengünstigeres und besser verfügbares Konkurrenzverfahren zur PET/SPECT angesehen. *Bis dato* haben nur wenige Studien die Ergebnisse der ^1H -MRS mit denen der PET/SPECT direkt korreliert (178, 72, 2). Wir führten eine prospektive Studie an 25 Patienten durch, in der die Treffsicherheit von Einzel-Voxel- ^1H -MRS und ^{123}I -IMT-SPECT in der Rezidivdiagnostik von Gliomen (WHO Grad I-II, n=6; WHO Grad III, n = 9; WHO Grad IV, n = 10). verglichen wurde. Es zeigte sich, dass die ^{123}I -IMT-SPECT bei dieser Fragestellung eine höhere Sensitivität und Spezifität beim Nachweis von Gliomrezidiven besitzt als die ^1H -MR-Spektroskopie (134).

2.1.2 ^{123}I -IMT SPECT in der Rezidivdiagnostik von nicht-astrozytären Hirntumoren

Die Wertigkeit der IMT-SPECT in der Diagnostik von Gliomrezidiven ist bereits gut dokumentiert. Wir evaluierten den Stellenwert der ^{123}I -IMT-SPECT in der Nachsorge von vorbehandelten Hirnmetastasen und nicht-astrozytären intrakraniellen Tumoren (133). Insgesamt wurden 22 Patienten mit vorbehandelten Hirnmetastasen (n=12) und nicht-astrozytären Hirntumoren (3 Ependymome, 2 Clivuschordome, 1 PNET, 1 rhabdoider Tumor, 2 maligne Hypophysentumore, 1 anaplastisches Meningeom) im Rahmen des Follow-up mittels ^{123}I -IMT-SPECT untersucht. Die ^{123}I -IMT-SPECT zeigte eine Sensitivität von 81% in der Rezidiverkennung dieser Tumoren. Bemerkenswert ist die

2. Darstellung der eigenen Arbeiten

Tatsache, dass alle falsch negative SPECT-Befunde (n=3) Tumoren mit einem maximalem Durchmesser < 13 mm entsprachen. Bei 3/8 Patienten zeigte die IMT-SPECT größere Tumorumfänge als die MRT. Anhand unseren Daten zeigt sich, dass die SPECT mit ^{123}I -IMT auch in der Rezidivdiagnostik von nicht-astrozytären intrakraniellen Tumoren potenziell von Nutzen sein kann, vor allem vor dem Hintergrund der erschwerten Differenzierung von benignen posttherapeutischen Veränderungen und aktivem Tumorgewebe in der MRT. Bei Herden < 13 mm ist die Sensitivität der SPECT jedoch eingeschränkt.

2.1.3 Bedeutung der Bildfusion mit MRT für die Interpretation der ^{123}I -IMT-SPECT

In dieser Studie wurde der Einfluss der Bildfusion von MRT und SPECT auf die Interpretation von Jod-123-Methylthirosin (IMT) Untersuchungen bei Patienten mit hirneigenen Tumoren und zerebralen Metastasen untersucht. Wir führten eine retrospektive Analyse von 45 konsekutiven Pat. mit Gliomen (n=41) oder Hirnmetastasen solider Tumoren (n=4) durch, die mit IMT-SPECT und MRT (zeitlicher Abstand < 1 Woche) untersucht wurden. Die SPECT-Aufnahmen und die MRT/SPECT Fusionsbilder wurden anonymisiert und unabhängig von 3 Untersuchern, in Kenntnis der klinischen Daten im Konsensusverfahren analysiert. Tumorlokalisation und Ausdehnung wurden ermittelt und mit den histologischen Befunden (n=18) bzw. mit den MRT Untersuchungen im Verlauf (n=27) korreliert. Die retrospektive Bildfusion war in allen Fällen (n=45) technisch durchführbar und von guter diagnostischer Qualität ohne Einschränkung für die Bildbefundung. In 35/45 (78%) der Fälle war die Bewertung der SPECT-Befunde hinsichtlich des Tumornachweises sowie der Lokalisation mit und ohne Bildfusion konkordant. In 10/45 (22%) Fällen konnten klinisch relevante Zusatzinformationen durch die Bildfusion gewonnen werden: 5/10 Befunde erwiesen sich als falsch-positiv (physiologische Anreicherung in den Basalganglien: 3/5, extrazerebrale Mehrspeicherung im Kraniotomiegebiet: 2/5). Zusätzlich konnte bei weiteren 5 Patienten mittels Bildfusion eine exakte anatomische Zuordnung erzielt werden (Beteiligung der kontralateralen

2. Darstellung der eigenen Arbeiten

Hemisphäre n=3, Infiltration des Hirnstamms n=2). Der Einsatz der Bildfusion lieferte bei ca. 20% der Patienten eine relevante Zusatzinformation. Ihre Verwendung ist daher im Falle eines positiven IMT-SPECT Befundes zu fordern.

