

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

DISSERTATION

PET-gesteuerte Neurochirurgie und Strahlentherapie von
Hirntumoren

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Fonyuy Nyuyki

aus Yaounde

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. M. Plotkin
2. Prof. Dr. med. K.-J. Langen
3. Priv.-Doz. Dr. med. P. Hernáiz Driever

Datum der Promotion: 18.11.2011

Inhaltsverzeichnis

1. Abstrakt	5
2. Zusammenfassung	6
2.1. Einleitung	6
2.1.1. Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT)	6
2.1.2. Einschränkungen der CT und MRT	7
2.1.3. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	7
2.1.4. Bildfusion	8
2.2. Eigene Arbeiten	9
2.2.1. PET-gesteuerte Strahlentherapie von Meningeomen: ^{68}Ga -DOTATOC PET im Vergleich zur CT/MRT für die Planung der stereotaktischen Strahlentherapie	9
2.2.2. PET-gesteuerte Resektion von malignen Gliomen	11
2.2.3. PET-gesteuerte Biopsieplanung bei Gliompatienten ohne Gd-Anreicherung; Vergleich von ^{18}F -FET und ^{18}F -FDG PET	12
2.3. Literaturverzeichnis	14
3. Anteilserklärung	18
4. Verwendete Publikationen	20
5. Lebenslauf	44
6. Komplette Publikationsliste	46
7. Erklärung	49
8. Danksagung	50

Abkürzungsverzeichnis

ALA	Aminolävulinsäure
CT	Computertomographie
DOTATOC	1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic-acid-D-Phe1-Tyr3-octreotide
FDG	Fluoro-2-Deoxyglucose
FET	Fluoro-Ethyl-Tyrosin
Gd	Gadolinium
GTV	Gross Tumor Volumen
HGG	<i>high-grade glioma</i> (hochmalignes Gliom)
HWZ	Halbwertszeit
LGG	<i>low-grade glioma</i> (niedrigmalignes Gliom)
MBq	Megabequerel
MET	Methionin
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MRT	Magneto resonanztomographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
ROI	<i>Regions of Interest</i>
SSRT 2	Somatostatin-Rezeptor Typ 2
SUV	<i>Standardized Uptake Values</i>

1. Abstrakt

Die CT und MRT stellen die wichtigsten Verfahren für die Routinediagnostik, Therapieplanung und Nachsorge von Hirntumoren dar. Einschränkungen dieser bildgebenden Verfahren sind eine unzureichende Unterscheidung postoperativer oder postaktinischer Veränderungen vom Rest- oder Rezidivtumor und eine mangelhafte Differenzierbarkeit des vitalen Tumors von perifokalem Ödem. Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) kommt immer häufiger bei der prä- und posttherapeutischen Diagnostik sowie bei der Therapieplanung von Hirntumoren zum Einsatz. Die vorgelegten Studien haben den Einsatz der PET für die Planung der Chirurgie und Strahlentherapie von Hirntumoren evaluiert.

In einer simulativen Studie wurde der Einfluss der ^{68}Ga -DOTATOC PET im Vergleich zur CT/MRT auf die Planung der stereotaktischen Strahlentherapie von Meningeomen untersucht. Dazu wurden 42 Patienten mit CT, MRT und PET untersucht. Das Tumolvolumen wurde einmal unter Verwendung von CT/MRT und einmal nur anhand der PET definiert und miteinander verglichen. Die PET erlaubt eine bessere Abgrenzung des vitalen Tumorgewebes von posttherapeutischen Veränderungen und liefert therapierelevante Zusatzinformationen über die Tumorausdehnung.

In einer prospektiven Studie wurde bei 13 Patienten die Anwendung der ^{18}F -FET PET für die chirurgische Resektion von malignen Gliomen untersucht. Eine Verbesserung der Tumorsektion und das Überleben für einige Gliompatienten durch die 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) fluoreszenzgestützte Mikrochirurgie wurde schon berichtet. Unsere Arbeit untersuchte, ob das Tumolvolumen, welches präoperativ mithilfe der ^{18}F -FET PET definiert werden kann, mit dem intraoperativ anhand von 5-ALA Fluoreszenz darstellbaren Tumolvolumen bei malignen Gliomen übereinstimmt. Die PET konnte mit einer hohen Sensivität und Spezifität die 5-ALA-induzierte Fluoreszenz in malignen Gliomen voraussagen und stellt eine alternative Methode für die Resektionsplanung von Gliomen dar.

Bei Gliompatienten hängen therapierelevante Entscheidungen und Prognose vom Tumorgrad ab. Wegen möglicher Heterogenität kann eine fehlgeleitete Biopsie zu einer fehlerhaften Tumorgrad-Bestimmung führen. In einer weiteren prospektiven Studie wurde bei 15 Patienten mit Gliomen ohne Gd-Anreicherung in MRT die Anwendung von ^{18}F -FET PET und ^{18}F -FDG PET für die Selektion der Biopsiestelle verglichen. ^{18}F -FET PET lieferte mehr Information als ^{18}F -FDG PET und ist die Methode der Wahl zur Bestimmung der Biopsiestelle. Somit wird durch unsere Studien die Bedeutung der PET als bildgebendes Verfahren für die Planung der Neurochirurgie und Strahlentherapie bei Hirntumoren hervorgehoben.

2. Zusammenfassung

2.1. Einleitung

Mit etwa sechs Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner jährlich gehören primäre Hirntumore insgesamt zu den seltenen Neubildungen. Die Häufigkeit der Hirntumoren nimmt mit dem Lebensalter zu. Gliome und Meningeome sind die häufigsten intrakranielle Neubildungen. Gliomen sind in der Regel diffus innerhalb des Hirngewebes manifestierende Neoplasien aus Zellen mit histologischen Ähnlichkeiten zu den Gliazellen und möglicherweise von Glia-Vorläuferzellen des Zentralnervensystems ihren Ausgang nehmen. Meningeome gehen von den Arachnoidea-Deckzellen aus, sind vorwiegend gutartig und können langsam verdrängend und gelegentlich erodierend in den Schädelknochen einwachsen. Bei Hirntumoren wird immer die totale chirurgische Resektion angestrebt. Dies ist allerdings je nach Lokalisation und Beteiligung eloquenter Hirnareale nicht immer möglich. Die Strahlentherapie (auch in Kombination mit Tumorresektion) bietet hierbei eine etablierte Option. Dabei gilt eine präzise Abgrenzung des Tumors von der Umgebung und tumorbedingten Veränderungen (Ödem, Hämorrhagie) als Voraussetzung für eine erfolgreiche chirurgische Resektion bzw. eine Strahlentherapie. Da der Tumorgrad Tumors für die Wahl der therapeutischen Strategie entscheidend ist, sollte ein Tumorbezirk mit möglicher Anaplasie präoperativ detektiert werden, um aus diesem zielgerichtet eine Probe zu gewinnen. Diese Präzision in der Tumorabgrenzung und in der Detektion anaplastischer Bezirke stellt hohe Anforderungen an die Bildgebung. Eine weitere Herausforderung für die Bildgebung ist zudem eine frühzeitige und treffsichere Erkennung von Rezidiven. Hierbei ist eine bildgebende Methode gefordert, mit der sich vitales Tumorgewebe (von posttherapeutischen Veränderungen (Strahlennekrose, Narbe, Ödem) differenzieren lässt.

2.1.1. Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT)

Die CT und MRT sind die wichtigsten Verfahren für die Routinediagnostik, Therapieplanung und Nachsorge von Hirntumoren. Beide Verfahren ermöglichen eine Erkennung, Lokalisierung und Größenbestimmung von Hirntumoren. Diese stellen sich in der CT hypodens, in der T1-gewichteten MRT hypointens und in T2-gewichteter MRT hyperintens dar. Viele maligne Tumoren sind von einem Begleitödem umgeben und verursachen eine Schädigung der Bluthirnschranke, die mittels jodhaltigen Kontrastmitteln in der CT und mit Gadolinium(Gd)-DTPA in der MRT nachgewiesen werden kann. Benigne Tumore, zu denen in erster Linie niedrigmaligne Gliome zählen, weisen keine Kontrastmittelanreicherung auf.

Die CT ist vielerorts verfügbar und kann als einzige Methode intratumorale Verkalkungen nachweisen. Zu den Vorteilen der MRT gegenüber der CT gehören u.a. eine höhere Kontrastauflösung und eine genauere Tumorabgrenzbarkeit mit detaillierter Charakterisierung von Tumor und umliegenden Veränderungen.

2.1.2. Einschränkungen der CT und MRT

Aufgrund von Ähnlichkeiten in der Morphologie und beim Kontrastmittelverhalten ist eine Unterscheidung postoperativer oder postaktinischer Veränderungen von Rest- oder Rezidivtumoranteilen nicht immer möglich. Ein weiterer Nutzungsbegrenzung ist die mangelhafte Differenzierbarkeit des vitalen Tumors von perifokalem Ödem [1, 2].

2.1.3. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die PET wird immer häufiger nicht nur für die prä- und posttherapeutische Diagnostik, aber auch für die Therapieplanung bei Hirntumoren angewandt. Hierbei erfolgt eine bildliche Darstellung der Stoffwechselaktivität von Hirntumoren. Bei der PET kommen radioaktiv markierte Biomoleküle (Tracer) zum Einsatz. Beim Zerfall von Positronenstrahler (β^+ - Strahlung) werden nicht nur ein, sondern zwei hochenergetische Photonen ausgesandt, die sich exakt im Winkel von 180 Grad voneinander entfernen und das genau gleichzeitig (Vernichtungsstrahlung). Diese Ereignisse werden von einer PET-Kamera mit Hilfe eines Scannerringes, in dem der Patient liegt, registriert. Koinzidenzen zwischen je zwei gegenüberliegenden Detektoren werden aufzuzeichnen. Aus der zeitlichen und räumlichen Verteilung dieser registrierten Zerfallsereignisse wird auf die räumliche Verteilung des Radiopharmakons im Körper geschlossen und eine Serie von Bildern errechnet.

2.1.3.1. PET mit radioaktiv markierten Somatostatinanaloga

Meningeome zeigen eine hohe Expression von Somatostatin-Rezeptoren Typ 2 (SSRT 2) [3, 4]. PET mit dem Somatostatinanalogon wie DOTATOC bietet ein zusätzliches und wertvolles Verfahren für die Bildgebung von Meningeomen. Früheren Arbeiten zufolge ist die Anwendung von ^{68}Ga -DOTATOC PET in Kombination mit CT bzw. MRT hilfreich für die Abgrenzung der Meningeomen von anderen Hirntumoren, für die Rezidivdiagnostik sowie für die Detektion von Knocheninfiltration bei Schädelbasismeningeomen [5, 6]. Weitere Somatostatinanaloga mit ähnlichem Bindungsverhalten sind DOTATATE und DOTANOC.