2.1.4 Planung der Thermotherapie mit magnetischen Nanopartikeln bei Glioblastomrezidiven: Einsatz der ^{18}F -FET PET

Die Thermotherapie mit magnetischen Nanopartikeln (Nanotherapie) stellt ein innovatives Konzept der lokalen Therapie von Malignomen dar. Das Verfahren basiert auf einer kontrollierten Erwärmung von zuvor intratumoral eingebrachten eisenoxidhaltigen Nanopartikeln. Die Implantation von Nanopartikeln erfolgt bildgesteuert mit Hilfe eines stereotaktischen Systems und setzt eine präzise Bestimmung von Tumorgrenzen voraus. Im Falle von Glioblastomrezidiven, gestaltet sich die Abgrenzung eines Tumors von therapiebedingten Veränderungen anhand von MRT-Aufnahmen oft schwierig. In unserer Studie (135) wurde analysiert, inwieweit die ^{18}F -FET-PET Untersuchungen die Nanotherapie-Planung bei Glioblastomrezidiven beeinflussen. Unter Berücksichtigung der PET Daten wurde der GTV gegenüber dem in der MRT definierten GTV bei 8 Pat. vergrößert (um 22% bis 286%) und bei 2 Patienten verkleinert (um 23 bis 26%). Bei einem Patienten waren die MRT und ^{18}F -FET-PET in bezug auf den GTV übereinstimmend. Unsere Daten zeigen, dass die ^{18}F -FET-PET bei einer signifikanten Anzahl von Patienten mit Glioblastomrezidiven zusätzliche Informationen über die Tumorausdehnung liefert und daher hilfreich bei der Planung der MFH-Therapie ist. Eine weitere Indikation zur ^{18}F -FET-PET Untersuchung ergibt sich bei der Therapiekontrolle; die MRT ist hierfür nach Implantation von Eisenpartikeln nicht geeignet. Der Stellenwert der ^{18}F -FET-PET für die Responsekontrolle der Nanotherapie wird derzeit in Rahmen einer prospektiven Studie untersucht.

2.1.5 ^{18}F -FET PET-gesteuerte Biopsieplanung bei Hirnläsionen mit fehlender KM-Aufnahme in der MRT: eine Pilotstudie

Die operative Strategie in der Gliom-Chirurgie sieht vor, dass große Teile des Tumors vaporisiert werden. Dies führt dazu, dass nur einzelne, vom Operateur ausgewählte Tumorfractionen für die neuropathologische Untersuchung zur Verfügung stehen. Eine fehlerhafte Wahl des Biopsieortes kann das Tumorigradung beeinflussen und im Einzelfall eine ungeeignete Therapiestrategie zu Folge haben (19, 56). Um die Fehlerrate zu minimieren, erfolgt die intraoperative Biopsie in der modernen stereotaktischen Neurochirurgie MRT-gesteuert. Problematisch sind jedoch die Fälle, bei denen die KM-unterstützte MRT kein oder nur ein geringfügiges Enhancement im Tumor zeigt. Die ^{18}F -FDG PET kann anaplastische Tumoranteile detektieren und ist somit für das Grading von Hirntumoren hilfreich (51). Wir untersuchten den Stellenwert der FDG-PET zur der präoperativen Evaluation von Hirnläsionen mit fehlender KM-Aufnahme in der MRT und fanden, dass ein negativer PET-Befund ein anaplastisches Gliom nicht ausschließen kann (137).

Die ^{18}F -FET PET erscheint für die Biopsieplanung vielversprechend, da sie die intrazerebralen Tumore mit höherer Sensitivität detektiert, als die ^{18}F -FDG-PET. In einer Pilot-Studie an 15 Patienten haben wir die Wertigkeit der ^{18}F -FET-PET für die Biopsieplanung von Hirnläsionen mit fehlender KM-Aufnahme in der MRT analysiert (138). Ein erhöhter ^{18}F -FET-uptake fand sich bei 11/15 Patienten. Bei 10 dieser Patienten fanden sich histologisch Gliome (WHO II, n=6; WHO III, n=4); bei einem Patienten war die Biopsie wegen ungünstiger Lokalisation der Raumforderung nicht möglich. 2/4 negativen Befunde wurden bioptisch gesichert: in einem Fall handelte es sich um ein Astrozytom WHO II; im anderen Fall um eine entzündliche Läsion. Bei 7/15 Patienten wurde präoperativ zusätzlich zur ^{18}F -FET PET auch eine ^{18}F -FDG-PET durchgeführt. ^{18}F -FDG-PET entdeckte hypermetabole Läsionen bei 2/7 Patienten (WHO II, n=1; WHO III, n=1) und ergab falsch-negative Befunde bei 5 Patienten (WHO II, n=4; WHO III, n=1). Bei 4 dieser 5 Patienten wurden ^{18}F -FET-akkumulierende