2.1.3.2. PET mit radioaktiv markierten Aminosäuren

Radioaktiv markierte Aminosäuren verfügen über die Fähigkeit, in nahezu allen hoch- und niedrigmalignen Hirntumoren zu akkumulieren. Diese eignen sich zur Erfassung des Stoffwechsels von Hirntumoren und erlauben eine Früherkennung von Rezidiven. Aufgrund des niedrigen Aminosäurenverbrauchs im gesunden Hirngewebe ist eine treffsichere Erfassung von Tumorgrenzen möglich. Ein solcher Marker des Proteinstoffwechsels ist ^{11}C -Methionin (^{11}C -MET). PET mit ^{11}C -MET erlaubt eine Differenzierung von posttherapeutischen Veränderungen von Tumorrezidiven, u.a. bei niedrig malignen Gliomen [7] und Hirnmetastasen [8]. Jedoch wird die Anwendung von ^{11}C -MET in der klinischen Routine durch die kurze Halbwertszeit (HWZ) des ^{11}C (HWZ = 20 min) erschwert. Eine Alternative zum ^{11}C -MET bietet das ^{18}F -Fluoro-Ethyl-Tyrosin (^{18}F -FET) mit seinen günstigeren physikalischen Eigenschaften des Isotops ^{18}F (HWZ = 110 min) und einfacheren Syntheseverfahren. Durch eine geringere Anreicherung in Makrophagen und Lymphozyten erscheint ^{18}F -FET ein spezifischerer Tracer als ^{11}C -MET für den Gliomstoffwechsel zu sein [9].

2.1.3.3. PET mit ^{18}F -Fluoro-2-Deoxyglucose (^{18}F -FDG)

^{18}F -FDG ist ein Tracer des Glukosestoffwechsels, dessen Anreicherung in Hirntumoren mit dem Malignitätsgrad korreliert [10-15]. Weiterhin ermöglicht ^{18}F -FDG PET die Differenzierung eines Glioblastomrezidivs von der Nekrose nach Radio- bzw. Chemotherapie [16-19]. Zudem kann ^{18}F -FDG PET hochmaligne Tumoranteile identifizieren und ist daher für die Planung einer gezielten stereotaktischen Biopsie hilfreich [20]. Es stellte sich allerdings heraus, dass wegen des hohen Glucosestoffwechsels in der Hirnrinde eine Differenzierung zwischen Tumor und normalem Hirngewebe häufig nur eingeschränkt möglich ist. Dies trifft insbesondere für niedrigmaligne Gliome zu, die meistens einen niedrigeren Glucosemetabolismus als das umgebende Hirnparenchym aufweisen. .

2.1.4. Bildfusion

Eine Koregistrierung der PET- und CT-Daten sowie eine retrospektive Fusion mit MRT-Daten erlaubt eine genaue und verlässliche topographische Zuordnung von PET-Befunden zu anatomischen Landmarken [21].

2.2. Eigene Arbeiten

2.2.1. PET-gesteuerte Strahlentherapie von Meningeomen: ⁶⁸Ga-DOTATOC PET im Vergleich zur CT/MRT für die Planung der stereotaktischen Strahlentherapie

2.2.1.1. Problematik / Zielstellung

Meningeome sind intrakranielle bzw. intraspinale Tumoren der Hirnhäute und bilden 13-26% aller primären intrakraniellen Neubildungen. Die Therapie der Wahl bei Meningeomen ist die komplette mikrochirurgische Resektion. Diese ist jedoch nicht immer möglich (z.B. bei schwer zu erreichenden Tumoren, Ummauerung von Gefäßen und Nerven sowie bei Knocheninfiltrationen durch Schädelbasismeningeome). Auch nach anscheinend totaler Resektion weisen Meningeome eine hohe Rezidivrate auf. Die Strahlentherapie bietet in diesem Kontext ein zusätzliches Therapieverfahren. Die stereotaktische Strahlentherapie erlaubt, unter Verwendung von externen Koordinatensystemen, eine hochpräzise Bestrahlung im Zielgebiet mit der Schonung von umliegenden Geweben. Der Erfolg der stereotaktischen Strahlentherapie hängt hierbei von einer genauen Definition des Zielvolumens ab.

Kranielle CT und MRT sind für die Planung der stereotaktischen Strahlentherapie unerlässlich. Indem die CT eine Knocheninfiltration visualisiert und die MRT KM-Aufnehmende Meningeomanteile detektiert, ergänzen sich beide Verfahren [22-24]. Die Aussagekraft von CT und MRT in der Nachsorge von Meningeomen ist limitiert durch die unzureichende Abgrenzbarkeit des Rezidivtumors von posttherapeutischen Veränderungen und Schwierigkeiten in der Detektion einer ossären Infiltration. Da Meningeome eine hohe Expression von SSRT 2 zeigen, wurde das ⁶⁸Ga-DOTATOC PET als ein zusätzliches Verfahren für die Strahlentherapieplanung von Meningeomen vorgeschlagen [6]. In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde der Einfluss der PET im Vergleich zur CT und MRT auf die Definition des GTV evaluiert.

2.2.1.2. Material und Methoden

Im Rahmen der Vorbereitung auf die stereotaktische Strahlentherapie wurden 42 konsekutive Patienten mit Meningeomen (26 F, 16 M, Durchschnittsalter 55 Jahre) mit MRT und ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT untersucht. Bei 33/42 Patienten wurde zuvor schon mindestens eine Therapie durchgeführt (chirurgische Resektion: n=24, nur Strahlentherapie: n=1, Resektion und Strahlentherapie: n=8). Bei allen Patienten basierte die Diagnose eines Meningeoms (Meningeomrezidivs) auf dem MRT-Befund. PET/CT wurde 60 min nach i.v. Applikation

von 60-120 MBq ^{68}Ga -DOTATOC akquiriert. PET-Daten wurden iterativ (OSEM Algorithmus) rekonstruiert. PET/CT- und MRT-Daten wurden an einer BrainLAB Workstation fusioniert. Hierbei erfolgte die Fusion automatisch. Zunächst wurde anhand der CT- und MRT-Daten das $\text{GTV}_{\text{CT/MRT}}$ definiert. Dann erfolgte eine PET-basierte Zielvolumendefinition (GTV_{PET}). Beide Volumina wurden im Anschluss miteinander verglichen.

2.2.1.3. Ergebnisse

Eine GTV-Definition mit CT/MRT und PET war möglich bei 39/42 Patienten. Bei zwei Patienten mit Gd-anreichernden Läsionen in der MRT war die ^{68}Ga -DOTATOC PET negativ. Bei einer Patientin mit ausgedehntem multifokalen Meningeom konnte eine präzise Zielvolumendefinition nicht vorgenommen werden. Diese drei Patienten wurden von den weiteren Analysen ausgeschlossen. Das mittlere $\text{GTV}_{\text{CT/MRT}}$ betrug $22(\pm 19)\text{cm}^3$, das mittlere GTV_{PET} - $23(\pm 20)\text{cm}^3$. Bei 8 Patienten mit Meningeomen an der Schädelbasis zeigte PET eine ossäre Infiltration, dessen Ausmaß nicht aus dem CT ersichtlich war. Dieses zusätzliche GTV betrug $9(\pm 20)\text{cm}^3$. Andererseits wurden bei vielen vorbehandelten Patienten Regionen in CT/MRT als tumorös eingestuft, welche keine SR-Expression zeigten ($7(\pm 11)\text{cm}^3$). Das gemeinsame GTV unter Einbeziehung von CT, MRT und PET betrug $15(\pm 14)\text{cm}^3$. Die bidirektionale Differenz zwischen $\text{GTV}_{\text{CT/MRT}}$ und GTV_{PET} lag bei $16(\pm 15)\text{cm}^3$ und entsprach einer Prozentänderung der GTV von 93%.

In einer Untergruppe von 7 Patienten mit multifokalen Meningeomen zeigte die ^{68}Ga -DOTATOC PET insgesamt 19 Läsionen, 9 davon waren in der CT/MRT nicht erkennbar.

2.2.1.4. Diskussion

^{68}Ga -DOTATOC PET erlaubt durch die Darstellung des SR-positiven Tumolvolumens eine bessere Abgrenzung des vitalen Tumorgewebes von posttherapeutischen Veränderungen. Die Akquisition in einem kombinierten PET/CT-Scanner ermöglicht eine topographische Zuordnung der PET-Befunde zu anatomischen Strukturen und erschien besonders wertvoll für die Detektion von ossären Infiltrationen. Weiterhin ist die ^{68}Ga -DOTATOC PET hilfreich bei der Detektion von multifokalen Meningeomen wertvollen Ergebnissen. Somit bietet ^{68}Ga -DOTATOC PET – im Vergleich zu den CT und MRT – im Rahmen der Strahlentherapieplanung zusätzliche Informationen über die Tumorausbreitung.

2.2.2. PET-gesteuerte Resektion von malignen Gliomen

2.2.2.1. Problematik / Zielstellung

Aufgrund der hohen Proliferationsrate gehören maligne Gliome zu den Hirntumoren mit der schlechtesten Prognose. Für die Diagnostik von Gliomen ist die Gadolinium-DTPA (Gd) - gestützte MRT immer noch die Methode der Wahl. Die bevorzugte Therapie stellt die totale chirurgische Resektion des Tumors dar, gefolgt von einer adjuvanten Radio- und Chemotherapie. Mithilfe der MRT ist eine präzise Abgrenzung des Tumors vom peritumoralen Ödem bzw. von therapieinduzierten Veränderungen nicht immer möglich. ^{18}F -FET PET hilft, ein Gliomrezidiv von therapieinduzierten Veränderungen abzugrenzen [25]. Heutzutage findet die Technik der fluoreszenzgesteuerten Tumorresektion Anwendung. Hierbei erhalten die Gliompatienten vor der Operation oral 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) verabreicht. 5-ALA wird in der Zelle zu Protoporpherin-9 (PP-9) metabolisiert, das sich in Gliomzellen anreichert. Wird das PP-9 mit einer blau-violetten Lichtquelle (Wellenlänge 375-440) beleuchtet, erscheint ein rotes Lichtspektrum. Intraoperativ wird zwischen UV- und weißem Licht gewechselt. Somit kann der Tumor von dem umliegenden Gewebe visuell abgegrenzt werden. Aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse ergeben, dass die Anwendung von 5-ALA zur Verlängerung der Überlebenszeit führte [26, 27]. Weiterhin korreliert eine 5-ALA - induzierte Fluoreszenz mit einem Vorhandensein von Tumorgewebe mit einer Sensitivität von 0,76-0,98 und Spezifität von 0,85-1,00 [28, 29].