2. Darstellung der eigenen Arbeiten

Tumoren detektiert. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass die intratumoralen Speicherungsmaxima in der ^{18}F -FET PET und in der ^{18}F -FDG-PET bei 2 Patienten mit positiven Ergebnissen beider Untersuchungen (histologisch Astrozytome WHO III) übereinstimmten, wobei die ^{18}F -FET PET in einem Fall eine zweite ^{18}F -FDG-negative Läsion gezeigt hat. Die Ergebnisse dieser Pilot-Studie legen nahe, dass die ^{18}F -FET-PET bei nicht KM-aufnehmenden Hirnläsionen Tumorareale mit hoher Sensitivität detektiert und für die Biopsieplanung mehr geeignet zu sein scheint, als die ^{18}F -FDG PET.

2.2 Diagnostik von Kopf/Halstumoren: ^{123}I -IMT SPECT/Low-dose-CT

2.2.1 Vorteile der kombinierten ^{123}I -IMT SPECT/low dose CT Bildgebung

In der Diagnostik von Kopf/Hals-Tumoren kann die Interpretation der ^{123}I -IMT SPECT Daten ohne Kenntnis der Morphologie schwierig sein (38). Ziel unserer Studie (139) war es, den Stellenwert der kombinierten ^{123}I -IMT-SPECT/Low-dose-CT-Bildgebung in der Nachsorge von Patienten mit Kopf/Hals-Tumoren zu evaluieren. Hierfür wurden retrospektiv ^{123}I -IMT-SPECT/Low-dose-CT Daten von 34 Patienten mit Verdacht auf Rezidiv eines vorbehandelten Kopf/Hals-Tumors ausgewertet. Die fusionierten SPECT/CT Aufnahmen wurden zunächst von zwei Nuklearmedizinern visuell evaluiert. Die Auswerter wurden gebeten, die Aufnahmen als positiv oder negativ in bezug auf einen Rest-/Rezidivtumor zu klassifizieren. Zusätzlich erfolgte eine semiquantitative Analyse der SPECT-Daten. Hierfür wurden zirkuläre ROIs mit einem Durchmesser von 15 mm verwendet, die in transversalen and koronaren Schichten auf den Bereich des vorbekannten Tumors platziert und dann auf die contralaterale Seite gespiegelt wurden. Die Bindungsquotienten wurden errechnet als ein Verhältnis aus der mittleren Aktivitätskonzentration in der Tumor-ROI zu der in der contralateralen ROI. Die visuelle Analyse der koregistrierten SPECT/CT-Aufnahmen war in unserer Studie der ROI-Quantifizierung überlegen (Genauigkeit 85,2% vs. 79%). Dieses Ergebnis kann dadurch erklärt werden, dass in der

2. Darstellung der eigenen Arbeiten

Rezidivdiagnostik der Kopf/Hals-Tumoren, die anatomische Information für die Interpretation der SPECT-Daten wichtiger ist als die Kenntnis des Tracer-Uptakes. Die Low-dose-CT war hilfreich für eine genauere Lokalisierung von ^{123}I -IMT-speichernden Tumoren und die Bestimmung ihrer Relation zu den benachbarten Strukturen sowie zur Differenzierung der Tumoren von physiologischen Traceranreicherungen im Oropharynx und in den Speicheldrüsen.

2.2.2 Stellenwert der ^{123}I -IMT-SPECT/Low-dose-CT in der Nachsorge von Kopf/Hals-Tumoren

45 konsekutive Patienten mit Verdacht auf Rezidiv eines vorbehandelten Kopf/Hals-Tumors wurden mit einer ^{123}I -IMT-SPECT unter Anwendung einer Hybrid-Gammakamera mit integrierter low-dose CT (Hawkey Millennium VG, GE) untersucht. Die Untersuchungsergebnisse wurden histologisch oder durch das klinische Follow-up einschließlich CT/MRT-Verlaufskontrollen verifiziert. Ergebnisse: Die Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit der ^{123}I -IMT-SPECT für die Detektion eines Rezidiv-/Resttumors betragen jeweils 83%, 89% and 84,5%; der positive und negative Vorhersagewert – 96,5% bzw. 60%. Schlussfolgerungen: IMT-SPECT in Kombination mit low-dose CT erscheint für die Detektion von Lokalrezidiven und Lymphknotenmetastasen von Kopf/Hals-Karzinomen und ihre Differenzierung von Therapie-bedingten Veränderungen hilfreich zu sein. Der Vorteil der Methode stellt ein hoher positiver Vorhersagewert für die Diagnose eines Rezidivtumors dar. Allerdings kann ein Rezidiv bei einem negativen SPECT-Befund nicht ausgeschlossen werden.