Unsere Arbeit untersuchte, ob das Tumolvolumen, welches präoperativ mithilfe der ^{18}F -FET PET definiert werden kann, mit dem intraoperativ anhand von 5-ALA Fluoreszenz darstellbaren Tumolvolumen bei malignen Gliomen übereinstimmt.

2.2.2.2. Material und Methoden

13 Patienten (6M, 7F, Durchschnittsalter 52 Jahre) mit Verdacht auf maligne Gliome wurden fluoreszenzgesteuert operiert. Innerhalb von zwei Wochen vor der Operation bekamen die Patienten eine Gd-gestützte MRT und ^{18}F -FET PET/CT Untersuchung und wurden 48 Stunden nach der Tumorresektion erneut mit MRT untersucht. Datensätze der FET-PET und der prä- und postoperativen MRT wurden fusioniert. „Regions of Interest“ (ROI) wurden im resezierten und verbliebenen Hirngewebe ausgewählt und dessen „Standardized Uptake Values“ (SUV) für FET ermittelt. Die Quotienten dieser SUVs zur mittleren SUV des kontralateralen gesunden Gehirns (SUV_R) wurden berechnet.

2.2.2.3. Ergebnisse

Bei 11 von 13 Patienten fanden sich Tumoren mit Gd-Anreicherung in der präoperativen MRT, welche komplett reseziert wurden. Intraoperativ wurde eine 5-ALA Fluoreszenz bei allen Patienten festgestellt. Im Vergleich zu den Arealen ohne Fluoreszenz zeigten Areale mit Fluoreszenz einen signifikant höheren FET-Uptake (mittlere SUV_R ; 2,321 vs. 1,142, $p < 0,0001$). Somit konnte eine Korrelation zwischen FET-Anreicherung und 5-ALA induzierter Fluoreszenz in malignen Gliomen dargestellt werden. Ein $SUV_R > 1,374$ sagte eine Fluoreszenz mit einer Sensivität von 0,87 und Spezifität von 0,94 voraus.

2.2.2.4. Diskussion

^{18}F -FET PET konnte mit einer hohen Sensivität und Spezifität die 5-ALA-induzierte Fluoreszenz in malignen Gliomen voraussagen. Somit stellt die ^{18}F -FET PET eine alternative Methode für die Resektionsplanung von Gliomen dar. Bei einem positiven ^{18}F -FET-PET Befund kann auf die 5-ALA Markierung verzichtet werden.

2.2.3. PET-gesteuerte Biopsieplanung bei Gliompatienten ohne Gd-Anreicherung; Vergleich von ^{18}F -FET und ^{18}F -FDG PET

2.2.3.1. Problematik / Zielstellung

Bei Patienten mit Gliomen hängen die therapielevanten Entscheidungen und dementsprechend die Prognose vom Tumorgrad ab. Da in den meisten Fällen entweder eine stereotaktische Biopsie oder eine Tumorresektion infrage kommt, sollte ein Tumorbezirk mit möglicher Anaplasie präoperativ detektiert werden, um aus diesem zielgerichtet eine Probe zu gewinnen. Wegen möglicher Heterogenität von Gliomen, welche häufig hoch- und niedrigmaligne Areale im selben Tumor aufweisen, kann eine fehlgeleitete Biopsie zu einer fehlerhaften Tumorgrad-Bestimmung führen. Dieser Fehler kann wiederum schwerwiegende Konsequenzen nach sich ziehen. Die Gd-gestützte MRT wird in der klinischen Routine zur Biopsiesteuerung verwendet. Bei der MRT müssen einige Einschränkungen bei der Wahl des Biopsieareals, besonders bei Raumforderungen ohne Gd-Akkumulation, hingenommen werden. Dies gilt insbesondere, wenn man bedenkt, dass 40 bis 45% dieser Tumoren anaplastische Anteile besitzen [30-33].

PET mit ^{18}F -FDG wurde als eine Alternative zur MRT für die Zieldefinition vor geplanter Biopsie vorgeschlagen [10, 11, 34, 35]. Der physiologische Glucosemetabolismus im zerebralen Kortex verhindert eine Detektion von iso- oder hypometabolen Tumoren [36, 37]. Folglich sind niedrigmaligne Gliome [36], aber auch ein Drittel der malignen Gliomen ohne

vermehrte Glucoseutilisation [38] der FDG-gestützten Biopsie nicht zugänglich. PET mit dem Tracer des Aminosäuretransports ^{18}F -FET bietet hierbei eine sinnvolle Alternative [39]. In der vorliegenden prospektiven Studie wurde die Anwendung von PET mit ^{18}F -FET und ^{18}F -FDG für die Biopsieplanung von Gliomen ohne Gd-Akkumulation in MRT verglichen.

2.2.3.2. Material und Methoden

15 konsekutive Patienten (9F, 6M, Durchschnittsalter 44 Jahre) mit neu diagnostizierten Gliomen (n=11) oder Verdacht auf Rezidiv eines bekannten Tumors (n=4) ohne Gd-Akkumulation in MRT wurden mit ^{18}F -FET und ^{18}F -FDG PET untersucht. Beide Untersuchungen fanden an verschiedenen Tagen in Abständen bis zu vier Wochen statt, unter für alle Patienten standardisierten Bedingungen. MRT-Daten der einzelnen Patienten wurden mit FDG- und FET-PET-Daten fusioniert (Siemens Leonardo Workstation; 3D volume viewer). Nach einer visuellen Analyse wurden Stellen mit abnormal erhöhten Nuklidanreicherungen (jeweils für FDG- und FET-PET) als Biopsiestellen ausgewählt. FET-PET wurde genutzt für Fälle ohne gesteigerte FDG-Anreicherung oder für Fälle, bei denen die intratumorale FDG-Anreicherung sich von der physiologischen Speicherung im Gehirn nicht unterscheiden ließ. Stereotaktische Biopsien wurden bei 5 Patienten und neuronavigierte Biopsien bei 10 Patienten durchgeführt. Das entnommene Material wurde histologisch untersucht.

2.2.3.3. Ergebnisse

Die histologische Untersuchung bestätigte ein hochmalignes Gliom (HGG) WHO III in 6/15 und niedrigmalignes Gliom (LGG) WHO II bei 9/15 Patienten. FET-PET zeigte mehrspeichernde Läsionen in 8/9 LGG und in 5/6 HGG. FDG-PET zeigte einen Hypermetabolismus in 2/9 und in 4/6 HGG. Somit war eine FET-PET-gesteuerte Biopsie bei 86% und FDG-PET-gesteuerte Biopsie bei 40% der Patienten möglich. Bei 6/15 Patienten fand sich ein erhöhter Uptake beider Tracer. Bei vier von diesen sechs Patienten stimmte die Stelle der maximalen FET- und FDG-Speicherung überein. Bei 2 (1 LGG, 1HGG) Patienten gab es weder FET- noch FDG-Speicherung. Alle Läsionen mit FDG-Speicherungen zeigten eine FET-Speicherung.

2.2.3.4. Diskussion

^{18}F -FET PET lieferte mehr Information als ^{18}F -FDG PET bei Gliomen ohne Gd-Akkumulation und ist für die Auswahl der Biopsiestelle bei diesen Tumoren überlegen.

2.3. Literaturverzeichnis

1. Bergstrom, M., et al., *Discrepancies in brain tumor extent as shown by computed tomography and positron emission tomography using [68Ga]EDTA, [11C]glucose, and [11C]methionine*. J Comput Assist Tomogr, 1983. **7**(6): p. 1062-6.
2. Tovi, M., et al., *Delineation of gliomas with magnetic resonance imaging using Gd-DTPA in comparison with computed tomography and positron emission tomography*. Acta Radiol, 1990. **31**(5): p. 417-29.
3. Dutour, A., et al., *Expression of somatostatin receptor subtypes in human brain tumors*. Int J Cancer, 1998. **76**(5): p. 620-7.
4. Schulz, S., et al., *Immunohistochemical determination of five somatostatin receptors in meningioma reveals frequent overexpression of somatostatin receptor subtype sst2A*. Clin Cancer Res, 2000. **6**(5): p. 1865-74.
5. Henze, M., et al., *PET imaging of somatostatin receptors using [68GA]DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide: first results in patients with meningiomas*. J Nucl Med, 2001. **42**(7): p. 1053-6.
6. Milker-Zabel, S., et al., *Improved target volume definition for fractionated stereotactic radiotherapy in patients with intracranial meningiomas by correlation of CT, MRI, and [68Ga]-DOTATOC-PET*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **65**(1): p. 222-7.
7. Herholz, K., et al., *11C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas*. Neurology, 1998. **50**(5): p. 1316-22.
8. Tsuyuguchi, N., et al., *Methionine positron emission tomography of recurrent metastatic brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery: is a differential diagnosis possible?* J Neurosurg, 2003. **98**(5): p. 1056-64.
9. Stober, B., et al., *Differentiation of tumour and inflammation: characterisation of [methyl-3H]methionine (MET) and O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) uptake in human tumour and inflammatory cells*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2006. **33**(8): p. 932-9.
10. Francavilla, T.L., et al., *Positron emission tomography in the detection of malignant degeneration of low-grade gliomas*. Neurosurgery, 1989. **24**(1): p. 1-5.

11. Herholz, K., et al., *Correlation of glucose consumption and tumor cell density in astrocytomas. A stereotactic PET study.* J Neurosurg, 1993. **79**(6): p. 853-8.
12. De Witte, O., et al., *FDG-PET as a prognostic factor in high-grade astrocytoma.* J Neurooncol, 2000. **49**(2): p. 157-63.
13. Di Chiro, G., et al., *Glucose utilization of cerebral gliomas measured by [18F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography.* Neurology, 1982. **32**(12): p. 1323-9.
14. Padma, M.V., et al., *Prediction of pathology and survival by FDG PET in gliomas.* J Neurooncol, 2003. **64**(3): p. 227-37.
15. Patronas, N.J., et al., *Prediction of survival in glioma patients by means of positron emission tomography.* J Neurosurg, 1985. **62**(6): p. 816-22.
16. Barker, F.G., 2nd, et al., *18-Fluorodeoxyglucose uptake and survival of patients with suspected recurrent malignant glioma.* Cancer, 1997. **79**(1): p. 115-26.
17. Di Chiro, G., et al., *Cerebral necrosis after radiotherapy and/or intraarterial chemotherapy for brain tumors: PET and neuropathologic studies.* AJR Am J Roentgenol, 1988. **150**(1): p. 189-97.
18. Glantz, M.J., et al., *Identification of early recurrence of primary central nervous system tumors by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography.* Ann Neurol, 1991. **29**(4): p. 347-55.
19. Kim, E.E., et al., *Differentiation of residual or recurrent tumors from post-treatment changes with F-18 FDG PET.* Radiographics, 1992. **12**(2): p. 269-79.
20. Levivier, M., et al., *Diagnostic yield of stereotactic brain biopsy guided by positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose.* J Neurosurg, 1995. **82**(3): p. 445-52.
21. Grosu, A.L., et al., *Validation of a method for automatic image fusion (BrainLAB System) of CT data and 11C-methionine-PET data for stereotactic radiotherapy using a LINAC: first clinical experience.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **56**(5): p. 1450-63.
22. Khoo, V.S., et al., *A Comparison of clinical target volumes determined by CT and MRI for the radiotherapy planning of base of skull meningiomas.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. **46**(5): p. 1309-17.

23. Tomura, N., et al., *Comparison of MR imaging and CT in discriminating tumor infiltration of bone and bone marrow in the skull base*. *Comput Med Imaging Graph*, 1998. **22**(1): p. 41-51.
24. Paling, M.R., et al., *Tumor invasion of the anterior skull base: a comparison of MR and CT studies*. *J Comput Assist Tomogr*, 1987. **11**(5): p. 824-30.
25. Popperl, G., et al., *Value of O-(2-[18F]fluoroethyl)- L-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004. **31**(11): p. 1464-70.
26. Pichlmeier, U., et al., *Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients*. *Neuro Oncol*, 2008. **10**(6): p. 1025-34.
27. Stummer, W., et al., *Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias*. *Neurosurgery*, 2008. **62**(3): p. 564-76; discussion 564-76.
28. Stummer, W., et al., *Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence*. *Neurosurgery*, 1998. **42**(3): p. 518-25; discussion 525-6.
29. Hefti, M., et al., *5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX fluorescence in high-grade glioma surgery: a one-year experience at a single institution*. *Swiss Med Wkly*, 2008. **138**(11-12): p. 180-5.
30. Barker, F.G., 2nd, et al., *Age and the risk of anaplasia in magnetic resonance-nonenhancing supratentorial cerebral tumors*. *Cancer*, 1997. **80**(5): p. 936-41.
31. Ginsberg, L.E., et al., *The significance of lack of MR contrast enhancement of supratentorial brain tumors in adults: histopathological evaluation of a series*. *Surg Neurol*, 1998. **49**(4): p. 436-40.
32. Kondziolka, D., L.D. Lunsford, and A.J. Martinez, *Unreliability of contemporary neurodiagnostic imaging in evaluating suspected adult supratentorial (low-grade) astrocytoma*. *J Neurosurg*, 1993. **79**(4): p. 533-6.
33. Scott, J.N., et al., *How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study*. *Neurology*, 2002. **59**(6): p. 947-9.

34. Goldman, S., et al., *Regional glucose metabolism and histopathology of gliomas. A study based on positron emission tomography-guided stereotactic biopsy*. *Cancer*, 1996. **78**(5): p. 1098-106.
35. Wong, T.Z., G.J. van der Westhuizen, and R.E. Coleman, *Positron emission tomography imaging of brain tumors*. *Neuroimaging Clin N Am*, 2002. **12**(4): p. 615-26.
36. Chung, J.K., et al., *Usefulness of 11C-methionine PET in the evaluation of brain lesions that are hypo- or isometabolic on 18F-FDG PET*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002. **29**(2): p. 176-82.
37. Delbeke, D., et al., *Optimal cutoff levels of F-18 fluorodeoxyglucose uptake in the differentiation of low-grade from high-grade brain tumors with PET*. *Radiology*, 1995. **195**(1): p. 47-52.
38. Stockhammer, F., et al., *Association between fluorine-18-labeled fluorodeoxyglucose uptake and 1p and 19q loss of heterozygosity in World Health Organization Grade II gliomas*. *J Neurosurg*, 2007. **106**(4): p. 633-7.
39. Pauleit, D., et al., *Comparison of (18)F-FET and (18)F-FDG PET in brain tumors*. *Nucl Med Biol*, 2009. **36**(7): p. 779-87.

3. Anteilserklärung

Fonyuy Nyuyki hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1: Nyuyki F., Plotkin M., Graf R., Michel R., Steffen I., Denecke T., Geworski L., Fahdt D., Brenner W. Wurm R.:

Potential impact of (68)Ga-DOTATOC PET/CT on stereotactic radiotherapy planning of meningiomas.

Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:310-318

Die konzeptionelle Planung dieser Studie sowie die Anfertigung des Manuskriptes wurden ausschließlich vom Promovenden durchgeführt. Die Untersuchungen der Probanden und die Auswertung der Daten wurden arbeitsteilig mit dem Letztautor angefertigt.

An dieser Arbeit hat Herr Nyuyki einen Eigenanteil von 70%

Publikation 2: Stockhammer F., Misch M., Horn P., Koch A., Fonyuy N. & Plotkin M.:

Association of F18-fluoro-ethyl-tyrosin uptake and 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in gliomas.

Acta Neurochir (Wien) 2009;151:1377-1383

Der Anteil von Herrn Nyuyki innerhalb dieser Publikation bestand in der Durchführung der Untersuchungen. Beim Studiendesign und bei der Anfertigung des Manuskriptes war er substantiell beteiligt.

An dieser Arbeit hat er einen Eigenanteil von 30%

Publikation 3: Plotkin M., Blechschmidt C., Auf G., Nyuyki F., Geworski L., Denecke T., Brenner W. & Stockhammer F.:

Comparison of F-18 FET-PET with F-18 FDG-PET for biopsy planning of non-contrast-enhancing gliomas.

Eur Radiol 2010;20:2496-2502

Herr Nyuyki hat wesentlich zur Konzeption der Studie sowie Ermittlung, Analyse und Interpretation der Daten beigetragen. An die Fertigstellung des Manuskriptes hat er mitgewirkt.

An dieser Arbeit hat Herr Nyuyki einen Eigenanteil von 30%

PD Dr. med. M. Plotkin

Fonyuy Nyuyki

4. Verwendete Publikationen

1. Nyuyki F., Plotkin M., Graf R., Michel R., Steffen I., Denecke T., Geworski L., Fahdt D., Brenner W. & Wurm R.:
Potential impact of (68)Ga-DOTATOC PET/CT on stereotactic radiotherapy planning of meningiomas.
Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:310-318
2. Stockhammer F., Misch M., Horn P., Koch A., Fonyuy N. & Plotkin M.:
Association of F18-fluoro-ethyl-tyrosin uptake and 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in gliomas.
Acta Neurochir (Wien) 2009;151:1377-1383
3. Plotkin M., Blechschmidt C., Auf G., Nyuyki F., Geworski L., Denecke T., Brenner W. & Stockhammer F.:
Comparison of F-18 FET-PET with F-18 FDG-PET for biopsy planning of non-contrast-enhancing gliomas.
Eur Radiol 2010;20:2496-2502

5. Lebenslauf

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

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

6. Komplette Publikationsliste

Fonyuy Nyuyki

Tätigkeit: Arzt

E-Mail: nyuyki.fonyuy@charite.de

Publikationen vom Typ: Journalbeitrag

1. Nyuyki F., Plotkin M., Graf R., Michel R., Steffen I., Denecke T., Geworski L., Fahdt D., Brenner W. & Wurm R.:
Potential impact of (68)Ga-DOTATOC PET/CT on stereotactic radiotherapy planning of meningiomas.
Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:310-318
2. Stockhammer F., Misch M., Horn P., Koch A., Fonyuy N. & Plotkin M.:
Association of F18-fluoro-ethyl-tyrosin uptake and 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in gliomas.
Acta Neurochir (Wien) 2009;151:1377-1383
3. Plotkin M., Blechschmidt C., Auf G., Nyuyki F., Geworski L., Denecke T., Brenner W. & Stockhammer F.:
Comparison of F-18 FET-PET with F-18 FDG-PET for biopsy planning of non-contrast-enhancing gliomas.
Eur Radiol 2010;20:2496-2502

Publikationen vom Typ: Kongressbeitrag (Abstracts)

1. Fonyuy N.:

Einfluss der Ga-68-DOTATOC PET/CT auf die GTV-Bestimmung bei der Planung der stereotaktischen Strahlentherapie von Meningeomen
D.G. f. Nuklearmedizin: 46. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin A113, 2008

2. Fonyuy N.:

Wertigkeit der Ga-68-DOTATOC PET/CT für die Planung der stereotaktischen Strahlentherapie von Schädelbasismeningeomen
D.G. f. Nuklearmedizin: Kongressausgabe 47. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Leipzig 2009 A45, 2009

3. Nyuyki F.:

USE OF GA-68-DOTATOC PET/CT FOR PLANNING THE STEREOTACTIC RT IN SCULL BASE MENINGIOMAS
European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO): Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Vol 94, March 2010 S9-S10, 2010

Publikationen vom Typ: Kongressbeitrag (Vorträge)

1. Fonyuy N.:

Einfluss der Ga-68-DOTATOC PET/CT auf die GTV-Bestimmung bei der Planung der stereotaktischen Strahlentherapie von Meningeomen
D.G. f. Nuklearmedizin: 46. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin Leipzig am 25. April 2008

2. Fonyuy N.:

Wertigkeit der Ga-68-DOTATOC PET/CT für die Planung der stereotaktischen Strahlentherapie von Schädelbasismeningeomen

D.G. f. Nuklearmedizin: Kongressausgabe 47. Jahrestagung der Deutschen

Gesellschaft für Nuklearmedizin, Leipzig 2009 am 24. April 2009

3. Nyuyki F.:

USE OF GA-68-DOTATOC PET/CT FOR PLANNING THE STEREOTACTIC RT
IN SCULL BASE MENINGIOMAS

European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO): Journal of the

European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Brussels am 19. Mars

2010.

7. Erklärung

„Ich, Fonyuy Nyuyki, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „PET-gesteuerte Neurochirurgie und Strahlentherapie von Hirntumoren“ 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.“

Datum

Unterschrift

8. Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt meinem Betreuer PD Dr. med. M. Plotkin, für die wissenschaftliche und persönliche Förderung meiner Arbeit an der Charité. Des Weiteren möchte ich allen Kollegen für die tatkräftige und fortwährende Unterstützung danken.

Nicht zuletzt gilt mein herzlichster Dank meiner Frau Judith (*Dipl.-Inform.*) und Kindern Solii und Keelen, die mich oft motivierte. Natürlich danke ich an dieser Stelle auch meinen Eltern und meiner gesamten Familie. Schön dass man auch bei langen Reisen immer weiß wo man zu Hause sein darf.